(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108774237 A
(43)申请公布日 2018.11.09

(21)申请号 201810448360.6

(22)申请日 2010.12.01

(30)优先权数据
61/265563 2009.12.01 US
61/364116 2010.07.14 US

(62)分案原申请数据
201080062920.6 2010.12.01

(71)申请人 ABBVIE 公司
地址 美国伊利诺伊州

(72)发明人 N.维沙特 M.A.阿吉里亚迪
D.J.考德伍德 A.M.埃里克松
B.A.费亚蒙戈 K.E.弗兰克
M.弗里德曼 D.M.乔治
E.R.格德肯 N.S.约瑟夫索恩
B.C.李 M.J.莫里特科
K.D.斯图尔特 J.W.沃斯
G.A.华莱士 L.王 K.R.沃勒

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 周齐宏

(51)Int.Cl.
C07D 487/14(2006.01)

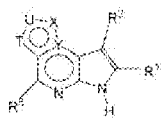
权利要求书2页 说明书546页

(54)发明名称

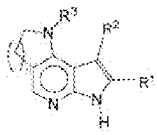
新的三环化合物

(57)摘要

本发明涉及一种新的三环化合物。本发明提供式(I)和式(II)的化合物，其药用可接受的盐、前药、生物活性代谢物、立体异构体和异构体，



式(I)

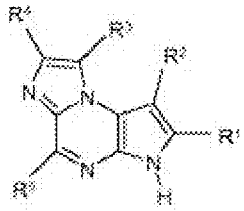


式(II)

其中变量在这里被定义。本发明的化合物可用于治疗免疫和肿瘤疾病。

CN 108774237 A

1.式Ic的化合物，或其药用可接受的盐，



式(Ic)，

其中：

R^1、R^2、R^4和R^5各自是氢；

R^3是A-D-E-G，其中A是键；

D是任选被取代的(C_2-C_{10})亚杂环基或任选被取代的(C_3-C_{10})环亚烷基；

E是键、$-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$、$-R^eC(O)-R^e-$、$-R^eN(R^a)R^e-$、$-R^eN(R^a)S(O)_2R^e-$、或$-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$；和

G是$-CF_3$或$-C(O)N(R^a)(R^b)$；

R^e每一次出现时独立地是键或任选被取代的(C_1-C_{10})亚烷基；和

R^a和R^b各自是氢或任选被取代的(C_1-C_{10})烷基；

其中E连接到D中的碳或氮原子上；并且，当G包含$-N(R^a)(R^b)$时，氮、R^a和R^b可以形成环，使得$-N(R^a)(R^b)$是任选被取代的(C_2-C_{10})杂环基，其通过氮连接；

其中"任选被取代"是指未被取代或被一个或多个取代基取代的，所述取代基选自：(C_1-C_8)烷基、(C_3-C_{10})环烷基、卤素、F、Cl、Br、I、卤化的(C_1-C_8)烷基、$-CF_3$，$-O-(C_1-C_8)$烷基、$-OH$、$-NH(C_1-C_8)$烷基、$-N((C_1-C_8)烷基)_2$、$-NH_2$、$-CN$、和$-C(O)OH$。

2.权利要求1的化合物，其中

R^b被$-CF_3$或一个或多个卤素取代；和

R^e是键或被一个或多个卤素取代的(C_1-C_{10})亚烷基；

其中所述(C_1-C_{10})亚烷基选自：亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基。

3.权利要求1的化合物，其中：

D是任选被取代的(C_2-C_{10})亚杂环基或(C_3-C_{10})环亚烷基；

E是$-C(O)-$、$-C(O)N(R^a)R^e-$、$-R^eN(R^a)S(O)_2R^e-$、或$-N(R^a)-$；和

G是$-CF_3$；

R^e每一次出现时独立地是键或任选被取代的(C_1-C_{10})亚烷基；和

R^a是氢。

4.权利要求1-3中任一项的化合物，其中：

D是任选被取代的(C_2-C_{10})亚杂环基，其中所述(C_2-C_{10})亚杂环基选自：亚氮杂环丁烷基、亚吗啉基、亚哌嗪基、亚哌啶基、亚吡咯烷基、亚硫代吗啉基、亚四氢吡喃基、和亚四氢呋喃基；或者

D是任选被取代的(C_3-C_{10})环亚烷基，其中所述(C_3-C_{10})环亚烷基选自环亚丙基，环亚丁基，环亚戊基，环亚戊烯基和环亚己基。

5.权利要求4的化合物，其中所述(C_2-C_{10})亚杂环基选自：亚哌啶基或亚吡咯烷基。

6.权利要求4的化合物，其中所述(C_3-C_{10})环亚烷基是环亚戊基。

7.权利要求5的化合物，其中所述(C_2-C_{10})亚杂环基是亚吡咯烷基。

8.权利要求7的化合物，其中D是乙基取代的亚吡咯烷基。

9.一种化合物，其是N-((3S,5R)-5-乙基-1-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)吡咯烷-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺或其药用可接受的盐。

10.一种化合物，其是N-((1R,3S,4R)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺或其药用可接受的盐。

11.一种化合物，其是N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺或其药用可接受的盐。

12.一种化合物，其是(3R,4S)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺或其药用可接受的盐。

13.一种化合物，其是(R)-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮或其药用可接受的盐。

14.一种化合物，其是(R)-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲酮或其药用可接受的盐。

15.一种化合物，其是(R)-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮或其药用可接受的盐。

16.一种化合物，其是((R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)((R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮或其药用可接受的盐。

17.一种化合物，其是(R)-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟环丁基)甲酮或其药用可接受的盐。

新的三环化合物

[0001] 本申请是2010年12月1日申请的发明名称为“新的三环化合物”、国家申请号为201410571754.2的发明专利申请的分案申请，所述申请号为201410571754.2的发明专利申请又是国家申请号为201080062920.6的发明专利申请的分案申请。本申请要求以下优先权：申请日为2009年12月1日的美国临时申请61/265,563，申请日为2010年7月14日的美国临时申请61/364,116，其内容被结合到本文中。

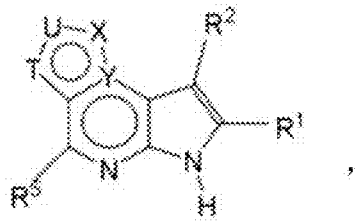
背景技术

[0002] 本发明提供了新一类的化合物，含有这样的化合物的药物组合物和使用这样的化合物用于治疗或预防下述疾病或障碍的方法，所述疾病或障碍是与异常的或反常的激酶活性有关的疾病或障碍，特别地涉及Jak1，Jak2，Jak3，Tyk2，KDR，Flt-3，CDK2，CDK4，TANK，Trk，FAK，Abl，Bcr-Abl，cMet，b-RAF，FGFR3，c-kit，PDGF-R，Syk，PKC激酶或Aurora激酶的异常激活的疾病或障碍。

[0003] 蛋白激酶代表了一大类的蛋白质，其在调节各式各样的细胞过程和维持细胞功能中起着重要作用。这些激酶的部分非限制性目录包括：非受体酪氨酸激酶，如Janus激酶类(Jak1，Jak2，Jak3和Tyk2)；融合激酶，如BCR-Abl，成簇黏附激酶(FAK)，Fes，lck和Syk；受体酪氨酸激酶，如血小板衍生生长因子受体激醇(PDGF-R)，干细胞因子的受体激酶，c-kit，肝细胞生长因子受体，c-Met，和成纤维细胞生长因子受体，FGFR3；和丝氨酸/苏氨酸激酶如b-RAF，促分裂原活化蛋白激酶(例如MKK6)和SAPK2β。异常的激酶活性已经在许多疾病状态中被观察到，包括良性和恶性的增殖障碍以及源于免疫和神经系统的不恰当激活的疾病。本发明的新化合物抑制了一种或多种蛋白激酶的活性并且因此被期待可用于治疗激酶-介导的疾病。

发明内容

[0004] 在第1个实施方案中，本发明提供了式(I)的化合物



，

式(I)

其药用可接受的盐，前药，生物活性代谢物，立体异构体和异构体，其中，

T是N，U是N，X是CR^3和Y是N；或

T是CR^6，U是N，X是CR^3和Y是N；或

T是N，U是CR^4，X是CR^3和Y是N；或

T是CR^6，U是CR^4，X是CR^3和Y是N；或

T是CR^6,U是N,X是NR^3和Y是C;或

T是O,U是N,X是CR^3和Y是C;或

T是NR^6,U是N,X是CR^3和Y是C;或

T是CR^6,U是CR^4,X是NR^3和Y是C;或

T是S,U是N,X是CR^3和Y是C;

T是N,U是CR^4,X是NR^3和Y是C;或

T是N,U是N,X是NR^3和Y是C;

R^1,R^2和R^5各自独立地是氢,氘,-N(R^a)(R^b),卤素,-OR^a,-SR^a,-S(O)R^a,-S(O)$_2R^a$,-NO_2,-C(O)OR^a,-CN,-C(O)N(R^a)(R^b),-N(R^a)C(O)(R^b),-C(O)R^a,-C(OH)R^aR^b,-N(R^a)S(O)$_2$-R^b,-S(O)$_2$N(R^a)(R^b),-CF_3,-OCF_3,任选被取代的(C_1-C_6)烷基,任选被取代的(C_2-C_6)烯基,任选被取代的(C_2-C_6)炔基,任选被取代的(C_3-C_{10})环烷基,任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基,任选被取代的(C_1-C_{10})杂环基,或任选被取代的(C_6-C_{10})芳基;

其中在含-N(R^a)(R^b)的基团中,氮、R^a和R^b可以形成环,使得-N(R^a)(R^b)是任选被取代的(C_2-C_{10})杂环基或任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基,其通过氮连接;

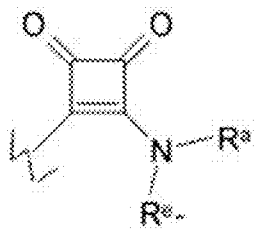
R^3是氢,任选被取代的桥接的(C_5-C_{12})环烷基,任选被取代的桥接的(C_2-C_{10})杂环基,任选被取代的(C_1-C_8)烷基,任选被取代的(C_3-C_{10})环烷基,任选被取代的(C_3-C_8)环烯基,任选被取代的(C_6-C_{10})芳基,任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基,任选被取代的(C_2-C_{10})杂环基;或

R^3是-A-D-E-G,其中,

A是键,-C(O)-,任选被取代的(C_1-C_6)亚烷基,任选被取代的(C_2-C_6)亚烯基,任选被取代的(C_2-C_6)亚炔基,任选被取代的(C_3-C_{12})环亚烷基,任选被取代的(C_2-C_6)亚杂环基,-C(O)N(R^a)-R^e-,-N(R^a)C(O)-R^e-,-O-R^e-,-N(R^a)-R^e-,-S-R^e-,-S(O)$_2$-R^e-,-S(O)R^e-,-C(O-R^a)(R^b)-R^e-,-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-,-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-;

D是任选被取代的(C_1-C_8)亚烷基,任选被取代的桥接的(C_5-C_{12})环亚烷基,任选被取代的(C_3-C_{10})环亚烷基,任选被取代的桥接的(C_5-C_{10})环亚烯基,任选被取代的(C_3-C_{10})环亚烯基,任选被取代的(C_6-C_{10})亚芳基,任选被取代的(C_1-C_{10})杂亚芳基,任选被取代的桥接的(C_2-C_{10})亚杂环基或任选被取代的(C_2-C_{10})亚杂环基;

E是键,-R^e-,-R^e-C(=NCN)-R^e-,-R^e-C(O)-R^e-,-R^e-C(O)C(O)-R^e-,-R^e-C(O)O-R^e-,-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-,-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-,-R^e-O-R^e-,-R^e-S(O)$_2$-R^e-,-R^e-S(O)-R^e-,-R^e-S-R^e-,-R^e-N(R^a)-R^e-,=N-R^e-,-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-,-R^eC(O)N(R^a)R^e-,-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-,-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-,-R^e-OC(O)-R^e,-R^e-OC(O)-O-R^e,-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-,-R^e-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-,-R^e-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-,或-R^e-N(R^a)S(O)$_2$N(R^a)-R^e-;或

E是  ;

其中在全部情况中,E连接到D中的碳或氮原子上;

G是氢,氘,-N(R^a)(R^b),卤素,-OR^a,-SR^a,-S(O)R^a,-S(O)$_2R^a$,-NO_2,-C(O)OR^a,-CN,-C(O)N(R^a)(R^b),-N(R^a)C(O)R^b,-N(R^a)C(O)OR^b,-OC(O)N(R^a),-N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$,-C(O-R^a)(R^b)$_2$,-C

(O)R^a,-CF_3,-OCF_3,-N(R^a)S(O)$_2R^b$,-S(O)$_2$N(R^a)(R^b),-S(O)$_2$N(R^a)C(O)R^b,任选被取代的-(C_1-C_6)烷基,任选被取代的-(C_2-C_6)烯基,任选被取代的-(C_2-C_6)炔基,任选被取代的-(C_3-C_{10})环烷基,任选被取代的-(C_1-C_{10})杂芳基,任选被取代的-(C_1-C_{10})杂环基,任选被取代的-(C_6-C_{10})芳基;

其中在含-N(R^a)(R^b)的基团中,氮、R^a和R^b可以形成环,使得-N(R^a)(R^b)是任选被取代的(C_2-C_{10})杂环基或任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基,其通过氮连接;

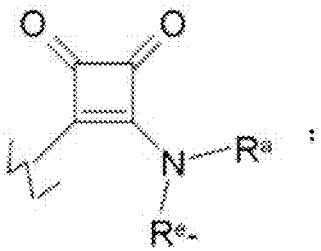
R^4和R^6各自独立地是氢,卤素,氘,CF_3,CHF_2,CH_2F,CH_2CF_3,C(O)OH,C(O)OCH_3,CN,任选被取代的桥接的(C_5-C_{12})环烷基,任选被取代的桥接的(C_2-C_{10})杂环基,任选被取代的(C_1-C_8)烷基,任选被取代的(C_3-C_{10})环烷基,任选被取代的(C_3-C_8)环烯基,任选被取代的(C_6-C_{10})芳基,任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基,任选被取代的(C_2-C_{10})杂环基或-J-L-M-Q;

其中,

J是键,-C(O)-,任选被取代的(C_1-C_6)亚烷基,任选被取代的(C_2-C_6)亚烯基,任选被取代的(C_2-C_6)亚炔基,任选被取代的(C_3-C_{12})环亚烷基,任选被取代的(C_2-C_6)亚杂环基,-C(O)N(R^a)-R^e-,-N(R^a)C(O)-R^e-,-O-R^e-,-N(R^a)-R^e-,-S-R^e-,-S(O)$_2$-R^e-,-S(O)R^e-,-C(O-R^a)(R^b)-R^e-,-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-,-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-;

L是键,任选被取代的(C_1-C_8)亚烷基,任选被取代的桥接的(C_5-C_{12})环亚烷基,任选被取代的(C_3-C_{10})环亚烷基,任选被取代的桥接的(C_5-C_{10})环亚烯基,任选被取代的(C_3-C_{10})环亚烯基,任选被取代的(C_6-C_{10})亚芳基,任选被取代的(C_1-C_{10})杂亚芳基,任选被取代的桥接的(C_2-C_{10})亚杂环基或任选被取代的(C_2-C_{10})亚杂环基;

M是键,-R^e-,-R^e-C(O)-R^e-,-R^e-C(O)C(O)-R^e-,-R^e-C(O)O-R^e-,-R^e-OC(O)-R^e,-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-,-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-,-R^e-O-R^e-,-R^e-S(O)$_2$-R^e-,-R^e-S(O)-R^e-,-R^e-S-R^e-,-R^e-N(R^a)-R^e-,-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-,-R^e-C(O)N(R^a)R^e-,-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-,-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-,-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-,-R^e-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-,或-R^e-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-;或M是



其中在全部情况中,M连接到L中的碳或氮原子上;

Q是氢,氘,-N(R^a)(R^b),卤素,-OR^a,-SR^a,-S(O)R^a,-S(O)$_2R^a$,-NO_2,-C(O)OR^a,-CN,-C(O)N(R^a)(R^b),-N(R^a)C(O)R^b,-N(R^a)C(O)OR^b,-N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$,-C(O-R^a)(R^b)$_2$,-C(O)R^a,-CF_3,-OCF_3,-N(R^a)S(O)$_2R^b$,-S(O)$_2$N(R^a)(R^b),-S(O)$_2$N(R^a)C(O)R^b,任选被取代的(C_1-C_6)烷基,任选被取代的(C_2-C_6)烯基,任选被取代的(C_2-C_6)炔基,任选被取代的(C_3-C_{10})环烷基,任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基,任选被取代的(C_1-C_{10})杂环基,任选被取代的(C_6-C_{10})芳基;

其中在含-N(R^a)(R^b)的基团中,氮、R^a和R^b可以形成环,使得-N(R^a)(R^b)是任选被取代的(C_2-C_{10})杂环基或任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基,其通过氮连接;

R^a和R^b各自独立地是氢,氘,CN,任选被取代的(C_1-C_{10})烷基,任选被取代的(C_2-C_{10})烯基,任选被取代的(C_2-C_{10})炔基,任选被取代的(C_1-C_{10})烷基-O-(C_1-C_{10})烷基,任选被取代的

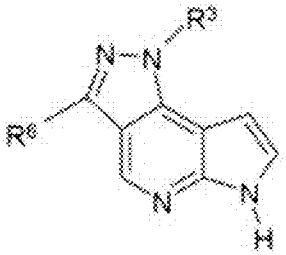
(C_3-C_{10})环烷基，任选被取代的(C_6-C_{10})芳基，任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基，任选被取代的(C_1-C_{10})杂环基，任选被取代的-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_{10})环烷基，任选被取代的-(C_1-C_6)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基，任选被取代的-(C_1-C_6)亚烷基-(C_1-C_{10})杂芳基，或任选被取代的-(C_1-C_6)亚烷基-(C_1-C_{10})杂环基；且

R^e每一次出现时独立地是键，任选被取代的(C_1-C_{10})亚烷基，任选被取代的(C_2-C_{10})亚烯基，任选被取代的(C_2-C_{10})亚炔基，任选被取代的-(C_1-C_{10})亚烷基-O-(C_1-C_{10})亚烷基，任选被取代的(C_3-C_{10})环亚烷基，任选被取代的(C_6-C_{10})亚芳基，任选被取代的(C_1-C_{10})杂亚芳基，或任选被取代的(C_1-C_{10})亚杂环基；

前提是当T是N，U是CR^4，X是NR^3和Y是C时，R^4不是OH；

前提是当T是N，U是CR^4，X是NR^3和Y是C时，R^1是H；

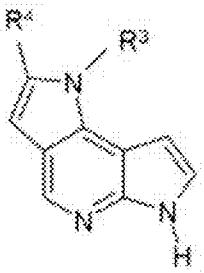
前提是当该化合物是



时，

R^3如上述所定义，且R^6不通过氮或氧原子连接到吡唑环；且

前提是当该化合物是



时，

当R^3是H，CH_3或-C(O)OH时，那么R^4不是H，-C(O)OCH_2CH_3，-C(O)NH-任选被取代的苯基，-NHC(O)-任选被取代的苯基或-S(O)$_2$-苯基。

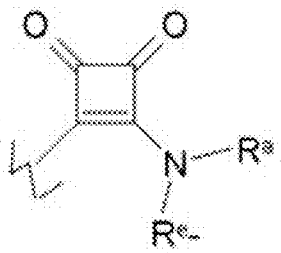
[0005] 在第2个实施方案中，本发明提供了如第1个实施方案所述的化合物，其中，R^3是-A-D-E-G，且A是键，任选被取代的(C_1-C_6)亚烷基，任选被取代的(C_3-C_{12})环亚烷基或任选被取代的(C_2-C_6)亚杂环基。

[0006] 在第3个实施方案中，本发明提供了如上述任意一个实施方案所述的化合物，其中，R^3是-A-D-E-G，且D是任选被取代的(C_1-C_8)亚烷基，任选被取代的(C_3-C_{10})环亚烷基，任选被取代的桥接的(C_5-C_{10})环亚烯基，任选被取代的(C_3-C_{10})桥接的亚杂环基或任选被取代的(C_2-C_{10})亚杂环基。

[0007] 在第4个实施方案中，本发明提供了如上述任意一个实施方案所述的化合物，其中，D是任选被取代的(C_1-C_6)亚烷基，任选被取代的(C_3-C_6)环亚烷基，任选被取代的双环[2.2.2]辛(octany)-1-基，任选被取代的2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷，任选被取代的2,6-二氮杂双环[3.2.1]辛烷，任选被取代的八氢吡咯并[3,4-c]吡咯，任选被取代的八氢吡咯并[3,2-b]吡啶，任选被取代的1,4-二氮杂环丁烷，任选被取代的立方烷，任选被取代的1,

4-二噁烷-螺[4.4]壬烷，任选被取代的2,5-二氮杂螺[3.5]壬烷，任选被取代的哌啶，任选被取代的哌嗪，任选被取代的吡咯烷，任选被取代的四氢呋喃或任选被取代的四氢吡喃。

[0008] 在第5个实施方案中，本发明提供了如上述任意一个实施方案所述的化合物，其中，R^3是-A-D-E-G，且E是键，$-R^e-$，$-R^e-C(O)-R^e-$，$-R^e-O-R^e-$，$-R^e-S(O)_2-R^e-$，$-R^e-N(R^a)-R^e-$，$=N-R^e-$，$-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$，$-R^e-N(R^a)C(O)O-R^e-$，$-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$，$-R^eC(O)N(R^a)R^e-$，$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$，$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$，$-R^e-N(R^a)S(O)_2N(R^a)-R^e-$，$-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$，$-R^e-C(O)O-R^e-$，$-R^e-OC(O)-R^e-$；或



；

其中，R^a每一次出现时独立地是氢，CN，任选被取代的(C_1-C_{10})烷基或任选被取代的$-(C_1-C_6)$亚烷基$-(C_3-C_{10})$环烷基；且

R^e每一次出现时独立地是键，任选被取代的(C_1-C_{10})亚烷基，任选被取代的(C_3-C_{10})环亚烷基，任选被取代的(C_6-C_{10})亚芳基，任选被取代的(C_1-C_{10})杂亚芳基，或任选被取代的(C_1-C_{10})亚杂环基。

[0009] 在第6个实施方案中，本发明提供了如上述任意一个实施方案所述的化合物，其中，R^3是-A-D-E-G，且G是氢，氘，$-N(R^a)(R^b)$，卤素，$-OR^a$，$-S(O)_2R^a$，-CN，$-C(O)N(R^a)(R^b)$，$-N(R^a)C(O)R^b$，$-CF_3$，$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$，任选被取代的$-(C_1-C_6)$烷基，任选被取代的$-(C_3-C_{10})$环烷基，任选被取代的$-(C_1-C_{10})$杂芳基，任选被取代的$-(C_1-C_{10})$杂环基，或任选被取代的$-(C_6-C_{10})$芳基；

其中在含$-N(R^a)(R^b)$的基团中，氮、R^a和R^b可以形成环，使得$-N(R^a)(R^b)$是任选被取代的(C_2-C_{10})杂环基或任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基，其通过氮连接；

R^a独立地是氢，CN，任选被取代的(C_1-C_{10})烷基，任选被取代的(C_3-C_{10})环烷基，或任选被取代的(C_6-C_{10})芳基。

[0010] 在第7个实施方案中，本发明提供了如上述任意一个实施方案所述的化合物，其中，G是氢，氘，$-N(R^a)(R^b)$，卤素，$-OR^a$，$-S(O)_2R^a$，-CN，$-C(O)N(R^a)(R^b)$，$-N(R^a)C(O)R^b$，$-CF_3$，$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$，任选被取代的$-(C_1-C_4)$烷基，任选被取代的$-(C_3-C_6)$环烷基，任选被取代的氮杂环庚烷基，任选被取代的氮杂环丁烷基，任选被取代的苯并[d]异噁唑基，任选被取代的4,5-二氢异噁唑基，任选被取代的异噻唑烷基，任选被取代的异噻唑基，任选被取代的异噁唑基，任选被取代的吗啉基，任选被取代的噁二唑基，任选被取代的噁唑基，任选被取代的氧杂环丁烷基，任选被取代的苯基，任选被取代的哌嗪基，任选被取代的哌啶基，任选被取代的吡嗪基，任选被取代的吡唑基，任选被取代的哒嗪基，任选被取代的吡啶基，任选被取代的嘧啶基，任选被取代的吡咯烷基，任选被取代的吡咯基，任选被取代的四氢呋喃基，任选被取代的四氢吡喃基，任选被取代的四氢噻喃基，任选被取代的噻吩基，任选被取代的硫代吗啉基，任选被取代的1,1-二氧代-硫代吗啉基，任选被取代的噻唑基或任选被取代的三唑基。

[0011] 在第8个实施方案中，本发明提供了如上述任意一个实施方案所述的化合物，其

中，R^3是氢，任选被取代的(C_1-C_8)烷基，任选被取代的(C_3-C_{10})环烷基，或任选被取代的(C_2-C_{10})杂环基。

[0012] 在第9个实施方案中，本发明提供了如上述任意一个实施方案所述的化合物，其中，R^6是-J-L-M-Q，且J是键，任选被取代的(C_1-C_6)亚烷基，或任选被取代的(C_2-C_6)亚烯基。

[0013] 在第10个实施方案中，本发明提供了如上述任意一个实施方案所述的化合物，其中，R^6是-J-L-M-Q，且L是键，或任选被取代的(C_1-C_8)亚烷基。

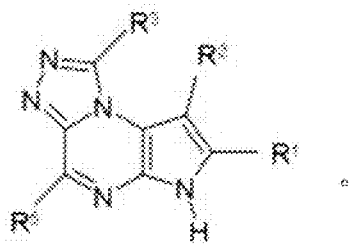
[0014] 在第11个实施方案中，本发明提供了如上述任意一个实施方案所述的化合物，其中，R^6是-J-L-M-Q，且M是键，$-R^e-$，$-R^e-C(O)-R^e-$，$-R^e-O-R^e-$，$-R^e-S(O)_2-R^e-$，$-R^e-S(O)-R^e-$，$-R^e-S-R^e-$，$-R^e-N(R^a)-R^e-$，$-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$，$-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$，$-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$，$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$，或$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$；其中在全部情况中，M连接到L中的碳或氮原子上。

[0015] 在第12个实施方案中，本发明提供了如上述任意一个实施方案所述的化合物，其中，R^6是-J-L-M-Q，且Q是氢，氘，$-N(R^a)(R^b)$，卤素，$-OR^a$，$-SR^a$，$-S(O)R^a$，$-S(O)_2R^a$，$-NO_2$，$-C(O)OR^a$，-CN，$-C(O)N(R^a)(R^b)$，$-N(R^a)C(O)R^b$，$-N(R^a)C(O)OR^b$，$-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$，$-C(O-R^a)(R^b)_2$，$-C(O)R^a$，$-CF_3$，$-OCF_3$，$-N(R^a)S(O)_2R^b$，$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$，$-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$，任选被取代的(C_1-C_6)烷基，任选被取代的(C_3-C_{10})环烷基，任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基，任选被取代的(C_1-C_{10})杂环基，任选被取代的(C_6-C_{10})芳基；

其中在含$-N(R^a)(R^b)$的基团中，氮、R^a和R^b可以形成环，使得$-N(R^a)(R^b)$是任选被取代的(C_2-C_{10})杂环基或任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基，其通过氮连接；

R^a和R^b各自独立地是氢，氘，任选被取代的(C_1-C_6)烷基，任选被取代的(C_2-C_{10})烯基，任选被取代的(C_3-C_6)环烷基，任选被取代的(C_6-C_{10})芳基，任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基，或任选被取代的(C_1-C_{10})杂环基。

[0016] 在第13个实施方案中，本发明提供了如上述任意一个实施方案所述的化合物，其中，T是N，U是N，X是CR^3，和Y是N，且形成式(Ia)的化合物



式(Ia)

[0017] 在第14个实施方案中，本发明提供了如第13个实施方案所述的化合物，其中，所述化合物是

N-(1-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)环丁基)环丙磺酰胺；

N-(1-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)环丁基)-2-氰基乙酰胺；

(S)-1-((1-(环丙基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡嗪；

N-((1S,3R,4R)-4-乙基-3-氟-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺；

N-((1R,3S,4S)-4-乙基-3-氟-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺；

N-((1R,3R,4S)-4-乙基-3-氟-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺；

N-((1S,3S,4R)-4-乙基-3-氟-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺；

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

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-甲基环丙磺酰胺；

1-((1S,2R,4S)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

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

N-(环丙基甲基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺；

N-((1S,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-(4-氰基苯基)乙酰胺；

N-((1S,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙烷甲酰胺；

N-((1S,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-环丙基乙酰胺；

N-((1S,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-4-氰基苯甲酰胺；

N,N-二乙基-1-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲烷磺酰胺；

1-((1S,2S,4R)-4-((氮杂环丁烷-1-基磺酰基)甲基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

1-((1R,2R,4S)-4-((氮杂环丁烷-1-基磺酰基)甲基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

1-((1R,2S,4R)-4-((氮杂环丁烷-1-基磺酰基)甲基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

1-((1S,2R,4S)-4-((氮杂环丁烷-1-基磺酰基)甲基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(7-甲基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺；

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-(2-羟基乙基)环丙磺酰胺；

5-((1R,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈

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

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

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

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

N-((1-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)环丁基)甲基)-2-氰基乙酰胺；

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

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

N-((1R,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-3,4-二氯苯胺；

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

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

3-((3R,4R)-4-甲基-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈;1-甲基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1H-吡唑-4-磺酰胺；

3-((1R,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)苄腈；

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

4-((1S,2R,4S)-4-(苄基氧基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

4-((1R,2S,4R)-4-(苄基氧基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

5-甲基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)异噁唑-4-磺酰胺；

N-(4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丁烷磺酰胺；

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

戊基氧基)烟腈；

N-(4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺；

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

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

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

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

3-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)苄腈；

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

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

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

5-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈；

6-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)烟腈；

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

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

1-((1S,2S,4R)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

1-((1R,2R,4S)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

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

5-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈；

6-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)烟腈；

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

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺；

N-((1R,3R,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺；

N-((1S,3S,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺；

3-氰基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺；

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

N-(4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺；

5-(((1S,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基氨基)吡嗪-2-甲腈；

(S)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-磺酰胺；

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-3,3-二氟吡咯烷-1-磺酰胺；

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

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1-甲基环丙烷-1-磺酰胺；

N-(4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)-1-甲基环丙烷-1-磺酰胺；

N-(4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氮

杂环丁烷-1-磺酰胺；

6-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)烟腈；

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

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

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

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

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

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

N-(4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺；

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

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

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

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

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

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

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-4-甲基哌嗪-1-磺酰胺；

4-((1S,3S,4R)-3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)苄腈；

4-((1R,3R,4S)-3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)苄腈；

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

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

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

戊基氧基)甲基)苄腈；

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

1-乙基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙烷-1-磺酰胺；

N-(((1R,3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)环丙磺酰胺；

N-(((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)环丙磺酰胺；

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

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

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

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-吗啉代乙烷磺酰胺；

1-丁基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙烷-1-磺酰胺；

2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙烷磺酰胺；

2-(((1S,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基氨基)异烟腈；

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

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

2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙烷磺酰胺；

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

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

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

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

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(8-碘-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺；

(1S,3R,4S)-N-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基磺酰基)乙基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺；

N-氰基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺；

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)环戊基)环丙磺酰胺；

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(8-甲基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-(羟基甲基)环丙磺酰胺；

N-((1S,3S,4R)-3-(8-氰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺；

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

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

1-((1S,2R,4S)-2-乙基-4-(2,2,2-三氟乙基磺酰基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

1-((1S,2R,4S)-2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

1-((1S,2R,4S)-2-乙基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

1-((1R,2R,4S)-2-乙基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

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

1-((1S,2R,4R)-2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙烷磺酰胺；

1-((1S,2R,4S)-2-乙基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

1-((1R,2R,4S)-2-乙基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

1-((1S,2R,4R)-2-乙基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

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

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

1-((1S,2R,4R)-2-乙基-4-异丙氧基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-

a]吡嗪；

N-((3R,5R)-1-乙基-5-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺；

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

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

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

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮O-环丙基甲基肟；

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮O-2-(甲基磺酰基)乙基肟；

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮O-环丁基甲基肟；

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

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

N-((3R,5R)-1-乙酰基-5-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺；

1-((3S,4R)-1-(环丙基甲基磺酰基)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

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

N-环丙基-2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酰胺；

3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮O-四氢-2H-吡喃-4-基肟；

1-((1S,2R,4S)-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

1-((1S,2R,4S)-4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪；

二甲基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

{3-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基氨基]-氧杂环丁烷-3-基}-乙腈；

环丙烷磺酸氰甲基-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-酰胺；

1-[(3R,4S)-4-乙基-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-吡咯烷-3-基]-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,

4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基；

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

1-[(3R,4S)-4-乙基-1-(3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰基)-吡咯烷-3-基]-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基；

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

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

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

1-[(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-基]-2-(四氢-吡喃-4-基)-乙酮；

(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸环丙基甲基-酰胺；

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

(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸(四氢-吡喃-4-基甲基)-酰胺；

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

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

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

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

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

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

1-[(3R,4S)-1-(3,3-二氟-环丁烷磺酰基)-4-乙基-吡咯烷-3-基]-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基；

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

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

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

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

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

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

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

{3-[(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-基]-氧杂环丁烷-3-基}-乙腈；

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

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

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

4-[(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基氧基]-环己烷甲腈；

4-[(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基氧基]-环己烷甲腈；

1-((3R,4S)-1-环丙烷磺酰基-4-乙基-吡咯烷-3-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基；

N-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-N-(4,4,4-三氟丁基)-乙酰胺；

环丙基-氨基甲酸(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

3,3-二氟-氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

氰甲基-氨基甲酸(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

N-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-乙酰胺；

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

二甲基-氨基甲酸(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(1S,3R,4S)-3-乙基-1-(吗啉-4-磺酰基甲基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊醇；

(1R,3R,4R)-3-乙基-1-(吗啉-4-磺酰基甲基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊醇；

(1S,3R,4R)-3-乙基-1-(吗啉-4-磺酰基甲基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊醇；

N-环丙基甲基-N-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-乙酰胺；

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

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

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

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

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

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

1-[(1S,2R,4R)-2-乙基-4-(5-甲基-异噁唑-3-基甲氧基)-环戊基]-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基；

氧杂环丁烷-3-基-氨基甲酸(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

环丁基-氨基甲酸(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

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

{3-[(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基氨基]-氧杂环丁烷-3-基}-乙腈；

[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-氨基甲酸异丙基酯；

[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-氧杂环丁烷-3-基-胺；

1-((3R,4S)-1-苄基-4-异丙基-吡咯烷-3-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基；

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

[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-胺；

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

氨基甲酰基甲基-氨基甲酸(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

4-羟基-哌啶-1-甲酸(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(2,2,2-三氟-乙基)-氨基甲酸(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

环丙基甲基-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-氧杂环丁烷-3-基-胺；

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

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

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

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

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

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

C-环己基-N-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-甲烷磺酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

戊基]-C-(四氢呋喃-2-基)-甲烷磺酰胺；

四氢-吡喃-4-磺酸[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-酰胺；

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

N-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-C-(5-甲基-异噁唑-3-基)-甲烷磺酰胺；

N-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-C-(四氢-吡喃-2-基)-甲烷磺酰胺；

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

C-(2,2-二氯-环丙基)-N-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-甲烷磺酰胺；

(3S,4R)-3-异丙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸环丁基酰胺；

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

碳酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-[6-(甲苯-4-磺酰基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基]-环戊基酯4-硝基-苯基酯；

环丁基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

4-羟基-哌啶-1-甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

3-(环丙基甲基-氨基)-4-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基氨基]-环丁-3-烯-1,2-二酮；

3-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基氨基]-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-环丁-3-烯-1,2-二酮；

3-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基氨基]-4-(3,3,3-三氟-丙基氨基)-环丁-3-烯-1,2-二酮；

[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-甲基-氧杂环丁烷-3-基-胺；

[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲基)-胺；

3-环丙基氨基-4-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基氨基]-环丁-3-烯-1,2-二酮；

氰甲基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

环丙基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(2,2,2-三氟-乙基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

3,3-二氟-氮杂环丁烷-1-甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

4-氰基-哌啶-1-甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺；

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺；

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸环丁基酰胺；

(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸环丁基酰胺；

(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸(3-甲基-异噻唑-5-基)-酰胺；

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸(3-甲基-异噻唑-5-基)-酰胺；

(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸氰甲基-酰胺；

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸氰甲基-酰胺；

(2-环丙基-乙基)-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-氧杂环丁烷-3-基-胺；

环丙基甲基-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-胺；

(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸(噁唑-4-基甲基)-酰胺；

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸(噁唑-4-基甲基)-酰胺；

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

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

(2-环丙基-乙基)-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-胺；

3-氰基-氮杂环丁烷-1-甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

苄基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

嗪-1-基)-环戊基酯；

氧杂环丁烷-3-基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(1-氰基-环丙基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(R)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(S)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

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

(2,2-二氟-乙基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(3,3-二氟-氮杂环丁烷-1-基)-[(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮；

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

(3,3-二氟-氮杂环丁烷-1-基)-[(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-基]-甲酮；

{2-[(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-基]-4,5-二氢-噁唑-4-基}-甲醇；

(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸氧杂环丁烷-3-基酰胺；

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸氧杂环丁烷-3-基酰胺；

3-氟-氮杂环丁烷-1-甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(1-甲基-环丁基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(1-羟基-环丙基甲基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

甲基-氧杂环丁烷-3-基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

苯基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

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

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

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

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

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

叔丁基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(2,2-二甲基-丙基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(2-甲氧基-乙基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(3,5-双三氟甲基-苄基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯;与三氟乙酸的化合物；

(3-二甲基氨基-丙基)-甲基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯;与三氟乙酸的化合物；

苄基-异丙基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(R)-3-羟基-哌啶-1-甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

4-甲基-哌嗪-1-甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯;与三氟乙酸的化合物；

4-乙酰基-哌嗪-1-甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯;与三氟乙酸的化合物；

吡啶-2-基甲基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯;与三氟乙酸的化合物；

吡啶-3-基甲基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯;与三氟乙酸的化合物；

吡啶-4-基甲基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯;与三氟乙酸的化合物；

异丁基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]

吡嗪-1-基)-环戊基酯；

[(S)-1-(四氢呋喃-2-基)甲基]-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

[(R)-1-(四氢呋喃-2-基)甲基]-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(2-氰基-乙基)-环丙基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

二异丁基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

氮杂环丁烷-1-甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

吗啉-4-甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；硫代吗啉-4-甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；

(2-二甲基氨基-乙基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；与三氟乙酸的化合物；

(3-二甲基氨基-丙基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；与三氟乙酸的化合物；

(2-吡咯烷-1-基-乙基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；与三氟乙酸的化合物；

(3-吡咯烷-1-基-丙基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；与三氟乙酸的化合物；

(2-哌啶-1-基-乙基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；与三氟乙酸的化合物；

(3-哌啶-1-基-丙基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；与三氟乙酸的化合物；

(2-吗啉-4-基-乙基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；与三氟乙酸的化合物；

(3-吗啉-4-基-丙基)-氨基甲酸(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基酯；与三氟乙酸的化合物；

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

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

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

环丙基甲基-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

嗪-1-基)-环戊基]-(2,2,2-三氟-乙基)-胺；

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

1-((7S,8R)-8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6-(甲苯-4-磺酰基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基；

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

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

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-磺酸环丙基甲基-酰胺；

(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-磺酸环丙基甲基-酰胺；

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸(2-环丙基-乙基)-酰胺；

(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-甲酸(2-环丙基-乙基)-酰胺；

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-磺酸氧杂环丁烷-3-基酰胺；

(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-磺酸氧杂环丁烷-3-基酰胺；

[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-氧杂环丁烷-3-基-(4,4,4-三氟丁基)-胺；

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊烷磺酸环丙基酰胺；

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

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

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-磺酸环丁基酰胺；

(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-磺酸环丁基酰胺；

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

(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-磺酸酰胺；

(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-磺酸酰胺；

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

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

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

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

[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-(5-甲基-异噁唑-3-基甲基)-氧杂环丁烷-3-基-胺；

{5-[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基甲基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-甲醇；

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

1-[(1S,2R,4S)-4-(5-环丙基-吡唑-1-基)-2-乙基-环戊基]-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基；

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

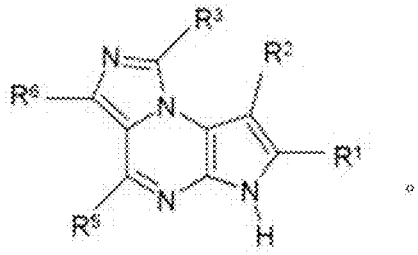
(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-吡咯烷-1-磺酸(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺；

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

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

[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基]-氧杂环丁烷-3-基-(3,3,3-三氟丙基)-胺。

[0018] 在第15个实施方案中，本发明提供了如第1-12个实施方案所述的化合物，其中，T是CR^6，U是N，X是CR^3和Y是N，且形成式(Ib)的化合物



式(Ib)

[0019] 在第16个实施方案中，本发明提供了如第15个实施方案所述的化合物，其中，该化合物是

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

二氟苯基)甲酮；

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

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

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

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

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

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

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

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

1-((顺式)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-环丁基丙-1-酮；

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

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

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

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3-(3-羟基丙基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺；

1-((顺式)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-羰基)环丙烷甲腈；

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

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

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3-(羟基甲基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺；

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3-(2-羟基乙基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-((顺式)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-羰基)氮杂环丁烷-3-甲腈；

(顺式)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-N,N,4-三甲基哌啶-1-甲酰胺；

1-((顺式)-1-(环丙基磺酰基)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪；

(顺式)-N-(氰甲基)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

(3-氯苯基)乙酮；

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

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

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

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

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

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

1-((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酮；

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

5-((1S,3S,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈；

N-(4-(3-烯丙基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺；

N-(1-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺；

N-(4-(3-丙基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺；

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

N-(4-(3-(2,3-二羟基丙基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺；

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

(3R,4R)-N-(4-(氰甲基)苯基)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺；

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

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

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

(3R,4R)-N-(2,4-二氟苯基)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲

基哌啶-1-甲酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-N-(1-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺；

(S)-N-(1-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺；

3-((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-((3S,4S)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

N-(3-((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-氧代丙基)乙酰胺；

((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(四氢呋喃-2-基)甲酮；

((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(四氢呋喃-3-基)甲酮；

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

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

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

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

((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮；

((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(四氢-2H-吡喃-3-基)甲酮；

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

((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(四氢-2H-吡喃-2-基)甲酮；

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

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

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

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

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

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

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

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

((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(四氢噻吩-3-基-1,1-二氧化物)甲酮；

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

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

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

3-溴-1-环己基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪；

(R)-(3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

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

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

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

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

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

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

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

1-环己基-3-苯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪；

N-((3S,5R)-1-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-5-甲基吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-((1R,3R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基氨基)苄腈；

(R)-(3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟环丁基)

甲酮；

5-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈；

N-((1S,3S,4R)-3-(3-溴-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

5-(((1S,3R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)甲基氨基)吡嗪-2-甲腈；

5-(((1S,3S)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)甲基氨基)吡嗪-2-甲腈；

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

N-((3S,5R)-5-乙基-1-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺；

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

N-(1-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺；

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

N-((1S,3S,4R)-3-(3-氯-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺；

4-(((顺式)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环丁氧基)甲基)苄腈；

5-((3S,5R)-5-乙基-1-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基氨基)吡嗪-2-甲腈；

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

4-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基氧基)苄腈；

N-((1S,3S,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基环戊基)-1-甲基环丙烷-1-磺酰胺；

1-((1S,4S)-5-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪；

N-((1S,3S,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基环戊基)-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺；

N-((1S,3S,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺；

N-((1S,3S,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基环戊基)-3,3-二氟吡咯烷-1-磺酰胺；

(S)-N-((1S,3S,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基环戊基)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-磺酰胺；

N-(((1S,3S)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)环丙磺酰胺；

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

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

N-((1S,3S,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基环戊基)-1-乙基环丙烷-1-磺酰胺；

1-((3aR,6aS)-5-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪；

1-(6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪；

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

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

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

1-((3aS,7aR)-4-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)八氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪；

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

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

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

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

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

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

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

环丙烷磺酸[(1S,3R,4R)-3-乙基-4-(3-三氟甲基-6H-2,5,6,8b-四氮杂-不对称引达省-1-基)-环戊基]-酰胺；

环丙烷磺酸[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3-三氟甲基-6H-2,5,6,8b-四氮杂-不对称引达省-1-基)-环戊基]-酰胺；

1-((1S,2R,4S)-4-环丙烷磺酰基氨基-2-乙基-环戊基)-6H-2,5,6,8b-四氮杂-不对称引达省-3-甲酸；

1-((1R,2R,4S)-4-环丙烷磺酰基氨基-2-乙基-环戊基)-6H-2,5,6,8b-四氮杂-不对称引达省-3-甲酸；

环丙烷磺酸[(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-三氟甲基-6H-2,5,6,8b-四氮杂-不对称引达省-1-基)-环戊基]-酰胺；

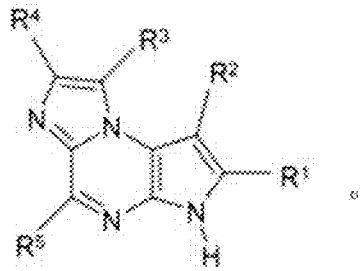
1-[(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(3-三氟甲基-6H-2,5,6,8b-四氮杂-不对称引达省-1-基)-环戊基]-2-甲基-丙-2-醇；

环丙烷磺酸{(1S,3R,4S)-3-乙基-4-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-6H-2,5,6,8b-四氮杂-不对称引达省-1-基]-环戊基}-酰胺；

[(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(3-三氟甲基-6H-2,5,6,8b-四氮杂-不对称引达省-1-基)-环戊基]-乙酸乙基酯或

1-[(1S,2R,4R)-2-乙基-4-(3-甲氧基甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-环戊基]-3-三氟甲基-6H-2,5,6,8b-四氮杂-不对称引达省。

[0020] 在第17个实施方案中，本发明提供了如第1-12个实施方案所述的化合物，其中，T是N，U是CR^4，X是CR^3和Y是N，且形成式(Ic)的化合物，



式(Ic)

[0021] 在第18个实施方案中，本发明提供了如第17个实施方案所述的化合物，其中，该化合物是

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

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

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

N-((1S,3R,4R)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)环

丙磺酰胺；

N-((1R,3S,4S)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)环丙磺酰胺；

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

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

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

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

(R)-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

(S)-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮；

5-((1R,3S,4S)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈；

5-((1S,3R,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈；

5-((1R,3R,4S)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈；

5-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈；

N-(4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺；

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

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

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

N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺；

N-((1R,3R,4S)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺；

N-((1R,3S,4S)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺；

N-((1S,3R,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺；

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

N-((3S,5R)-5-乙基-1-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺；

1-环己基-1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶；

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

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

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

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

N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)环丙磺酰胺；

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)环丙磺酰胺；

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺；

3-氯-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)-4-氟苯磺酰胺；

N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺；

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

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

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

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

N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)吗啉-4-磺酰胺；

3,3,3-三氟丙烷-1-磺酸[(2S,4S,5R)-4-甲基-5-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-四氢呋喃-2-基甲基]-酰胺；

3,3,3-三氟丙烷-1-磺酸[(2R,4R,5S)-4-甲基-5-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-四氢呋喃-2-基甲基]-酰胺；

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

氮杂环丁烷-1-磺酸[(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-环戊基]-酰胺；

{3-[(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-环戊基氨基]-氧杂环丁烷-3-基}-乙腈；

3,3-二氟-环丁烷磺酸[(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡

嗪-8-基)-环戊基]-酰胺；

8-[(1S,2R,4S)-2-甲基-4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-环戊基]-3H-3,4,6,8a-四氮杂-不对称引达省；

8-[(1R,2R)-2-甲基-4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-环戊基]-3H-3,4,6,8a-四氮杂-不对称引达省；

3-氟-氮杂环丁烷-1-磺酸[(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-环戊基]-酰胺；

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

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

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

2-氰基-N-[(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-环戊基]-乙酰胺；

8-[(1S,2R,4R)-2-甲基-4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-环戊基]-3H-3,4,6,8a-四氮杂-不对称引达省(as-indacene)；

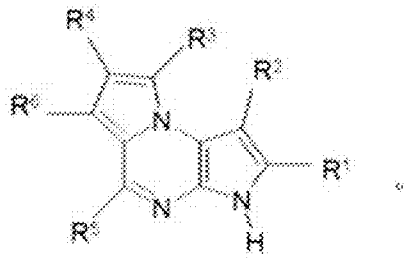
(2-环丙基-乙基)-[(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-环戊基]-氧杂环丁烷-3-基-胺；

环丙基甲基-[(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-环戊基]-氧杂环丁烷-3-基-胺；

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

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

[0022] 在第19个实施方案中，本发明提供了如第1-12个实施方案所述的化合物，其中，T是CR^6，U是CR^4，X是CR^3和Y是N，且形成式(Id)的化合物，



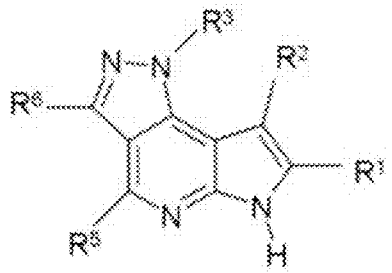
式(Id)

[0023] 在第20个实施方案中，本发明提供了如第19个实施方案所述的化合物，其中，该化合物是

N-(4-(3H-二吡咯并[1,2-a:2',3'-e]吡嗪-8-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺。

[0024] 在第21个实施方案中，本发明提供了如第1-12个实施方案所述的化合物，其中，T

是CR^6,U是N,X是NR^3和Y是C,且形成式(Ie)的化合物,



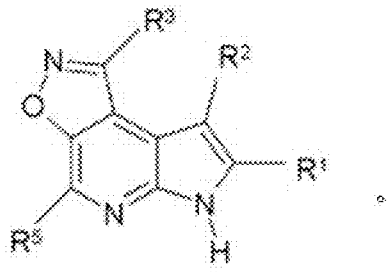
式(Ie)

[0025] 在第22个实施方案中,本发明提供了如第21个实施方案所述的化合物,其中,该化合物是

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

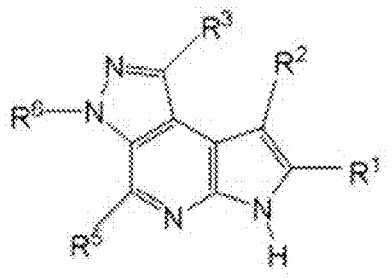
(S)-1-(3-(吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-羰基)环丙烷甲腈。

[0026] 在第23个实施方案中,本发明提供了如第1-12个实施方案所述的化合物,其中,T是O,U是N,X是CR^3和Y是C,且形成式(If)的化合物,



式(If)

[0027] 在第24个实施方案中,本发明提供了如第1-12个实施方案所述的化合物,其中,T是NR^6,U是N,X是CR^3和Y是C,且形成式(Ig)的化合物,



式(Ig)

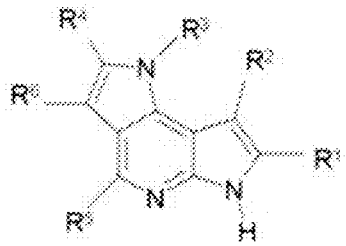
[0028] 在第25个实施方案中,本发明提供了如第24个实施方案所述的化合物,其中,该化合物是

1-((1R,2R,4S)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶;

1-((1S,2S,4R)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶;或

N-(4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺。

[0029] 在第26个实施方案中,本发明提供了如第1-12个实施方案所述的化合物,其中,T是CR^6,U是CR^4,X是NR^3和Y是C,且形成式(Ih)的化合物,



式(Ih)

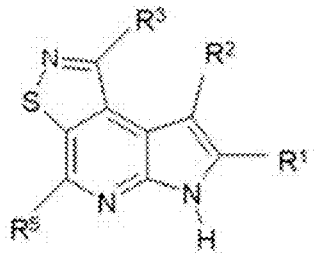
[0030] 在第27个实施方案中,本发明提供了如第26个实施方案所述的化合物,其中,该化合物是

1-环己基-1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶;

1-环己基-2-甲基-1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶;或

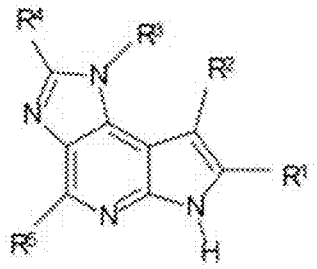
1-环己基-2-(三氟甲基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶。

[0031] 在第28个实施方案中,本发明提供了如第1-12个实施方案所述的化合物,其中,T是S,U是N,X是CR^3和Y是C,且形成式(Ii)的化合物,



式(Ii)

[0032] 在第29个实施方案中,本发明提供了如第1-12个实施方案所述的化合物,其中,T是N,U是CR^4,X是NR^3和Y是C,且形成式(Ij)的化合物,



式(Ij)

[0033] 在第30个实施方案中，本发明提供了如第29个实施方案所述的化合物，其中，该化合物是

N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺；

N-((1S,3S,4R)-3-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)-4-甲基环戊基)环丙磺酰胺；

N-((1S,3S,4R)-3-(2-环丙基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)-4-甲基环戊基)环丙磺酰胺；

N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(2-甲基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺；

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

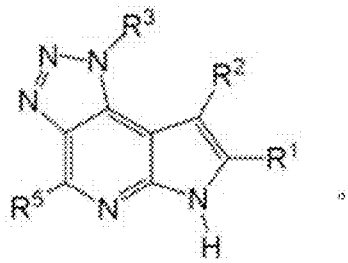
环丙烷磺酸[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(2-三氟甲基-咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)-环戊基]-酰胺；

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

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

环丙烷磺酸[(1S,3S,4R)-3-(2-氨基-咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)-4-乙基-环戊基]-酰胺。

[0034] 在第31个实施方案中，本发明提供了如第1-12个实施方案所述的化合物，其中，T是N，U是N，X是NR^3和Y是C，且形成式(Ik)的化合物，

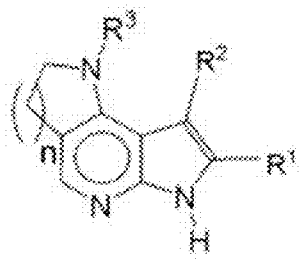


式(Ik)

[0035] 在第32个实施方案中，本发明提供了如第31个实施方案所述的化合物，其中，该化合物是

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

[0036] 在第33个实施方案中，本发明提供了式(II)的化合物



式(III)

其药用可接受的盐，前药，生物活性代谢物，立体异构体和异构体，其中，

R^1，和R^2独立地是氢，氘，-N(R^a)(R^b)，卤素，-OR^a，-SR^a，-S(O)R^a，-S(O)$_2R^a$，-NO_2，-C(O)OR^a，-CN，-C(O)N(R^a)(R^b)，-N(R^a)C(O)(R^b)，-C(O)R^a，-C(OH)R^aR^b，-N(R^a)S(O)$_2$-R^b，-S(O)$_2$N(R^a)(R^b)，-CF_3，-OCF_3，任选被取代的(C_1-C_6)烷基，任选被取代的(C_2-C_6)烯基，任选被取代的(C_2-C_6)炔基，任选被取代的(C_3-C_{10})环烷基，任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基，任选被取代的(C_1-C_{10})杂环基，或任选被取代的(C_6-C_{10})芳基；

其中在含-N(R^a)(R^b)的基团中，氮、R^a和R^b可以形成环，使得-N(R^a)(R^b)是任选被取代的(C_2-C_{10})杂环基或任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基，其通过氮连接；

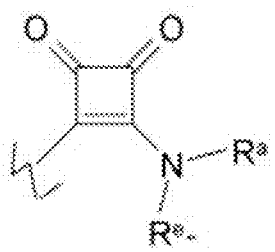
R^3是氢，任选被取代的桥接的(C_5-C_{12})环烷基，任选被取代的桥接的(C_2-C_{10})杂环基，任选被取代的(C_1-C_8)烷基，任选被取代的(C_3-C_{10})环烷基，任选被取代的(C_3-C_8)环烯基，任选被取代的(C_6-C_{10})芳基，任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基，任选被取代的(C_2-C_{10})杂环基；或

R^3是-A-D-E-G，其中：

A是键，-C(O)-，任选被取代的(C_1-C_6)亚烷基，任选被取代的(C_2-C_6)亚烯基，任选被取代的(C_2-C_6)亚炔基，任选被取代的(C_3-C_{12})环亚烷基，任选被取代的(C_2-C_6)亚杂环基，-C(O)N(R^a)-R^e-，-N(R^a)C(O)-R^e-，-O-R^e-，-N(R^a)-R^e-，-S-R^e-，-S(O)$_2$-R^e-，-S(O)R^e-，-C(O-R^a)(R^b)-R^e-，-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-，-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

D是任选被取代的(C_1-C_8)亚烷基，任选被取代的桥接的(C_5-C_{12})环亚烷基，任选被取代的(C_3-C_{10})环亚烷基，任选被取代的桥接的(C_5-C_{10})环亚烯基，任选被取代的(C_3-C_{10})环亚烯基，任选被取代的(C_6-C_{10})亚芳基，任选被取代的(C_1-C_{10})杂亚芳基，任选被取代的桥接的(C_2-C_{10})亚杂环基或任选被取代的(C_2-C_{10})亚杂环基；

E是键，-R^e-，-R^e-C(=NCN)-R^e-，-R^e-C(O)-R^e-，-R^e-C(O)C(O)-R^e-，-R^e-C(O)O-R^e-，-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-，-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-，-R^e-O-R^e-，-R^e-S(O)$_2$-R^e-，-R^e-S(O)-R^e-，-R^e-S-R^e-，-R^e-N(R^a)-R^e-，=N-R^e-，-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-，-R^eC(O)N(R^a)R^e-，-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-，-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-，-R^e-OC(O)-R^e，-R^e-OC(O)-O-R^e，-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-，-R^e-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-，-R^e-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-，或-R^e-N(R^a)S(O)$_2$N(R^a)-R^e-；或

E是  ；

其中在全部情况中，E连接到D中的碳或氮原子上；

G是氢，氘，-N(R^a)(R^b)，卤素，-OR^a，-SR^a，-S(O)R^a，-S(O)$_2R^a$，-NO_2，-C(O)OR^a，-CN，-C(O)N(R^a)(R^b)，-N(R^a)C(O)R^b，-N(R^a)C(O)OR^b，-OC(O)N(R^a)，-N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$，-C(O-R^a)(R^b)$_2$，-C(O)R^a，-CF_3，-OCF_3，-N(R^a)S(O)$_2R^b$，-S(O)$_2$N(R^a)(R^b)，-S(O)$_2$N(R^a)C(O)R^b，任选被取代的-(C_1-C_6)烷基，任选被取代的-(C_2-C_6)烯基，任选被取代的-(C_2-C_6)炔基，任选被取代的-(C_3-C_{10})环烷基，任选被取代的-(C_1-C_{10})杂芳基，任选被取代的-(C_1-C_{10})杂环基，任选被取代的-(C_6-C_{10})芳基；

其中在含-N(R^a)(R^b)的基团中，氮、R^a和R^b可以形成环，使得-N(R^a)(R^b)是任选被取代的(C_2-C_{10})杂环基或任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基，其通过氮连接；

R^a和R^b各自独立地是氢，氘，CN，任选被取代的(C_1-C_{10})烷基，任选被取代的(C_2-C_{10})烯基，任选被取代的(C_2-C_{10})炔基，任选被取代的(C_1-C_{10})烷基-O-(C_1-C_{10})烷基，任选被取代的(C_3-C_{10})环烷基，任选被取代的(C_6-C_{10})芳基，任选被取代的(C_1-C_{10})杂芳基，任选被取代的(C_1-C_{10})杂环基，任选被取代的-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_{10})环烷基，任选被取代的-(C_1-C_6)亚烷基-(C_6-C_{10})芳基，任选被取代的-(C_1-C_6)亚烷基-(C_1-C_{10})杂芳基，或任选被取代的-(C_1-C_6)亚烷基-(C_1-C_{10})杂环基；且

R^e每一次出现时独立地是键，任选被取代的(C_1-C_{10})亚烷基，任选被取代的(C_2-C_{10})亚烯基，任选被取代的(C_2-C_{10})亚炔基，任选被取代的-(C_1-C_{10})亚烷基-O-(C_1-C_{10})亚烷基，任选被取代的(C_3-C_{10})环亚烷基，任选被取代的(C_6-C_{10})亚芳基，任选被取代的(C_1-C_{10})杂亚芳基，或任选被取代的(C_1-C_{10})亚杂环基。

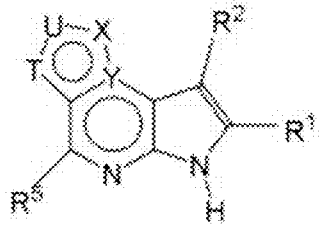
[0037] 在第34个实施方案中，本发明提供了如第33个实施方案所述的化合物，其中，该化合物是

1-环己基-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶；

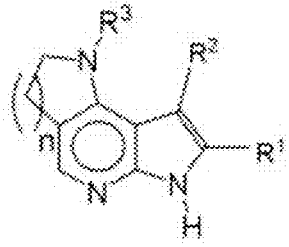
环丙烷磺酸[(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3,6,7,8-四氢-3,4,9-三氮杂-环戊烯并[a]萘-9-基)-环戊基]-酰胺；或

环丙烷磺酸[(1S,3S,4R)-3-(3,6-二氢-2H-二吡咯并[2,3-b;2',3'-d]吡啶-1-基)-4-乙基-环戊基]-酰胺。

[0038] 在第35个实施方案中，本发明提供药物组合物，其含有上述实施方案中任意一个定义的式(I)或式(II)的化合物，



式(I)



式(II)

药用可接受的载体和赋形剂和第二治疗剂，所述第二治疗剂选自细胞活素抑制抗炎药，其它人细胞活素或生长因子的抗体或拮抗剂，IL-1，IL-2，IL-3，IL-4，IL-5，IL-6，IL-7，IL-8，IL-12，IL-15，IL-16，IL-21，IL-23，干扰素，EMAP-II，GM-CSF，FGF，PDGF，CTLA或它们的配体包括CD154，HUMIRA™，REMICADE™，SIMPONITM(戈利木单抗(golimumab))，CIMZIA™，

ACTEMRA™,CDP571,可溶性p55或p75TNF受体,ENBREL™,来那西普(lenercept),TNFα转化酶抑制剂,IL-1抑制剂,白介素11,IL-18拮抗剂,IL-12拮抗剂,IL-12抗体,可溶性IL-12受体,IL-12结合蛋白,非消耗性抗CD4抑制剂FK506,雷帕霉素(rapamycin),麦考酚酸吗乙酯(mycophenolatemofetil),来氟米特,NSAIDs,布洛芬,皮质类固醇,磷酸二酯酶抑制剂,腺苷(adensosine)激动剂,抗血栓形成药,补体抑制物,肾上腺素能药,IL-1β转化酶抑制剂,T细胞信号激酶抑制剂,金属蛋白酶抑制剂,柳氮磺吡啶,6-巯基嘌呤,衍生物p75TNFRIgG,sIL-1RI,sIL-1RII,sIL-6R,塞来考昔,羟氯喹硫酸盐,罗非昔布(rofecoxib),英夫利西(infliximab),萘普生,伐地考昔(valdecoxib),柳氮磺吡啶,美洛昔康(meloxicam),乙酸盐,金硫丁二钠,阿斯匹林,曲安奈德,萘磺酸右丙氧芬(propoxyphene napsylate)/apap,叶酸盐,萘丁美酮,双氯芬酸,吡罗昔康,依托度酸,双氯灭痛,奥沙普秦,羟考酮HCl,重酒石酸二氢可待因酮/apap,双氯灭痛/米索前列醇,芬太奴,阿那白滞素,曲马多HCl,双水杨酯,舒林酸,维生素B12/fa/维生素B6,扑热息痛,阿仑膦酸钠,硫酸吗啡,盐酸利多卡因,吲哚美辛,氨基葡萄糖硫酸软骨素/软骨素,阿米替林HCl,磺胺嘧啶,羟考酮HCl/扑热息痛,奥洛他定HCl米索前列醇,萘普生钠,奥美拉唑,环磷酰胺,利妥昔单抗(rituximab),IL-1TRAP,MRA,CTLA4-IG,IL-18BP,抗-IL-12,抗-IL15,VX-740,罗氟司特,IC-485,CDC-801,S1P1激动剂,FTY720,PKC家族抑制剂,Ruboxistaurin,AEB-071,Mesopram,甲氨蝶呤,来氟米特,皮质类固醇,budenoside,地塞米松(dexamethasone),柳氮磺吡啶,5-氨基水杨酸,奥沙拉秦,IL-1β转化酶抑制剂,IL-1ra,T细胞信号抑制剂,酪氨酸激酶抑制剂,6-巯基嘌呤,IL-11,5-氨基水杨酸(mesalamine),泼尼松,硫唑嘌呤,巯嘌呤,英夫利西(infliximab),甲基泼尼松龙琥珀酸酯钠,地芬诺酯/atrop硫酸盐,洛哌丁胺盐酸盐,奥美拉唑,叶酸盐,环丙沙星/葡萄糖-水,氢可酮,酒石酸氢盐/apap,盐酸四环素,醋酸氟轻松,甲硝唑,硫柳汞/硼酸,考来烯胺/蔗糖,环丙沙星盐酸盐,硫酸莨菪碱,盐酸哌替啶,咪达唑仑盐酸盐,羟考酮HCl/扑热息痛,异丙嗪盐酸盐,磷酸钠,新诺明(sulfamethoxazole)/甲氧苄氨嘧啶,聚卡波非,萘磺酸右丙氧芬(propoxyphene napsylate),氢化可的松,多种维生素,巴柳氮二钠,磷酸可待因/apap,考来维仑HCl,维生素B12,叶酸,左氧氟沙星,那他珠单抗(natalizumab),干扰素-γ,甲基氢化泼尼松(methylprednisolone),硫唑嘌呤,环磷酰胺,环孢霉素,甲氨蝶呤,4-氨基吡啶,替扎尼定,干扰素-β1a,AVONEX®,干扰素-β1b,BETASERON®,干扰素α-n3,干扰素-α,干扰素β1a-IF,Peginterferonα2b,Copolymer1,COPAXONE®,高压氧,静脉内免疫球蛋白,克拉屈滨,环孢霉素,FK506,麦考酚酸吗乙酯(mycophenolatemofetil),来氟米特,NSAIDs,皮质类固醇,氢化泼尼松(prednisolone),磷酸二酯酶抑制剂,腺苷(adensosine)激动剂,抗血栓形成药,补体抑制物,肾上腺素能药,消炎细胞活素,干扰素-β,IFNβ1a,IFNβ1b,克帕松(Copaxone),皮质类固醇,半胱天冬酶抑制剂,半胱天冬酶-1的抑制剂,CD40配体和CD80的抗体,阿仑单抗(alemtuzumab),屈大麻酚,达克珠单抗(daclizumab),米托蒽醌,扎利罗登盐酸盐,氨吡啶,格拉默乙酸盐,那他珠单抗(natalizumab),sinnabidol,α-immunokineNNSO3,ABR-215062,AnergiX.MS,趋化因子受体拮抗体,BBR-2778,calagualine,CPI-1189,脂质体封装的米托蒽醌,THC.CBD,大麻素激动剂,MBP-8298,mesopram,MNA-715,抗-IL-6受体抗体,Neurovax,吡非尼酮allotrap1258(RDP-1258),sTNF-R1,他仑帕奈,特立氟胺,TGF-β2,替利莫肽,VLA-4拮抗剂,干扰素γ拮抗剂,IL-4激动剂,双氯芬酸,米索前列醇,萘普生,美洛昔康(meloxicam),吲哚美辛,双氯芬

酸，甲氨蝶呤，硫唑嘌呤，米诺环素，泼尼松，依那西普，罗非昔布(rofecoxib)，柳氮磺吡啶，萘普生，来氟米特，醋酸甲基强的松龙，吲哚美辛，羟氯奎硫酸盐，泼尼松，舒林酸，增强型倍他米松diprop(betamethasone diprop augmented)，英夫利西(infliximab)，甲氨蝶呤，叶酸盐，曲安奈德，双氯芬酸，二甲基亚砜，吡罗昔康，双氯灭痛，酮洛芬(ketoprofen)，美洛昔康(meloxicam)，甲基氢化泼尼松(甲基prednisolone)，萘丁美酮，托美丁钠，卡泊三烯，环孢菌素，双氯灭痛/米索前列醇，醋酸氟轻松，氨基葡萄糖硫酸盐，金硫丁二钠，重酒石酸二氢可待因酮/apap，利塞膦酸钠，磺胺嘧啶，硫鸟嘌呤，伐地考昔(valdecoxib)，alefacept，和efalizumab，双氯芬酸，萘普生，布洛芬，吡罗昔康，吲哚美辛，COX2抑制剂，罗非昔布(rofecoxib)，伐地考昔(valdecoxib)，羟化氯奎，甾体，氢化泼尼松(prednisolone)，budenoside，地塞米松(dexamethasone)，细胞毒素，硫唑嘌呤，环磷酰胺，麦考酚酸吗乙酯(mycophenolatemofetil)，PDE4的抑制剂，嘌呤合成抑制剂，柳氮磺吡啶，5-氨基水杨酸，奥沙拉秦，Imuran®，CTLA-4-IgG，抗-B7家族抗体，抗-PD-1家族抗体，抗-细胞活素抗体，fonotolizumab，抗-IFNg抗体，抗-受体受体抗体，抗-IL-6受体抗体，B细胞表面分子的抗体，LJP394，利妥昔单抗(rituximab)，抗-CD20抗体和lymphostat-B。

具体实施方式

[0039] 蛋白激酶是宽且不同种类的500多种的酶，包括致癌基因，生长因子受体，信号转导中间体，细胞凋亡相关激酶和细胞周期蛋白依赖性激酶。它们负责将磷酸基转移到特定的酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸氨基酸残基，并且作为它们的底物特异性的结果，广泛地被分类为酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸激酶。

[0040] Jak类激酶(Jak1、Jak2、Jak3和Tyk2)是与膜结合细胞因子受体联合的细胞质酪氨酸激酶。结合到它们的受体的细胞因子通过转(trans)和自磷酸化过程引发Jak激酶激活。激活的Jak激酶使细胞因子受体上的残基磷酸化，这产生含蛋白质的SH2域的磷酸酪氨酸结合部位，如转录的信号转导激活剂(STAT)因子及其他信号调节剂转导如细胞因子信号抑制因子(SOCS)蛋白质和含SH2结构肌醇5'-磷酸酶(SHIP)。通过这个过程的STAT因子的激活导致其二聚，核转运和新的mRNA转录，这导致表达了免疫细胞增殖和存活因子以及另外的细胞因子、趋化因子和促进细胞运输的分子(参见Journal of Immunology，2007，178，p.2623)。Jak激酶转导许多不同的细胞因子家族的信号并且由此潜在地具有迥然不同的病理的疾病中起作用，所述病理包括但不限于以下实例。Jak1和Jak3都控制所谓的共同的γ链细胞因子(IL2、IL4、IL7、IL9、IL15和IL21)的信号，因此同时抑制Jak1或Jak3可以被预测通过阻断IL2、IL7和IL15信号来影响Th1介导的疾病如类风湿性关节炎。另一方面，最近已经显示IL2信号对T-调节细胞的发展和动态平衡是必要的(Malek TR等，Immunity，2002，17(2)，p.167-78)。因此，基于遗传数据，单独的IL2信号的阻断被预测产生了自身免疫(Yamanouchi J等，Nat Genet.，2007，39(3)，p.329-37，和Willerford DM等，Immunity，1995，3(4)，p.521-30)。Th2介导疾病如哮喘或特异性皮炎通过IL4和IL9信号阻断。Jak1和Tyk2介导IL13的信号(参见Int.Immunity，2000，12，p.1499)。因此，这些的阻断也可被预测在哮喘中具有治疗效果。这两种激酶也被认为介导I型干扰素信号；它们的阻断因此可能被预测降低了系统性红斑狼疮(SLE)的严重性。Tyk2和Jak2介导IL12和IL23的信号。实际上，使用单克隆抗体的这些细胞因子的阻断已经在治疗牛皮癣中是有效的。因此，使用这些激

酶的抑制剂的这种途径的阻断可以被预测在牛皮癣中也是有效的。总之，本发明描述了小分子化合物，其抑制、调节和/或调整Jak类激酶活性，这对于数种机理思想是关键性的，这些机理思想对于自身免疫疾病的发展是重要的，包括但不限于类风湿性关节炎(RA)，系统性红斑狼疮(SLE)，多发性硬化(MS)，克罗恩氏病，牛皮癣和哮喘。

[0041] 多种病理重要的细胞因子单独地通过Jak1发出信号(Guschin D,等,EMBO J.1995Apr3;14(7):1421-9;Parganas E,等,Cell.1998May 1;93(3):385-95;Rodig S.J.,等,Cell.1998May 1;93(3):373-83)。使用了IL6R中和抗体的、作为其中之一的IL6的阻断已经被显示显著地改善了人类风湿性关节炎患者中的疾病评分。(Nishimoto N.等,Ann Rheum Dis.,2007,66(9),p.1162-7)。类似地，阻断GCSF信号，其也由Jak1单独地介导，使用中和单克隆抗体或靶基因删除，保护小鼠免受实验关节炎(Lawlor K.E.等,Proc Natl Acad Sci U.S.A.,2004,101(31),p.11398-403)。因此，抑制、调节和/或调整激酶、如Jak1的信号转导的小分子化合物的识别，是一种令人期望的预防或治疗自身免疫疾病或与异常型Jak1功能相关的其它疾病的手段。

[0042] Jak2也在各式各样的人癌症如前列腺、结肠、卵巢和乳腺癌，黑素瘤，白血病及其他造血恶性肿瘤中被激活。另外，Jak2基因的体细胞突变已经被识别为高度与典型的骨髓增殖障碍(MPD)有关并且在其它骨髓障碍中罕见。Jak2活性的组成型激活(Constitutive activation)也由造血恶性肿瘤中的染色体易位引起。还已经显示抑制Jak/STAT途径，且特别地抑制Jak2活性，导致抗增殖和前细胞凋亡效果，这主要是由于抑制STAT的磷酸化。此外，Jak2活性的药理调节或抑制可以通过降低体内细胞培养和人肿瘤异种移植中的STAT磷酸化有效地阻断肿瘤生长和诱发细胞程序死亡。因此，抑制、调节和/或调整激酶、特别是Jak2的信号转导的小分子化合物的识别，作为治疗或预防与癌症有关的疾病和状况的手段是令人期望的。

[0043] Jak激酶还发射调节必需的生理学过程的信号，所述必需的生理学过程的抑制可能是不希望的。例如，Jak2介导了促红细胞生成素(Epo)和粒细胞/单核细胞-集落刺激因子(GM-CSF)的信号。在这些信号途径中具有遗传、先天或后天缺损的个体可能显现出潜在危急生命的并发症如贫血和嗜中性官能障碍。因此，本发明的一个非限制性方面还涉及用于识别如下化合物的方法，所述化合物可以具有有利的安全性能，这是由于它们选择性地避免Jak2的抑制。

[0044] 蛋白激酶C家族是一组丝氨酸/苏氨酸激酶，其包括十二种相关的同工酶。它的成员由不同的基因编码并且根据它们的激活要求被二次分类。典型的酶(cPKC)需要甘油二酯(DAG)，磷脂酰丝氨酸(PS)和钙以便激活。新的PKC's(nPKC)需要DAG和PS，但是不依赖钙。非典型的PKC's(aPKC)不需要钙或DAG。

[0045] PKCtheta是nPKC亚族的成员(Baier,G.,等,J.Biol.Chem.,1993,268,4997)。它具有受限制的表达方式，主要存在于T细胞和骨骼肌中(Mischak,H.等,FEBS Lett.,1993,326,p.51)，其中一些表达报道于肥大细胞(Liu,Y.等,J.Leukoc.Biol,2001,69,p.831)和内皮细胞(Mattila,P.等,Life Sci.,1994,55,p.1253)中。

[0046] 当T细胞激活时，在T细胞和抗原呈递细胞(APC)之间接触位点处形成超分子活化络合物(SMAC)。PKCtheta是所发现的集中于SMAC的唯一的PKC同工型(Monks,C.等,Nature,1997,385,83)，这将其置于接近于其它介导T细胞激活过程的信号的酶。

[0047] 在另一研究(Baier-Bitterlich,G.等,Mol.Cell.Biol,1996,16,842)中,证实了在AP-1(在IL-2基因的激活中重要的转录因子)的激活中PKCtheta的作用。在未刺激的T细胞中,构成型活性PKCtheta刺激AP-1活性,同时在具有显性阴性的PKCtheta的细胞中,AP-1活性在通过PMA激活时没有被诱发。

[0048] 其它研究表明通过IκB激酶β的激活,PKCtheta介导了通过T细胞受体/CD28共刺激诱发的NF-κB的激活(N.Coudronniere等,Proc.Nat.AcaD.Sci.U.S.A.,2000,97,p.3394;和Lin,X.等,Mol.Cell.Biol,2000,20,p.2933)。

[0049] 来自PKCtheta敲出小鼠的外周T细胞的增殖,其响应于T细胞受体(TCR)/CD28刺激,相比于来自野生型小鼠的T细胞,极大地减少。另外,由T细胞释放的IL-2的量也极大地降低(Sun,Z.等,Nature,2000,404,p.402)。还已经显示出在Th2-依赖的鼠哮喘模型中PKCtheta-缺乏的小鼠显示出损伤的肺炎和气道高反应性(AHR),而在病毒清除和Th1-依赖的细胞毒性T细胞功能方面没有缺陷(Berg-Brown,N.N.等,J.Exp.Med.,2004,199,p.743;Marsland,B.J.等,J.Exp.Med.,2004,200,p.181)。损伤的Th2细胞响应产生了IL-4和免疫球蛋白E(IgE)的降低水平,这有助于AHR和炎性病理生理。另外,PKCtheta敲出小鼠似乎是正常的和增殖性的(fertile)。

[0050] 还存在着如下证据:PKCtheta参与肥大细胞的IgE受体(FcεRI)-介导的响应(Liu,Y.等,J.Leukoc.Biol,2001,69,p.831)。在人-培养的肥大细胞(HCMC)中,已经表明,在FcεRI交联后,PKC激酶活性迅速地集中到膜(Kimata,M.等,Biochem.Biophys.Res.Commun.,1999,257(3),p.895)。研究源自野生型和PKCtheta-缺乏的小鼠的骨髓肥大细胞(BMMC)的体外活性的新近研究表明当FceRI交联时,来自PKCtheta-缺乏的小鼠的BMMC,相比于来自野生型小鼠的BMMC,降低了IL-6,肿瘤坏死因子-α(TNFα)和IL-13的水平,这表明除T细胞激活之外,在肥大细胞细胞因子的产生中PKCtheta的潜在作用(Ciarletta,A.B.等,poster presentation at the 2005American Thoracic Society International Conference)。

[0051] 上述研究及其他研究证实PKCtheta在T细胞激活和肥大细胞(MC)信号方面的关键作用。因此,PKCtheta的抑制剂在治疗由不恰当的T细胞的激活和MC信号介导的免疫学障碍及其他疾病中将具有治疗益处。

[0052] 许多激酶,无论受体或非受体酪氨酸激酶或S/T激酶已经被发现涉及细胞信号途径,其涉及许多致病状况,包括免疫调制,炎症,或增殖障碍如癌症。

[0053] 许多自身免疫疾病和与慢性炎症以及急性响应有关的疾病,已经被联系到一种或多种细胞因子的过度的或未调节的产生或活性。

[0054] 本发明的化合物也可用于治疗心血管障碍,如急性心肌梗塞,急性冠状动脉综合症,慢性心力衰竭,心肌梗塞,动脉粥样硬化,病毒性心肌炎,心脏同种异体移植排斥,和脓毒症-相关的心脏官能障碍。此外,本发明的化合物也可用于治疗中枢神经系统障碍,如脑膜炎球菌性脑膜炎,阿尔茨海默氏病和帕金森氏病。

[0055] 本发明的化合物也可用于治疗人类的眼状况,癌症,实体瘤,肉瘤,纤维肉瘤,骨瘤,黑素瘤,视网膜母细胞瘤,横纹肌肉瘤,恶性胶质瘤,成神经细胞瘤,畸胎癌,过敏性反应,高动力性运动障碍,过敏性肺炎,高血压,运动功能减退性运动障碍,主动脉(aordic)和外围动脉瘤,下丘脑-垂体-肾上腺轴评估,主动脉壁夹层形成,高动脉压,动脉硬化,动静脉瘘,运动失调,脊髓小脑变性,链球菌性肌炎,小脑的结构损害,亚急性硬化性全脑炎,晕厥,

心血管系统的梅毒，全身性过敏，全身炎性响应综合症，全身发作的青年类风湿性关节炎，T细胞或FAB ALL，毛细血管扩张，血栓闭塞性脉管炎，移植，外伤/出血，III型过敏性反应，IV型过敏性，不稳定心绞痛，尿毒症，尿脓毒病，风疹，心脏瓣膜疾病，曲张静脉，血管炎，静脉疾病，静脉血栓形成，心室纤维性颤动，病毒和真菌感染，病毒性脑炎(vital encephalitis)/无菌性脑膜炎，病毒相关的(vital-associated)噬血细胞(hemaphagocytic)综合症，Wernicke-Korsakoff综合征，威尔逊氏病，任何器官或组织的异种移植排斥，心脏移植排斥，血色素沉着，血液透析，溶血性尿毒症/溶栓性血小板减少性紫癜，出血，特发性肺纤维化，抗体介导的细胞毒性，衰弱，婴儿脊髓性肌萎缩，主动脉的炎症，A型流感，电离辐射暴露，虹膜睫状体炎/葡萄膜炎/视神经炎，青少年脊髓性肌萎缩，淋巴瘤，骨髓瘤，白血病，恶性腹水，造血癌症，糖尿病状况如胰岛素-依赖性糖尿病青光眼，糖尿病性视网膜病或微血管病，镰刀形细胞性贫血，慢性炎，血管球性肾炎，移植排斥，莱姆病，脑视网膜血管瘤病，类天疱疮，阴囊炎性癌，纤维化，肉状瘤病，硬化，甲状腺炎，高粘稠滞度综合征，遗传性出血性毛细管扩张，慢性闭塞肺病，热伤后的哮喘或浮肿，外伤，辐射，中风，缺氧症，局部缺血，卵巢过度刺激综合症，灌注后综合症，泵后综合症，MI后心切开术综合症，子痫前期，月经过多，子宫内膜异位，肺性高血压症，婴儿血管瘤，或由单纯性疱疹，带状疱疹，人类免疫缺陷性病毒，副痘病毒属，原生动物或弓形体病造成的感染，进行性核上性麻痹，原发性肺动脉高压，放射治疗，雷诺氏现象，雷诺氏病，雷弗素姆氏病，规则性窄QRS心动过速，肾血管高血压，限制性心肌病，肉瘤，老年性舞蹈病，Lewy体类型的老年性痴呆，休克，皮肤异源移植，换肤综合症，眼或斑点浮肿，眼新生血管性疾病，巩膜炎，径向角膜切开术，眼色素层炎，玻璃体炎，近视，视窝，慢性视网膜脱离，激光治疗后并发症，结膜炎，斯塔加特氏病，伊尔斯病，视网膜病，黄斑变性，再狭窄，局部缺血/再灌注损害，缺血性中风，血管闭塞，颈动脉阻碍性疾病，溃疡性结肠炎，炎症性肠病，糖尿病，糖尿症，胰岛素依赖型糖尿病，变态反应性疾病，皮炎硬皮病，移植物抗宿主疾病，器官移植排斥(包括但不限于骨髓和实体器官排斥)，与器官移植有关的急性或慢性免疫性疾病，肉状瘤病，弥漫性血管内凝血，川崎氏病，肾病综合征，慢性疲劳综合症，眶坏死性肉芽肿病，Henoch-Schoenlein紫癜(purpurea)，肾显微血管炎，慢性活动型肝炎，脓毒性休克，中毒性休克综合症，脓毒病综合征，恶病质，侵染性病害，寄生虫病，获得性免疫缺乏综合症，急性横贯性脊髓炎，亨廷顿氏舞蹈病，中风，夏科氏肝硬变，溶血性贫血，恶性肿瘤，艾迪生氏病，自发艾迪生氏病，散发性艾迪生氏病，I型多腺缺乏和II型多腺缺乏，施密特氏综合征，成人(急性)呼吸困难综合征，脱发，局限性脱发，血清(反应)阴性关节病，关节病，莱特尔氏病，牛皮癣关节病，溃疡性结肠炎关节病，肠病性滑膜炎，衣原体，耶尔森氏菌和沙门氏菌相关的关节病，动脉粥样化疾病/动脉硬化，特异反应性过敏，自身免疫大疱病，寻常天疱疮，落叶状天疱疮，类天疱疮，线性IgA病，自身免疫性溶血性贫血，Coombs阳性溶血性贫血，获得性恶性贫血，青少年恶性贫血，外围血管障碍，腹膜炎，恶性贫血，肌痛性脑炎/Royal Free疾病，慢性皮肤粘膜念珠菌病，巨细胞性动脉炎，原发性硬化性肝炎，隐发性自身免疫肝炎，获得性免疫缺损疾病综合症，获得性免疫缺损相关疾病，甲型肝炎，乙型肝炎，丙型肝炎，希氏束心律失常(arrythmias)，HIV感染/HIV神经病，常见的变异性免疫缺陷(常见的变异型低丙种球蛋白血症)，扩张性心肌病，女性不孕症，卵巢衰竭，卵巢早衰，纤维化肺病，慢性伤口愈合，隐发性纤维性肺泡炎，炎性后间质性肺病，间质性肺炎，卡氏肺囊虫病，肺炎，结缔组织病相关的

间质性肺病，混合结缔组织病，相关的肺病，系统性硬化相关的间质性肺病，类风湿性关节炎相关的间质性肺病，系统性红斑狼疮相关的肺病，皮肌炎/多肌炎相关的肺病，斯耶格伦氏病相关的肺病，强直性脊柱炎相关的肺病，血管炎扩散肺病，含铁血黄素沉着病相关的肺病，药物-诱发的间质性肺病，放射后肺纤维化，闭塞性细支气管炎，慢性嗜酸细胞性肺炎，淋巴细胞渗透性肺病，传染后间质性肺病，痛风性关节炎，自身免疫肝炎，1型自身免疫肝炎(典型的自身免疫或狼疮样肝炎)，2型自身免疫肝炎(抗LKM抗体肝炎)，自身免疫介导的低血糖，具有黑色棘皮病的B型胰岛素耐受，甲状旁腺机能减退，与器官移植有关的急性免疫性疾病，与器官移植有关的慢性免疫性疾病，骨关节炎，原发性硬化性胆管炎，I型牛皮癣，II型牛皮癣，自发白细胞减少症，自身免疫嗜中性白血球减少症，肾病NOS，肾小球肾炎，肾的显微血管炎，莱姆病，盘状红斑狼疮，男性不育症(自发或NOS)，精液自体免疫，多发性硬化(全部的亚型)，交感性眼炎，从属结缔组织病的肺性高血压症，急性和慢性疼痛(不同形式的疼痛)，古德帕斯彻氏综合征，结节性动脉周围炎的肺表现，急性风湿热，类风湿性脊椎炎，斯提耳病，系统性硬化，斯耶格伦氏病，塔卡亚萨氏病/动脉炎，自身免疫血小板病，毒性，移植，和涉及不适当的血管化的疾病例如糖尿病性视网膜病，早熟视网膜病，由于年龄相关的黄斑变性的脉络膜新生血管形成，和婴儿血管瘤。另外，这样的化合物可用于治疗病症如腹水，泻出，和渗液，包括例如斑点浮肿，脑水肿，急性肺损伤，成人呼吸窘迫综合征(ARDS)，增殖病症如再狭窄，纤维化病症如肝硬化和动脉粥样硬化，系膜细胞增殖病症如糖尿病肾病，恶性肾硬变，血栓形成性微血管病综合症，和肾小球病，心肌血管生成，冠状动脉和脑络脉，缺血性四肢血管生成，局部缺血/再灌注损害，消化性溃疡螺杆菌相关的疾病，病毒诱发性生血管病症，子痫前期，月经过多，猫抓热，发红，新生血管性青光眼和视网膜病如与糖尿病性视网膜病，早熟视网膜病，或年龄相关的黄斑变性有关的那些。另外，这些化合物可被用作活性药剂对抗过度增殖病症如甲状腺增生(特别地格雷夫症)，和囊肿如以多囊卵巢综合征(硬囊卵巢综合征)为特征的卵巢基质的血管过多和多囊肾病，因为这些疾病需要用于生长和/或转移的血管细胞的增殖。

[0056] 本发明的式(I)或式(II)的化合物可以单独使用或者与另外的药剂，例如治疗剂结合使用，所述另外的药剂由本领域技术人员根据其预期目的选择。例如，另外的药剂可以是这样的治疗剂，其在本领域被承认可用于治疗由本发明的化合物所治疗的疾病或状况。另外的药剂还可以是这样的药剂，其为治疗组合物提供了有益的贡献，例如，影响组合物的粘度的药剂。

[0057] 进一步应当理解的是，待包括在本发明中的组合是对其预期目的有用的那些组合。以下所述的药剂的目的在于举例说明，而非意图进行限制。所述组合，其是本发明的一部分，可以是本发明的化合物和至少一种另外的选自以下列表的药剂。所述组合还可以包括多于一种的另外的药剂，例如，两或三种另外的药剂，条件是所述组合使得所形成的组合物可以实现其预期功能。

[0058] 优选的组合是非类固醇抗炎药，也称为NSAIDS，其包括药物如布洛芬。其它优选的组合是皮质类固醇，包括氢化泼尼松(prednisolone)；当与本发明化合物组合来治疗患者时，通过逐渐降低所需的类固醇剂量，可以降低或甚至消除类固醇使用的众所周知的副作用。可与本发明的式(I)的化合物组合的用于类风湿性关节炎的治疗剂的非限制性实例包括以下：细胞活素抑制抗炎药(CSAIDs)其它人细胞活素或生长因子的抗体或拮抗剂，例如，

TNF,LT,IL-1,IL-2,IL-3,IL-4,IL-5,IL-6,IL-7,IL-8,IL-12,IL-15,IL-16,IL-21,IL-23,干扰素,EMAP-II,GM-CSF,FGF,和PDGF。本发明的化合物可以与细胞表面分子的抗体组合,如CD2,CD3,CD4,CD8,CD25,CD28,CD30,CD40,CD45,CD69,CD80(B7.1),CD86(B7.2),CD90,CTLA或它们的配体,包括CD154(gp39或CD40L)。

[0059] 治疗剂的优选的组合可以在自身免疫和随后的炎性阶梯中在不同点干扰;优选的实例包括TNF拮抗剂如嵌合、人源化或人TNF抗体,D2E7(美国专利6,090,382,HUMIRA™),CA2(REMICADE™),SIMPONI™(戈利木单抗(golimumab)),CIMZIA™,ACTEMRA™,CDP 571,可溶性p55或p75TNF受体,其衍生物,(p75TNFR1gG(ENBREL™)或p55TNFR1gG(Lenercept),以及TNFα转化酶(TACE)抑制剂;同样地,由于相同的理由,IL-1抑制剂(白介素-1-转化酶抑制剂,IL-1RA等)可以是有效的。其它优选的组合包括白介素11。其它优选的组合是自身免疫反应的其它关键参与者,其可以起作用,与IL-18功能平行,取决于IL-18功能,或和IL-18功能一致;特别优选的是IL-12拮抗剂,包括IL-12抗体或可溶性IL-12受体,或IL-12结合蛋白。已经证明IL-12和IL-18具有重叠但不同的功能并且两者的拮抗剂的组合可能是最有效的。另一优选的组合是非消耗性抗-CD4抑制剂。其它优选的组合还包括共同刺激途径的拮抗剂CD80(B7.1)或CD86(B7.2),包括抗体,可溶性受体或拮抗配体。

[0060] 本发明的式(I)或式(II)的化合物也可与各种药剂组合,例如甲氨蝶呤,6-MP,硫唑嘌呤柳氮磺胺吡啶,美沙拉秦,奥沙拉秦氯奎(chloroquinine)/羟氯奎,青霉胺,金硫苹果酸盐(aurothiomalate)(肌内和口服),硫唑嘌呤,秋水仙碱,皮质类固醇(口服,吸入和局部注射),beta-2肾上腺素受体激动剂(沙丁胺醇,特布他林,salmeteral),黄嘌呤(茶碱,氨茶碱),色甘酸盐,奈多罗米,酮替芬,异丙托铵和氧托铵,环孢菌素,FK506,雷帕霉素(rapamycin),麦考酚酸吗乙酯(mycophenolate mofetil),来氟米特,NSAIDs,例如,布洛芬,皮质类固醇如氢化泼尼松(prednisolone),磷酸二酯酶抑制剂,腺苷(adensosine)激动剂,抗血栓形成药,补体抑制物,肾上腺素能药,妨碍促炎细胞因子信号的药剂如TNFα或IL-1(例如NIK,IKK,p38或MAP激酶抑制剂),IL-1β转化酶抑制剂,T细胞信号抑制剂如激酶抑制剂,金属蛋白酶抑制剂,柳氮磺吡啶,6-巯基嘌呤,血管紧张肽转化酶抑制剂,可溶性细胞活素受体和其衍生物(例如可溶性p55或p75TNF受体和衍生物p75TNFRIgG(Enbrel™)和p55TNFRIgG(Lenercept),sIL-1RI,sIL-1RII,sIL-6R),抗炎细胞活素(例如IL-4,IL-10,IL-11,IL-13和TGFβ),塞来考昔,叶酸,羟氯奎硫酸盐,罗非昔布(rofecoxib),依那西普,英夫利西(infliximab),萘普生,伐地考昔(valdecoxib),柳氮磺吡啶,甲基氢化泼尼松(甲基prednisolone),美洛昔康(meloxicam),醋酸甲基强的松龙,金硫丁二钠,阿斯匹林,曲安奈德,萘磺酸右丙氧芬(propoxyphene napsylate)/apap,叶酸盐,萘丁美酮,双氯芬酸,吡罗昔康,依托度酸,双氯灭痛,奥沙普秦,羟考酮HCl,重酒石酸二氢可待因酮/apap,双氯灭痛/米索前列醇,芬太尼,阿那白滞素,曲马多HCl,双水杨酯,舒林酸,维生素B12/fa/维生素B6,扑热息痛,阿仑膦酸钠,氢化泼尼松(prednisolone),硫酸吗啡,盐酸利多卡因,吲哚美辛,氨基葡萄糖sulf/软骨素,阿米替林HCl,磺胺嘧啶,羟考酮HCl/扑热息痛,奥洛他定HCl,米索前列醇,萘普生钠,奥美拉唑,环磷酰胺,利妥昔单抗(rituximab),IL-1TRAP,MRA,CTLA4-IG,IL-18BP,抗-IL-12,抗-IL15,BIRB-796,SCIO-469,VX-702,AMG-548,VX-740,罗氟司特,IC-485,CDC-801,S1P1激动剂(如FTY720),PKC家族抑制剂(如Ruboxistaurin或AEB-071)和Mesopram。优选的组合包括甲氨蝶呤或来氟米特并且在中度或重度的类风湿性关节炎情况

中，环孢菌素和如上所述的抗-TNF抗体。

[0061] 可以与本发明的式(I)或式(II)的化合物组合的用于炎症性肠病的治疗剂的非限制性实例包括以下：budenoside；表皮生长因子；皮质类固醇；环孢菌素，柳氮磺吡啶；氨基水杨酸盐；6-巯基嘌呤；硫唑嘌呤；甲硝唑；脂氧合酶抑制剂；5-氨基水杨酸；奥沙拉秦；巴柳氮；抗氧化剂；血栓素抑制剂；IL-1受体拮抗体；抗-IL-1β单克隆抗体；抗-IL-6单克隆抗体；生长因子；弹性酶抑制剂；吡啶基-咪唑化合物；其它人细胞活素或生长因子的抗体或拮抗剂，例如，TNF，LT，IL-1，IL-2，IL-6，IL-7，IL-8，IL-12，IL-15，IL-16，IL-23，EMAP-II，GM-CSF，FGF，和PDGF；细胞表面分子如CD2，CD3，CD4，CD8，CD25，CD28，CD30，CD40，CD45，CD69，CD90或它们的配体；甲氨蝶呤；环孢菌素；FK506；雷帕霉素；麦考酚酸吗乙酯(mycophenolate mofetil)；来氟米特；NSAIDs，例如，布洛芬；皮质类固醇如氢化泼尼松(prednisolone)；磷酸二酯酶抑制剂；腺苷激动剂；抗血栓形成药；补体抑制物；肾上腺素能药；妨碍促炎细胞因子信号的药剂如TNFα或IL-1(例如NIK，IKK，或MAP激酶抑制剂)；IL-1β转化酶抑制剂；TNFα转化酶抑制剂；T细胞信号抑制剂如激酶抑制剂；金属蛋白酶抑制剂；柳氮磺吡啶；硫唑嘌呤；6-巯基嘌呤；血管紧张肽转化酶抑制剂；可溶性细胞活素受体和其衍生物(例如可溶性p55或p75TNF受体，sIL-1RI，sIL-1RII，sIL-6R)和抗炎细胞活素(例如IL-4，IL-10，IL-11，IL-13和TGFβ)。可以与式(I)的化合物组合的用于克罗恩氏病的治疗剂的优选的实例包括以下：TNF拮抗剂，例如，抗-TNF抗体，D2E7(美国专利6,090,382，HUMIRA™)，CA2(REMICADE™)，CDP 571，TNFR-Ig构造，(p75TNFRIgG(ENBREL™)和p55TNFRIgG(LENERCEPT™)抑制剂和PDE4抑制剂。式(I)或式(II)的化合物可以与下述物质组合：皮质类固醇，例如，budenoside和地塞米松(dexamethasone)；柳氮磺吡啶，5-氨基水杨酸；奥沙拉秦；和妨碍促炎细胞因子的合成或作用的药剂如IL-1，例如，IL-1β转化酶抑制剂和IL-1ra；T细胞信号抑制剂，例如，酪氨酸激酶抑制剂6-巯基嘌呤；IL-11；5-氨基水杨酸；泼尼松；硫唑嘌呤；巯嘌呤；英夫利西(infliximab)；甲基泼尼松龙琥珀酸酯钠；地芬诺酯/atrop硫酸盐；洛哌丁胺盐酸盐；甲氨蝶呤；奥美拉唑；叶酸盐；环丙沙星/葡萄糖-水；重酒石酸二氢可待因酮/apap；盐酸四环素；醋酸氟轻松；甲硝唑；硫柳汞/硼酸；考来烯胺/蔗糖；环丙沙星盐酸盐；硫酸莨菪碱；盐酸哌替啶；咪达唑仑盐酸盐；羟考酮HCl/扑热息痛；异丙嗪盐酸盐；磷酸钠；新诺明(sulfamethoxazole)/甲氧苄氨嘧啶(trimethoprim)；塞来考昔；聚卡波非；萘磺酸右丙氧芬(propoxyphene napsylate)；氢化可的松；多种维生素；巴柳氮二钠；磷酸可待因/apap；考来维仑HCl；维生素B12；叶酸；左氧氟沙星；甲基氢化泼尼松(甲基prednisolone)；那他珠单抗(natalizumab)和干扰素-γ。

[0062] 可以与式(I)或式(II)的化合物组合的用于多发性硬化的治疗剂的非限制性实例包括以下：皮质类固醇；氢化泼尼松(prednisolone)；甲基氢化泼尼松(甲基prednisolone)；硫唑嘌呤；环磷酰胺；环孢菌素；甲氨蝶呤；4-氨基吡啶；替扎尼定；干扰素-β1a(AVONEX®；Biogen)；干扰素-β1b(BETASERON®；Chiron/Berlex)；干扰素α-n3)(Interferon Sciences/Fujimoto)，干扰素-α(Alfa Wassermann/J&J)，干扰素β1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics)，Peg干扰素α2b(Enzon/Schering-Plough)，Copolymer 1(Cop-1；COPAXONE®；Teva Pharmaceutical Industries，Inc.)；高压氧；静脉内免疫球蛋白；克拉屈滨；其它人细胞活素或生长因子的抗体或拮抗剂和它们的受体，例如，TNF，LT，IL-1，IL-2，IL-6，IL-7，IL-8，IL-12，IL-23，IL-15，IL-16，EMAP-II，GM-CSF，FGF，和PDGF。式

(I)或式(II)的化合物可以与细胞表面分子的抗体组合，如CD2，CD3，CD4，CD8，CD19，CD20，CD25，CD28，CD30，CD40，CD45，CD69，CD80，CD86，CD90或它们的配体。式(I)或式(II)的化合物也可与各种药剂组合，例如甲氨蝶呤，环孢菌素，FK506，雷帕霉素(rapamycin)，麦考酚酸吗乙酯(mycophenolatemofetil)，来氟米特，S1P1激动剂，NSAIDs，例如，布洛芬，皮质类固醇如氢化泼尼松(prednisolone)，磷酸二酯酶抑制剂，腺苷(adensosine)激动剂，抗血栓形成药，补体抑制物，肾上腺素能药，妨碍促炎细胞因子信号的药剂如TNFα或IL-1(例如NIK，IKK，p38或MAP激酶抑制剂)，IL-1β转化酶抑制剂，TACE抑制剂，T细胞信号抑制剂如激酶抑制剂，金属蛋白酶抑制剂，柳氮磺吡啶，硫唑嘌呤，6-巯基嘌呤，血管紧张肽转化酶抑制剂，可溶性细胞活素受体和其衍生物(例如可溶性p55或p75TNF受体，sIL-1RI，sIL-1RII，sIL-6R)和抗炎细胞活素(例如IL-4，IL-10，IL-13和TGFβ)。

[0063] 可以与式(I)或式(II)的化合物组合的用于多发性硬化的治疗剂的优选的实例包括：干扰素-β，例如，IFNβ1a和IFNβ1b；克帕松(Copaxone)，皮质类固醇，半胱天冬酶抑制剂，例如半胱天冬酶-1的抑制剂，IL-1抑制剂，TNF抑制剂，和CD40配体和CD80的抗体。

[0064] 式(I)或式(II)的化合物也可与各种药剂组合，例如阿仑单抗(alemtuzumab)，屈大麻酚，达克珠单抗(daclizumab)，米托蒽醌，扎利罗登盐酸盐，氨吡啶，格拉默乙酸盐，那他珠单抗(natalizumab)，sinnabidol，α-immunokine NNSO3，ABR-215062，AnergiX.MS，趋化因子受体拮抗体，BBR-2778，calagualine，CPI-1189，LEM(脂质体封装的米托蒽醌)，THC.CBD(大麻素激动剂)，MBP-8298，mesopram(PDE4抑制剂)，MNA-715，抗-IL-6受体抗体，Neurovax，吡非尼酮allotrap 1258(RDP-1258)，sTNF-R1，他仑帕奈，特立氟胺，TGF-beta2，替利莫肽，VLA-4拮抗剂(例如，TR-14035，VLA4Ultrahaler，Antegran-ELAN/Biogen)，干扰素γ拮抗剂和IL-4激动剂。

[0065] 可以与式(I)或式(II)的化合物组合的用于强直性脊柱炎的治疗剂的非限制性实例包括以下：布洛芬，双氯芬酸，米索前列醇，萘普生，美洛昔康(meloxicam)，吲哚美辛，双氯芬酸，塞来考昔，罗非昔布(rofecoxib)，柳氮磺吡啶，甲氨蝶呤，硫唑嘌呤，米诺环素，泼尼松，和抗-TNF抗体，D2E7(美国专利6,090,382；HUMIRA™)，CA2(REMICADE™)，CDP571，TNFR-Ig构造，(p75TNFRIgG(ENBREL™)和p55TNFRIgG(LENERCEPT™)。

[0066] 可以与式(I)或式(II)的化合物组合的用于哮喘的治疗剂的非限制性实例包括以下：舒喘宁，沙美特罗/氟替卡松，孟鲁司特钠，丙酸氟替卡松，布地奈德，泼尼松，沙美特罗昔萘酸盐，左沙丁胺醇HCl，舒喘宁硫酸盐/异丙托铵，氢化泼尼松(prednisolone)磷酸钠，曲安奈德，二丙酸氯地米松，异丙托溴铵，阿奇霉素，吡布特罗乙酸盐，氢化泼尼松(prednisolone)，无水茶碱，甲基泼尼松龙琥珀酸酯钠，克拉霉素，扎鲁司特，福莫特罗富马酸盐，流感病毒疫苗，羟氨苄青霉素三水合物，氟尼缩松，反感注射，咳乐钠，非索非那定盐酸盐，氟尼缩松/薄荷醇，羟氨苄青霉素/克拉维酸盐(clavulanate)，左氧氟沙星，吸入器协助设备，愈创甘油醚，地塞米松磷酸钠，莫西沙星HCl，强力霉素(doxycycline)海克酸盐，愈创甘油醚/d-甲吗喃，p-麻黄碱/cod/chlorphenir，加替沙星，西替利嗪盐酸盐，莫米松糠酸盐，沙美特罗昔萘酸盐，苯佐那酯，头孢氨苄，pe/氢可酮/chlorphenir，西替利嗪HCl/伪麻黄碱，苯肾上腺素/cod/异丙嗪，可待因/异丙嗪，头孢丙烯，地塞米松(dexamethasone)，愈创甘油醚/伪麻黄碱，氯芬胺/氢可酮，奈多罗米钠，特布他林硫酸盐，肾上腺素，甲基氢化泼尼松(甲基prednisolone)，抗-IL-13抗体，和奥西那林硫酸盐。

[0067] 可以与式(I)或式(II)的化合物组合的用于COPD的治疗剂的非限制性实例包括以下:舒喘宁硫酸盐/异丙托铵,异丙托溴铵,沙美特罗/氟替卡松,舒喘宁,沙美特罗昔萘酸盐,丙酸氟替卡松,泼尼松,无水茶碱,甲基泼尼松龙琥珀酸酯钠,孟鲁司特钠,布地奈德,福莫特罗富马酸盐,曲安奈德,左氧氟沙星,愈创甘油醚,阿奇霉素,二丙酸氯地米松,左沙丁胺醇HCl,氟尼缩松,头孢曲松钠,羟氨苄青霉素三水合物,加替沙星,扎鲁司特,羟氨苄青霉素/克拉维酸盐(clavulanate),氟尼缩松/薄荷醇,氯芬胺/氢可酮,奥西那林硫酸盐,甲基氢化泼尼松(甲基prednisolone),莫米松糠酸盐,p-麻黄碱/cod/chlorphenir,吡布特罗乙酸盐,p-麻黄碱/氯雷他定,特布他林硫酸盐,噻托溴铵,(R,R)-福莫特罗,TgAAT,西洛司特和罗氟司特。

[0068] 可以与式(I)或式(II)的化合物组合的用于HCV的治疗剂的非限制性实例包括以下:干扰素-α-2α,干扰素-α-2β,干扰素-αcon 1,干扰素-α-n1,聚乙二醇(pegylated)干扰素-α-2α,聚乙二醇(pegylated)干扰素-α-2β,利巴韦林,聚乙二醇干扰素-α-2b+利巴韦林,熊去氧胆酸,甘草酸,胸腺法新,二盐酸组胺,VX-497和任何用于通过介入以下目标治疗HCV的化合物:HCV聚合酶,HCV蛋白酶,HCV解旋酶,和HCV IRES(内部核糖体进入位点)。

[0069] 可以与式(I)或式(II)的化合物组合的用于特发性肺纤维化的治疗剂的非限制性实例包括以下:泼尼松,硫唑嘌呤,舒喘宁,秋水仙碱,舒喘宁硫酸盐,地高辛,γ干扰素,甲基泼尼松龙琥珀酸酯钠,劳拉西泮,呋喃苯胺酸,赖诺普利,硝酸甘油,螺内酯,环磷酰胺,异丙托溴铵,放线菌素D,阿替普酶,丙酸氟替卡松,左氧氟沙星,奥西那林硫酸盐,硫酸吗啡,羟考酮HCl,氯化钾,曲安奈德,无水他克莫司,钙,干扰素-α,甲氨蝶呤,麦考酚酸吗乙酯(mycophenolate mofetil)和干扰素-γ-1β。

[0070] 可以与式(I)或式(II)的化合物组合的用于心肌梗塞的治疗剂的非限制性实例包括以下:阿斯匹林,硝酸甘油,美托洛尔酒石酸盐,依诺肝素钠,肝素钠,氯吡格雷硫酸氢盐,卡维地洛,氨酰心安,硫酸吗啡,美托洛尔琥珀酸盐,华法林钠,赖诺普利,单硝酸异山梨酯,地高辛,呋喃苯胺酸,辛伐他汀,雷米普利,替奈普酶,依那普利马来酸盐,托塞米,瑞替普酶(retavase),氯沙坦钾,喹那普利盐酸盐/碳酸镁,布美他尼,阿替普酶,依那普利拉,乙胺碘呋酮盐酸盐,替罗非班HClm-水合物,地尔硫卓盐酸盐,卡托普利,厄贝沙坦,缬沙坦,普萘洛尔盐酸盐,福辛普利钠,盐酸利多卡因,依替巴肽,头孢唑啉(cefazolin)钠,硫酸阿托品,氨基己酸,螺内酯,干扰素,索他洛尔盐酸盐,氯化钾,多库酯纳(Docusate sodium),多巴酚丁胺HCl,阿普唑仑,普伐他汀钠,阿托伐他汀钙,咪达唑仑盐酸盐,盐酸哌替啶,硝酸异山梨酯,肾上腺素,多巴胺盐酸盐,比伐卢定,罗苏伐他汀,依泽替米贝/辛伐他汀,阿伐麦布,和卡立泊来德。

[0071] 可以与式(I)或式(II)的化合物组合的用于牛皮癣的治疗剂的非限制性实例包括以下:卡泊三烯,丙酸氯氟美松,曲安奈德,卤倍他索丙酸盐,他扎罗汀,甲氨蝶呤,醋酸氟轻松,增强型倍他米松diprop(betamethasone diprop augmented),氟轻松,阿昔曲丁,焦油香波,倍他米松戊酸盐,莫米松糠酸盐,酮康唑,普莫卡因/氟轻松,氢化可的松戊酸盐,氟氢缩松,脲,倍他米松,丙酸氯氟美松/emoll,丙酸氟替卡松,阿奇霉素,氢化可的松,保湿配方,叶酸,地奈德,吡美莫司,煤焦油,二氟拉松双乙酸盐,依那西普叶酸盐,乳酸,甲氧沙林,hc/铋subgal/znox/resor,醋酸甲基强的松龙,泼尼松,遮光剂,哈西奈德,水杨酸、蒽三醇,氯可托龙特戊酸盐,煤馏出物,煤焦油/水杨酸、煤焦油/水杨酸/硫,去羟米松,地西泮,润肤

剂,醋酸氟轻松/润肤剂,矿物油/蓖麻油/na乳酸,矿物油/花生油,石油/肉豆蔻酸异丙酯,补骨脂素,水杨酸、皂/三溴沙仑(tribromsalan),硫柳汞/硼酸,塞来考昔,英夫利西(infliximab),环孢菌素,alefacept,efalizumab,他克莫司,吡美莫司,PUVA,UVB,柳氮磺吡啶,ABT-874和ustekinamab。

[0072] 可以与式(I)或式(II)的化合物组合的用于牛皮癣关节炎的治疗剂的非限制性实例包括以下:甲氨蝶呤,依那西普,罗非昔布(rofecoxib),塞来考昔,叶酸,柳氮磺吡啶,萘普生,来氟米特,醋酸甲基强的松龙,吲哚美辛,羟氯奎硫酸盐,泼尼松,舒林酸,增强型倍他米松diprop(betamethasone diprop augmented),英夫利西(infliximab),甲氨蝶呤,叶酸盐,曲安奈德,双氯芬酸,二甲基亚砜,吡罗昔康,双氯灭痛,酮洛芬(ketoprofen),美洛昔康(meloxicam),甲基氢化泼尼松(methylprednisolone),萘丁美酮,托美丁钠,卡泊三烯,环孢菌素,双氯灭痛/米索前列醇,醋酸氟轻松,氨基葡萄糖硫酸盐,金硫丁二钠,重酒石酸二氢可待因酮/apap,布洛芬,利塞膦酸钠,磺胺嘧啶,硫鸟嘌呤,伐地考昔(valdecoxib),alefacept,D2E7(美国专利6,090,382,HUMIRA™),和efalizumab。

[0073] 可以与式(I)或式(II)的化合物组合的用于再狭窄的治疗剂的非限制性实例包括以下:西罗莫司,紫杉醇,依维莫司,他克莫司,ABT-578,和扑热息痛。

[0074] 可以与式(I)或式(II)的化合物组合的用于坐骨神经痛的治疗剂的非限制性实例包括以下:重酒石酸二氢可待因酮/apap,罗非昔布(rofecoxib),环苯扎林HCl,甲基氢化泼尼松(甲基prednisolone),萘普生,布洛芬,羟考酮HCl/扑热息痛,塞来考昔,伐地考昔(valdecoxib),醋酸甲基强的松龙,泼尼松,磷酸可待因/apap,曲马多HCl/扑热息痛,美他沙酮,美洛昔康(meloxicam),美索巴莫,盐酸利多卡因,双氯灭痛,加巴喷丁,地塞米松(dexamethasone),卡立普多,酮咯酸氨丁三醇,吲哚美辛,扑热息痛,地西泮,萘丁美酮,羟考酮HCl,替扎尼定HCl,双氯灭痛/米索前列醇,右丙氧芬n-pap,asa/oxycod/羟考酮ter,布洛芬/氢可酮bit,曲马多HCl,依托度酸,右丙氧芬HCl,阿米替林HCl,卡立普多/可待因phos/asa,硫酸吗啡,多种维生素,萘普生钠,奥芬那君柠檬酸盐,和替马西泮。

[0075] 可以与式(I)或式(II)的化合物组合的用于SLE(Lupus)的治疗剂的优选的实例包括以下:NSAIDS,例如,双氯芬酸,萘普生,布洛芬,吡罗昔康,吲哚美辛;COX2抑制剂,例如,塞来考昔,罗非昔布(rofecoxib),伐地考昔(valdecoxib);抗疟疾材料,例如,羟氯奎;甾体,例如,泼尼松,氢化泼尼松(prednisolone),budenoside,地塞米松(dexamethasone);细胞毒素,例如,硫唑嘌呤,环磷酰胺,麦考酚酸吗乙酯(mycophenolate mofetil),甲氨蝶呤;PDE4的抑制剂或嘌呤合成抑制剂,例如Cellcept®。式(I)或式(II)的化合物也可与各种药剂组合,例如柳氮磺吡啶,5-氨基水杨酸,奥沙拉秦,Imuran®和妨碍促炎细胞因子的合成、产生或作用的药剂如IL-1,例如,半胱天冬酶抑制剂如IL-1β转化酶抑制剂和IL-1ra。式(I)或式(II)的化合物也可和T细胞信号抑制剂,例如,酪氨酸激酶抑制剂;或靶向T细胞激活分子的分子,例如,CTLA-4-IgG或抗-B7家族抗体,抗-PD-1家族抗体一起使用。式(I)或式(II)的化合物可以组合以IL-11或抗-细胞活素抗体,例如,fonotolizumab(抗-IFNg抗体),或抗-受体受体抗体,例如,抗-IL-6受体抗体和B细胞表面分子的抗体。式(I)或式(II)的化合物也可和下述物质一起使用:LJP 394(阿贝莫司),消耗或钝化B细胞的药剂,例如,利妥昔单抗(rituximab)(抗-CD20抗体),lymphostat-B(抗-Blys抗体),TNF拮抗剂,例如,抗-TNF抗体,D2E7(美国专利6,090,382;HUMIRA™),CA2(REMICADE™),CDP 571,TNFR-Ig构造,

(p75TNFRIgG(ENBREL™)和p55TNFRIgG(LENERCEPT™)。

[0076] 在本发明中,以下定义适用:

"治疗有效量"是一定数量的式(I)或式(II)的化合物或两种或更多种这样的化合物的组合,其完全或部分地抑制状况的发展,或至少部分地减轻了状况的一种或多种症状。治疗有效量还可以是预防有效的数量。治疗有效的量将取决于患者的尺寸和性别,待治疗的状况,状况的严重性和所寻求的结果。对于给定的患者来说,治疗有效量可以通过本领域技术人员已知的方法来确定。

[0077] "药用可接受的盐"是指这样的盐,其保留了游离碱的生物有效性和性能并且其通过与以下物质反应获得:无机酸,例如,盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,和磷酸或有机酸如磺酸,羧酸,有机磷酸,甲磺酸,乙磺酸,对甲苯磺酸,柠檬酸,富马酸,马来酸,琥珀酸,苯甲酸,水杨酸,乳酸,酒石酸(例如(+)或(-)-酒石酸或其混合物),氨基酸(例如(+)或(-)-氨基酸或其混合物),等等。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0078] 某些具有酸取代基的式(I)或式(II)的化合物可以以与药理学可接受的碱的盐的形式存在。本发明包括这样的盐。这样的盐的实例包括钠盐,钾盐,赖氨酸盐和精氨酸盐。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0079] 某些式(I)或式(II)的化合物和它们的盐可以以多于一种晶形的形式存在并且本发明包括各种晶形和其混合物。

[0080] 某些式(I)或式(II)的化合物和它们的盐也可以溶剂化物的形式存在,例如水合物,并且本发明包括各种溶剂化物和其混合物。

[0081] 某些式(I)或式(II)的化合物可以包含一个或多个手性中心,并且以不同的旋光体的形式存在。当式(I)或式(II)的化合物包含一个手性中心时,化合物以两种对映体形式存在并且本发明包括两种对映体和对映体的混合物,如外消旋混合物。对映体可以通过本领域技术人员已知的方法拆分,例如,通过形成可分离的(例如,通过结晶)非对映异构体的盐;形成可分离的(例如,通过结晶、气相-液相或液相色谱)非对映异构体的衍生物或络合物;一个对映异构体与对映异构体-特异性试剂的选择性反应,例如酶的酯化;或在手性环境中的气相-液相或液相色谱分离,例如,在手性载体例如具有结合手性配体的二氧化硅上或在手性溶剂的存在下。应将理解的是,当期望的对映体通过上述分离程序之一转变为另一化学实体时,需要另外的步骤以便释放期望的对映体形式。备选地,特定的对映体可以通过下述方法合成:不对称合成,这使用旋光性试剂,底物,催化剂或溶剂,或者通过不对称转化将一种对映体转化为另一种。

[0082] 当式(I)或式(II)的化合物包含多于一个手性中心时,它可以以非对映异构体的形式存在。非对映异构体的化合物可以通过本领域技术人员已知的方法分离,例如色谱或结晶,单独的对映体可以被分离,如上所述。本发明包括式(I)或式(II)的化合物的各种非对映异构体,和其混合物。

[0083] 某些式(I)或式(II)的化合物可以以不同的互变异构形式或者以不同的几何异构体的形式存在,并且本发明包括式(I)或式(II)的化合物的各种互变异构体和/或几何异构体和其混合物。

[0084] 某些式(I)或式(II)的化合物可以以不同的稳定构象形式存在,后者可以是可分离的。扭转的不对称性,由于绕不对称单键的限制性旋转,例如,由于位阻或环应变,可以允

许分离不同的构象体。本发明包括式(I)或式(II)的化合物的各种构象异构体和其混合物。

[0085] 某些式(I)或式(II)的化合物可以以两性离子形式存在并且本发明包括式(I)或式(II)的化合物的各种两性离子形式和其混合物。

[0086] 如本文中使用的,术语“前药”是指一种试剂,其通过一些生理化学过程体内转变为母体药物(例如前药当达到生理pH值时转变为期望的药物形式)。前药常常是有用的,因为在一些情况中,它们比母体药物更容易给药。它们可以例如是通过口服生物可利用的,然而母体药物不是。相比于母体药物,前药也可具有改善的在药理学组合物中的溶解性。在没有限制的情况下,前药的实例将是本发明的化合物,其中它以酯(“前药”)的形式给药以便促进传递通过其中水溶性不是有益的细胞膜,但是然后一旦在其中水溶性是有益的细胞内部,它被代谢水解为羧酸。

[0087] 前药具有许多有用的性能。例如,前药可以比最终的药物(ultimate drug)是更水溶性的,由此促进药物的静脉内给药。相比于最终的药物,前药也可具有较高水平的口服生物利用度。在给药后,前药酶或化学分解(cleaved)而在血液或组织中递送最终的药物。

[0088] 当分解时,示范性的前药释放相应的游离酸,并且本发明的化合物的形成可水解的酯的残余物包括但不限于羧酸取代基,其中游离氢被替代为(C_1-C_4)烷基,(C_1-C_{12})烷酰基氧基甲基,(C_4-C_9)1-(烷酰基氧基)乙基,1-甲基-1-(烷酰基氧基)-乙基(具有5至10个碳原子的),烷氧羰基氧基甲基(具有3-6个碳原子的),1-(烷氧羰基氧基)乙基(具有4至7个碳原子的),1-甲基-1-(烷氧羰基氧基)乙基(具有5至8个碳原子的),N-(烷氧羰基)氨甲基(具有3-9个碳原子的),1-(N-(烷氧羰基)氨基)乙基(具有4至10个碳原子的),3-酞基,4-巴豆酸内酯基(crotonolactonyl),γ-丁酸内酯(butyrolacton)-4-基,二-N,N-(C_1-C_2)烷基氨基(C_2-C_3)烷基(如β-二甲基氨乙基),氨甲酰基-(C_1-C_2)烷基,N,N-二(C_1-C_2)-烷基氨甲酰基-(C_1-C_2)烷基和哌啶子基(piperidino)-,吡咯烷(pyrrolidino)-或吗啉代(morpholino)(C_2-C_3)烷基。

[0089] 其它示范性的前药释放式(I)或式(II)的醇,其中羟基取代基(例如R^1包含羟基)的游离氢被替代为(C_1-C_6)烷酰基氧基甲基,1-((C_1-C_6)烷酰基氧基)乙基,1-甲基-1-((C_1-C_6)烷酰基氧基)乙基,(C_1-C_{12})烷氧羰基氧基甲基,N-(C_1-C_6)烷氧基羰基氨基-甲基,琥珀酰,(C_1-C_6)烷酰基,α-氨基(C_1-C_4)烷酰基,芳基(乙)酰(arylacetyl)和α-氨酰基,或α-氨酰基-α-氨酰基,其中所述α-氨酰基部分独立地是以下中的任一种,蛋白质中存在的天然存在的L-氨基酸,P(O)(OH)$_2$,-P(O)(O(C_1-C_6)烷基)$_2$或糖基(源于碳水化合物的半缩醛的羟基的脱离(detachment)的基团)。

[0090] 如本文中使用的,术语“桥接的(C_5-C_{12})环烷基”是指饱和或不饱和的、二环或多环的桥烃基团,其具有两或三个C_3-C_{10}环烷基环。非桥接的环烷基被排除。桥接环烃可以包括,如双环[2.1.1]己基,双环[2.2.1]庚基,双环[2.2.2]辛基,双环[3.2.1]辛基,双环[4.3.1]癸基,双环[3.3.1]壬基,冰片基(bornyl),冰片烯基(bornenyl),降冰片基(norbornyl),降冰片烯基(norbornenyl),6,6-二甲基双环[3.1.1]庚基,三环丁基,和金刚烷基。

[0091] 如本文中使用的,术语“桥接(C_2-C_{10})杂环基”是指二环或多环的氮杂桥烃基团和可以包括氮杂降冰片基,奎宁环基,异奎宁环基,托烷基,氮杂双环[3.2.1]辛烷基,氮杂双环[2.2.1]庚烷基,2-氮杂双环[3.2.1]辛烷基,氮杂双环[3.2.1]辛烷基,氮杂双环[3.2.2]壬基,氮杂双环[3.3.0]壬基,和氮杂双环[3.3.1]壬基。

[0092] 如本文中使用的，术语“杂环”，“杂环基”或“亚杂环基”，包括非芳族环系，包括但不限于，单环、二环、三环和螺环的环，其可以是完全饱和的或其可以包含一个或多个不饱和单元，为免除怀疑，不饱和度没有产生芳族环系)并且具有5至12个原子，包括至少一种杂原子，如氮，氧，或硫。为了例证，其不应被理解为限制本发明的范围，以下是杂环的实例：氮杂卓基(azepinyl)，氮杂环丁烷基，二氢吲哚基，异二氢吲哚基，吗啉基，哌嗪基，哌啶基，吡咯烷基，quinucludinyl，硫代吗啉基，四氢吡喃基，四氢呋喃基，四氢吲哚基，硫代吗啉基和托烷基。

[0093] 术语“杂芳基”或“杂亚芳基”，如本文中使用的，包括芳族环系，包括但不限于，单环、二环和三环核，并且具有5至12个原子，包括至少一种杂原子，如氮，氧，或硫。为了例证，其不应被理解为限制本发明的范围：氮杂吲哚基，苯并(b)噻吩基，苯并咪唑基，苯并呋喃基，苯并噁唑基，苯并噻唑基，苯并噻二唑基，苯并噁二唑基，呋喃基，咪唑基，咪唑并吡啶基，吲哚基，吲唑基，异噁唑基，异噻唑基，噁二唑基，噁唑基，嘌呤基，吡喃基，吡嗪基，吡唑基，吡啶基，嘧啶基，吡咯基，吡咯并[2,3-d]嘧啶基，吡唑并[3,4-d]嘧啶基，喹啉基，喹唑啉基，三唑基，噻唑基，噻吩基，四唑基，噻二唑基，或噻吩基。

[0094] 如本文中使用的，“杂环烷基”是这样的杂环基，其通过具有1-约8个碳原子的脂族基连接到化合物。例如，杂环烷基是吗啉代甲基。

[0095] 如本文中使用的，“烷基”，“亚烷基”或记号如“(C_1-C_8)”包括直链或支链烃，其是完全饱和的。烷基的实例是甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，戊基，己基和其异构体。如本文中使用的，“烯基”，“亚烯基(alkenylene)”，“亚炔基(alkynylene)”和“炔基”是指C_2-C_8并且包括直链或支链烃，其包含一个或多个不饱和单元，一个或多个双键(对于烯基)和一个或多个三键(对于炔基)。

[0096] 如本文中使用的，“芳族”基团(或“芳基”或“亚芳基”)包括芳族碳环系(例如苯基)和稠合的多环芳族环系(例如萘基，联苯和1,2,3,4-四氢萘基)。

[0097] 如本文中使用的，“环烷基”或“环亚烷基”是指C3-C12单环或多环(例如二环、三环、螺环等)烃，其是完全饱和的并且具有一个或多个不饱和键，但不记为芳基。环烷基的实例是环丙基，环丁基，环戊基，环戊烯基，环己基和环己烯基。

[0098] 如本文中使用的，许多部分或者取代基被称为“被取代的”或“任选被取代的”。当部分被这些术语中的一个修饰时，除非另作说明，它表示该部分(即本领域技术人员已知是作为取代可利用的)的任何部分可以被取代，其包括一个或多个取代基，其中如果多于一个取代基的话，那么独立地选择各个取代基。取代的这种含义是本领域众所周知的和/或由本公开内容教导的。为了例证，其不应被理解为限制本发明的范围，作为取代基的基团的一些实例是：(C_1-C_8)烷基，(C_2-C_8)烯基，(C_2-C_8)炔基，(C_3-C_{10})环烷基，卤(F,Cl,Br或I)，卤化的(C_1-C_8)烷基(例如但不限于-CF_3)，-O-(C_1-C_8)烷基，-OH，-S-(C_1-C_8)烷基，-SH，-NH(C_1-C_8)烷基，-N((C_1-C_8)烷基)$_2$，-NH_2，-C(O)NH_2，-C(O)NH(C_1-C_8)烷基，-C(O)N((C_1-C_8)烷基)$_2$，-NHC(O)H，-NHC(O)(C_1-C_8)烷基，-NHC(O)(C_3-C_8)环烷基，-N((C_1-C_8)烷基)C(O)H，-N((C_1-C_8)烷基)C(O)(C_1-C_8)烷基，-NHC(O)NH_2，-NHC(O)NH(C_1-C_8)烷基，-N((C_1-C_8)烷基)C(O)NH_2，NHC(O)N((C_1-C_8)烷基)$_2$，-N((C_1-C_8)烷基)C(O)N((C_1-C_8)烷基)$_2$，-N((C_1-C_8)烷基)C(O)NH((C_1-C_8)烷基)，-C(O)H，-C(O)(C_1-C_8)烷基，-CN，-NO_2，-S(O)(C_1-C_8)烷基，-S(O)$_2$(C_1-C_8)烷基，-S(O)$_2$N((C_1-C_8)烷基)$_2$，-S(O)$_2$NH(C_1-C_8)烷基，-S(O)$_2$NH(C_3-C_8)环烷基，-S(O)$_2$$NH_2$，-NHS(O)$_2$($C_1$-

C_8)烷基,-N((C1-C8)烷基)S(O)2(C1-C8)烷基,-(C1-C8)烷基-O-(C1-C8)烷基,-O-(C1-C8)烷基-O-(C1-C8)烷基,-C(O)OH,-C(O)O(C1-C8)烷基,NHOH,NHO(C1-C8)烷基,-O-卤化的(C1-C8)烷基(例如但不限于-OCF3),-S(O)2-卤化的(C1-C8)烷基(例如但不限于-S(O)2CF3),-S-卤化的(C1-C8)烷基(例如但不限于-SCF3),-(C1-C6)杂环(例如但不限于吡咯烷,四氢呋喃,吡喃或吗啉),-(C1-C6)杂芳基(例如但不限于四唑,咪唑,呋喃,吡嗪或吡唑),-苯基,-NHC(O)O-(C1-C6)烷基,-N((C1-C6)烷基)C(O)O-(C1-C6)烷基,-C(=NH)-(C1-C6)烷基,-C(=NOH)-(C1-C6)烷基,或-C(=N-O-(C1-C6)烷基)-(C1-C6)烷基。

[0099] 式(I)中的  是芳环。

[0100] 本发明的一种或多种化合物可以单独地或者以药物组合物的形式给药于人患者,在药物组合物的情况中,它们以各种用于治疗或改善如本文中所述的疾病或状况的剂量混合以生物学合适的载体或赋形剂。

[0101] 这些化合物的混合物还可以以简单混合物的形式或者以适当配制的药物组合物的形式给药于患者。治疗有效的剂量是指一种或多种化合物的数量,其足以导致预防或减弱如本文中所述的疾病或状况。配制和给药本申请的化合物的技术可见于本领域技术人员众所周知的参考文献中,例如"Remington's Pharmaceutical Sciences,"Mack Publishing Co.,Easton,PA,最新版本。

[0102] 适当的给药途径可以例如包括口服,眼药水,直肠,穿粘膜,局部,或肠给药;肠胃外输送,包括肌内,皮下,髓内注射,以及鞘内,直接心室内,静脉,腹内,鼻内,或眼球内注射。

[0103] 备选地,可以以局部而非全身方式给药化合物,例如,通过直接注射化合物到浮肿位置,常常以贮点或持续释放制剂的形式。

[0104] 此外,可以在靶向药物输送系统中给药药物,例如,在涂布有内皮细胞-特异性抗体的脂质体中。

[0105] 本发明的药物组合物可以以本身已知的方式制造,例如通过常规的混合,溶解,粒化,糖衣化,细磨,乳化,封装,捕集或冻干方法。

[0106] 用于本发明的药物组合物因此可以以常规方式配制,使用一种或多种生理学可接受的载体,包括赋形剂和助剂,其促进将活性化合物加工成可以药用使用的制剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径。

[0107] 对于注射来说,本发明的药剂可以配制在水溶液中,优选地生理学相容的缓冲液如汉克斯氏液,林格氏液,或生理盐水缓冲液。对于穿粘膜给药来说,适合于待渗透的阻隔物的渗透剂用于制剂中。这样的渗透剂通常是本领域已知的。

[0108] 对于口服来说,通过将活性化合物与本领域众所周知的药用可接受的载体结合,可以容易地配制化合物。这样的载体使得本发明的化合物能够被配制为片剂,丸剂,糖衣丸,胶囊,液体,凝胶,糖浆,淤浆,悬浮液等等,以便待治疗的患者口服摄取。用于口服使用的药物制剂可以通过下述方式获得,将活性化合物与固体赋形剂结合,任选地研磨所得的混合物,和加工颗粒混合物,之前添加适当的助剂,如果期望的话,以便获得片剂或糖衣丸芯。适当的赋形剂是,特别地,填料如糖,包括乳糖,蔗糖,甘露糖醇,或山梨糖醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉,麦淀粉,米淀粉,马铃薯淀粉,明胶,黄蓍树胶,甲基纤维素,羟丙基甲基-

纤维素，羧甲基纤维素钠，和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果期望的话，可以添加崩解剂，例如，交联的聚乙烯基吡咯烷酮，琼脂，或藻酸或其盐如藻酸钠。

[0109] 糖衣丸芯具有适当的涂层。为此，可以使用浓缩糖液，其可以任选地包含阿拉伯树胶，滑石，聚乙烯基吡咯烷酮，卡巴浦尔凝胶，聚乙二醇，和/或二氧化钛，漆溶液，和适当的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可以加入片剂或糖衣丸涂层以便识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0110] 可以口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合胶囊，以及由明胶和增塑剂，如甘油或山梨糖醇制成的软密封胶囊。推入配合胶囊可以包含活性成分，混合以填料如乳糖，粘结剂如淀粉，和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁和，任选地，稳定剂。在软胶囊中，活性化合物可以溶解或悬浮于适当的液体，如脂肪油，液状石蜡，或液体聚乙二醇中。另外，可以添加稳定剂。全部的口服制剂应当处于适用于这样的给药的剂量中。

[0111] 对于面颊给药来说，组合物可以采取以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0112] 对于通过吸入给药来说，用于本发明的化合物便利地以从加压包(pressurized packs)或雾化器的气溶胶喷射呈现的形式递送，借助于合适的推进剂，例如，二氯二氟甲烷，三氯氟甲烷，二氯四氟乙烷，二氧化碳或其他适合的气体。在加压气溶胶的情况下，剂量单位可以通过提供阀来确定，以便递送计量的数量。用于吸入器或吹入器的例如明胶的胶囊和药筒可以被配制，其包含化合物和合适的粉末基础材料如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0113] 化合物可以被配制以便肠胃外给药，通过注射，例如弹丸注射或连续输注。用于注射的制剂可以以单位剂量形式存在，例如，在安瓿中或者在多剂量容器中，其中添加有防腐剂。组合物可以采取这样的形式如悬浮液，溶液或乳液，在油或水性赋形剂中，并且可以包含配制剂如悬浮、稳定和/或分散剂。

[0114] 对于肠胃外给药的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外，活性化合物的悬浮液可以被制备为合适的油性注射悬浮液。适当的亲油溶剂或赋形剂包括脂肪油如芝麻油，或合成脂肪酸酯，如油酸乙酯或甘油三酯，或脂质体。水性注射悬浮液可以包含这样的物质，其提高悬浮液的粘度，如羧甲基纤维素钠盐，山梨糖醇，或右旋糖酐。任选地，悬浮液还可包含适当的稳定剂或提高化合物的溶解性以便制备高浓度溶液的试剂。

[0115] 备选地，活性成分可以是粉末形式的，以便用合适的赋形剂(例如，无菌的无热原的水)构建(constitution)，然后使用。

[0116] 化合物也可配制成直肠组合物如栓剂或保留灌肠，例如，包含常规的栓剂基础材料如可可脂或其它甘油酯。

[0117] 除如前所述的制剂外，化合物也可配制成贮点制剂(depot preparation)。这样的长效制剂可以通过植入法给药(例如皮下地或肌内地或通过肌内注射)。因此，例如，化合物可以用以下材料配制，适当的聚合或疏水材料(例如在可接受的油中的乳液的形式)或离子交换树脂，或配制成微溶性衍生物，例如微溶性盐。

[0118] 本发明的疏水化合物的药用载体的实例是助溶剂体系，其包括苯甲醇，非极性表面活性剂，水-可混溶的有机聚合物，和水相。助溶剂体系可以是VPD助溶剂体系。VPD是3％w/v苯甲醇，8％w/v的非极性表面活性剂聚山梨酯80，和65％w/v聚乙二醇300的溶液，在无水乙醇中补足体积。VPD助溶剂体系(VPD:5W)由以下组成：用5％葡萄糖水溶液1:1稀释的VPD。这种助溶剂体系很好地溶解疏水化合物，并且当全身给药时本身产生低毒性。当然，助

溶剂体系的比例可以显著地变化，在不破坏它的溶解性和毒性特征的情况下。此外，助溶剂组分的身份可以变化：例如，其它低-毒性非极性表面活性剂可以代替聚山梨酯80使用；聚乙二醇的级分大小可以变化；其它生物相容性聚合物可以代替聚乙二醇，例如聚乙烯基吡咯烷酮；和其它糖或多糖可以替代葡萄糖。

[0119] 备选地，可以使用疏水药用化合物用的其它输送系统。脂质体和乳液是疏水药物用的输送赋形剂或载体的众所周知的实例。某些有机溶剂如二甲亚砜也可以使用，尽管通常以更大的毒性为代价。另外，化合物可以使用持续释放系统来递送，如含治疗剂的固体疏水聚合物的半透性基质。各种的持续释放材料已经被证实并且是本领域技术人员众所周知的。持续-释放胶囊可以，取决于它们的化学性质，释放化合物达数周直至100天以上。取决于治疗药剂的化学性质和生物稳定性，可以使用蛋白稳定的另外的策略。

[0120] 药物组合物也可包括适当的固体或凝胶相载体或赋形剂。这样的载体或赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙，磷酸钙，各种的糖，淀粉，纤维素衍生物，明胶，和聚合物如聚乙二醇。

[0121] 许多本发明的化合物可以以具有药用相容反离子的盐的形式提供。药用相容盐可以用许多酸形成，包括但不限于盐酸，硫酸，乙酸，乳酸，酒石酸，苹果酸，琥珀酸，等等。相比于相应的游离碱形式，盐往往更可溶于水性或其它质子溶剂。

[0122] 适用于本发明的药物组合物包括这样的组合物，其中活性成分以有效量包含以便实现其预期目的。更具体地说，治疗有效量是指这样的数量，其有效地预防被治疗的受试者的现有症状的发展或者减轻该现有症状。有效量的测定是本领域技术人员众所周知的。

[0123] 对于本发明方法中使用的任何化合物，治疗有效剂量可以由细胞分析初步估算。例如，一种剂量可以配制在细胞和动物模型中以便实现包括如在细胞分析中确定的IC_{50}(即，测试化合物的浓度，其达到给定的蛋白激酶活性的最大抑制的一半)的循环浓度范围。有时，适于在3-5％血清白蛋白的存在下确定IC_{50}，因为这样的测定近似了血浆蛋白质对化合物的结合效应。这样的信息可用于更精确地确定在人中的有用的剂量。进一步地，全身给药用的最优选的化合物有效地在血浆中安全可实现的水平下在完整细胞中抑制蛋白激酶信号。

[0124] 治疗有效的剂量是指这样数量的化合物，其导致改善患者中的症状。这样的化合物的毒性和治疗效能可以通过细胞培养或实验动物中的标准药用程序来确定，例如，以便确定最大耐药量(MTD)和ED_{50}(50％最大响应的有效剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比是疗效指数，其可以表示为MTD和ED_{50}之间的比例。显示出高疗效指数的化合物是优选的。获自这些细胞培养分析和动物研究的数据可被用于制定用于人的剂量的范围。这样的化合物的剂量优选地位于循环浓度的范围中，所述循环浓度包括ED_{50}，有很小的毒性或者没有毒性。剂量可以在这个范围内变化，这取决于所使用的剂量形式和所利用的给药途径。具体的制剂，给药途径和剂量可以根据病情由个体医生来选择(参见，例如Fingl等，1975，"The Pharmacological Basis of Therapeutics"，Ch.1p.1)。在处理危象情况下，可能需要给药接近MTD的治疗急性病的丸剂或输注以便获得快速响应。

[0125] 剂量和时间间隔可以个别地调整以便提供足以保持激酶调节效果或最小有效浓度(MEC)的活性部分的血浆水平。对于各个化合物来说，MEC将不同，但可以由体外数据来估算；例如使用本文中所述的分析实现50-90％的蛋白激酶抑制所需的浓度。实现MEC所需的

剂量将取决于个体特征和给药途径。然而，HPLC分析或生物分析可用于确定血浆浓度。

[0126] 使用MEC值，还可以确定剂量时间间隔。应当使用保持血浆水平高于MEC达10-90％的时间，优选地30-90％，和最优选地50-90％，直到实现症状的期望的改善的方案，给药化合物。如果局部给药或者选择吸收的话，药物的有效局部浓度未必与血浆浓度有关。

[0127] 所给药的组合物的量当然将取决于所治疗的受试者，受试者重量，痛苦的严重性，给药方式，和处方医生的判断。

[0128] 组合物可以，如果期望的话，在包或分配器设备中呈现，后者可以包含一种或多种含活性成分的单位剂量形式。包可以例如包括金属或塑料箔，如泡罩包装。包或分配器设备可以附有用于给药的说明书。包括配制在相容药用载体中的本发明的化合物的组合物也可被制备，置于适当的容器，和标记以便治疗所表明的状况。

[0129] 在一些制剂中，也许有益的是使用微细尺寸的颗粒形式的本发明的化合物，例如通过流能磨获得的。

[0130] 在制造药物组合物中本发明化合物的使用由以下描述举例说明。在这段描述中，术语“活性化合物”表示任何本发明的化合物，但特别地任何是以下实施例之一的最终产物的化合物。

[0131] a)胶囊

在制备胶囊中，10重量份的活性化合物和240重量份的乳糖可以被解聚和混合。混合物可以被填充到明胶硬胶囊中，每个胶囊包含单位剂量或部分单位剂量的活性化合物。

[0132] b)片剂

片剂例如可以由以下成分制备。

重量份	
活性化合物	10
乳糖	190
玉米淀粉	22
聚乙烯吡咯烷酮	10
硬脂酸镁	3

活性化合物，乳糖和一些淀粉可以被解聚，混合并且可以用聚乙烯吡咯烷酮的乙醇溶液将所得的混合物粒化。干燥颗粒可以混合以硬脂酸镁和其余的淀粉。混合物然后在压片机中挤压而得到片剂，各自包含单位剂量或部分单位剂量的活性化合物。

[0133] c)肠溶片

片剂可以通过上述(b)中所述的方法来制备。使用20％醋酞纤维素和3％邻苯二甲酸二乙酯/乙醇：二氯甲烷(1:1)溶液，以常规方式，可以对片剂进行肠溶包衣。

[0134] d)栓剂

在栓剂制备中，例如，100重量份的活性化合物可以被混入1300重量份的甘油三酯栓剂基础材料并且混合物成形为栓剂，其各自包含治疗有效量的活性成分。

[0135] 在本发明的组合物中，活性化合物可以，如果期望的话，与其它相容的药理学活性成分结合。例如，本发明的化合物可以与另一已知用于治疗本文中所述的疾病或状况的治疗剂结合给药。例如，借助于一种或多种另外的药剂，其抑制或预防VEGF或血管生成素的产

生,减弱对VEGF或血管生成素的胞内响应,阻断胞内信号转导,抑制血管渗透性过高,降低炎症,或抑制或预防浮肿或新血管化的形成。本发明的化合物可以在另外的药剂之前,在其之后或与其同时给药,无论那个给药过程都是合理的。另外的药剂包括但不局限于抗浮肿(抗-edemic)甾体,NSAIDs,ras抑制剂,抗TNF药剂,抗IL1药剂,抗组胺剂,PAF-拮抗剂,COX-1抑制剂,COX-2抑制剂,NO合成酶抑制剂,Akt/PTB抑制剂,IGF-1R抑制剂,PKC抑制剂,PI3激酶抑制剂,钙调磷酸酶抑制剂和免疫抑制剂。本发明的化合物和另外的药剂或者附加地或者协同地起作用。因此,抑制血管生成,血管渗透性过高和/或抑制浮肿的形成的这样的物质组合的给药,相比于单独的任一物质的给药来说,可以提供更大的过度增殖(hyperproliferative)障碍,血管生成,血管渗透性过高或者浮肿的有害作用的减轻。在治疗恶性病症中,与抗增殖或细胞毒素化疗或辐射的组合被归入本发明的范围内。

[0136] 本发明还包括式(I)或式(II)的化合物作为药物的用途。

[0137] 本发明的进一步的方面提供了式(I)或式(II)的化合物或其盐在制造用于治疗哺乳动物特别地人中的血管渗透性过高、血管生成-依赖性病症、免疫系统的增殖疾病和/或障碍的药物中的用途。

[0138] 本发明还提供了治疗血管渗透性过高,不适当的新血管化,免疫系统的增殖疾病和/或障碍的方法,其包括向需要其的哺乳动物特别地人给予治疗有效量的式(I)或式(II)的化合物。

[0139] 缩写

aa	氨基酸
Ac2O	醋酸酐
AcOH	冰醋酸
ATP	腺苷三磷酸
b.p.	沸点
BArF	四[3,5-双(三氟甲基)苯基]硼酸酯
Bn	苄基
Boc	叔丁氧基羰基
BOP-Cl	双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯
BSA	牛血清白蛋白
BuOH	丁醇
CAN	硝酸铈铵
Cbz	羧基苄基
CDI	1,1'-羰基二咪唑
COD	1,5-环辛二烯
concd	浓缩的
CT	计算机断层摄影术
cym	对异丙基苯(4-异丙基甲苯)
CyPFt-Bu	1-二环己基膦基-2-二叔丁基膦基乙基二茂铁
d	双峰
DAST	二乙基氨基三氟化硫

dba	二亚苄基丙酮
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCC	二环己基碳二亚胺
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷(甲叉二氯)
dd	双二重峰
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIBAL-H	二异丁基氢化铝
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
DMA	二甲基乙酰胺
DMAP	N,N-二甲基氨基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMEM	Dulbecco改进的Eagle培养基
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMS	二甲基硫醚
DMSO	二甲基亚砜
DNP-HSA	二硝基苯基-人血清白蛋白
DPPA	叠氮磷酸二苯基酯
dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
dr	非对映异构率
DTT	二硫苏糖醇
EDC·HCl	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
EDTA	乙二胺四乙酸
EGTA	乙二醇四乙酸
equiv	当量
er	对映异构体比率
Et_2NH	二乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et_2O	二乙醚
EtOH	乙醇
FBS	胎牛血清
FLAG	DYKDDDDK肽序列
g	克
GST	谷胱甘肽S-转移酶
h	小时
H_2SO_4	硫酸
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲鎓
HEPES	N-2-羟基乙基哌嗪-N'-2-乙烷磺酸

HOBt	羟基苯并三唑
HPLC	高效液相色谱
Hz	赫兹
IBCF	氯甲酸异丁酯
i.d.	皮内
IFA	不完全的弗氏佐剂
IPA	异丙醇
KHMDS	六甲基二硅基胺基钾
LAH	氢化铝锂
LC	液相色谱
LDA	二异丙基氨基化锂
LHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂
$LiBH_4$	硼氢化锂
LiOH	氢氧化锂
m	多峰
M	摩尔
m-CPBA	间氯过苯酸
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分钟
mL	毫升
mmHg	毫米汞柱
mmol	毫摩尔
MOPS	3-(N-吗啉代)-丙烷磺酸
MOPSO	3-(N-吗啉代)-2-羟基丙烷磺酸
MS	质谱
MTBE	甲基叔丁基醚
n-	正(非支化的)
n-BuLi	正丁基锂
N	正
NaHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基化钠
NaOAc	醋酸钠
$Na(OAc)_3BH$	三乙酰氧基硼氢化钠
NaOt-Bu	叔丁醇钠
NBS	N-溴琥珀酰亚胺
NCS	N-氯琥珀酰亚胺
ND	不能确定
NH_4OAc	醋酸铵
NIS	N-碘代琥珀酰亚胺

NMM	N-甲基吗啉
NMP	N-甲基吡咯烷酮
NMR	核磁共振
OD	光密度
or	旋光度
OVA	卵白蛋白
p-	对
PBS	磷酸盐缓冲盐水
PFPAA	2,2,3,3,3-五氟丙酸酐
pH	$-\log[H^+]$
PMB	对甲氧基苄基
pNAG	硝基苯基-N-乙酰基-β-D-氨基葡糖苷
$P(n\text{-}Bu)_3$	三正丁基膦
$POCl_3$	氯氧化磷
PPh_3	三苯基膦
ppm	百万分之.....
PrOH	丙醇
psi	磅/平方英寸
rcf	相对离心力
RP-HPLC	反相高效液相色谱
R_t	保留时间
rt	室温
s	单峰
SEM	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基
SEM-Cl	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物
SFC	超临界流体色谱
SLM	标准升/分种
t	三重峰
t-	叔
TBDMS	叔丁基二甲基甲硅烷基
TBDMSCl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物
TBAB	四正丁基溴化铵
TBAF	四正丁基氟化铵
TBAI	四正丁基碘化铵
TEA	三乙胺
tert-	叔
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氢呋喃

TIPS	三异丙基甲硅烷基
TLC	薄层色谱
TMA	三甲基铝
TMAD	N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺或1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺)或二酰胺
[Sigma®]	
TMOF	原甲酸三甲基酯
TMS	三甲基甲硅烷基
TPP	2,4,6-三丙基-[1,3,5,2,4,6]三氧杂三磷杂环烷(trioxatriphosphinane)2,4,6-三氧化物
TsCl	对甲苯磺酰氯
TsOH	对甲苯磺酸
USP	美国药典
UV	紫外
wt%	重量百分数
w/v	重量/体积。

[0140] 分析

由时间分辨荧光能量共振转移(trFRET)测量的体外Jak1激酶活性

将不同浓度的抑制剂加入到分析孔中,所述分析孔含有:Jak1酶(aa 845-1142;在SF9细胞中表达为GST融合和通过谷胱甘肽亲和色谱法提纯;4nM),肽底物(生物素-TYR2,序列:生物素-(Ahx)-AEEEYFFLFA-酰胺;2μM),MOPSO pH 6.5(50mM),$MgCl_2$(10mM),$MnCl_2$(2mM),DTT(2.5mM),BSA(0.01%w/v),Na_3VO_4(0.1mM)和ATP(0.001mM)。在室温下约60分钟培养后,通过添加EDTA(最后浓度:100mM)使反应猝灭并且通过添加展现(revelation)试剂(最终的近似的浓度:30mM HEPES pH 7.0,0.06%BSA,0.006%Tween-20,0.24M KF,80ng/mL PT66K(铕标记的抗磷酸酪氨酸抗体cat#61T66KLB Cisbio,Bedford, MA)和3.12μg/mLSAXL(Phycolink链霉亲和素-别藻蓝素受体,cat#PJ52S,Prozyme,San Leandro,CA)来显色(developed)。显色的反应在黑暗中培养约14小时(在约4℃)或者约60分钟(在室温下),然后使用337nm激光器(665nm的激发和发射波长)通过时间分辨荧光检测器(Rubystar,BMG)读数。在分析的线性范围内,在665nm的观察信号直接相关于磷酸化产物并且用于计算IC_{50}值。

[0141] 由时间分辨荧光能量共振转移(trFRET)测量的体外Jak3激酶活性

将不同浓度的抑制剂加入到分析孔中,所述分析孔含有:Jak3酶(aa 811-1103;在SF9细胞中表达为GST融合和通过谷胱甘肽亲和色谱法提纯;3nM),肽底物(生物素-TYR2,序列:生物素-(Ahx)-AEEEYFFLFA-酰胺;2μM),MOPSO pH 6.5(50mM),$MgCl_2$(10mM),$MnCl_2$(2mM),DTT(2.5mM),BSA(0.01%w/v),Na_3VO_4(0.1mM)和ATP(0.001mM)。在室温下约60分钟培养后,通过添加EDTA(最后浓度:100mM)使反应猝灭并且通过添加展现(revelation)试剂(最终的近似的浓度:30mM HEPES pH 7.0,0.06%BSA,0.006%Tween-20,0.24M KF,80ng/mL PT66K(铕标记的抗磷酸酪氨酸抗体cat#61T66KLB Cisbio,Bedford,MA)和0.8μg/mLSAXL(Phycolink链霉亲和素-别藻蓝素受体,cat#PJ52S,Prozyme,San Leandro,CA)来显色

(developed)。显色的反应在黑暗中培养约14小时(在约4℃)或者约60分钟(在室温下),然后使用337nm激光器(665nm的激发和发射波长)通过时间分辨荧光检测器(Rubystar,BMG)读数。在分析的线性范围内,在665nm的观察信号直接相关于磷酸化产物并且用于计算IC_{50}值。

[0142] 由时间分辨荧光能量共振转移(trFRET)测量的体外Syk激酶活性

将0.3nM Syk催化区域(aa356-635,在Abbott生物研究中心内部提纯)与0.1μM肽底物(生物素-TYR1,序列:生物素-(Ahx)-GAEEEIYAAFFA-COOH)以不同的抑制剂浓度在反应缓冲液中混合,反应缓冲液为50mM MOPSO pH 6.5,10mM $MgCl_2$,2mM $MnCl_2$,2.5mM DTT,0.01%BSA,0.1mM Na_3VO_4和0.001mM ATP。在室温下约60分钟培养后,通过添加EDTA(最后浓度:100mM)使反应猝灭并且通过添加展现(revelation)试剂(最终的近似的浓度:30mM HEPES pH 7.0,0.06%BSA,0.006%Tween-20,0.24M KF,90ng/mL PT66K(铕标记的抗磷酸酪氨酸抗体cat#61T66KLB Cisbio,Bedford,MA)和0.6μg/mLSAXL(Phycolink链霉亲和素-别藻蓝素受体,cat#PJ52S,Prozyme,San Leandro,CA)来显色(developed)。显色的反应在黑暗中培养约14小时(在约4℃)或者约60分钟(在室温下),然后使用337nm激光器(665nm的激发和发射波长)通过时间分辨荧光检测器(Rubystar,BMG)读数。在分析的线性范围内,在665nm的观察信号直接相关于磷酸化产物并且用于计算IC_{50}值。

[0143] 由时间分辨荧光能量共振转移(trFRET)测量的其它体外激酶活性

使用类似规程进行其它激酶分析。另外的提纯的酶Tyk2(aa 880-1185,具有N-末端组氨酸-标记和C-末端FLAG标记;通过固定金属离子亲和色谱法内部提纯),RET(aa 711-1072,具有N-末端组氨酸-标记;通过固定金属离子亲和色谱法提纯),Syk(aa356-635,具有C-末端组氨酸-标记;通过固定金属离子亲和色谱法提纯),和KDR(aa 792-1354,具有N-末端组氨酸-标记;通过固定金属离子亲合力和离子交换色谱法内部提纯)在SF9细胞中表达,和Aurora 1/B(aa1-344,具有N-末端组氨酸-标记和通过固定金属离子亲和色谱法提纯)在大肠杆菌中表达。所用的其它酶可获自商业来源。在不同的反应缓冲液中在不同的抑制剂浓度下酶与生物素化的底物混合(参见表1)。在室温下约60分钟培养后,通过添加EDTA使反应猝灭并且通过添加展现(revelation)试剂(最终的近似的浓度:30mM HEPES pH 7.0,0.06%BSA,0.006%Tween-20,0.24M KF,不同数量的供体铕标记的抗体和受体链霉亲和素标记的别藻蓝素(SAXL))来显色(developed)。显色的反应在黑暗中培养约14小时(在约4℃)或者约60分钟(在室温下),然后如上所述在时间分辨荧光检测器(Rubystar,BMG Labtech)中读数。

[0144] 表A.以下详述各种酶的特定条件(每40μL酶反应):

酶	构建	底物	分析缓冲液	酶浓度(ng/孔)	底物浓度	ATP浓度(mM)	DMSO浓度(%)	反应时间(min)	检测条件
Jak 1	aa 845-1142	生物素-TYR2	MOPSO	5	2 μM	0.001	5	60	8 ng/孔 PT66K，0.39 μg/孔 SAXL
Jak 2	Millipore cat# 14-640	生物素-TYR1	MOPSO	2.5	2 μM	0.001	5	60	8 ng/孔 PT66K，0.078 μg/孔 SAXL
Jak 3	aa 811-1103	生物素-TYR2	MOPSO	4.5	2 μM	0.001	5	60	8 ng/孔 PT66K，0.078 μg/孔 SAXL
Tyk 2	aa880-1185	生物素-TYR1	MOPSO	9	2 μM	0.001	5	60	8 ng/孔 PT66K，0.078 μg/孔 SAXL
Aurora 1/B	aa1-344	KinEASE S2	MOPS	20	0.5 μM	0.1	5	60	15 ng/孔 Eu-STK-Ab，0.34 μg/孔 SAXL
KDR	aa789-1354	生物素-TYR2	HEPES	10	2 μM	0.1	5	60	8 ng/孔 PT66K，0.078 μg/孔 SAXL
JNK1	Millipore cat# 14-327	生物素-ATF2-pep	MOPS	10	1 μM	0.01	5	60	2.58 ng/孔抗-pATF2-Eu，0.6 μg/孔 SAXL
JNK2	Millipore cat# 14-329	生物素-ATF2-pep	MOPS	5	0.5 μM	0.01	5	60	2.58 ng/孔抗-pATF2-Eu，0.6 μg/孔 SAXL
RE	aa711-	生物	HEPE	4	10 ng/	0.0	5	60	8 ng/孔

酶	构建	底物	分析缓冲液	酶浓度(ng/孔)	底物浓度	ATP浓度(mM)	DMSO浓度(%)	反应时间(min)	检测条件
T	1072	素-polyGluTyr	S		孔	1			PT66K，0.078 μg/孔SAXL
P70S6Kinase	Millipore cat #14-486	KinEASES3	MOPS	0.5	0.25 μM	0.01	5	60	15 ng/孔Eu-STK-Ab，0.34 μg/孔SAXL
PKN2	Invitrogen cat #PV3879	KinEASES3	MOPS	0.7	0.5 μM	0.001	5	60	15 ng/孔Eu-STK-Ab，0.34 μg/孔SAXL
Syk	aa356-635	生物素-TYR1	MOPSO	0.4	0.1 μM	0.001	5	60	6.8 ng/孔PT66K，0.045 μg/孔SAXL
CDK2/CyclinA	Millipore cat #14-448	生物素-MBP	MOPS	50	2 μM	0.1	5	60	15 ng/孔抗-pMBP-Eu；0.34 μg/孔SAXL

[0145] 反应缓冲液:

MOPSO缓冲液包含:50mM MOPSO pH 6.5,10mM $MgCl_2$,2mM $MnCl_2$,2.5mM DTT,0.01%BSA,和0.1mM Na_3VO_4

HEPES缓冲液包含:50mM HEPES pH 7.1,2.5mM DTT,10mM $MgCl_2$,2mM $MnCl_2$,0.01%BSA,和0.1mM Na_3VO_4

MOPS缓冲液包含:20mM MOPS pH 7.2,10mM $MgCl_2$,5mM EGTA,5mMβ-磷酸甘油,1mM Na_3VO_4,0.01%Triton-X-100和1mM DTT

底物:

生物素-ATF2-肽序列:生物素-(Ahx)-AGAGDQTPTPTRFLKRPR-酰胺

生物素-TYR1-肽序列:生物素-(Ahx)-GAEEEIYAAFFA-COOH

生物素-TYR2-肽序列:生物素-(Ahx)-AEEEYFFLFA-酰胺

生物素-MBP-肽序列:生物素-(Ahx)-VHFFKNIVTPRTPPPSQGKGAEGQR-酰胺

生物素-polyGluTyr肽购自Cisbio(cat#61GT0BLA,Bedford,MA)

KinEASE S2和S3肽购自Cisbio(cat#62ST0PEB,Bedford,MA)

检测试剂:

抗-pATF2-Eu由Cisbio(Bedford,MA)定制标记

抗-pMBP-Eu由Cisbio(Bedford,MA)

PT66K购自Cisbio(cat#61T66KLB,Bedford,MA)

SAXL购自Prozyme(cat#PJ25S,San Leandro,CA)。

[0146] 人T-Blasts IL-2pSTAT5细胞分析

材料：

植物血球凝集素(phytohemaglutinin)T-Blasts由Leukopacks制备，后者购自Biological Specialty Corporation,Colmar,PA 18915，并且在分析前冷冻保存在5％DMSO/介质中。对于该分析，细胞在具有以下组成的分析介质中融化：RPMI 1640介质(Gibco 11875093)以及2mM L-谷氨酰胺(Gibco 25030-081)，10mM HEPES(Gibco 15630-080)，100μg/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122)，和10％加热减活的FBS(Gibco 10438026)。用于分析的其它材料：DMSO(Sigma D2650)，96-孔稀释板(聚丙烯)(Corning 3365)，96-孔分析板(白色，1/2面积，96孔)(Corning 3642)，D-PBS(Gibco 14040133)，IL-2(R&D 202-IL-10(10μg))，AlphaScreen pSTAT5试剂盒(Perkin Elmer TGRS5S10K)和AlphaScreen蛋白A试剂盒(Perkin Elmer 6760617M)

方法：

在分析前，在没有IL-2的情况下，T-Blasts被融化和培养约24小时。测试化合物或对照物被溶解和连续地稀释在100％DMSO中。DMSO储备液随后在细胞培养介质中稀释1:50，而产生4x化合物储备液(含2％DMSO)。使用Corning白色96孔，1/2面积板，在10μL介质中以$2x10^5$/10μL/孔放置细胞，随后添加5μL的4x测试化合物，一式两份。在大约37℃用化合物培养细胞约0.5小时。接下来，以20ng/mL的终浓度，添加5μL的IL-2储备液。如厂商所规定的，在大约-20℃，按等分试样，IL-2以4μg/mL储备溶液的形式存储，并且在即将使用前用分析介质稀释1:50(至80ng/mL)。通过小心地轻敲板边数次，混合孔的内容物，随后在大约37℃培养约15分钟。通过添加5μL的5xAlphaScreen胞溶缓冲液并在室温下在定轨振荡器上摇动约10分钟，终止分析。按照Perkin Elmer规程，重新构建AlphaScreen受体珠混合物。添加30μL/孔的重新构建的AlphaScreen受体珠混合物，盖上箔，然后在定轨振荡器上摇动约2分钟(高)，然后约2小时(低)。按照Perkin Elmer's AlphaScreen规程重新构建供体珠混合物；12μL/孔添加，覆盖箔，然后摇动约2分钟(高)，和约2小时(低)。按照Perkin Elmer's AlphaScreen规程说明书，在EnVision读取器上对板读数。

[0147] TF-1IL-6pSTAT3细胞分析

材料：

TF-1细胞(ATCC#CRL-2003)。培养介质：DMEM介质(Gibco 11960-044)，以及2mM L-谷氨酰胺(Gibco 25030-081)，10mM HEPES(Gibco 15630-080)，100μg/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122)，1.5g/L碳酸氢钠(Gibco 25080-094)，1mM丙酮酸钠(Gibco 11360-070)，10％加热减活的FBS(Gibco 10437-028)，和2ng/mLGM-CSF(R&D 215-GM-010)。用于该分析中的其它材料：DMSO(Sigma D2650)，96-孔稀释板(聚丙烯)(Corning 3365)，96-孔分析板(白色，1/2面积，96孔)(Corning 3642)，D-PBS(Gibco 14040133)，IL-6(R&D 206-IL/CF-050(50μg))，AlphaScreen pSTAT3试剂盒(Perkin Elmer TGRS3S10K)和AlphaScreen蛋白A试剂盒(Perkin Elmer 6760617M)。

[0148] 方法：

在分析前，在没有GM-CSF的情况下在培养介质中培养细胞约18小时。测试化合物或对照物被溶解和连续地稀释在100％DMSO中。DMSO储备液随后在细胞培养介质中稀释1:50，而产生4x化合物储备液(含2％DMSO)。使用Corning白色96孔，1/2面积板，在10μL介质中以

$2x10^7$/10μL/孔放置细胞，随后添加5μL的4x测试化合物储备液，一式两份。在大约37℃用化合物培养细胞约0.5小时，随后添加5μL的400ng/mL IL-6。在大约-20℃使用无内毒素的D-PBS(0.1％BSA)按10μg/mL等分试样存储IL-6。在分析前，在培养介质中IL-6被稀释至400ng/mL，施加(5μL/孔)至全部的孔，例外是阴性对照孔，其中添加5μL/孔的介质。通过轻敲板边数次，小心地混合孔的内容物。在大约37℃将板培养约30分钟。通过添加5μL的5xAlphaScreen细胞胞溶缓冲液至全部的孔，使细胞胞溶，在室温下摇动约10分钟，然后分析。备选地，分析板可以在大约-80℃冷冻，随后在室温下融化。按照Perkin Elmer's AlphaScreen规程说明书，使用pSTAT3SureFire分析试剂盒(Perkin Elmer#TGRS3S10K)，重新构建受体珠混合物。在室温下，添加30μL/孔，然后板盖上箔并在定轨振荡器上摇动约2分钟(高)，然后约2小时(低)。按照Perkin Elmer's AlphaScreen规程说明书重新构建供体珠混合物。在大约37℃，添加12μL/孔，然后盖上箔并在定轨振荡器上摇动约2分钟(高)，然后约2小时(低)。在室温下，按照Perkin Elmer's AlphaScreen规程说明书，在EnVision读取器上对板读数。

[0149] UT7/EPO pSTAT5细胞分析

材料：

UT7/EPO细胞传代(passage)以红细胞生成素(EPO)，每周分开两次并且在分开的时候融化和添加新鲜的培养介质。培养介质：DMEM介质(Gibco 11960-044)以及2mM L-谷氨酰胺(Gibco 25030-081)，10mM HEPES(Gibco 15630-080)，100U/毫升Pen/Strep(Gibco 15140-122)，10％加热减活的FBS(Gibco 10437-028)，EPO(5μL/mL＝7.1μL的7μg/mL储备液/1mL的介质)。分析介质：DMEM，2mM L-谷氨酰胺，5％FBS，10mM HEPES。用于分析的其它材料：DMSO(Sigma D2650)，96-孔稀释板(聚丙烯)(Corning 3365)，96-孔分析板(白色，1/2面积，96孔)(Corning 3642)，D-PBS(Gibco 14040133)，IL-2(R&D 202-IL-10(10μg))，AlphaScreen pSTAT5试剂盒(Perkin Elmer TGRS5S10K)和AlphaScreen蛋白A试剂盒(Perkin Elmer 6760617M)。

[0150] 方法：

在进行分析前在没有EPO的情况下培养细胞约16小时。测试化合物或对照物被溶解和顺序地稀释在100％DMSO中。DMSO储备液随后在细胞培养介质中稀释1:50，而产生4x化合物储备液(含2％DMSO)。使用Corning白色96孔，1/2面积板，在10μL介质中以$2x10^5$/10μL/孔放置细胞，随后添加5μL的4x测试化合物储备液，一式两份。在大约37℃用化合物培养细胞约0.5小时。在培养后，添加5μL的EPO而得到1nM EPO的终浓度。通过小心地轻敲板边数次，混合孔的内容物，随后在大约37℃培养约20分钟。添加5μL的5xAlphaScreen胞溶缓冲液，随后在室温下在定轨振荡器上摇动约10分钟。按照Perkin Elmer's Alphascreen规程重新构建后添加30μL/孔的受体珠，盖上箔并在定轨振荡器上摇动约2分钟(高)，然后约2小时(低)。按照Perkin Elmer's Alphascreen规程说明书重新构建供体珠，随后添加12μL/孔，盖上箔并在定轨振荡器上摇动约2分钟(高)，约2小时(低)。按照Perkin Elmer's Alphascreen规程说明书，在EnVision读取器上对板读数。

[0151] RBL-2H3细胞的抗原-诱发的脱粒：

在大约37℃和5％CO2，RBL-2H3细胞被保持在T75烧瓶中，并且每3-4天传代。为收获细胞，使用20ml的PBS冲洗烧瓶一次，然后添加3mL的胰蛋白酶-EDTA并且在大约37℃培养约2

分钟。细胞转移到具有20mL介质的试管中，在室温下在1000RPM旋转分离(spun down)约5分钟，并且以1×10^{6}细胞/mL再悬浮。通过添加DNP-特异性小鼠IgE至0.1μg/mL的终浓度，使细胞敏化。50μL的细胞被添加到96孔平底板的每个孔(50×10^{3}细胞/孔)并且在5％CO_2中在大约37℃培养过夜。次日，以10mM在100％DMSO中制备化合物。每个化合物然后顺序地在100％DMSO中稀释1:4，稀释六次。每个化合物稀释物然后稀释1:20并且然后1:25，两个稀释物在Tyrode缓冲液中。从细胞板中吸出介质并且用100μL的Tyrode缓冲液(预热至约37℃)冲洗两次。50μL的在Tyrode缓冲液中稀释的化合物被添加到每个孔并且在5％CO_2中在大约37℃将板培养约15分钟。50μL的在Tyrode缓冲液中的DNP-HSA然后被添加到每个孔并且在5％CO_2中在大约37℃将板培养约30分钟。在培养混合物中各种组分的终浓度是0.002-10μM化合物，0.1％DMSO，和0.1μg/mLDNP-HSA。作为一个对照物，在Tyrode缓冲液中的0.2％DMSO(无化合物)被添加到一组孔中以便确定最大刺激释放。作为第二个对照物，没有DNP-HSA的Tyrode缓冲液被添加到一组含0.2％DMSO但没有化合物的孔中以便确定未刺激的释放。每种情况(化合物和对照物)被建立在一式三份孔中。在30分钟培养末端，将50μL的上清液转移到新的96孔板中。在细胞板中的剩余上清液被吸出并且替换为50μL的0.1％Triton X-100/Tyrode缓冲液以便使细胞胞溶。50μL的新制的1.8mM4-硝基苯基N-乙酰-β-D-氨基葡糖苷(pNAG)然后添加到上清液和细胞溶胞产物的每个孔中并且在5％CO_2中在大约37℃将板培养约60分钟。100μL的7.5mg/ml碳酸氢钠被添加到每个孔来终止该反应。然后在Molecular Devices SpectraMax 250板读取器上在405nm对板进行读数。

[0152] 结果的计算

1)从含上清液或溶胞产物的每个孔的OD_{405}读数减去获自含Tyrode缓冲液和pNAG(无上清液或溶胞产物)的孔的板背景OD_{405}。

[0153] 2)每个孔的释放表示为该孔的总释放的百分比，其中总释放是上清液中的释放和细胞溶胞产物中的释放的两倍。这种计算校正了每个孔中的可变的细胞数。

[0154] 3)最大响应是含DNP-HSA但没有化合物的孔的平均响应。

[0155] 4)最小响应是不含DNP-HSA和没有化合物的孔的平均响应。

[0156] 5)每个化合物孔中的响应计算为最大响应的百分比(表示为对照物％)，其中最大响应是100％和最小响应是0％。

[0157] 6)对每个化合物形成剂量响应曲线并且使用Prism GraphPad软件和非线性最小二乘回归分析计算曲线的IC_{50}。

[0158] 使用下述方案测量由化合物的JAK抑制的急性体内测量：

在路易鼠(Lewis Rats)中刀豆素A(Con A)-诱发的细胞活素产生

测试化合物以期望的浓度被配制在惰性载体(例如但不限于0.5％羟丙基甲基纤维素(Sigma，cat#H3785)/0.02％吐温80(Sigma，cat#4780)/水)中以实现0.01-100mg/kg的剂量。六周龄雄性路易鼠(125g-150g)(CharlesRiverLaboratories)在时间零(0分钟)口服定量给药化合物。在约30分钟后，大鼠被静脉内(i.v.)注射溶于PBS(Invitrogen，cat#14190)中的10mg/kg刀豆素A(Con A，AmershamBioscience，cat#17-0450-01)。约4小时后，大鼠被心脏抽血并且分析其血浆的IL-2(ELISA试剂盒：R&D Systems cat#R2000)和IFN-γ(ELISA试剂盒：R&D Systems cat#RIF00)的水平。

[0159] 使用下述方案测量化合物的Fcγ受体信号抑制的急性体内测量：

反向被动Arthus模型

在第0天，通过轻轻地摇动直到溶液形成，在PBS中以17.5mg/ml的浓度配制OVA。然后添加2％伊文思蓝溶液(Sigma Aldrich,cat#E2129)以便使得8.75mg/ml的OVA和1％伊文思蓝染料的终浓度的体积加倍。抗OVA抗体(Abazyme)，储备液浓度10mg/mL，被融化并且使用PBS制备400μg/100μL溶液。配制化合物，包括添加载体，0.5％HPMC以及0.02％Tween80，涡流约15秒，随后在28,000rpm均化至少约2分钟，直到存在细颗粒悬浮液而没有化合物的结块。大鼠被称重并且以基于药物动力学研究的预确定的t-max定量给予化合物。动物然后被置于全身麻醉下(使用5％异氟烷和氧气混合物)并且被刮毛。使用1/2mL胰岛素注射器，在两个位置进行i.d.注射，1个位置用100μL的400μg/100μL的抗OVA抗体，和1个位置用100μL的无菌的PBS。每个位置然后用永久性标记画个圆圈以便随后的外植体。在i.d.注射后即刻，动物被i.v.注射以200μL的OVA(10mg/kg)/伊文思蓝混合物，使用1/2mL胰岛素注射器。注射约4小时后，对动物实施安乐死，通过心脏穿刺抽血并且使用血浆分离试管收集血液。血样存储在冰上直到离心(在收集的约2小时内)。用一次性的活检穿孔器(Acuderm Acu-Punch Disposable 12mm)取出每个注射部位，并且切成四片和放入预标记的2mL微量离心管。向每个活检试管中添加1ml的DMF并且在大约50℃置于加热块中约24小时。在培养后约24小时，100μL的各个样品被添加到96孔平底板。使用Softmax软件，在板读取器上在620nm对样品读数。对于每一个个体动物，通过从抗OVA注射位置的OD减去来自PBS注射位置的OD除去背景。在16.1rcf下，血浆样品在微量离心机中旋转分离(spun down)约5分钟。200μL的血浆被置于1.7mL微量离心管中以便药物水平面测量并且试管在-80℃存储直到评估。

[0160] 使用下述方案测量化合物对肢关节炎(anc arthritis)疾病模型的慢性体内效果：

在路易鼠中的辅助诱发的关节炎(AIA)

雌性路易鼠，(6周龄,125g-150g重，来自Charles River Laboratories)，用100μL的矿物油(Sigma,cat#M5905)的悬浮液(并且含200μg鸟型结核杆菌(M.tuberculosis)，H37RA(Difco,cat#231141))在右后肢-足垫中进行皮内(i.d.)免疫。在首次免疫后七天，在对侧(左侧)后爪中出现炎症。免疫后七天，化合物配制在惰性载体(例如但不限于0.5％羟丙基甲基纤维素(Sigma,cat#H3785)/0.02％吐温80(Sigma,cat#4780)/水)中并且口服定量给药至少10天，每天1或2次。使用排水体积描记器(pleythsmograph)(Vgo Basile North America Inc.PA 19473,Model#7140)在第0天采集基线爪体积。用吸入麻醉剂(异氟烷)将大鼠轻度麻醉并且将对侧(左)后爪浸入体积描记器并且记录爪体积。每隔一天，对大鼠打分，直至免疫后的第17天。在免疫后的第17天，在异氟烷麻醉下通过心脏穿刺对全部大鼠抽血，并且收集左后爪来使用micro-CT扫描(SCANCO Medical,Southeastern,PA,Model#μCT40)，在体素尺寸18μM、阈值400、σ-高斯0.8、载体-高斯1.0，评估对骨骼糜烂的影响。对围绕爪的跗骨断面的360μM(200slice)纵断面，确定骨骼体积和密度。从跖骨(metatarsals)的根部到胫骨(tibia)的顶部分析360μM断面，其中下参考点固定在胫骨距骨(tibiotalar)连接处。使用LC/MS在血浆中确定药物暴露量(Drug exposure)。

[0161] 或者：

在路易鼠中的胶原诱发的关节炎(CIA)

在第1天，以600μg/大鼠的剂量，称出胶原型II(CII)，来自牛鼻柱的可溶性物质

(Elastin Products,cat#CN276)，以4mg/ml的浓度添加0.01M乙酸(150μLHOAc USP级J.T.Baker,批号#9522-03,和250mL Milli Q水)。小瓶盖上铝箔并且在大约4℃置于摇床上过夜。在第0天，用不完全的弗氏佐剂(IFA)(Difco labs,cat#263910)稀释胶原储备溶液1:1,使用玻璃Hamilton luer锁注射器(SGE Syringe Perfection VWR cat#007230)，最后浓度2mg/mL。雌性路易鼠(Charles River Laboratories)，在免疫的时候适应新环境7天，重大约150g,在使用异氟烷(5％)和氧气的麻醉室中被麻醉。一旦大鼠被完全麻醉，它们被转移到鼻锥以便在注射期间保持麻醉。大鼠在尾部的根部被刮毛，在大鼠的臀部i.d.注射300μL的胶原，每组n＝9。用500μL leur锁注射器和27g针，在3个位置100μL。IFA对照大鼠以相同方式被注射(n＝6)。IFA与0.01M乙酸形成1:1乳液。在研究的第6天，进行加强(Boost)。在该天，没有进行刮毛，以和免疫相同的方式进行注射。在首次免疫后10天，在两后爪中出现炎症。

[0162] 免疫后10天，化合物配制在惰性载体(例如但不限于0.5％羟丙基甲基纤维素(Sigma,cat#H3785)/0.02％吐温80(Sigma,cat#4780)/水)中并且口服定量给药至少9天，每天1或2次。使用排水体积描记器(pleythsmograph)(Vgo Basile North America Inc.PA 19473,Model#7140)在第7天采集基线爪体积。用吸入麻醉剂(异氟烷)将大鼠轻度麻醉并且将两后爪浸入体积描记器并且记录爪体积。一周2至3次，对大鼠打分，直至免疫后的第18天。在免疫后的第18天，在异氟烷麻醉下通过心脏穿刺对全部大鼠抽血，并且收集后爪来使用micro-CT扫描(SCANCO Medical,Southeastern,PA,Model#μCT 40)，在体素尺寸18μM、阈值400、σ-高斯0.8、载体-高斯1.0，评估对骨骼糜烂的影响。对围绕爪的跗骨断面的360μM(200切片)纵断面，确定骨骼体积和密度。从跖骨(metatarsals)的根部到胫骨(tibia)的顶部分析360μM断面，其中下参考点固定在胫骨距骨(tibiotalar)连接处。使用LC/MS由血浆确定药物暴露量(Drug exposure)。

[0163] 该化合物对于哮喘疾病模型的慢性体内效果可以使用下述模型来测定:

OVA诱导的大鼠哮喘模型

在第0和7天用40g卵白蛋白(OVA)(Sigma-Aldrich,St.Louis,MO)/明矾佐剂(Alum Imject)的20mg/ml溶液(Pierce,Rockford,IL)将雌性挪威棕色大鼠(7-9周龄)敏化。将该大鼠随后在第19和20天用1.5g OVA/50L PBS在气管内激发免疫反应(challenge)。在第18天开始抑制剂的给药，且继续至第22天。在第22天，在第2次激发免疫反应后48h，将大鼠进行麻醉和抑制的肺功能检查。气道高反应性(AHR)使用整体躯体体积描记器来评估。简单地说，麻醉的外科手术程度用60mg/kg克他命和5mg/kg甲苯噻嗪(Henry Schein,Inc.,Melville,NY)的腹腔内注射来引发。利用外科手术将气管套管插入第3和第4气管软骨环之间。通过颈静脉注射0.12mg/kg溴化双哌雄双酯(Sigma-Aldrich,St Louis,MO)将自发的呼吸阻断。将动物放置在整体躯体体积描记器(Buxco Electronics,Inc.,Wilmington,NC)中，并用体积控制人工呼吸机(Harvard Apparatus,Framingham,MA)以150次呼吸/分钟、0.2mL室内空气机械地进行人工呼吸。使用传感器测定肺内压力和体积描记器中流动，且使用Biosystem Xa software(Buxco Electronics)将肺阻力作为压力/流量计算。气道阻力在基线和随后的用通过联机超声式雾化器释放的3,10,和30mg/mL乙酰甲胆碱(Sigma Aldrich,St.Louis,MO)激发后进行测定。肺功能检查一结束，将肺用1mL无菌PBS灌洗3次。将来自第1次洗涤的量的液体在2000rpm离心5min，将上清液储存，用于后面的分析。将洗涤

2-3次的量的液体加入到来自第1次洗涤的颗粒物(pellet)中,然后利用流式细胞计进行细胞侵入的评估。从由腔静脉获取的血中收集血浆,并用于血药浓度的评价。

[0164] 全部的参考文献,包括期刊文章,专利和公开的专利申请的教导,以其全部内容引入本文作为参考。

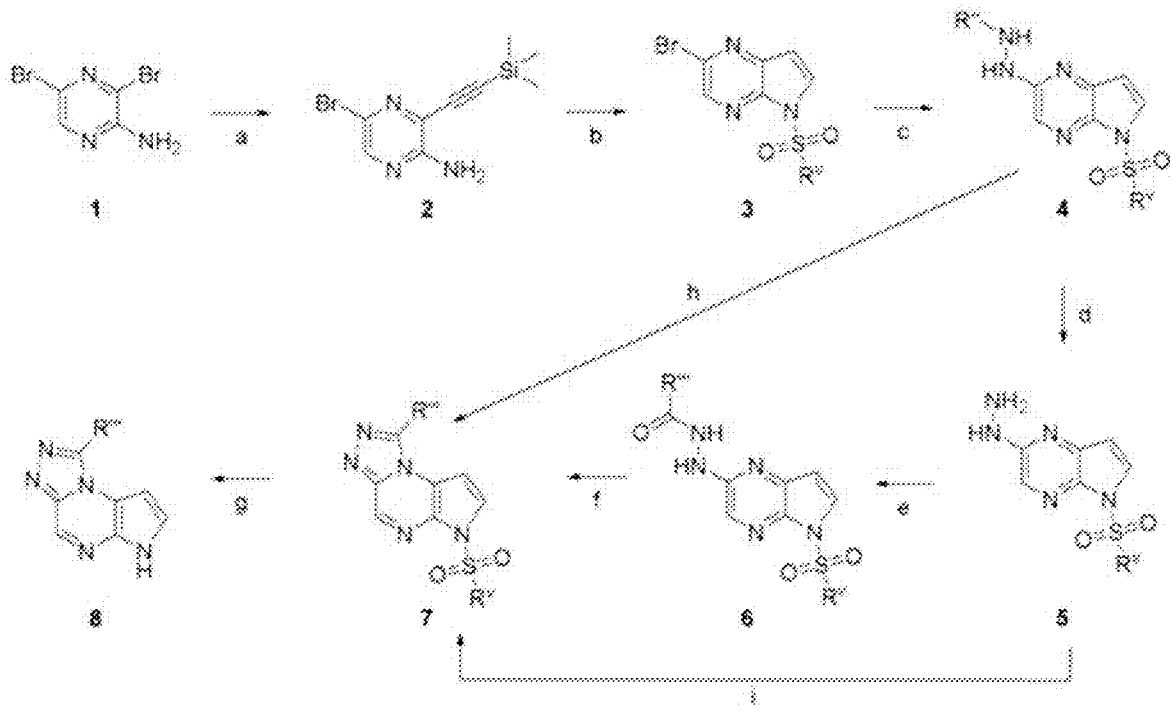
[0165] 以下实施例是为说明性目的,并且不被认为是限制本发明的范围。

[0166] 一般合成方案

使用方案I-XXVIII中举例说明的合成转化,可以制备本发明的化合物。起始原料是市售可得的,可以通过本文中所述的程序、通过文献程序或者通过有机化学领域技术人员所熟知的程序来制备。用于制备本发明的吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪化合物的方法在方案I中举例说明。在方案1中,步骤a,市售可得的3,5-二溴吡嗪-2-胺1通过Sonogashira交叉耦合使用本领域技术人员公知的方法与(三甲基甲硅烷基)乙炔反应(例如实施例#1或WO2006058120A1),得到炔2。使用本领域技术人员公知的方法(例如实施例#1或WO2006058120A1),炔2可被环化(方案I,步骤b),得到保护的吡咯并[2,3-b]吡嗪3。在方案I中,步骤c,取代的肼通过在Buchwald-Hartwig胺化条件下与吡咯并吡嗪3反应而被引入(例如实施例#1或Advanced Synthesis&Catalysis 2004,346,1599-1626),得到吡咯并吡嗪4。如果R"是例如含有酰肼(R"=-C(O)R"')的吡咯并吡嗪4,则使用例如一般程序B或ZZZZ中所述的条件或通过本领域技术人员公知的方法(例如Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2007,17(12),3373-3377或Journal of Medicinal Chemistry 1990,33(9),2326-2334),该物质可以直接被环化为吡咯并三唑并吡嗪7(方案I,步骤h)。如果R"是保护基团,则化合物4去保护(方案I,步骤d),生成肼基吡咯并吡嗪5,这可以使用如一般程序E,E.1,F,F.1,Y或BB;或Greene,T.W。and Wuts,P.G.M."Protective Groups in Organic Synthesis,第3版",1999,Wiley-Interscience中所述的条件来进行。例如,使用例如实施例#1,一般程序E和E.1中所述的条件,或通过本领域技术人员公知的方法(例如,上述Larock,R.C."Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations,第2版",1999,Wiley-VCH或Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.的书籍),保护基例如叔丁氧基羰基(Boc)可以用酸除去。由肼基吡咯并吡嗪5(方案I,步骤e)形成酰肼6,这可以通过各种本领域技术人员公知的方法,包括例如在实施例#1,一般程序A中记载的原位条件,或例如在Larock,R.C.中发现的上述标准肽偶联方法来实现。该酰肼6可以环化为吡咯并三唑并吡嗪7,这使用如实施例#1,一般程序B,OO,OO.1,或ZZZZ中所述的条件,或通过本领域技术人员公知的方法(例如,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2007,17(12),3373-3377或Journal of Medicinal Chemistry 1990,33(9),2326-34)。如果期望,酰肼6或吡咯并三唑并吡嗪7的进一步的官能化可以使用本领域技术人员公知的反应(例如,上述Larock,R.C.)来进行。例如,酰胺,脲,磺酰胺,芳基胺,杂芳基胺,磺酰基脲,被取代的胺,方酰胺,或胍的形成可以由含有伯或仲胺的吡咯并三唑并吡嗪7来制备(例如一般程序G,H,I,J,J.1,XXX,EEEE,K,K.1,L,DD,QQ,RR,YY,ZZ,然后AA,CCC,YYY,X,X.1,TTTT,或EEEEE)。同样地,含有伯或仲胺的酰肼6或吡咯并三唑并吡嗪7的去保护可以使用例如在上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.或一般程序E,E.1,F,F.1,或BB中所述的条件来进行。例如,对于含有保护基例如苄基氧基羰基(Cbz)的R"',可以除去该保护基来生成未保护的胺(例如一般程序F,F.1,和DDDDD),该去保护的化合物7然后可以如上述进一步地反应。在一些情

况下，如一般程序C中所示在没有分离最初的吡咯并三唑并吡嗪7的情况下，另外的反应也可以发生。备选地，肼基吡咯并吡嗪5可以直接环化为吡咯并三唑并吡嗪7(方案I，步骤i)，这使用例如在一般程序BBBBB中所述的条件。该磺吡咯并三唑并吡嗪7的酰胺保护基的除去可以使用例如在实施例#1，一般程序D，XXX，AAAA，BBBB，或CCCC中所述的条件或通过本领域技术人员公知的方法(例如，所述Larock，R.C.或Greene，T.W.和Wuts，P.G.M.的书籍)来进行，得到吡咯并三唑并吡嗪8(方案I，步骤g)。吡咯并三唑并吡嗪8中的R"'基的进一步官能化如果期望，可以使用本领域技术人员公知的反应来进行(例如，上述Larock，R.C.)。例如，酰胺，脲，磺酰胺，芳基胺，杂芳基胺，磺酰基脲，被取代的胺，方酰胺，或胍可以由具有含有伯或仲胺的R"'的吡咯并三唑并吡嗪8来制备(例如实施例#8-9或一般程序G，H，I，J，J.1，XXX，EEEE，K，K.1，L，DD，QQ，RR，YY，ZZ，然后AAA，CCC，YYY，X，X.1，TTTT，或EEEEE)。同样地，吡咯并三唑并吡嗪8中的R"'基去保护，生成未保护的化合物，这可以使用例如在上述Greene，T.W.和Wuts，P.G.M.或一般程序E，E.1，F，F.1，Y，或BB中所述的条件来进行。例如，保护基例如苄基氧基羰基(Cbz)可以由保护的胺上除去，生成未保护的胺(例如一般程序F，F.1，和DDDDD)，该去保护的化合物8然后可以如上所述进一步地反应。

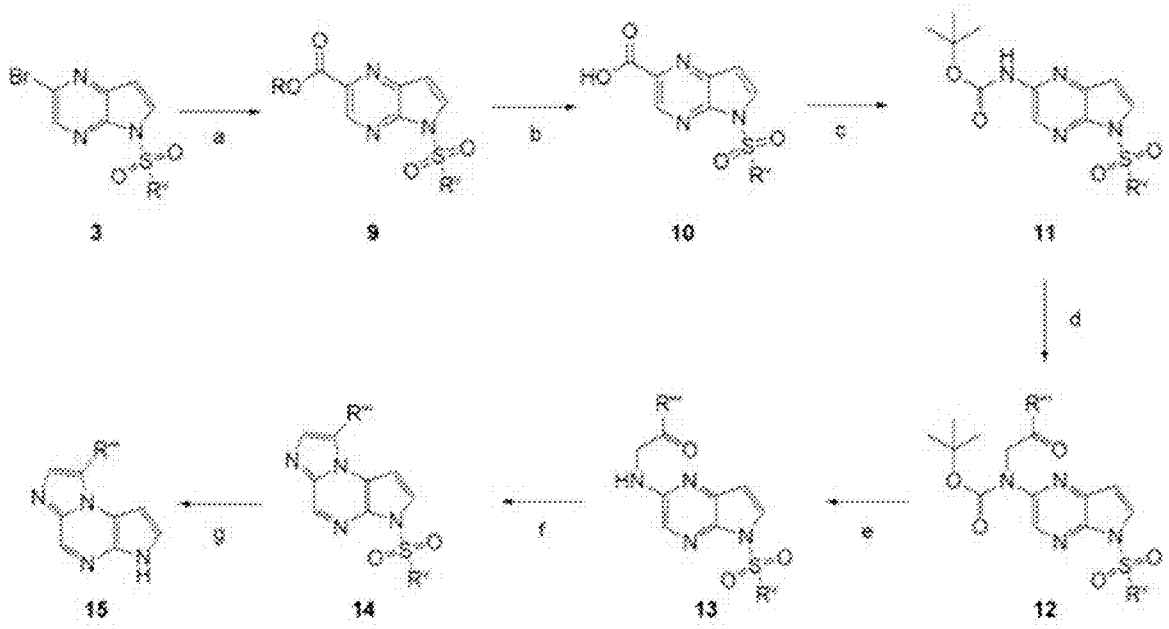
[0167] 方案I



用于制备本发明的咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪化合物的方法在方案II中说明。在步骤a中，使用本领域技术人员公知的方法，例如在实施例#3；U.S.Pat.Appl.Publ.，US 2007293509；或U.S.Pat.Appl.Publ.，US 2008248537中记载的方法，吡咯并吡嗪3进行Pd-介导的羰化而产生酯9。使用例如在实施例#3或一般程序Z中记载的熟知的条件，使酯9水解而产生酸10(方案II，步骤b)。如使用了例如在实施例#3或Li，J.J."Name Reactions，A Collection of Detailed reaction mechanism，第二版"，2003，Springer:New York.的参考中记载的条件的方案II，步骤c所示，使用Curtius重排来制备氨基甲酸酯11。通过本领域技术人员公知的方法(例如一般程序S或S.1；Tetrahedron Letters，2006，47(34)，6113-6115；或Journal of Medicinal Chemistry，2005，48(14)，4535-4546)，用适当取代的2-卤

代甲基酮(其可以通过例如在一般程序R和LLLL;Tetrahedron Letters,1992,(33),309-312中记载的程序制备)进行吡咯并吡嗪-2-基氨基甲酸酯11的烷化,而得到吡咯并吡嗪12(方案II,步骤d)。使用例如在一般程序E和E.1,或上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中记载的条件,实现吡咯并吡嗪12的去保护而得到吡咯并吡嗪13(方案II,步骤e)。如方案II,步骤f中所示,吡咯并吡嗪13的环化而得到咪唑并吡咯并吡嗪14,可以通过本领域技术人员公知的方法(例如,一般程序T或KKKK;实施例#3,European Journal of Medicinal Chemistry,2001,36(3),255-264;或Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,2007,17(5),1233-1237)来实现。如果期望,咪唑并吡咯并吡嗪14中的R"基的进一步官能化可以使用本领域技术人员公知的反应来进行(例如,上述Larock,R.C.)。例如,酰胺,脲,磺酰胺,芳基胺,杂芳基胺,磺酰基脲,取代的胺,方酰胺,或胍可以由具有含有伯胺或仲胺的R"'基的咪唑并吡咯并吡嗪14来制备(例如,实施例#3,实施例#7,或一般程序G,H,I,J,J.1,XXX,EEEE,K,K.1,L,DD,QQ,RR,YY,ZZ,然后AAA,CCC,YYY,X,X.1,TTTT,或EEEEE)。同样,咪唑并吡咯并吡嗪14中的R"'基去保护而生成化合物14,可以使用例如在上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.或一般程序E,E.1,F,F.1,Y,或BB中记载的条件来进行,然后该去保护的化合物14可以进一步如上述那样反应。吡嗪14的磺酰胺保护基的除去可以使用例如在实施例#3,一般程序D,XXX,AAAA,BBBB,或CCCC中记载的条件或利用本领域技术人员公知的方法(例如,上述Larock,R.C.或Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.的书籍)来进行,以得到咪唑并吡咯并吡嗪15(方案II,步骤g)。

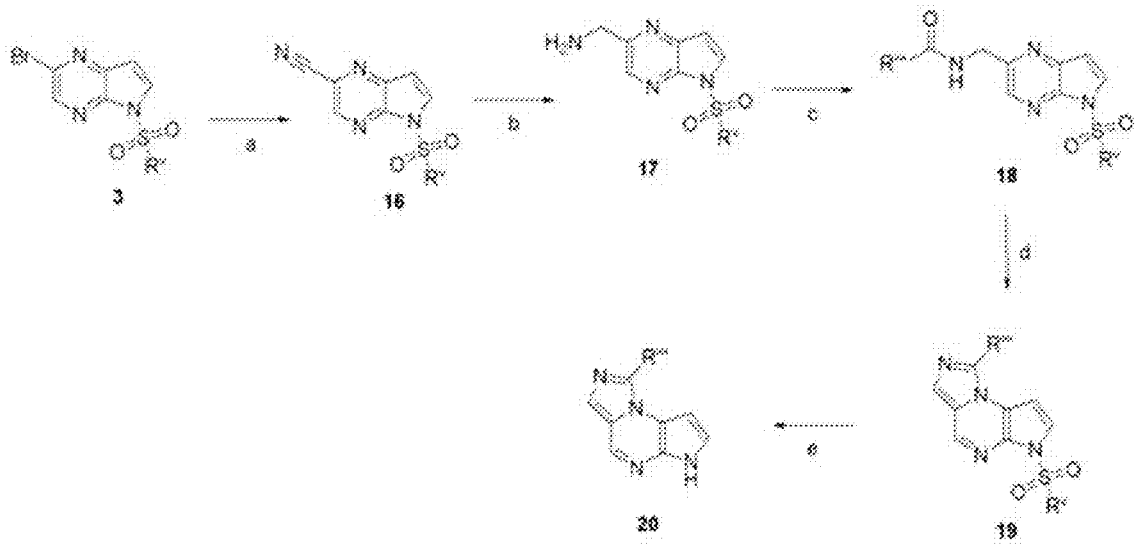
[0168] 方案II



用于制备本发明的咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪化合物的方法在方案III中说明。在步骤a中,使用本领域技术人员公知的方法(例如实施例#5或Journal of Medicinal Chemistry 2003,46(4),461-473),溴化物3进行Pd-介导的氰化,产生相应的腈16(例如实施例#5或Tetrahedron Letters 1999,40(47),8193-8195)。使用本领域技术人员公知的方法,腈16随后的还原产生胺17(方案III,步骤b)。使用例如在实施例#5或一般程序H中给出的条件,胺17与酸结合而产生酰胺18(方案III,步骤c)。如方案III,步骤d所示,酰胺18的环化可以如下述这样来实现:通过转化为硫代酰胺,然后用活化剂(例如汞盐,银盐或铜盐)处

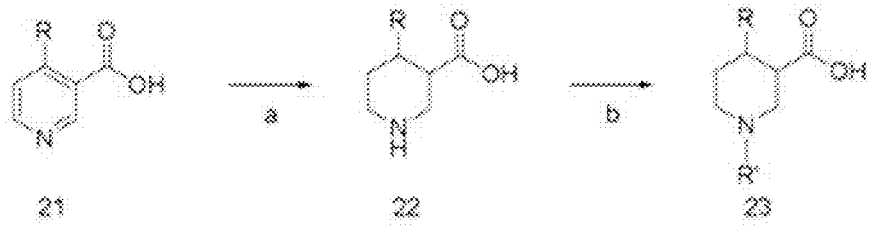
理而得到咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪19(例如实施例#5或一般程序Q)。备选地,如果R"'含有氮,这样化合物18是脲,而不是酰胺,然后环化至咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪19可以使用一般程序OO或OO.1中记载的$POCl_3$来实现。化合物19的磺酰胺去保护而生成咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪20(方案III,步骤e)可以使用例如在Greene,T.W.和Wuts,P.G.M."Protective Groups in Organic Synthesis,第三版",1999,Wiley-Interscience,一般程序D,XXX,AAAA,BBBB,或CCCC,或实施例#5中记载的条件来进行。如果期望,咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪19或咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪20中的R"'基的进一步官能化可以使用本领域技术人员公知的反应(例如,上述Larock,R.C.)来进行。例如,酰胺,脲,磺酰胺,芳基胺,杂芳基胺,磺酰基脲,取代的胺,方酰胺,或胍的形成可以由具有含有伯胺或仲胺的R"'基的化合物19或20来制备(例如,实施例#6,或一般程序G,H,I,J,J.1,XXX,EEEE,K,K.1,L,DD,QQ,RR,YY,ZZ,然后AAA,CCC,YYY,X,X.1,TTTT,或EEEEE)。同样,化合物19或20中的R"'基的去保护而生成未保护的化合物,可以使用例如在上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.或一般程序E,E.1,F或F.1中记载的条件来进行,然后该去保护的化合物可以如上述进一步地反应。

[0169] 方案III



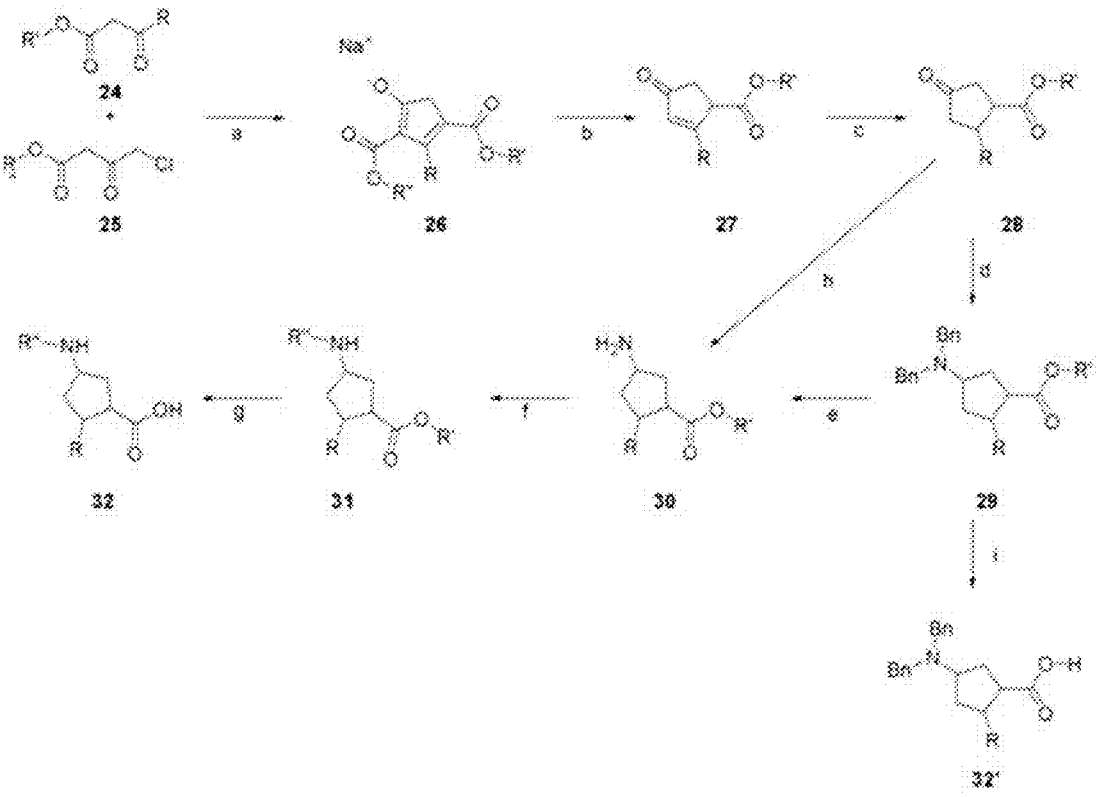
用于制备本发明的4-取代的哌啶-3-甲酸化合物的方法在方案IV中说明。在步骤a中,4-取代的烟酸21可以使用本领域技术人员公知的方法充分饱和(例如,一般程序O或Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2004,14(17),4453-4459)。该所得的哌啶22可以用合适的保护基保护(方案IV,步骤b),例如在Greene,T.W.和Wuts,P.G.M."Protective Groups in Organic Synthesis,第三版",1999,Wiley-Interscience;Larock,R.C."Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations,第二版",1999,Wiley-VCH或一般程序M,M.1,或N中记载的保护基,得到被保护了的哌啶23。

[0170] 方案IV



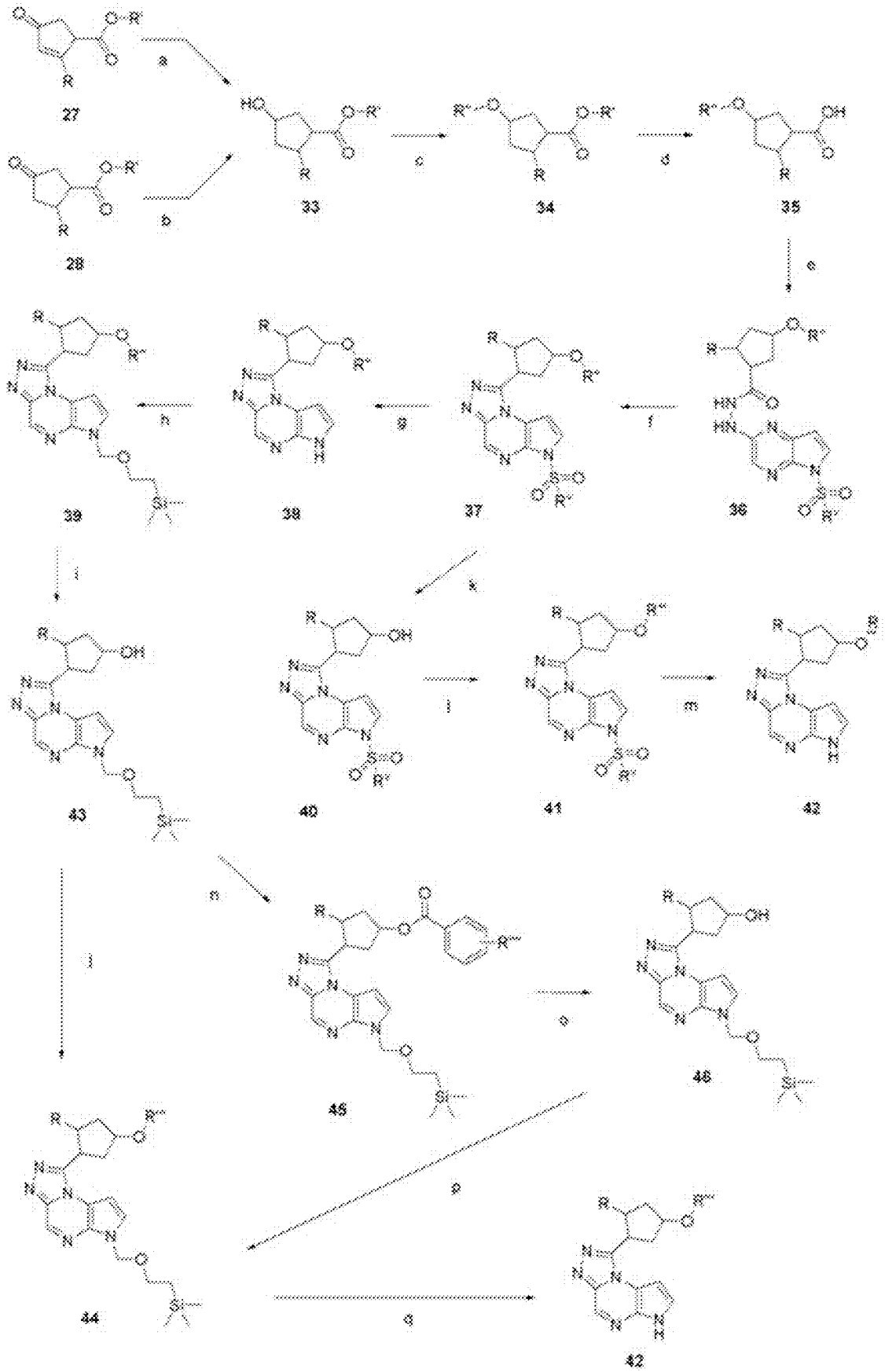
用于制备本发明化合物的氨基-取代的环戊基羧酸32的制备方法在方案V中说明。在步骤a中，β-酮酸酯24可以用4-氯乙酰乙酸烷基酯25浓缩，得到环化β-酮酸酯烯醇盐26(例如，一般程序U)。化合物26去碳酸基而得到α，β-不饱和酮27(方案V，步骤b)，这可以通过本领域技术人员公知的标准方法来实现(例如，一般程序V)。如步骤c所示，α，β-不饱和酮27的氢化产生饱和酮28(例如，一般程序W或W.1)。用二苄基胺将酮28进行还原氨化，而得到化合物29(方案V，步骤d)，这使用了例如在一般程序X或X.1中记载的条件。化合物29的脱苄基化可以通过在一般程序Y中记载的氢化来实现，得到胺30(方案V，步骤e)。可以使用备选的条件来从酮28得到胺30，例如，如Larock，R.C.“Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations，第二版”，1999，Wiley-VCH(方案V，步骤h)中所述。胺30可以经历进一步的官能化，这使用本领域技术人员已知的反应(例如，上述Larock，R.C.)。例如，酰胺，脲，磺酰胺，芳基胺，或杂芳基胺，磺酰基脲，取代的胺，方酰胺，或胍可以由胺30制备(例如，一般程序G，H，I，J，J.1，XXX，EEEE，K，K.1，L，DD，QQ，RR，YY，ZZ，然后AAA，CCC，YYY，X，X.1，TTTT，或EEEEE)而得到化合物31(方案V，步骤f)。在碱或酸水溶液条件下，化合物31的酯可以被水解，而得到期望的羧酸32(方案V，步骤g)，这使用例如记载在上述一般程序Z或TT或Larock，R.C.中的条件。备选地，使用碱或酸水溶液条件，如方案V，步骤i中所示，化合物29的酯可以被水解，而得到中间体羧酸32’(例如，制备#TT.1)。

[0171] 方案V



用于制备本发明的醚-取代的1-环戊基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪化合物的方法在方案VI中说明。如步骤a所示，伴随酮的还原的α,β-不饱和酮27的还原产生了饱和醇33(例如，实施例#4中记载的手性还原条件)。可以使用备选的条件通过还原来从酮28得到醇33(方案VI，步骤b)，如一般程序P或Larock,R.C."Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations,第二版",1999,Wiley-VCH中所述。该醇33可以反应而得到醚34(方案VI，步骤c)，这使用例如在一般程序EE(其可以首先要求制作2,2,2-三氯亚胺酯，如一般程序UU中所述)，II，JJ，或VV，然后一般程序FFF中记载的条件或利用本领域技术人员公知的方法(例如，Tet.Lett.1983,24(48),5363或Greene,T.W.和Wuts,P.G.M."Protective Groups in Organic Synthesis,第三版",1999,Wiley-Interscience)。化合物34的酯可以在碱或酸水溶液条件下水解，得到期望的羧酸35(方案VI，步骤d)，这使用例如上述一般程序Z或TT或Larock,R.C.中所述的条件。由肼基吡咯并吡嗪5和羧酸35形成酰肼36(方案VI，步骤e)，这可以通过各种本领域技术人员公知的方法，例如在一般程序A或如上述Larock,R.C.中出现的标准肽偶联方法中记载的方法来实现。该酰肼36可以被环化而得到吡咯并三唑并吡嗪37(方案VI，步骤f)，这使用例如如一般程序B或ZZZZ中记载的条件或利用本领域技术人员公知的方法(例如，Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2007,17(12),3373-3377或Journal of Medicinal Chemistry 1990,33(9),2326-2334)。吡咯并三唑并吡嗪37的磺酰胺保护基的除去可以使用例如如一般程序D，AAAA，BBBB，或CCCC中记载的条件或利用本领域技术人员公知的方法(例如，来自上述Larock,R.C.或Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.的书籍)来实现，得到作为终产物或中间体的吡咯并三唑并吡嗪38(方案VI，步骤g)。该吡咯并三唑并吡嗪38被SEM保护(方案VI，步骤h)，这使用例如一般程序KK，或上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中记载的条件。如果吡咯并三唑并吡嗪37或39的R"基是保护基，可以去保护而分别生成醇40(方案VI，步骤k)或43(方案VI，步骤i)，这使用例如如上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中所述的条件。例如，保护基例如对甲氧基苄基(PMB)可以从PMB-醚上除去，得到未保护的醇(例如一般程序FF)，且去保护的化合物40或43然后可以进一步反应。醇40或43的Mitsunobu反应可以在反应中心转化用来制备醚或酯41(方案VI，步骤l)，44(方案VI，步骤j)，或45(方案VI，步骤n)，这使用例如一般程序II中记载的条件或利用例如上述Larock,R.C.中出现的本领域技术人员公知的方法。另外，醚44可以通过烷基化由醇43来进行制备，这使用例如如一般程序HHHH中记载的条件。备选地，醇40或43可以被转化为氨基甲酸酯41或44，这使用如一般程序OOO，WWW和PPPP中记载的熟知的条件。吡咯并三唑并吡嗪41的磺酰胺保护基的除去可以通过使用例如一般程序D，AAAA，BBBB，CCCC或PPPP中记载的条件，或利用本领域技术人员公知的方法(例如，上述Larock,R.C.或Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.的书籍)来实现，得到吡咯并三唑并吡嗪42(方案VI，步骤m)。酯45的酯基可以被裂开，得到未保护的醇46(方案VI，步骤o)，这使用例如如一般程序SS中记载的条件。该醇46可以通过Mitsunobu化学(以方案VI，步骤j所述的方式)、或利用例如一般程序EE(其首先需要制作如一般程序UU中所述的2,2,2-三氯亚胺酯)或JJ中记载的条件或利用本领域技术人员公知的方法(例如，上述Larock,R.C.的书籍)进一步反应而形成醚44(方案VI，步骤p)。吡咯并三唑并吡嗪44的SEM保护基可以通过例如一般程序LL和LL.1中记载的方法或使用如上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中记载的条件来除去，得到吡咯并三唑并吡嗪42(方案VI，步骤q)。

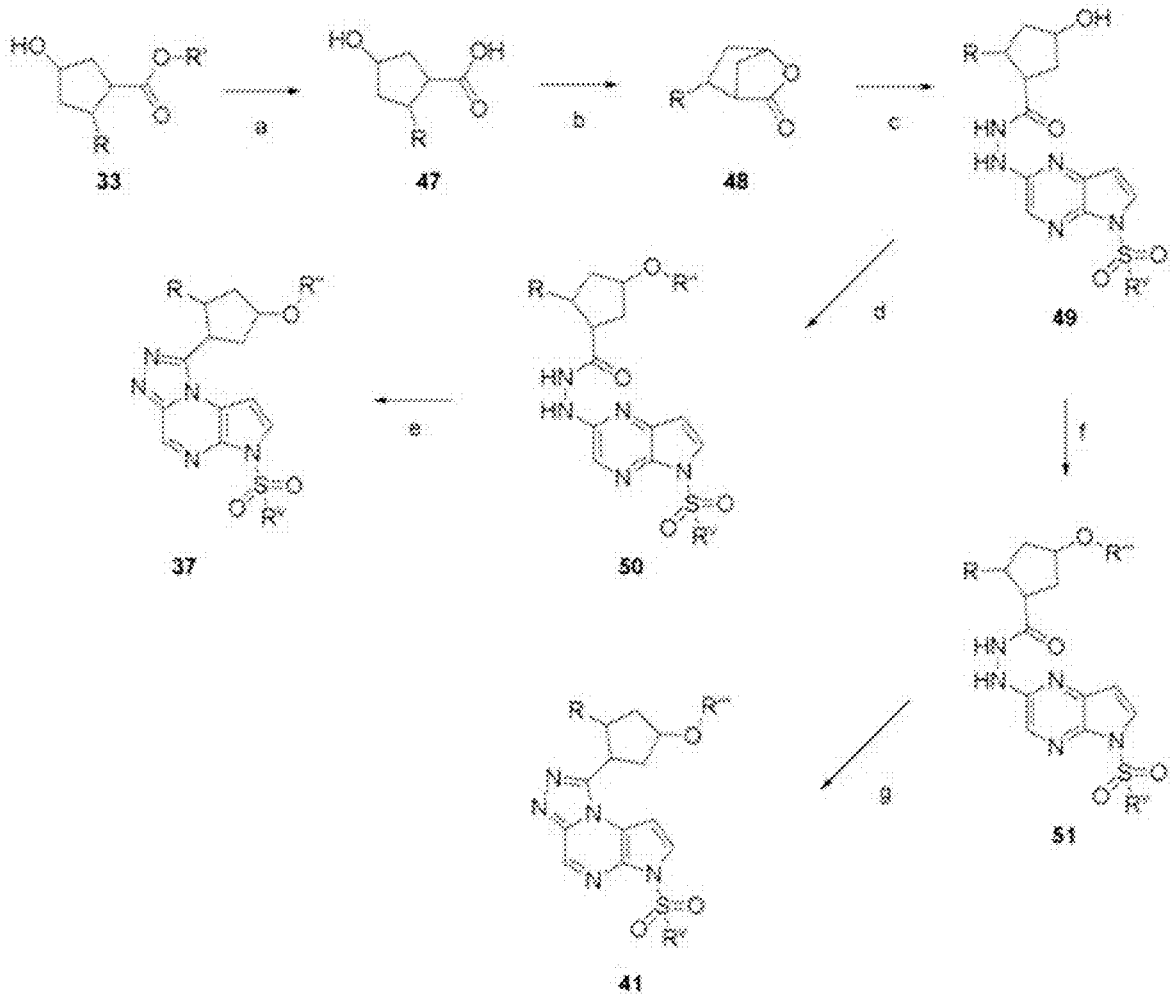
[0172] 方案VI



用于制备本发明的醚-取代的1-环戊基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

嗪化合物的备选方法在方案VII中说明。如步骤a中所示，化合物33的酯在碱或酸水溶液条件下进行水解，得到期望的羧酸47，这使用例如如一般程序Z或TT或上述Larock，R.C.中所述的条件。由羧酸47形成内酯48(方案VII，步骤b)，可以通过例如如实施例#4，一般程序GG中记载的方法，或利用如出现在上述Larock，R.C.中的本领域技术人员公知的方法来实现。由肼基吡咯并吡嗪5和内酯48形成酰肼49(方案VII，步骤c)，可以通过例如在实施例#4或一般程序HH中记载的各种本领域技术人员公知的方法来实现。该醇49可以反应而形成醚50(方案VII，步骤d)，这使用例如如一般程序VV(其首先需要制作如一般程序UU中所述的2,2,2-三氯亚胺酯)或JJ中记载的条件，或利用本领域技术人员公知的方法(例如，Tet.Lett.1983,24(48),5363)来实现。醇49的Mitsunobu反应可以在反应中心转化用来制备醚51(方案VII，步骤f)，这使用例如实施例#4，一般程序II中记载的条件或利用例如上述Larock，R.C.中出现的本领域技术人员公知的方法。该酰肼50或51可以被环化，而得到吡咯并三唑并吡嗪37(方案VII，步骤e)或41(方案VII，步骤g)，这使用例如如实施例#4，一般程序B或ZZZZ中记载的条件，或利用本领域技术人员公知的方法(例如，Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2007,17(12),3373-3377或Journal of Medicinal Chemistry 1990,33(9),2326-2334)。37或41的进一步加工可以如方案VI中所述来进行。

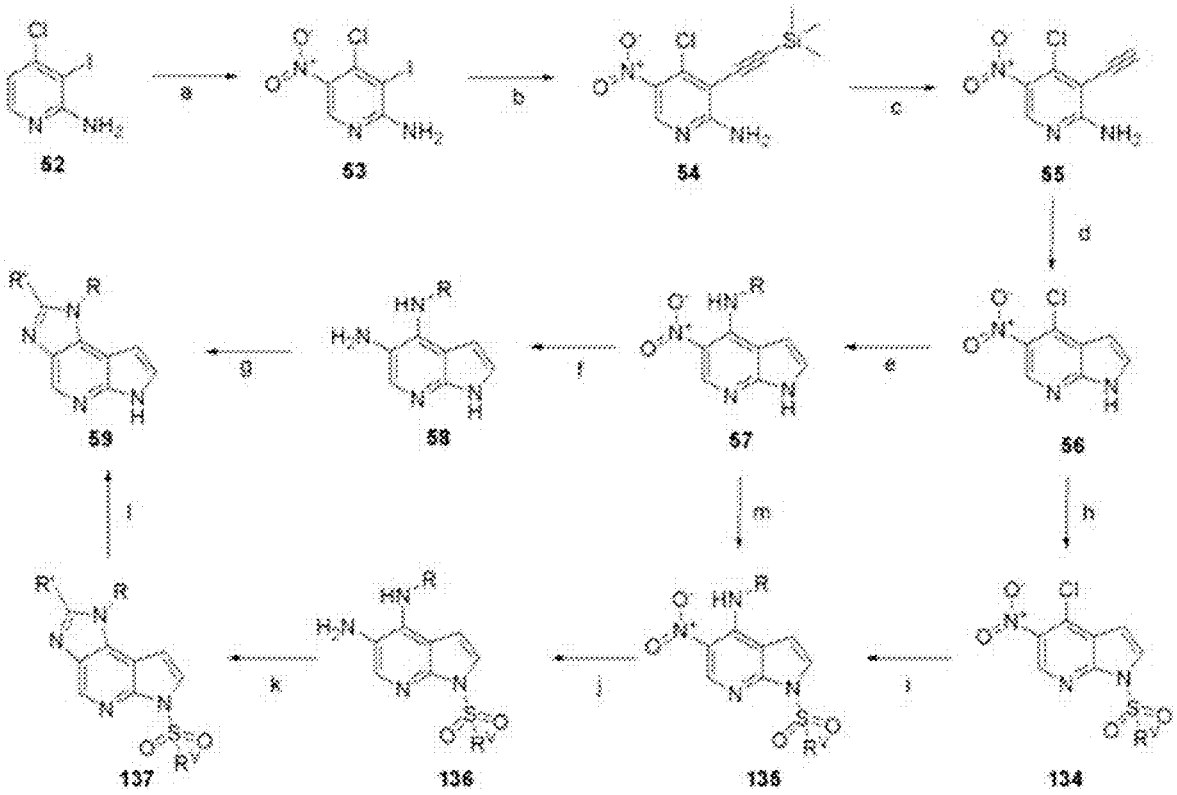
[0173] 方案VII



用于制备本发明的1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶化合物的方法在方案VIII中说明。如步骤a所示，4-氯-3-碘代吡啶-2-胺52可以被硝化而得到4-氯-3-碘-5-硝基

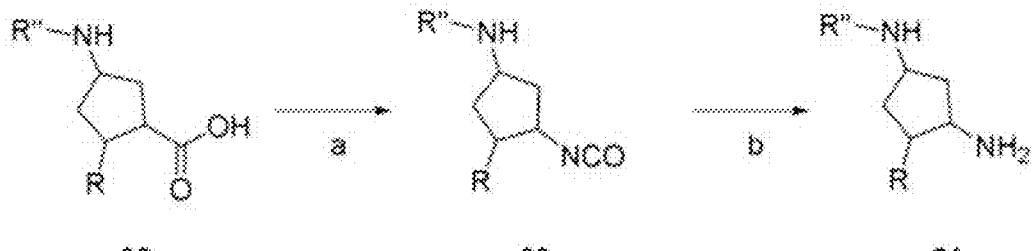
吡啶-2-胺53,这如实施例#21或Larock,R.C."Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations,第二版",1999,Wiley-VCH中所述。通过Sonogashira交叉偶合,使用本领域技术人员公知的方法(例如实施例#21或WO2006058120A1)使4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺53与(三甲基甲硅烷基)乙炔反应,得到4-氯-5-硝基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺54(方案VIII,步骤b)。如步骤c所示,4-氯-5-硝基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺54被去保护,而得到4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺55,这如实施例#21所述,或使用了本领域技术人员公知的方法(例如,上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M."Protective Groups in Organic Synthesis,第三版",1999,Wiley-Interscience或Larock,R.C.的书籍)。如实施例#21所述,或利用本领域技术人员公知的方法(例如如WO2008004117中记载),4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺55被环化,如步骤d所示,得到4-氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶56。如步骤e所示,氨基-取代的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶57使用本领域技术人员公知的方法(例如,实施例#21或上述Larock,R.C.)来制备。二氨基-取代的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶58(方案VIII,步骤f)由含硝基的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶57的还原、使用本领域技术人员公知的方法来制备(例如,实施例#21,一般程序BBB,或上述Larock,R.C.)。如步骤g所示,二氨基-取代的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶58可以如实施例#21或一般程序DDD中所述被环化,得到1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶59。1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶59中R基的进一步官能化如果期望,可以使用本领域技术人员公知的反应来进行(例如,上述Larock,R.C.)。例如,酰胺,脲,磺酰胺,芳基胺,杂芳基胺,磺酰基脲,取代的胺,方酰胺,或胍可以由具有含有伯胺或仲胺的R基的1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶59来制备(例如一般程序G,H,I,J,J.1,XXX,EEEE,K,K.1,L,DD,QQ,RR,YY,ZZ,然后AAA,CCC,YYY,X,X.1,TTTT,或EEEEE)。同样,1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶59中的R基去保护,而产生未保护的化合物,其可以使用例如在上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中或在一般程序E,E.1,F,F.1,Y,或BB中记载的条件来进行。例如,保护基例如苄基氧基羰基(Cbz)可以从保护的胺上去除,生成未保护的胺(例如一般程序F,F.1,或Y),然后该去保护的化合物59可以如上所述进一步反应。备选地,中间体56或57可以使用本领域技术人员公知的反应进行磺酰胺保护(例如,上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.或一般程序K.1),分别得到磺酰胺134和135(方案VII,步骤h和m)。如步骤i中所示,氨基-取代的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶135也可以使用本领域技术人员公知的方法(例如,实施例#23或上述Larock,R.C.)由氯-取代的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶134来制备。二氨基-取代的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶136也可以使用本领域技术人员公知的方法(例如,实施例#23,一般程序BBB,或上述Larock,R.C.)由含硝基的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶135的还原来制备。如步骤k中所示,二氨基-取代的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶136可以如实施例#23或一般程序DDD所述被环化,得到磺酰胺-保护的1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶137。化合物137的磺酰胺去保护,而生成1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶59(方案VIII,步骤l),这可以使用如Greene,T.W.和Wuts,P.G.M."Protective Groups in Organic Synthesis,第三版",1999,Wiley-Interscience,一般程序D,XXX,AAAA,BBBB,或CCCC或实施例#23中记载的条件来进行。

[0174] 方案VIII



用于制备本发明化合物的取代的环戊基胺61的制备方法在方案IX中说明。在步骤a中，将羧酸32进行如一般程序NNN中所述的Curtius重排来形成异氰酸酯60。异氰酸酯60的水解产生胺61(例如，一般程序000)。

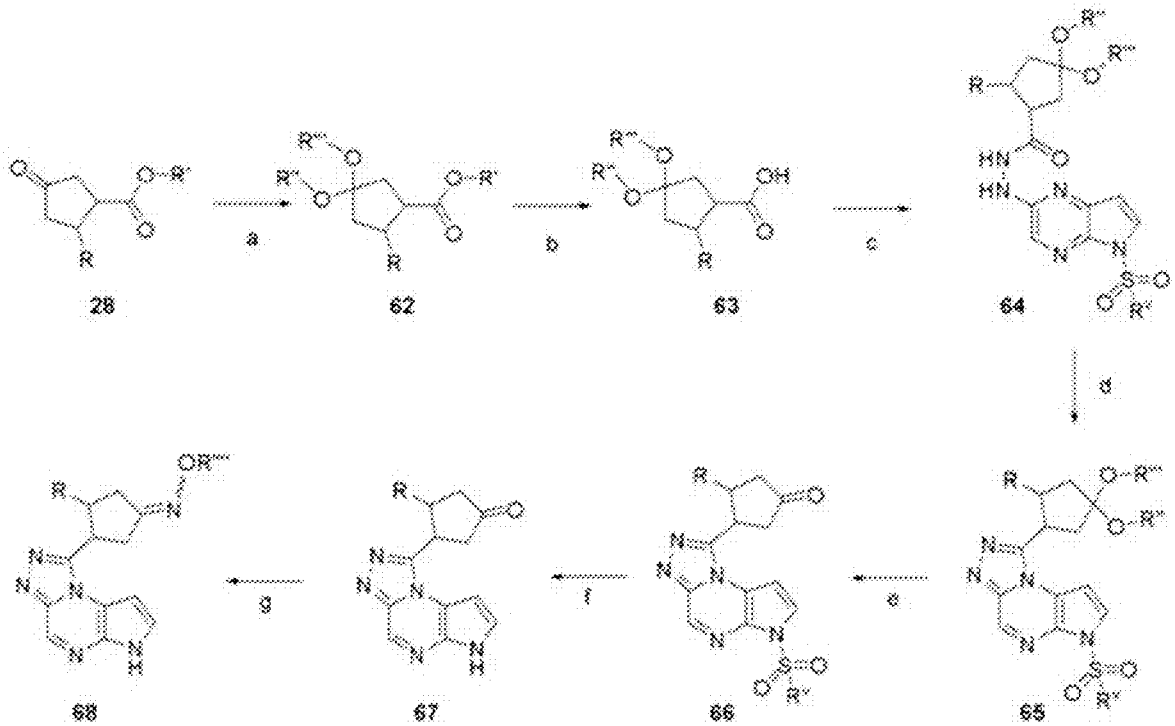
[0175] 方案IX



用于制备作为本发明化合物的4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环-戊酮和其衍生物的方法在方案X中说明。在步骤a中，酮28作为缩酮62被保护，这使用一般程序WW中记载的条件或上述Greene，T.W.和Wuts，P.G.M.中记载的条件。化合物62的酯可以在碱水溶液条件下水解，得到期望的羧酸63(方案X，步骤b)，这使用例如在一般程序Z或上述Larock，R.C.中记载的条件。由肼基吡咯并吡嗪5和羧酸63形成酰肼64(方案X，步骤c)，这可以通过各种本领域技术人员公知的方法例如一般程序A中记载的方法或标准肽偶联方法例如在上述Larock，R.C.中出现的方法来实现。该酰肼64可以被环化，而形成吡咯并三唑并吡嗪65(方案X，步骤d)，这使用例如在一般程序B或ZZZZ中记载的条件或利用本领域技术人员公知的方法(例如，Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2007，17(12)，3373-3377或Journal of Medicinal Chemistry 1990，33(9)，2326-2334)。如制备#25或上述Greene，T.W.和Wuts，P.G.M.中所述，缩酮65可以去保护，而生成酮66。吡咯并三唑并吡嗪66的磺酰胺保护基的去保护可以使用例如一般程序D，AAAA，BBBB，或CCCC中所述的条件或

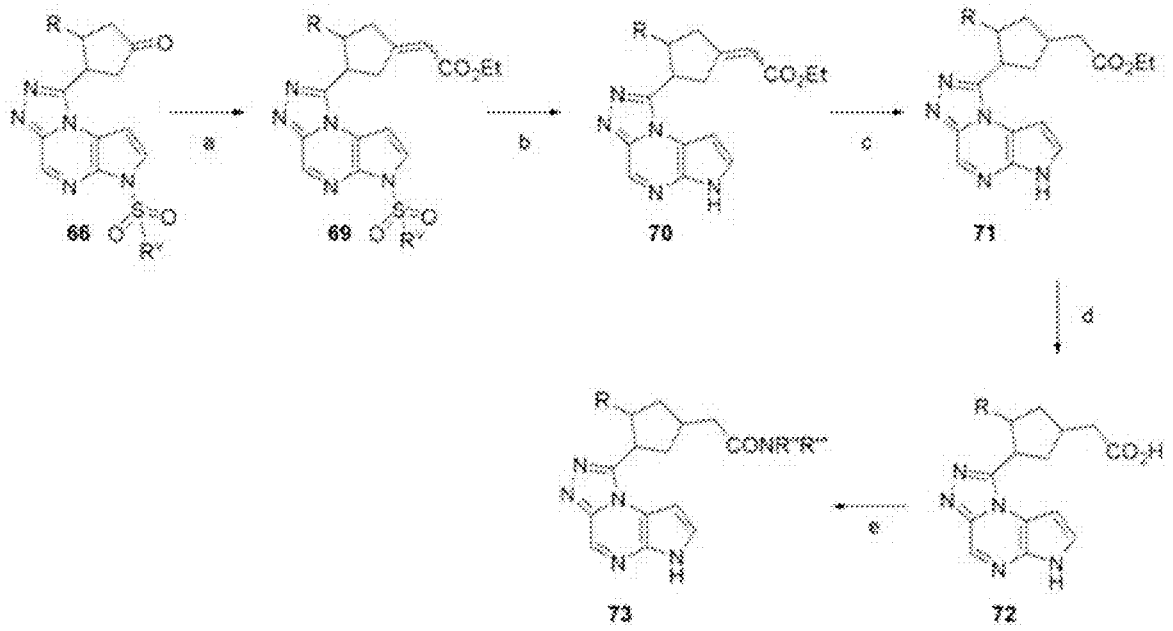
利用本领域技术人员公知的方法(例如,上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.)来实现,得到作为最终产物或中间体的吡咯并三唑并吡嗪67(方案X,步骤f)。例如,步骤g说明了由酮67向肟醚68的形成,其可以使用例如一般程序PPP或上述Larock,R.C.中记载的条件来实现。

[0176] 方案X



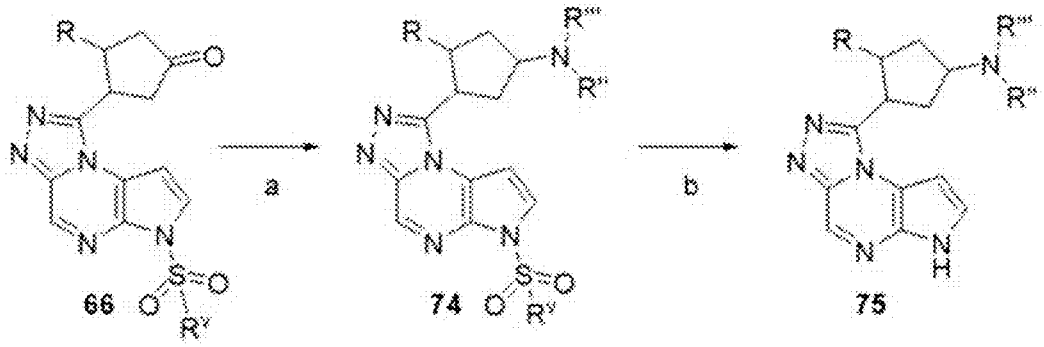
用于制备作为本发明化合物的4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮的乙酸和乙酰胺衍生物的方法在方案XI中说明。如在步骤a中所示,酮66进行Horner-Wadsworth-Emmons反应而得到烯烃69,这可以使用例如一般程序III中记载的本领域技术人员公知的程序来实现。吡咯并三唑并吡嗪69的磺酰胺保护基的去保护可以使用例如一般程序D,AAAA,BBBB,或CCCC中记载的条件或利用本领域技术人员公知的方法(例如,上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.)来实现,得到吡咯并三唑并吡嗪70(方案XI,步骤b)。一般程序W或W.1中所述的烯烃70的氢化生成吡咯并三唑并吡嗪71(方案XI,步骤c)。酯71的水解产生酸72(方案XI,步骤d),这使用了公知的条件例如在一般程序Z中记载的条件。该酸72可以进一步反应,得到如步骤e中所示的酰胺73,其使用了例如一般程序H中记载的条件。

[0177] 方案XI



用于制备作为本发明化合物的4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺在方案XII中说明。如在步骤a中所示,酮66进行还原性氨化,得到胺74,这可以使用熟知的条件例如在一般程序X或X.1中记载的条件来实现。吡咯并三唑并吡嗪74的磺酰胺保护基的去保护可以通过使用例如一般程序D,AAAA,BBBB,或CCCC中记载的条件或利用本领域技术人员公知的方法(例如,上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.)来实现,得到吡咯并三唑并吡嗪75(方案XII,步骤b)。

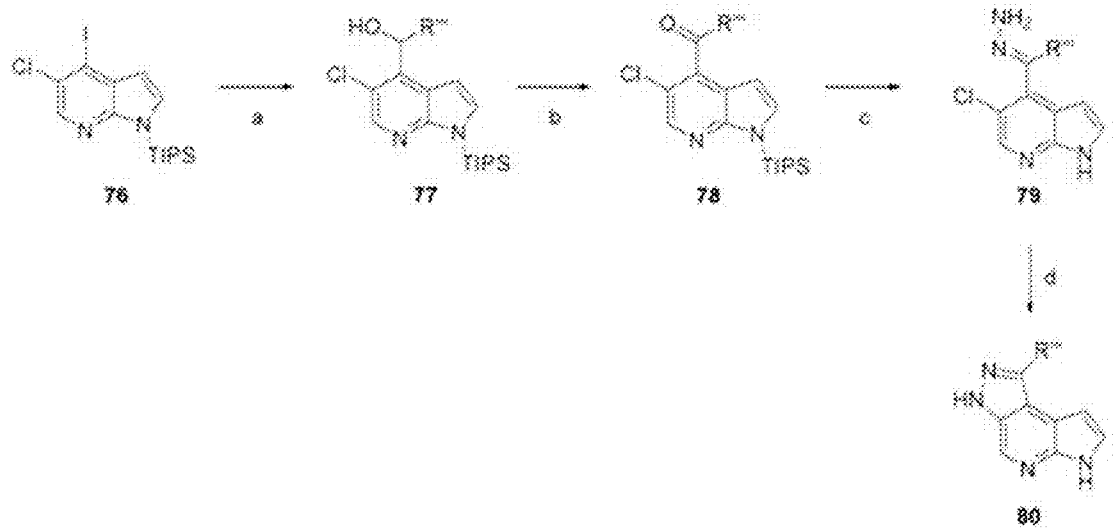
[0178] 方案XII



用于制备作为本发明化合物的二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶在方案XIII中说明。在步骤a中,5-氯-4-碘-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶76与取代的醛反应而得到醇77,其使用了例如在实施例#29,实施例#30,或在WO2009152133中记载的程序。酮78的制备(步骤b)可以通过利用本领域技术人员公知的方法(例如,实施例#29,实施例#30,或上述Larock,R.C.)将醇77用氧化剂处理来实现。然后使用如实施例#29,实施例#30或一般程序XXXX中记载的条件,酮78可以通过与肼反应被转化为失去了TIPS保护基的腙79。腙79环化,而得到二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶80,这可以通过分子内的Buchwald-Hartwig环化来实现(例如,一般程序XX或Organic Letters,2008,10(18),4109-4112)。二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶80中的R''' 基进一步官能化,这如果期望可以使用本领域技术人员公知的反应来进行(例如,上述Larock,R.C.)。例如,酰胺,脲,磺酰胺,芳基胺,杂芳基胺,磺酰基脲,取代的胺,方酰胺,或胍可由具有含有伯胺或仲胺的R''' 基

的二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶80来制备(例如一般程序G,H,I,J,J.1,XXX,EEEE,K,K.1,L,DD,QQ,RR,YY,ZZ,然后AAA,CCC,YYY,X,X.1,TTTT,或EEEEE)。同样,二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶80中的R"'基去保护,生成去保护的化合物80,这可使用如上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.或在一般程序E,E.1,F,F.1,Y,或BB中记载的条件来进行,然后该去保护的化合物80可以进一步如上所述进行反应。

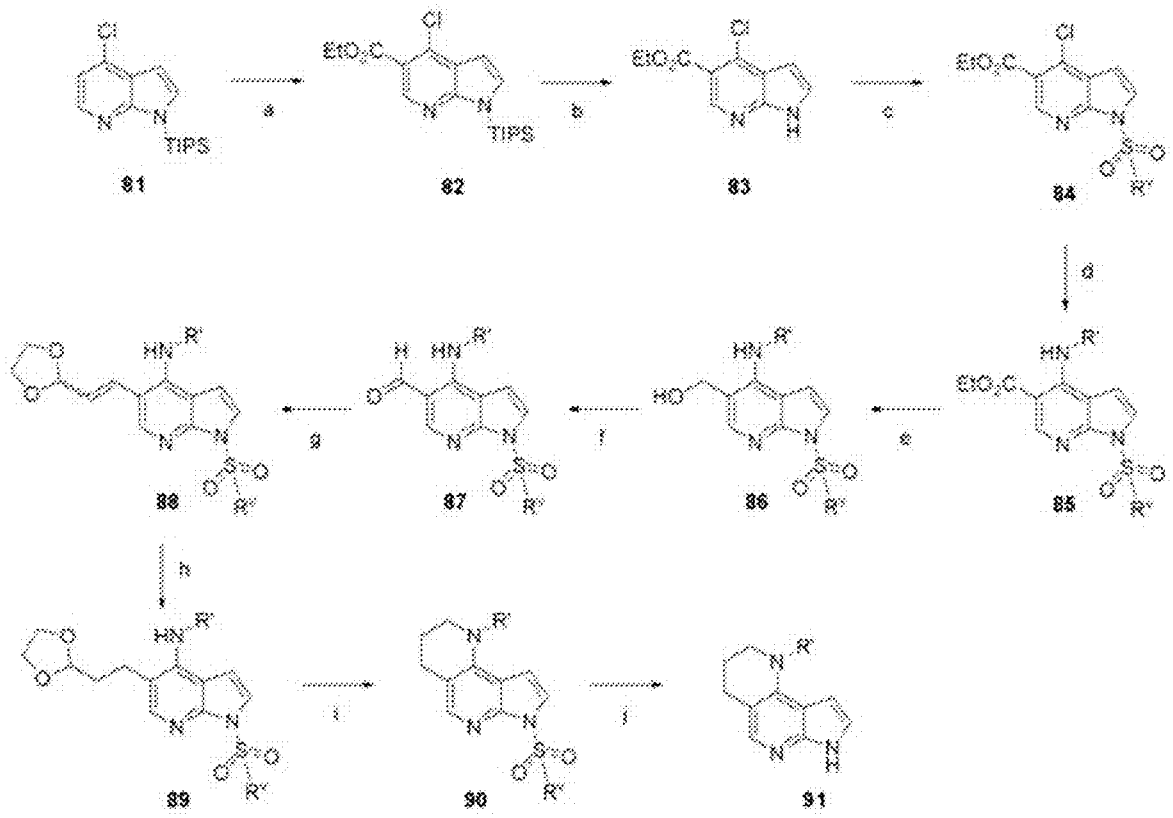
[0179] 方案XIII



用于制备本发明的2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶化合物的方法在方案XIV中说明。在步骤a中,4-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶81进行o-锂化,随后用氯甲酸乙酯进行阴离子的捕获,生成4-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸乙基酯82,这使用实施例#28中所述的条件。82的该TIPS基的除去可以如步骤b中所示完成,得到4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸乙基酯83,这使用了文献中熟知的条件(例如,上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.或实施例#28)。在步骤c中,磺酰胺保护的化合物84可以使用本领域技术人员公知的反应来制备(例如,上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.或实施例#28)。如步骤d中所示,氨基-取代的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶85使用本领域技术人员公知的方法来制备(例如,实施例#28或上述Larock,R.C.)。酯85还原为醇86(方案XIV,步骤e),这可以使用文献中熟知的条件来实现(例如,实施例#28或上述Larock,R.C.)。在步骤f中,用本领域技术人员公知的方法将醇86氧化成醛87(例如,实施例#28或上述Larock,R.C.)。醛87与((1,3-二噁茂烷-2-基)甲基)三苯基溴化[illegible]进行Wittig反应(方案XIV,步骤g),生成烯烃88,这使用如实施例#28中记载的条件。烯烃88的还原可以使用例如实施例#28或一般程序W或W.1中记载的条件来实现(方案XIV,步骤h)。氨基缩醛89环化而生成保护的2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶90,这通过使用例如实施例#28中记载的条件来实现(方案XIV,步骤i)。2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶90的磺酰胺保护基的去保护可以使用例如一般程序D,AAAA,BBBB,或CCCC中记载的条件或利用本领域技术人员公知的方法来实现(例如,上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.),得到2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶91(方案XIV,步骤j)。2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶91中的R'基进一步官能化,这如果期望可以使用本领域技术人员公知的反应来进行(例如,上述Larock,R.C.)。例如,酰胺,脲,磺酰胺,芳基胺,杂芳基胺,磺酰基脲,取代

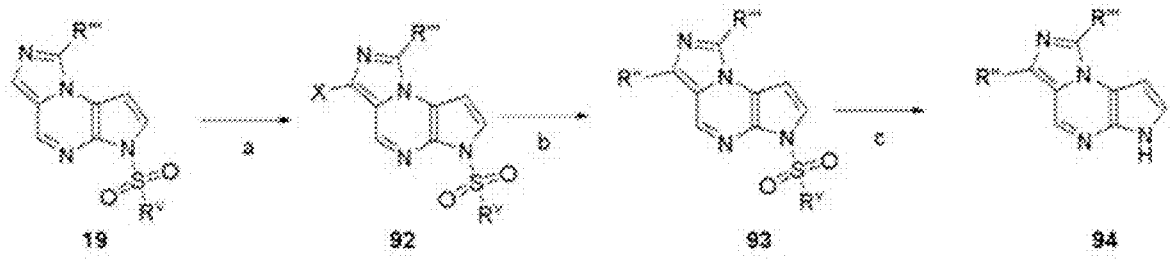
的胺，方酰胺，或胍可以由具有含有伯胺或仲胺的R'基的2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶91来制备(例如，一般程序G,H,I,J,J.1,XXX,EEEE,K,K.1,L,DD,QQ,RR,YY,ZZ,然后AAA,CCC,YYY,X,X.1,TTTT,或EEEEE)。同样，2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶91的R'基去保护，生成去保护的化合物91，这可以使用例如在上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中或在一般程序E,E.1,F,F.1,Y,或BB中记载的条件来进行，然后该去保护的化合物91可以如上所述进一步反应。

[0180] 方案XIV



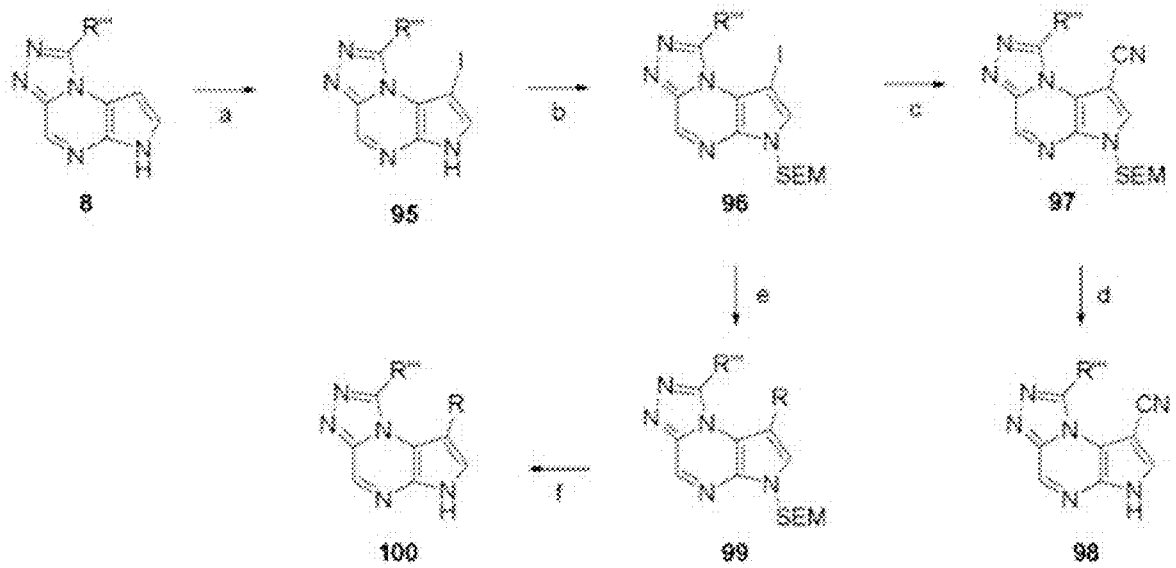
用于制备本发明的取代的咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪化合物的方法在方案XV中说明。如在步骤a中所示，咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪19可以使用如一般程序MM中记载的条件来卤化，得到3-卤代-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪92。该3-卤代-咪唑并[1,5-a]吡咯并-[2,3-e]吡嗪92可以进行各种本领域技术人员公知的反应(例如，上述Larock,R.C.)，包括但不限于如一般程序HHH中记载的氰化(方案XVI，步骤c)或例如一般程序UUU或VVV中记载的Suzuki偶联反应(方案XV，步骤b)。咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪93的磺酰胺保护基的去保护可以使用如一般程序D,UUU,AAAA,BBBB,或CCCC中所示的条件，或利用本领域技术人员公知的方法来实现(例如，上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.)，得到咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪94(方案XV，步骤c)。

[0181] 方案XV



用于制备本发明的吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪化合物的方法在方案XVI中说明。吡咯并三唑并吡嗪8可以使用如一般程序GGG或GGG.1中记载的条件来卤化，得到8-卤代吡咯并三唑并吡嗪95(方案XVI，步骤a)。在步骤b中，8-卤代吡咯并三唑并吡嗪95可以用SEM基保护，这使用例如上述Greene，T.W.和Wuts，P.G.M.的文献中出现的条件或如一般程序KK中出现的条件。所得的SEM-保护的8-卤代吡咯并三唑并吡嗪96可以进行各种本领域技术人员公知的反应(例如，上述Larock，R.C.)，包括但不限于如一般程序HHH中记载的氰化作用(方案XVI，步骤c)，如制备#23中记载的Suzuki偶联反应，如一般程序AAAAA中记载的羧基酯的形成，或如一般程序CCCCC中记载的Stille偶联反应(方案XVI，步骤e)。所得产物97或99可以使用例如一般程序LL，LL.1中记载的条件，或利用本领域技术人员公知的方法进行去保护(例如，上述Greene，T.W.和Wuts，P.G.M.)，得到吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪98或100(方案XV，分别步骤d和f)。另外，化合物99和100如果期望，可以使用本领域技术人员公知的反应进行进一步的官能化(例如，上述Larock，R.C.)。例如，对于R＝CO_2Et，可以使用如一般程序D中记载的条件将该化合物水解，然后进行如一般程序H中记载的酰胺键形成。

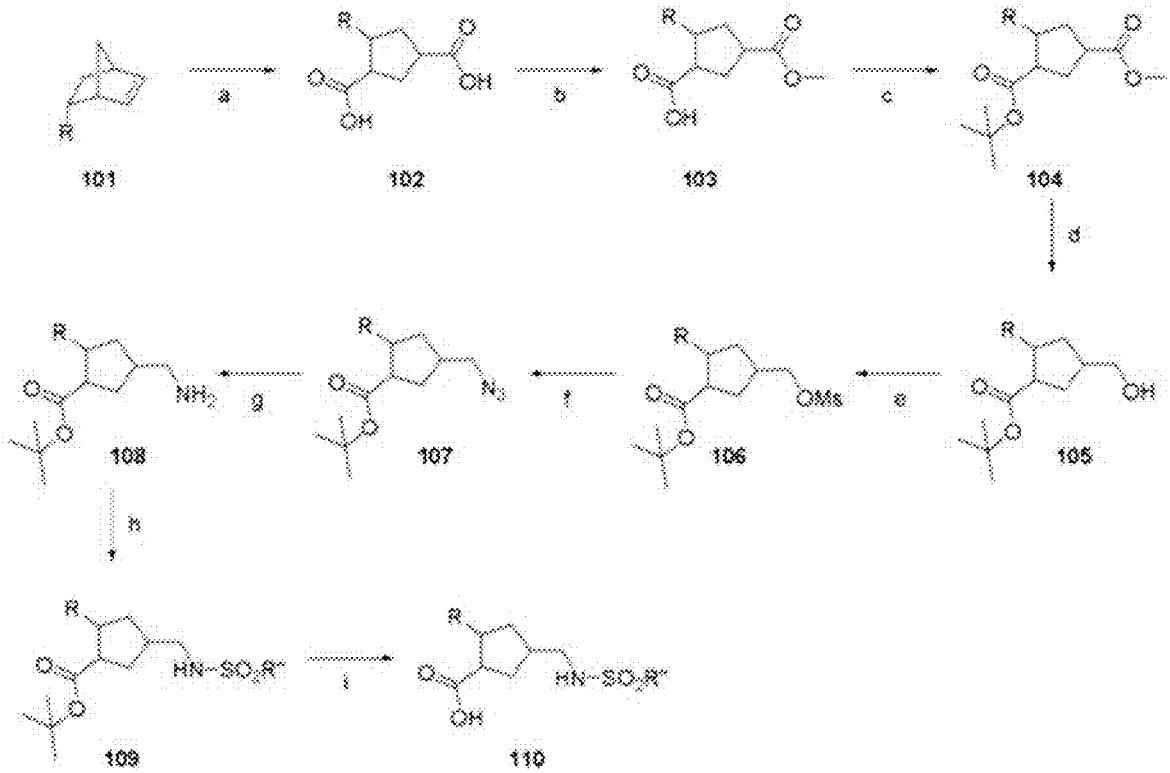
[0182] 方案XVI



用于制备本发明化合物的取代的4-(磺酰胺基甲基)环戊烷甲酸110的制备方法在方案XVII中说明。在步骤a中，使用例如在制备#11，Bioorganic&Medicinal Chemistry，2007，15，7581，或Journal of Organic Chemistry，1993，58，4745中记载的公知条件，将5-取代的-双环[2.2.1]庚-2-烯101氧化为二羧酸102。单酯103的形成可以通过如制备#11中记载的环酐来完成(方案XVII，步骤b)。在使用了例如在制备#11或上述Larock，R.C.中记载的标准条件的步骤c中，制备叔丁基酯104。该化合物104的甲基酯还原为醇105，这可以使用例如

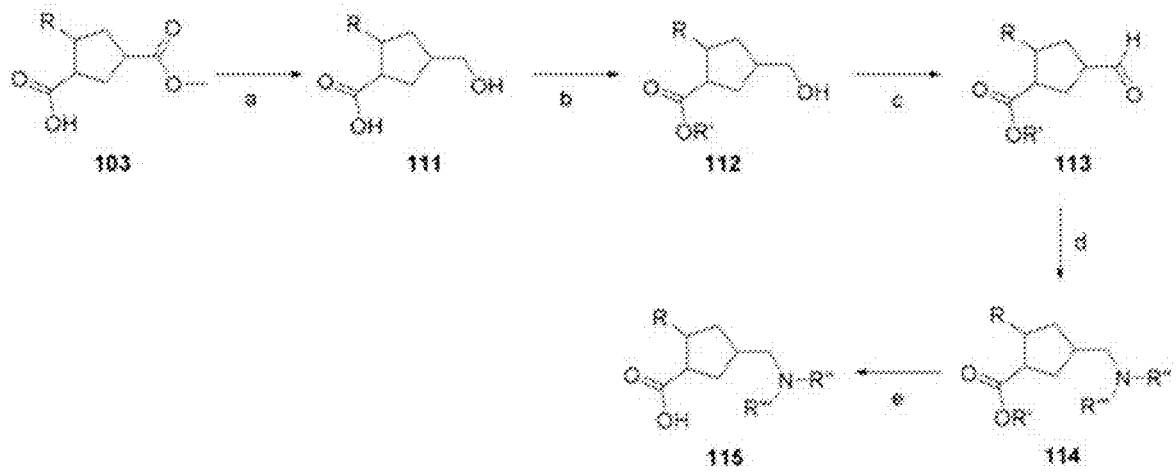
制备#21中出现的熟知的条件来实现(方案XVII,步骤d)。甲磺酸106可以如制备#21或利用本领域技术人员公知的方法制备(方案XVII,步骤e)。如步骤f所示,使用如制备#21或上述Larock,R.C.中记载的熟知条件,甲磺酸106可以用于形成叠氮化物107(方案XVII,步骤f)。叠氮化物107还原为胺108,这是标准的转化,其可以如制备#21所述或使用如一般程序TTT或上述Larock,R.C.中记载的条件来完成(方案XVII,步骤g)。步骤h表示由胺108形成磺酰胺109,这如一般程序K或K.1中所述的条件或利用本领域技术人员公知的方法来完成(例如,上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.)。叔丁基酯109的酸性分裂,得到4-(磺酰胺基甲基)环-戊烷羧酸110(方案XVII,步骤i),这可以用一般程序QQQ中所述的条件或用本领域技术人员公知的方法的完成(例如,上述Larock,R.C.或Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.的书籍)。

[0183] 方案XVII



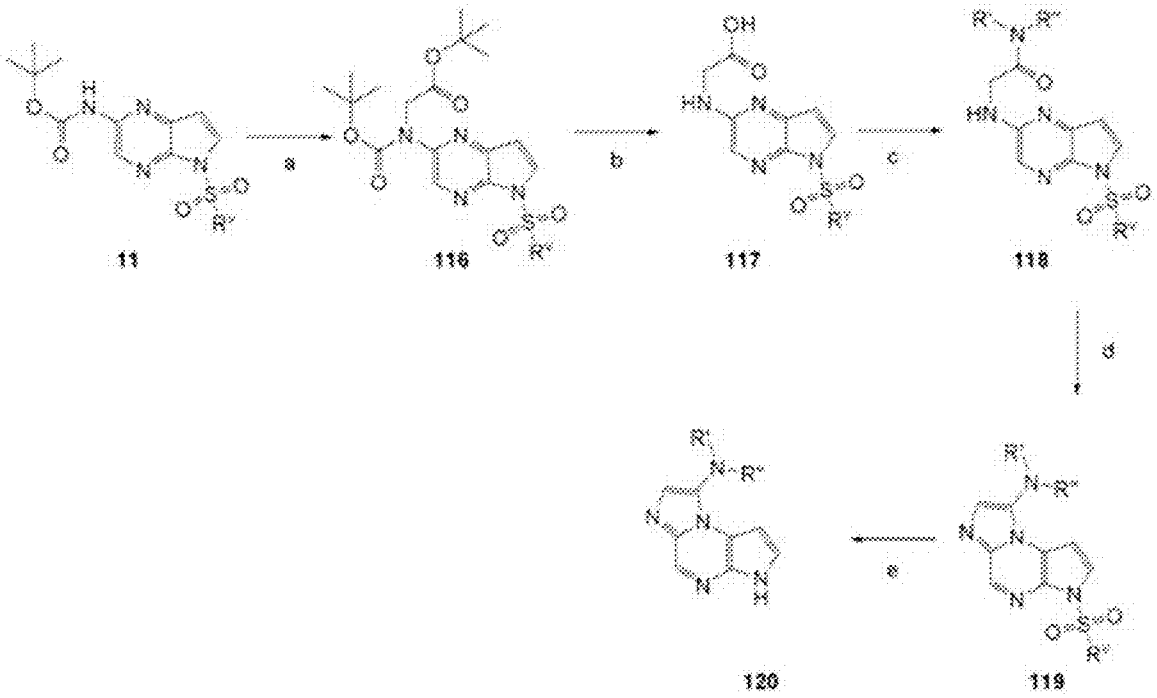
用于制备本发明化合物的4-((二苄基氨基)甲基)-2-取代的-环戊烷甲酸115的制备方法在方案XVIII中说明。化合物103的甲基酯还原为醇111,这可以使用例如制备#22或上述Larock,R.C.中出现的熟知的条件来实现(方案XVIII,步骤a)。步骤b说明了酯112的形成,这可以如制备#22或上述Larock,R.C.中来完成。在步骤c中,使用制备#22或上述Larock,R.C.中记载的公知的条件将醇112氧化为醛113。使用如一般程序X或X.1中记载的条件进行醛113的还原性氨化,得到胺114(方案XVIII,步骤d)。在步骤e中,酯114被水解,得到4-((二苄基氨基)甲基)-2-取代的-环戊烷-甲酸115,这使用如一般程序Z或TT中记载的条件或本领域技术人员公知的条件(例如,上述Larock,R.C.或Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.的书籍)。

[0184] 方案XVIII



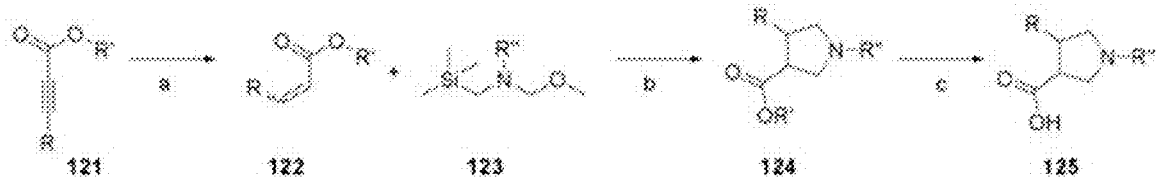
用于制备本发明的3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-胺化合物在方案XIX中说明。利用本领域技术人员公知的方法，用2-溴乙酸叔丁基酯进行吡咯并吡嗪-2-基氨基甲酸酯11的烷基化(例如，一般程序S或S.1)，得到吡咯并吡嗪116(方案XIX，步骤a)。吡咯并吡嗪116双重去保护，而得到氨基乙酸117，这可以使用例如在一般程序E，E.1，或QQQ中记载的条件来实现(方案XIX，步骤b)。酸117与胺结合，得到酰胺118(方案XIX，步骤c)这使用了例如一般程序H或上述Larock，R.C.中给出的公知条件。如步骤d中所示，酰胺118环化而得到咪唑并吡咯并吡嗪-8-胺119，这可以使用如一般程序OO或OO.1中记载的条件来实现。咪唑并吡咯并吡嗪-8-胺119中的R'或R"基的进一步官能化如果期望，可以使用本领与技术人员公知的反应来进行(例如，上述Larock，R.C.)。例如，酰胺，脲，磺酰胺，芳基胺，杂芳基胺，磺酰基脲，取代的胺，方酰胺，或胍可以由具有含有伯胺或仲胺的R'或R"基的咪唑并吡咯并吡嗪-8-胺119来制备(例如，一般程序G，H，I，J，J.1，XXX，EEEE，K，K.1，L，DD，QQ，RR，YY，ZZ，然后AAA，CCC，YYY，X，X.1，TTTT，或EEEEE)。同样，咪唑并吡咯并吡嗪-8-胺119中的R'或R"基去保护，而生成去保护的化合物119，这可以使用如上述Greene，T.W.和Wuts，P.G.M.中或在一般程序E，E.1，F，F.1，Y，或BB中记载的条件，然后该去保护的化合物119可以进一步如上所述进行反应。咪唑并吡咯并吡嗪-8-胺119的磺酰胺保护基的除去可以使用如一般程序D，XXX，AAAA，BBBB，或CCCC中记载的条件或利用本领域技术人员公知的方法(例如，Larock，R.C.或上述Greene，T.W.和Wuts，P.G.M.的书籍)来实现，得到咪唑并吡咯并吡嗪-8-胺120(方案XIX，步骤e)。

[0185] 方案XIX



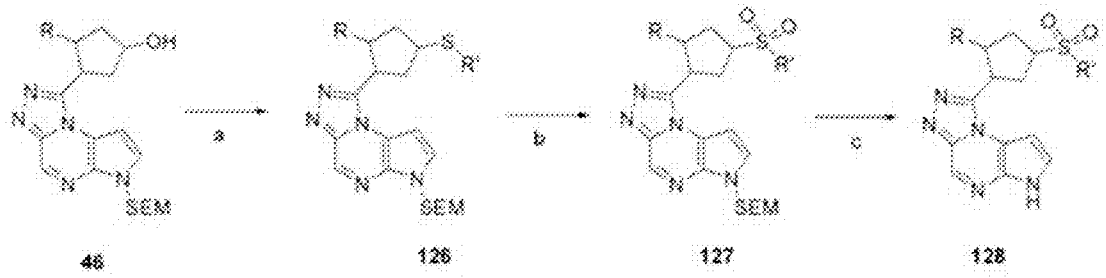
用于制备本发明化合物的吡咯烷-3-甲酸125的制备方法在方案XX中说明。在步骤a中，如一般程序RRR中所述或使用本领域技术人员公知的方法，炔121被还原为烯烃122(例如，上述Larock,R.C.)。烯烃122和N-取代的-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基)甲基)甲胺123进行1,3-偶极环加成，得到吡咯烷124(方案XX，步骤b)，这可以利用本领域技术人员公知的方法来实现(例如，一般程序SSS或Journal of Medicinal Chemistry,2009,52(24),7946-7949)。化合物124的酯可以在碱或酸水溶液下进行水解，得到羧酸125(方案XX，步骤c)，这使用如一般程序Z或TT或上述Larock,R.C.中记载的条件。

[0186] 方案XX



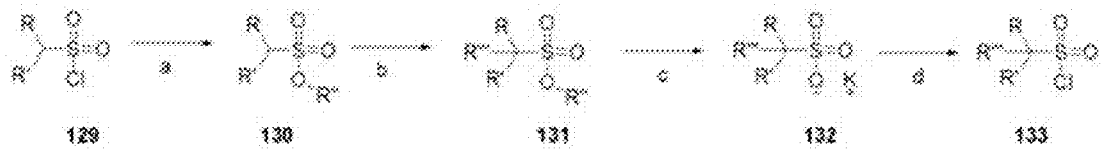
用于制备本发明的砜-取代的1-环戊基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪化合物的方法在方案XXI中说明。如在步骤a中所示，使用如一般程序MMM中记载的条件或利用本领域技术人员公知的方法，醇46与合适的硫醇进行Mitsunobu反应，得到硫化物126(例如，上述Larock,R.C.)。硫化物126氧化至砜127(方案XXI，步骤b)，这可以如一般程序LLL中所述或利用本领域技术人员公知的方法来实现(例如，上述Larock,R.C.)。吡咯并三唑并吡嗪127的SEM保护基可以通过例如一般程序LL和LL.1中所述的方法，或使用例如上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中记载的条件来除去，得到吡咯并三唑并吡嗪128(方案XXI，步骤c)。

[0187] 方案XXI



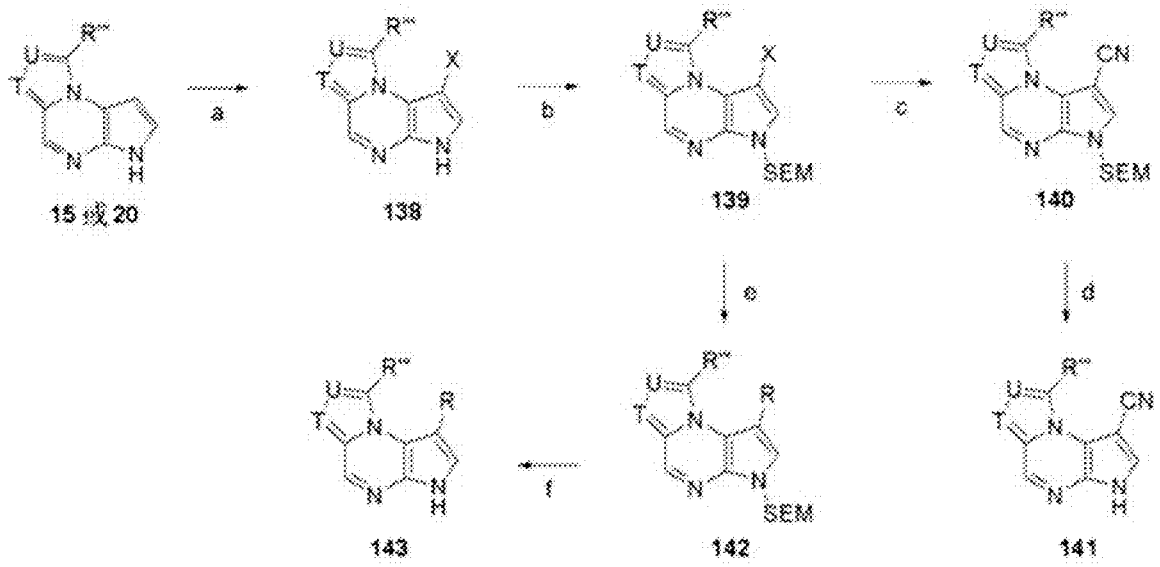
用于制备本发明化合物的磺酰氯133的制备方法在方案XXII中说明。在步骤a中，磺酸酯130使用例如在制备#6步骤a，WO2007014011，或WO2009018238中记载的公知的反应条件、由磺酰氯129来制备。通过如一般程序KKK，WO2007014011，或WO2009018238中记载的烷基化，另外的取代基被加入到磺酸酯130上，得到磺酸酯131(方案XXII，步骤b)。在步骤c中，磺酸钾132用氰酸钾水溶液、并使用例如一般程序JJJ，WO2007014011，或WO2009018238中记载的条件，由磺酸酯131来制备。如一般程序EEE，WO2007014011，或WO2009018238中所述，使用亚硫酰氯将磺酸钾132转化为磺酰氯133(方案XXII，步骤d)。

[0188] 方案XXII



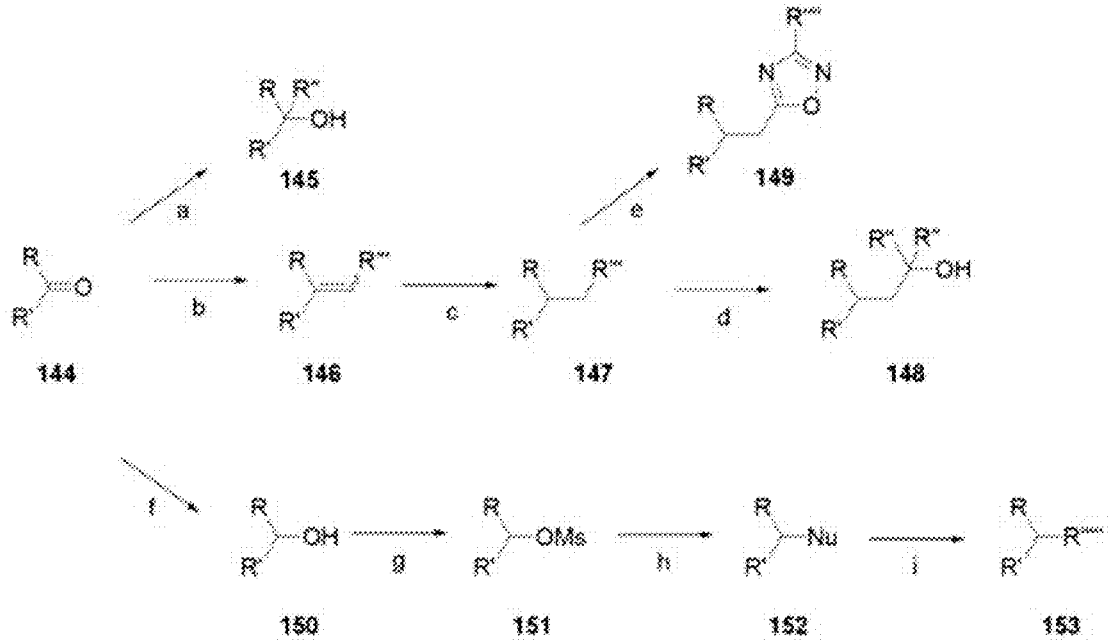
用于制备本发明化合物的咪唑并吡咯并[2,3-e]吡嗪的方法在方案XXIII中说明。咪唑并吡咯并吡嗪15[T＝N，U＝CH]或20[T＝CH，U＝N]可以使用例如在一般程序GGG或GGG.1中记载的条件进行卤化，得到8-卤代咪唑并吡咯并吡嗪138(方案XXIII，步骤a)。在步骤b中，8-卤代咪唑并吡咯并吡嗪138可以用SEM基保护，这使用了例如上述Greene，T.W.和Wuts，P.G.M.文献中已知的条件或如一般程序KK中的条件。该所得的SEM-保护的8-卤代咪唑并吡咯并吡嗪139可以进行各种本领域技术人员已知的反应(例如，上述Larock，R.C.)，包括但不限于在一般程序HHH(方案XXIII，步骤c)中记载的氰化或在一般程序VVV中记载的Suzuki偶联反应或在一般程序CCCCC中记载的Stille偶联反应(方案XXIII，步骤e)。该所得的产物140或142可以使用例如在一般程序LL和LL.1中记载的条件，或利用本领域技术人员公知的方法(例如，上述Greene，T.W.和Wuts，P.G.M.)进行去保护，得到咪唑并吡咯并[2,3-e]吡嗪141或143(方案XXIII，分别为步骤d和f)。

[0189] 方案XXIII



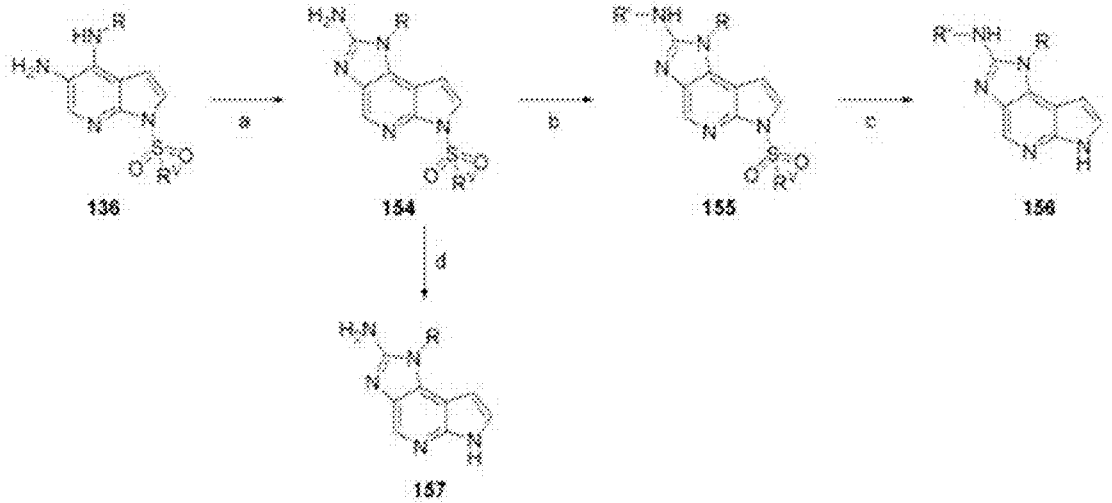
由通常的酮中间体来制备本发明的化合物的方法在方案XXIV中说明。如方案XXIV中所示，步骤a，酮144可以与烷基锂或格里纳德(Grignard)试剂反应，得到醇145，这使用了本领域技术人员公知的条件(例如，上述Larock，R.C.或一般程序ZZZ)。备选地，如一般程序III中记载，酮144可以与试剂例如2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(R"'＝CO_2Et)或氰基甲基膦酸二乙基酯(R"'＝CN)进行Horner-Wadsworth-Emmons反应，得到烯烃146(方案XXIV，步骤b)。烯烃146可以被氢化而形成烷烃147，这使用例如在一般程序W和W.1中记载的熟知的条件(方案XXIV，步骤c)。该R"'基可以使用例如在上述Larock，R.C.中记载的各种反应进一步官能化。例如，对于R"'＝CO_2Et，醇148可以如一般程序ZZZ中所述来制备(方案XXIV，步骤d)或噁二唑149可以如一般程序DDDD中所述来制备(方案XXIV，步骤e)。如方案XXIV，步骤f中所示，酮144也可以被还原成醇150，如一般程序P或上述Larock，R.C.中所述。由醇150形成甲磺酸151，这使用例如一般程序IIII中记载的本领域技术人员公知的条件(方案XXIV，步骤g)，并可以与各种亲核试剂(Nu)(如一般程序JJJJ中所述)反应(方案XXIV，步骤h)，得到化合物152。依赖于该使用的亲核试剂，可以进行进一步官能化，得到化合物153(方案XXIV，步骤i)。这些官能化可以使用例如上述Larock，R.C.或一般程序QQQQ或UUUU中描述的那些方法来实现。

[0190] 方案XXIV



用于制备本发明的1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2-胺化合物在方案XXV中说明。二胺136(方案XVIII)可以如一般程序RRRR中所述与溴化氰反应(方案XXV,步骤a)。如果期望,可以使用本领域技术人员公知的反应将该所得的1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2-胺154进一步官能化,(参考例如上述Larock,R.C.),得到1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2-胺155(方案XXV,步骤b)。1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2-胺155或154的磺酰胺保护基的除去可以使用如一般程序D,AAAA,BBBB,或CCCC中记载的条件或利用本领域技术人员公知的方法来实现(例如,上述Larock,R.C.或Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.的书籍),分别得到1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2-胺156或157(方案XXV,步骤c和d)。

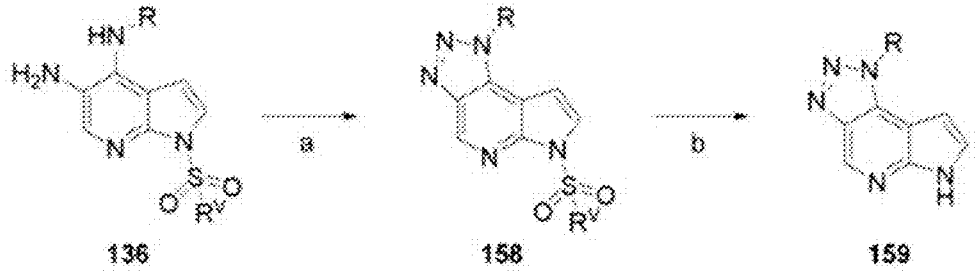
[0191] 方案XXV



用于制备作为本发明化合物的1,6-二氢吡咯并[2,3-b][1,2,3]三唑并[4,5-d]吡啶的方法在方案XXV中说明。二胺136(方案XVIII)可以如一般程序SSSS中所述与亚硝酸钠反应,得到1,6-二氢吡咯并[2,3-b][1,2,3]三唑并[4,5-d]吡啶158(方案XXVI,步骤a)。1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-2-胺158的磺酰胺保护基的除去,可以通过使用例如一

般程序D,AAAA,BBBB,或CCCC中记载的条件或利用本领域技术人员公知的方法(例如,上述Larock,R.C.或Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.的书籍)来实现,得到1,6-二氢吡咯并[2,3-b][1,2,3]三唑并[4,5-d]吡啶159(方案XXV,步骤b)。

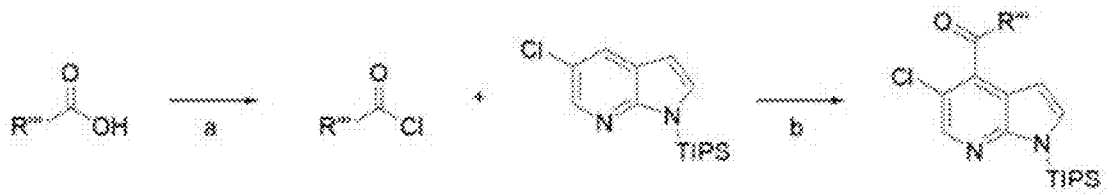
[0192] 方案XXVI



136 158 159

用于生成本发明的二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶化合物的酮中间体的备选的制备方法在方案XXVII中说明。在步骤a中,羧酸160被转化为相应的酰氯161,这使用了例如在一般程序WWWW中记载的、广泛被本领域技术人员知道的条件。酰氯161与5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶162反应,如一般程序VVVV中所记载(方案XXVII,步骤b),得到酮78,其可以如方案XIII中所述进一步反应。

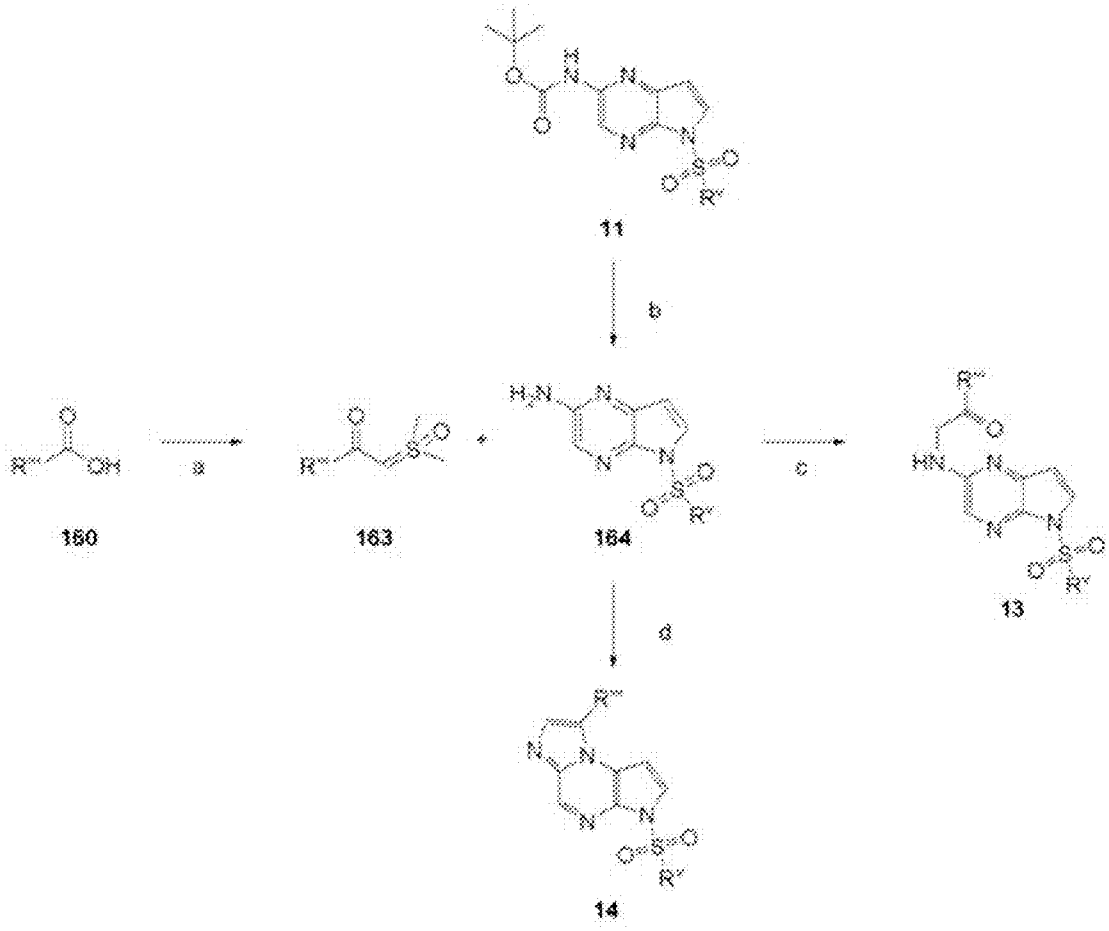
[0193] 方案XXVII



160 161 162 78

用于制备本发明的咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪化合物的备选方法在方案XXVIII中说明。在步骤a中,羧酸160被转化为相应的氧化锍叶立德163,这使用了例如一般程序FFFFF或J.Org.Chem.2004,69,1629中记载的条件。吡咯并吡嗪-2-胺164可以由吡咯并吡嗪-2-基氨基甲酸酯11(方案II)制备,这使用了例如一般程序E或上述Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.中记载的本领域技术人员公知的条件(方案XXVIII,步骤b)。氧化锍叶立德163与吡咯并吡嗪-2-胺164反应,这使用了例如在一般程序GGGGG或Org.Lett.2009,11,3566中记载的条件,得到吡咯并吡嗪13,其可以如方案II中记载的那样进一步反应(方案XXVIII,步骤c)。备选地,如步骤d所示,吡咯并吡嗪-2-胺164可以与α-卤代醛反应,这使用了例如在一般程序YYYY中给出的条件,得到咪唑并吡咯并吡嗪14,其可以如方案II中记载的那样进一步反应。

[0194] 方案XXVIII

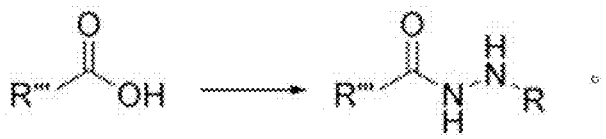


如果期望，在方案I-XXVIII中的任何手性化合物的手性制备可以使用本领域技术人员公知的方法如手性制备HPLC或手性SFC(例如，一般程序AA)或非对映盐的结晶化(如实施例#5中所述)来进行。如果期望，上述任意的R基(例如R，R”，R”’，R””，和R””’)的进一步官能化可以使用本领域技术人员公知的反应(例如上述Larock，R.C.)来进行。例如，酰胺，脲，磺酰胺，芳基胺，杂芳基胺，磺酰基脲，取代的胺，方酰胺，或胍的形成用含有伯胺或仲胺的R基来制备(例如，一般程序G，H，I，J，J.1，XXX，EEEE，K，K.1，L，DD，QQ，RR，YY，ZZ，然后AAA，CCC，YYY，X，X.1，TTTT，或EEEEE)。同样，进行R基的去保护，生产去保护的化合物，这可以使用例如在上述Greene，T.W.和Wuts，P.G.M.中或在一般程序E，E.1，F，F.1，Y，或BB中记载的条件来进行，然后该去保护的化合物可以如上述所述进一步反应。

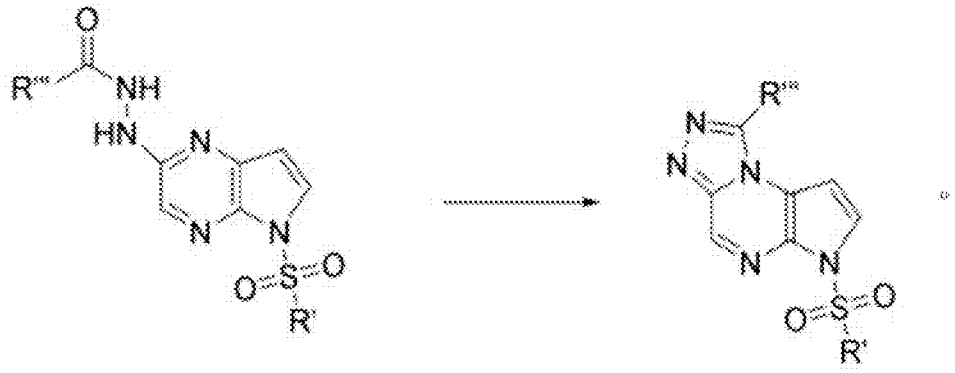
[0195] 一般程序和实施例

用于构建本申请中所公开的大部分化合物的一般合成方案在下文中在方案1-111中进行了描述。这些方案仅仅为说明性目的的提供并且不被认为是限制本发明的范围。

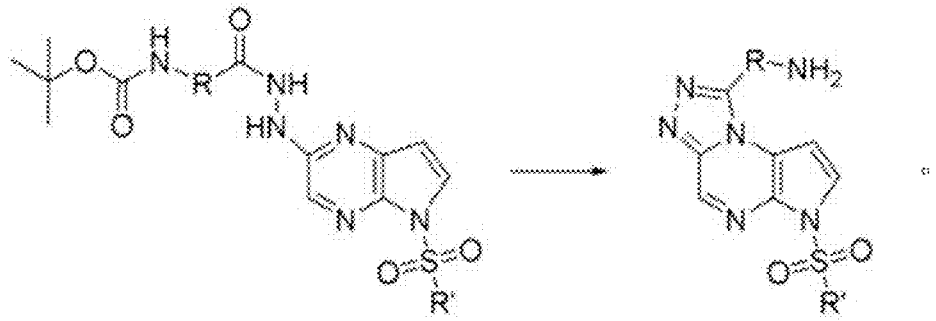
[0196] 方案1.由羧酸形成酰胂(一般程序A)



[0197] 方案2.酰胂的环化(一般程序B)



[0198] 方案3.酰肼的环化,伴随Boc-保护基的损失(一般程序C)



[0199] 方案4.磺酰胺的水解(一般程序D)



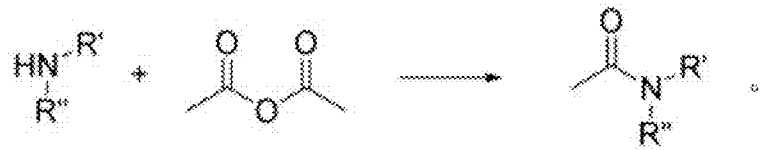
[0200] 方案5.Boc-保护的胺的酸性分裂(一般程序E和E.1)



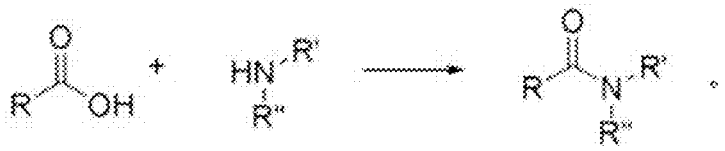
[0201] 方案6.使用HBr/AcOH的Cbz-保护的胺的去保护(一般程序F和F.1)



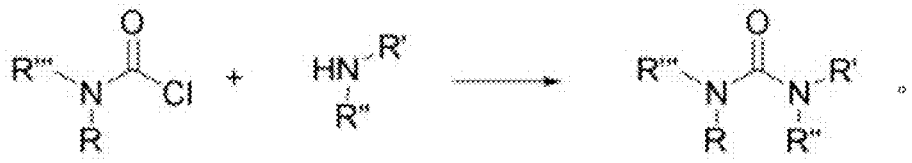
[0202] 方案7.乙酰胺的形成(一般程序G)



[0203] 方案8.由羧酸和胺形成酰胺(一般程序H)



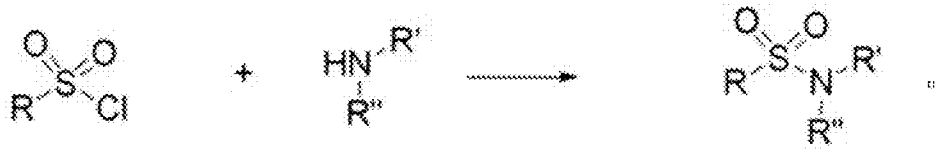
[0204] 方案9.由胺和氨基甲酰氯形成脲(一般程序I)



[0205] 方案10.分别使用CDI或硫代羰基二咪唑的脲(X=O)或硫脲(X=S)的形成(一般程序J和J.1)



[0206] 方案11.由胺形成磺酰胺(一般程序K和K.1)



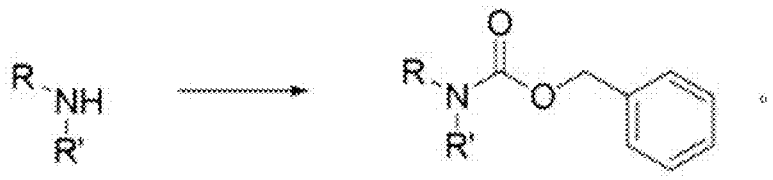
[0207] 方案12.芳基或杂芳基卤与胺的置换(一般程序L)



[0208] 方案13.胺的Boc-保护(一般程序M和M.1)



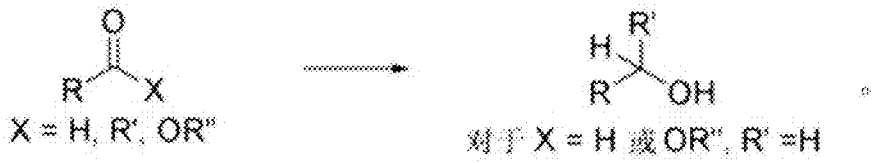
[0209] 方案14.胺的Cbz-保护(一般程序N)



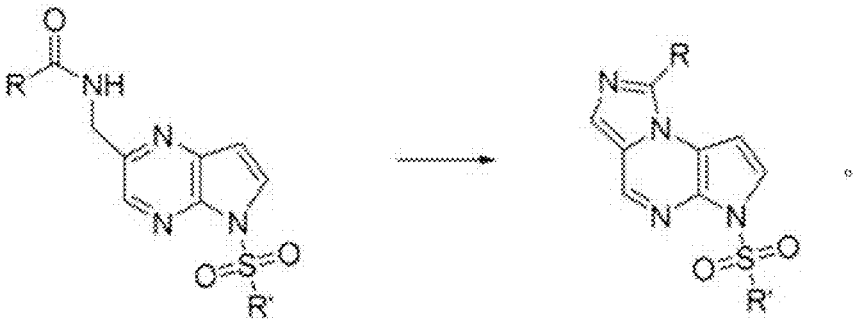
[0210] 方案15.吡啶的还原(一般程序O)



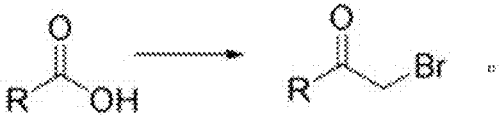
[0211] 方案16.羰基向醇的还原(一般程序P)



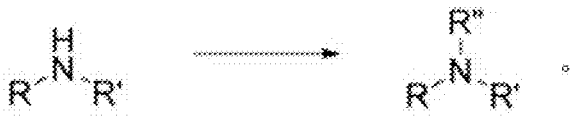
[0212] 方案17.使用二硫杂磷杂环丁烷试剂的酰胺的环化(一般程序Q)



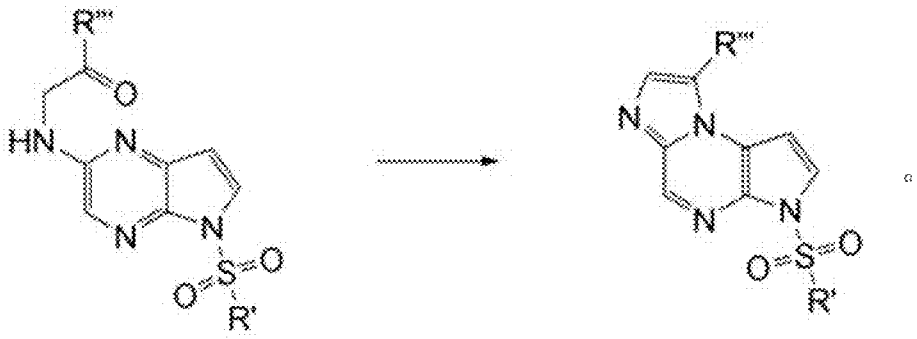
[0213] 方案18.由酸形成溴甲基酮(一般程序R)



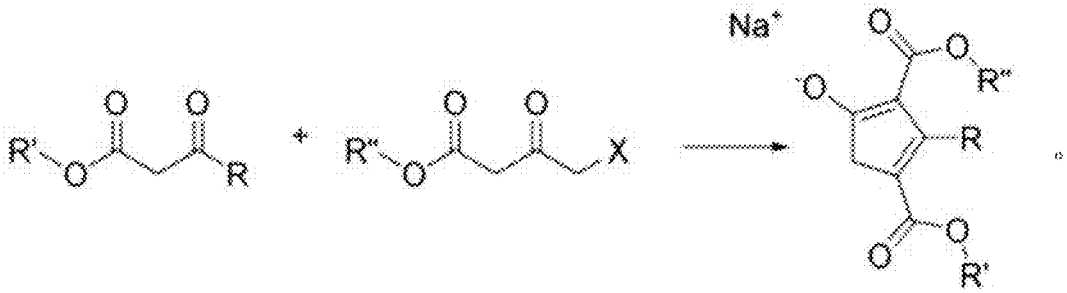
[0214] 方案19.使用烷基卤,α-卤代酮,或α-卤代酰胺的N-烷基化(一般程序S和S.1)



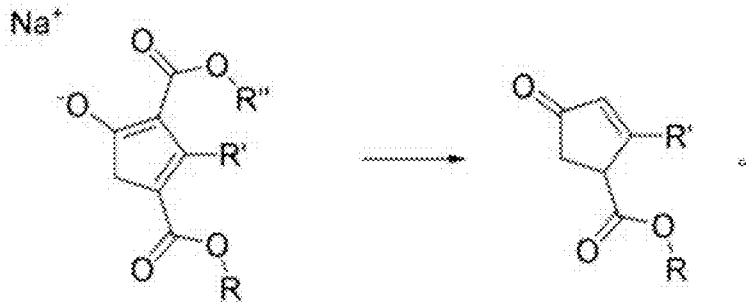
[0215] 方案20.使用二硫杂磷杂环丁烷试剂的酮的环化(一般程序T)



[0216] 方案21.Knoevenagel缩合形成被取代的环戊二烯(一般程序U)



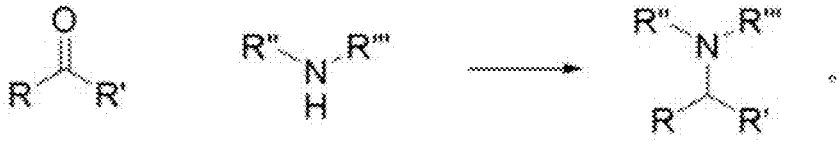
[0217] 方案22.β-酮酸酯烯醇化物的脱羧(一般程序V)



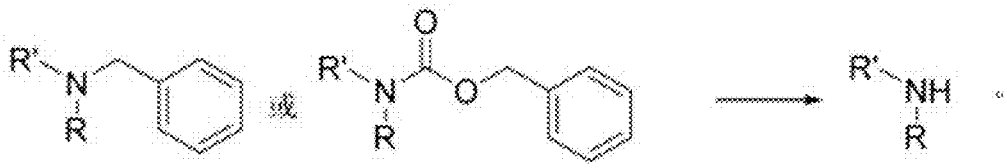
[0218] 方案23.烯烃的氢化(一般程序W和W.1)



[0219] 方案24.酮或醛(R'=H)的还原氨化(一般程序X和X.1)



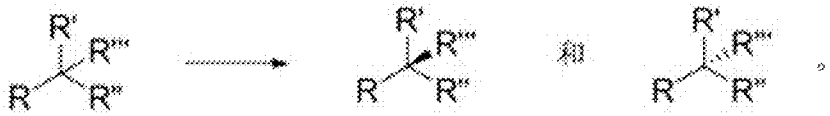
[0220] 方案25.苄基-或Cbz-保护的胺的氢化(一般程序Y)



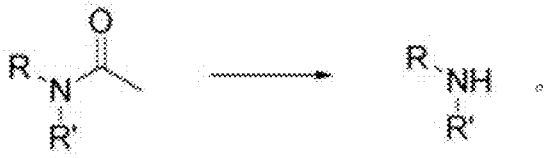
[0221] 方案26.酯向羧酸的碱性水解(一般程序Z)



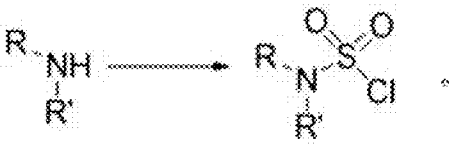
[0222] 方案27:立体异构体的手性制备HPLC分离(一般程序AA)



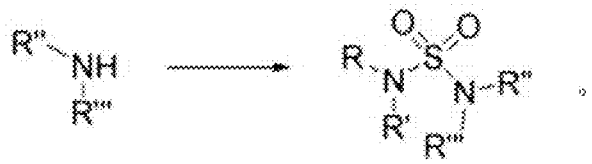
[0223] 方案28:乙酰基保护的胺的酸性水解(一般程序BB)



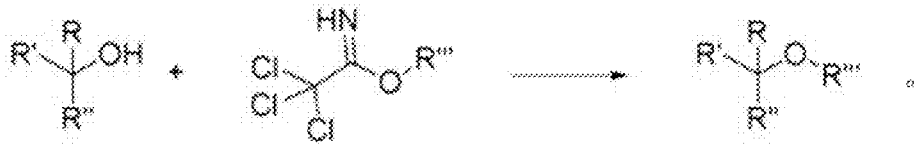
[0224] 方案29:氨基磺酰氯的形成(一般程序CC)



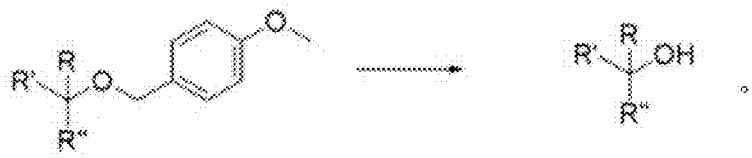
[0225] 方案30:磺酰基脲的形成(一般程序DD)



[0226] 方案31:由三氯亚氨逐乙酸酯衍生物形成醚(一般程序EE)



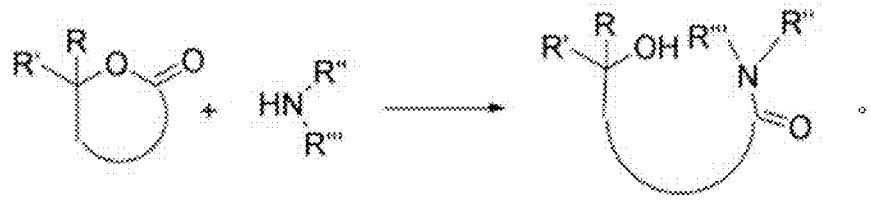
[0227] 方案32:PMB-保护的醇的去保护(一般程序FF)



[0228] 方案33:内酯的形成(一般程序GG)



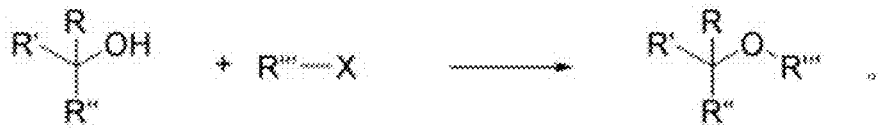
[0229] 方案34:使用胺或肼的内酯的开环(一般程序HH)



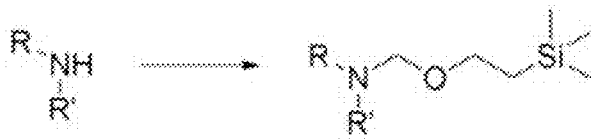
[0230] 方案35:醇的Mitsunobu反应(一般程序II)



[0231] 方案36:卤化物与醇的置换(一般程序JJ)



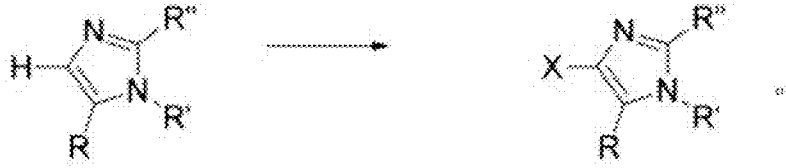
[0232] 方案37:氮的SEM保护(一般程序KK)



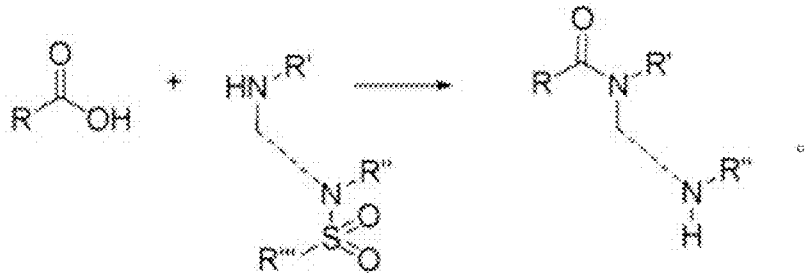
[0233] 方案38:氮的SEM去保护(一般程序LL和LL.1)



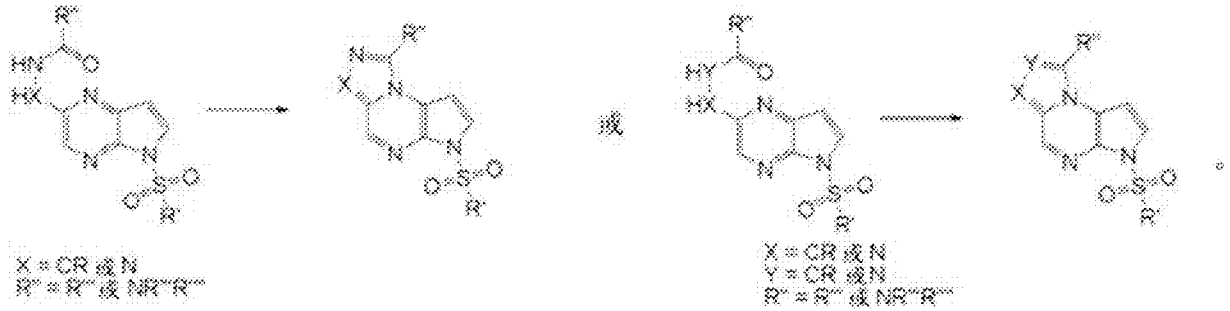
[0234] 方案39:咪唑的卤化(一般程序MM)



[0235] 方案40:由羧酸和胺形成酰胺,伴随磺酰胺保护基的损失(一般程序NN)



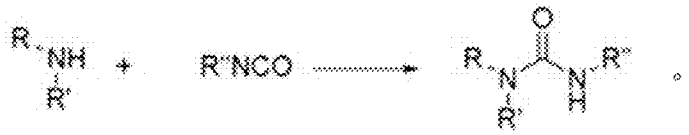
[0236] 方案41:与$POCl_3$的环化(一般程序OO和OO.1)



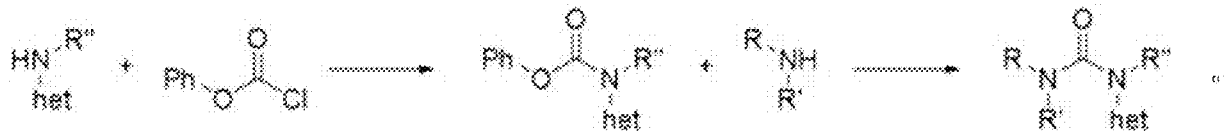
[0237] 方案42:胺与芳基硼酸的反应(一般程序PP)



[0238] 方案43:由胺和异氰酸酯形成脲(一般程序QQ)



[0239] 方案44:由胺,杂芳基胺和氯甲酸苯基酯形成脲(一般程序RR)



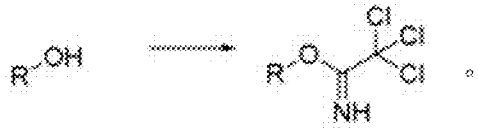
[0240] 方案45:酯向醇的水解(一般程序SS)



[0241] 方案46:酯向羧酸的酸-介导的转化(一般程序TT)



[0242] 方案47:2,2,2-三氯亚氨逐乙酸酯的形成(一般程序UU)



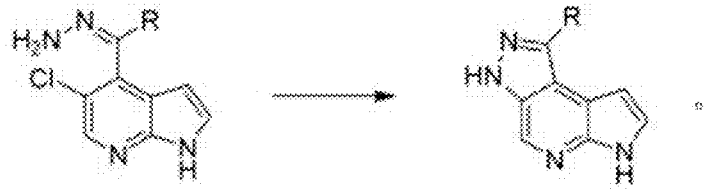
[0243] 方案48:TBDMS-保护的醇的形成(一般程序VV)



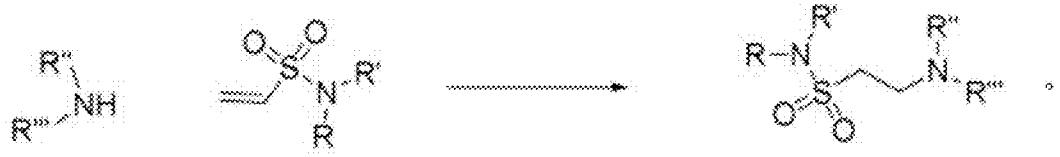
[0244] 方案49:缩酮的形成(一般程序WW)



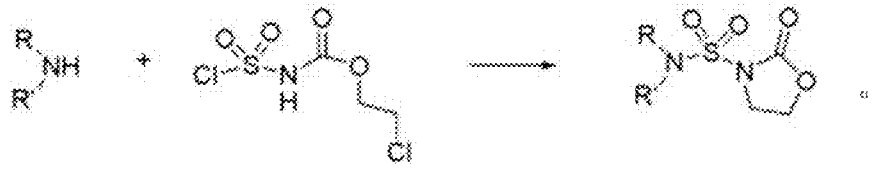
[0245] 方案50:脲的钯催化偶联(一般程序XX)



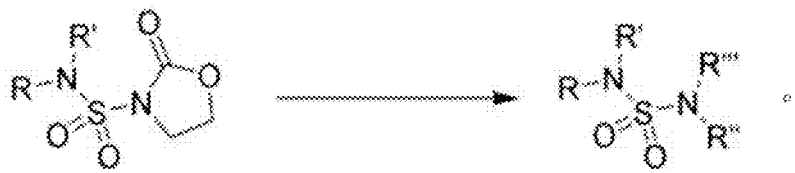
[0246] 方案51:胺向α,β-不饱和磺酰胺的Michael加成(一般程序YY)



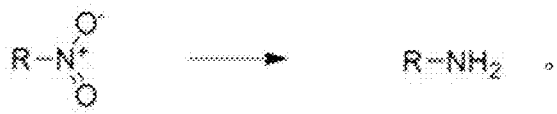
[0247] 方案52:噁唑烷酮磺酰脲的形成(一般程序ZZ)



[0248] 方案53:由噁唑烷酮磺酰脲形成磺酰脲(一般程序AAA)



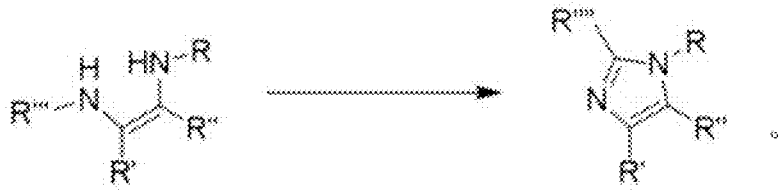
[0249] 方案54:硝基的还原(一般程序BBB)



[0250] 方案55:酰胺的形成(一般程序CCC)

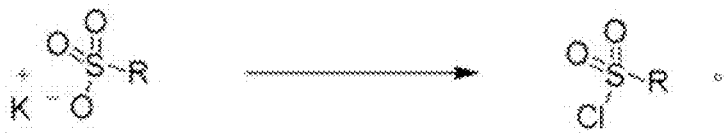


[0251] 方案56:环化而形成稠合咪唑(一般程序DDD)



R''' = H 或 R''''CO-

[0252] 方案57:磺酰氯的形成(一般程序EEE)



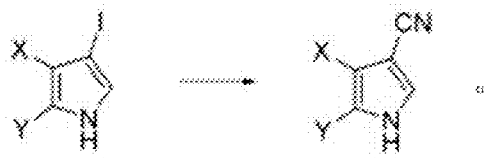
[0253] 方案58:在还原性条件下醚的产生((一般程序FFF)



[0254] 方案59:杂环的碘化、氯化或溴化或杂环的卤化(一般程序GGG和GGG.1)



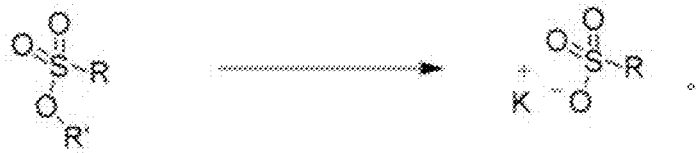
[0255] 方案60:杂环的氰化(一般程序HHH)



[0256] 方案61:酮的Horner-Wadsworth-Emmons反应(一般程序III)



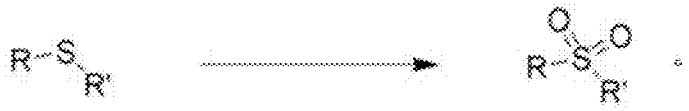
[0257] 方案62:磺酸钾的形成(一般程序JJJ)



[0258] 方案63:磺酸酯的烷化(一般程序KKK)



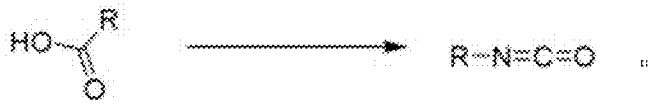
[0259] 方案64:硫醚向砜的氧化(一般程序LLL)



[0260] 方案65:使用硫醇的Mitsunobu反应(一般程序MMM)



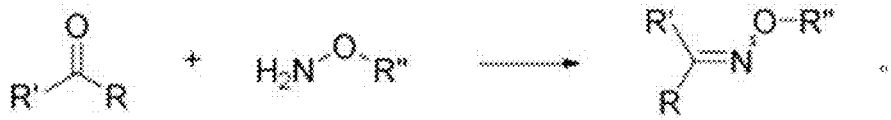
[0261] 方案66:Curtius反应来形成异氰酸酯(一般程序NNN)



[0262] 方案67:异氰酸酯的水解(一般程序OOO)

R-N=C=O→R-NH_2。

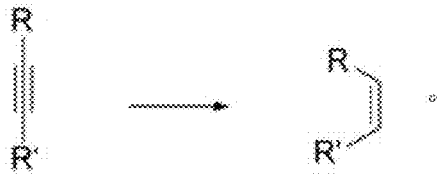
[0263] 方案68:由酮形成肟醚(一般程序PPP)



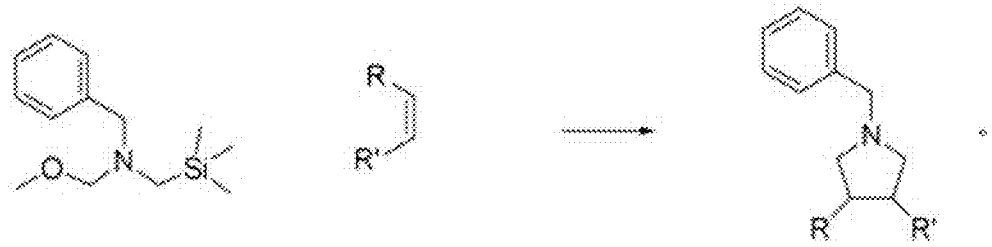
[0264] 方案69:酯向羧酸的TFA-介导的转化(一般程序QQQ)



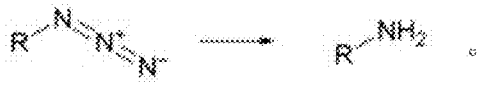
[0265] 方案70:炔向烯烃的还原(一般程序RRR)



[0266] 方案71:1,3-偶极环加成,形成吡咯烷(一般程序SSS)



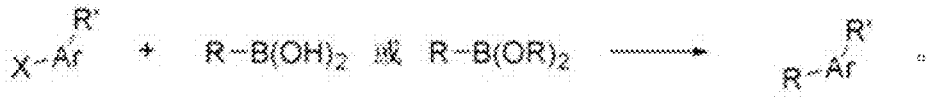
[0267] 方案72:叠氮化物向胺的氢化(一般程序TTT)



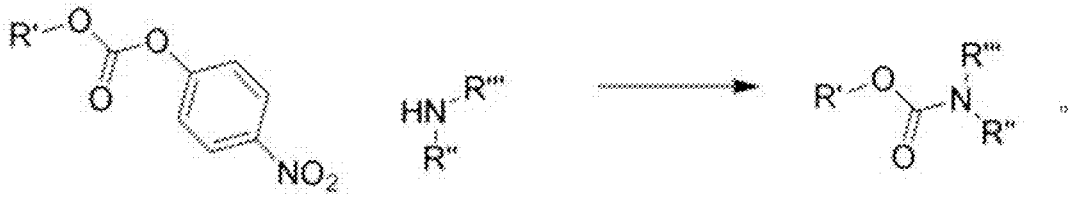
[0268] 方案73:芳基或杂芳基卤与硼酸或硼酸酯反应,随后甲苯磺酰基去保护(一般程序UUU)



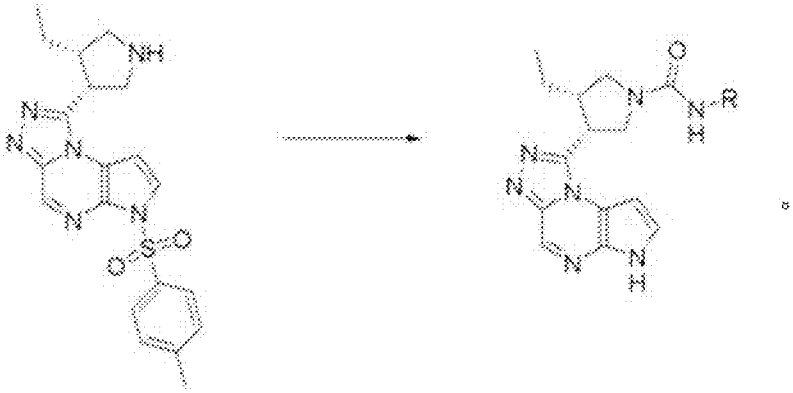
[0269] 方案74:芳基或杂芳基卤与硼酸或硼酸酯反应(一般程序VVV)



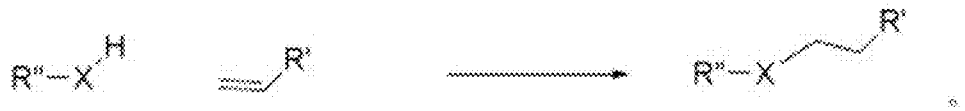
[0270] 方案75:氨基甲酸酯的形成(一般程序WWW)



[0271] 方案76:脲形成,伴随保护基的损失(一般程序XXX)

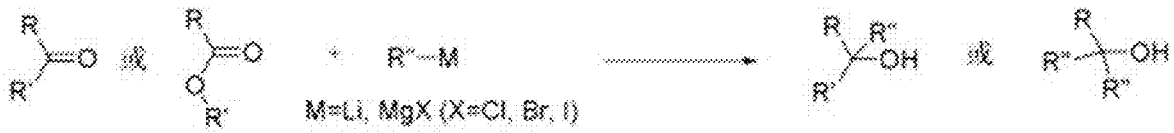


[0272] 方案77:Michael加成(一般程序YYY)



X = NH, O

[0273] 方案78:向含有羰基的化合物加成格里纳德或烷基锂(一般程序ZZZ)



方案79:使用DBU的磺酰胺的去保护(一般程序AAAA)



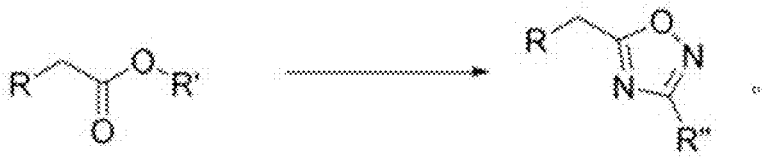
[0274] 方案80:使用TBAF的磺酰胺的去保护(一般程序BBBB)



[0275] 方案81:使用KCN的磺酰胺的去保护(一般程序CCCC)



[0276] 方案82:噁二唑的形成(一般程序DDDD)



[0277] 方案83:使用光气的脲的形成(一般程序EEEE)



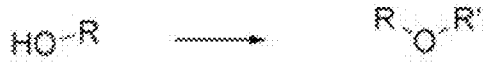
[0278] 方案84:由酯形成酰胺(一般程序FFFF)



[0279] 方案85:由伯酰胺形成腈(一般程序GGGG)



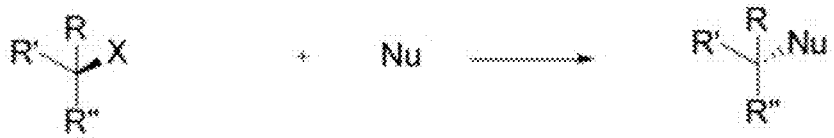
[0280] 方案86:使用了KOH或NaOH和TBAB的O-烷化(一般程序HHHH)



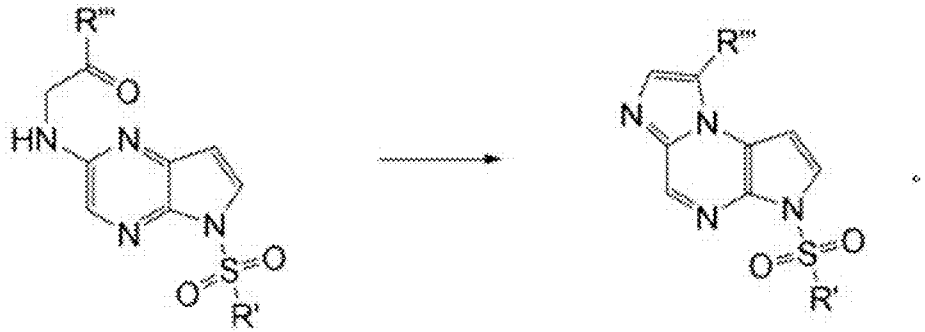
[0281] 方案87:甲磺酸酯的形成(一般程序IIII)



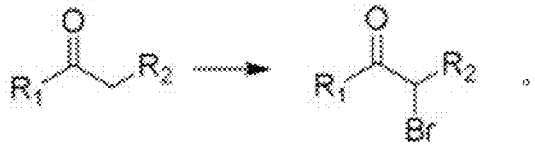
[0282] 方案88:烷基甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或卤化物与亲核试剂的置换(一般程序JJJJ)



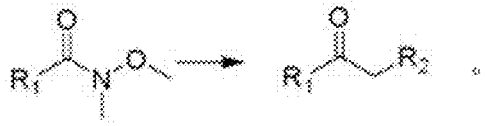
[0283] 方案89:使用TFAA或PFPAA的酮的环化(一般程序KKKK)



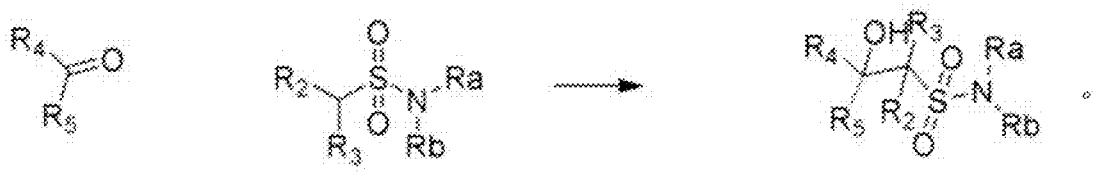
[0284] 方案90:溴酮的形成(一般程序LLLL)



[0285] 方案91:由Weinreb酰胺形成酮(一般程序MMMM)



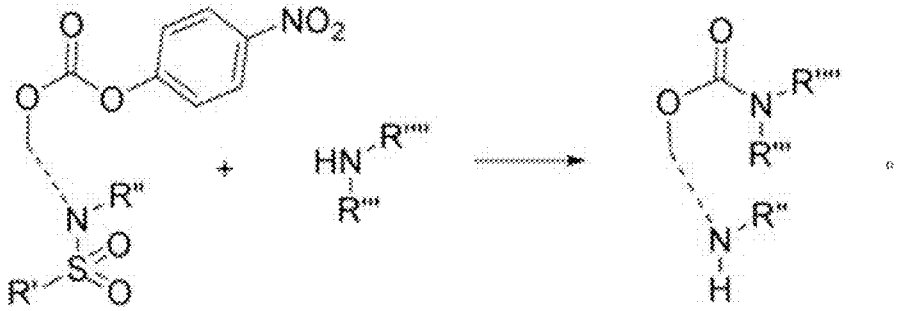
[0286] 方案92:由酮形成β-羟基磺酰胺(一般程序NNNN)



[0287] 方案93:碳酸苯基酯的形成(一般程序OOOO)



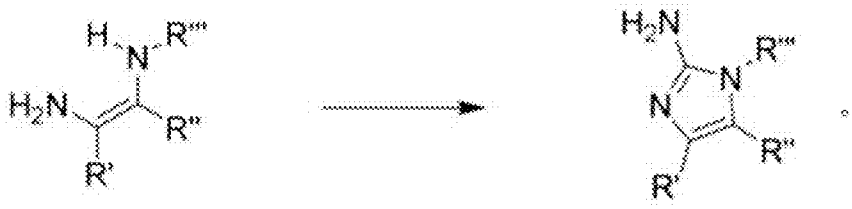
[0288] 方案94:氨基甲酸酯的形成,随后磺酰胺水解(一般程序PPPP)



[0289] 方案95:硫代乙酸烷基酯向烷基磺酸的氧化(一般程序QQQQ)



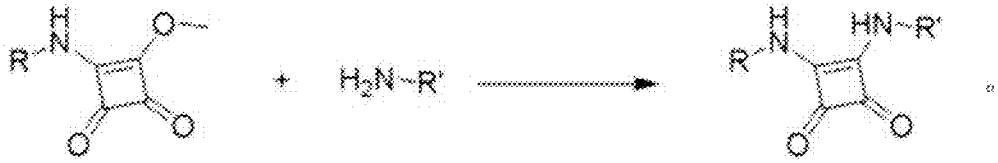
[0290] 方案96:使用溴化氰的二胺的环化(一般程序RRRR)



[0291] 方案97:使用$NaNO_2$的二胺的环化(一般程序SSSS)



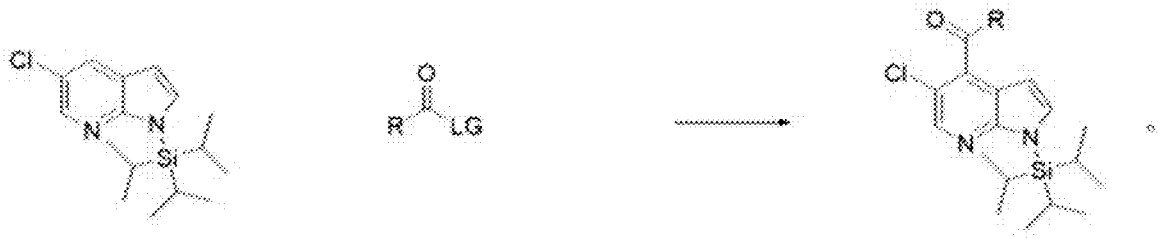
[0292] 方案98:方酰胺的形成(一般程序TTTT)



[0293] 方案99:叠氮化物向胺的还原(一般程序UUUU)

R-N3→R-NH_2。

[0294] 方案100:由杂芳基卤化物形成酮(一般程序VVVV)



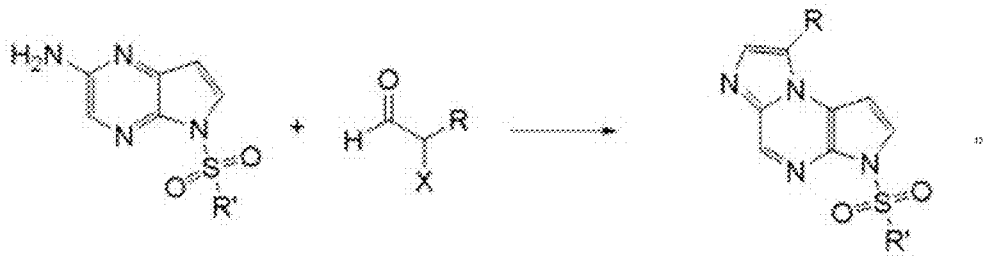
[0295] 方案101:酰基氯的形成(一般程序WWWW)



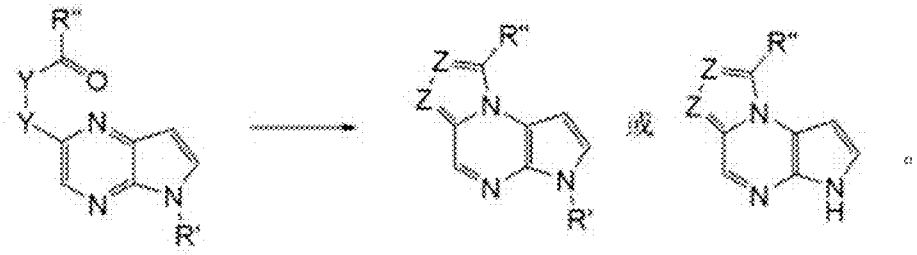
[0296] 方案102:腙的形成(一般程序XXXX)



[0297] 方案103:与α-卤代醛的环化(一般程序YYYY)

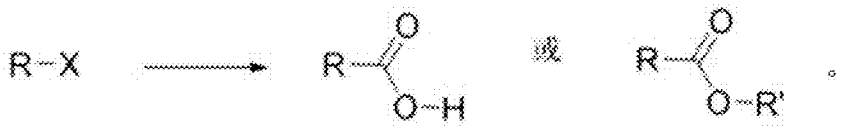


[0298] 方案104:酰肼的环化,随后磺酰胺水解(一般程序ZZZZ)

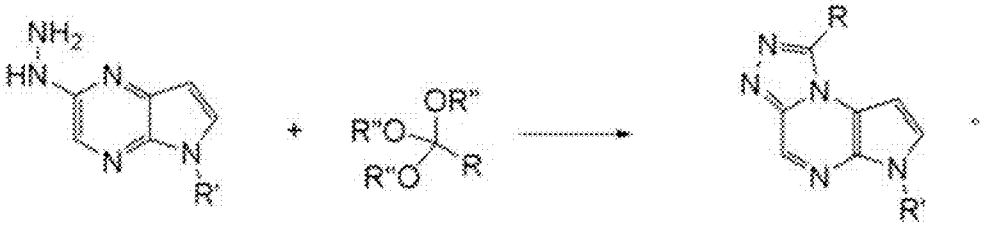


Y = CHR 或 NH　　Z = CR 或 N

[0299] 方案105:由芳基卤形成羧酸或酯(一般程序AAAAA)



[0300] 方案106:与原甲酸酯的环化(一般程序BBBBB)



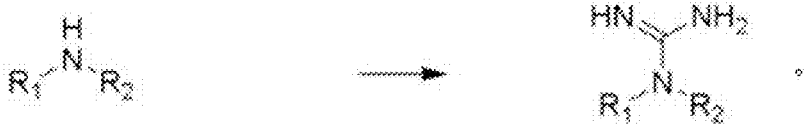
[0301] 方案107:芳基或杂芳基卤的Stille偶联(一般程序CCCCC)

R-X+R′-Sn(R″)$_3$→R-R′。

[0302] 方案108:使用三乙基硅烷的Cbz-保护的胺的去保护(一般程序DDDDD)



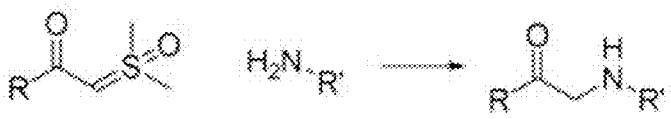
[0303] 方案109:胍的形成(一般程序EEEEE)



[0304] 方案110:氧化锍叶立德的形成(一般程序FFFFF)



[0305] 方案111:氧化锍叶立德与胺的反应(一般程序GGGGG)



[0306] 一般程序的列表

一般程序A 由羧酸形成酰肼

一般程序B 酰肼的环化

一般程序C 酰肼的环化,伴随Boc-保护基的损失

一般程序D 磺酰胺的水解
一般程序E Boc-保护的胺的酸性分裂
一般程序E.1 Boc-保护的胺的酸性分裂
一般程序F 使用HBr/AcOH的Cbz-保护的胺的去保护
一般程序G 乙酰胺的的形成
一般程序H 由羧酸和胺形成酰胺
一般程序I 由胺和氨基甲酰氯形成脲
一般程序J 分别使用CDI或硫代羰基二咪唑的脲或硫脲的形成
一般程序K 由胺形成磺酰胺
一般程序K.1 由胺或含有氮的杂环形成磺酰胺
一般程序L 芳基或杂芳基卤与胺的置换
一般程序M 胺的Boc-保护
一般程序M.1 含氮的化合物的Boc-保护
一般程序N 胺的Cbz-保护
一般程序O 吡啶的还原
一般程序P 羰基向醇的还原
一般程序Q 使用二硫杂磷杂环丁烷试剂的酰胺的环化
一般程序R 由酸形成溴甲基酮
一般程序S 使用烷基卤,或α-卤代酮的N-烷基化
一般程序T 使用二硫杂磷杂环丁烷试剂的酮的环化
一般程序U Knoevenagel缩合形成被取代的环戊二烯
一般程序V β-酮酸酯烯醇化物的脱羧
一般程序W 烯烃的氢化
一般程序W.1 烯烃的氢化
一般程序X 酮或醛的还原氨化
一般程序X.1 酮或醛的还原氨化
一般程序Y 苄基-或Cbz-保护的胺的氢化
一般程序Z 酯向羧酸的碱性水解
一般程序AA 立体异构体的手性制备HPLC分离
一般程序BB 乙酰基保护的胺的酸性水解
一般程序CC 氨基磺酰氯的形成
一般程序DD 磺酰基脲的形成
一般程序EE 由三氯亚氨逐乙酸酯衍生物形成醚
一般程序FF PMB-保护的醇的去保护
一般程序GG 内酯的形成
一般程序HH 使用胺或肼的内酯的开环
一般程序II 醇的Mitsunobu反应
一般程序JJ 卤化物与醇的置换
一般程序KK 氮的SEM保护

一般程序LL 氮的SEM去保护

一般程序MM 咪唑的卤化

一般程序NN 由羧酸和胺形成酰胺，伴随磺酰胺保护基的损失

一般程序OO 与$POCl_3$的环化

一般程序OO.1 与$POCl_3$的环化

一般程序PP 胺与芳基硼酸的反应

一般程序QQ 由胺和异氰酸酯形成脲

一般程序RR 由胺，杂芳基胺和氯甲酸苯基酯形成脲

一般程序SS 酯向醇的水解

一般程序TT 酯向羧酸的酸-介导的转化

一般程序UU 2,2,2-三氯亚氨逐乙酸酯的形成

一般程序VV TBDMS-保护的醇的形成

一般程序WW 缩酮的形成

一般程序XX 腙的钯催化偶联

一般程序YY 胺向α,β-不饱和磺酰胺的Michael加成

一般程序ZZ 噁唑烷酮磺酰脲的形成

一般程序AAA 由噁唑烷酮磺酰脲形成磺酰基脲

一般程序BBB 硝基的还原

一般程序CCC 酰胺的形成

一般程序DDD 环化来形成稠合咪唑

一般程序EEE 磺酰氯的形成

一般程序FFF 在还原条件下醚的产生

一般程序GGG 杂环的碘化、氯化或溴化或杂环的卤化

一般程序GGG.1 杂环的碘化或杂环的卤化

一般程序HHH 杂环的氰化

一般程序III 酮的Horner-Wadsworth-Emmons反应

一般程序JJJ 磺酸钾的形成

一般程序KKK 磺酸酯的烷基化

一般程序LLL 硫醚向砜的氧化

一般程序MMM 使用硫醇的Mitsunobu反应

一般程序NNN Curtius反应来形成异氰酸酯

一般程序OOO 异氰酸酯的水解

一般程序PPP 由酮形成肟醚

一般程序QQQ 酯向羧酸的TFA-介导的转化

一般程序RRR 炔向烯烃的还原

一般程序SSS 1,3-偶极环加成，形成吡咯烷

一般程序TTT 叠氮化物向胺的氢化

一般程序UUU 芳基或杂芳基卤与硼酸或硼酸酯的反应，随后甲苯磺酰基去保护

一般程序VVV 芳基或杂芳基卤与硼酸或硼酸酯的反应

一般程序WWW 氨基甲酸酯的形成

一般程序XXX 脲形成,伴随保护基的损失

一般程序YYY Michael加成

一般程序ZZZ 向含有羰基的化合物加成格里纳德或烷基锂

一般程序AAAA 使用DBU的磺酰胺的去保护

一般程序BBBB 使用TBAF的磺酰胺的去保护

一般程序CCCC 使用KCN的磺酰胺的去保护

一般程序DDDD 噁二唑的形成

一般程序EEEE 使用光气的脲的形成

一般程序FFFF 由酯形成酰胺

一般程序GGGG 由伯酰胺形成腈

一般程序HHHH 使用KOH或NaOH和TBAB的O-烷化

一般程序IIII 甲磺酸酯的形成

一般程序JJJJ 烷基甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或卤化物与亲核试剂的置换

一般程序KKKK 使用TFAA或PFPAA的酮的环化

一般程序LLLL 由酮或醛形成溴酮

一般程序MMMM 由Weinreb酰胺形成酮

一般程序NNNN 由酮形成β-羟基磺酰胺

一般程序OOOO 碳酸苯基酯的形成

一般程序PPPP 氨基甲酸酯的形成,然后磺酰胺水解

一般程序QQQQ 硫代乙酸烷基酯向烷基磺酸的氧化

一般程序RRRR 二胺与溴化氰的环化

一般程序SSSS 二胺与$NaNO_2$的环化

一般程序TTTT 方酰胺的形成

一般程序UUUU 叠氮化物向胺的还原

一般程序VVVV 由杂芳基卤形成酮

一般程序WWWW 酰基氯的形成

一般程序XXXX 腙的形成

一般程序YYYY 与α-卤代醛的环化

一般程序ZZZZ 酰肼的环化,随后磺酰胺水解

一般程序AAAAA 由芳基卤形成羧酸或酯

一般程序BBBBB 与原甲酸酯环化

一般程序CCCCC 芳基或杂芳基卤的Stille偶联

一般程序DDDDD 使用三乙基硅烷的Cbz-保护的胺的去保护

一般程序EEEEE 胍的形成

一般程序FFFFF 氧化锍叶立德的形成

一般程序GGGGG 氧化锍叶立德与胺的反应。

[0307] 根据在其制备中使用的最终的一般程序,对以下实例进行排序。通过顺序地列出一般程序(字母代码)——在其名称后的括号中——以及视情况而定的另外的反应物或试

剂来详述任何新的中间体的合成路线。这种规程的工作实施例在下文中使用制备#Z.1作为非限制性例证给出。

[0308] 制备#Z.1是(1S,2R,4S)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基环戊烷-甲酸,其是使用如方案A中表示的一般程序Z由(1S,2R,4S)-乙基4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基环戊烷甲酸酯制备的。

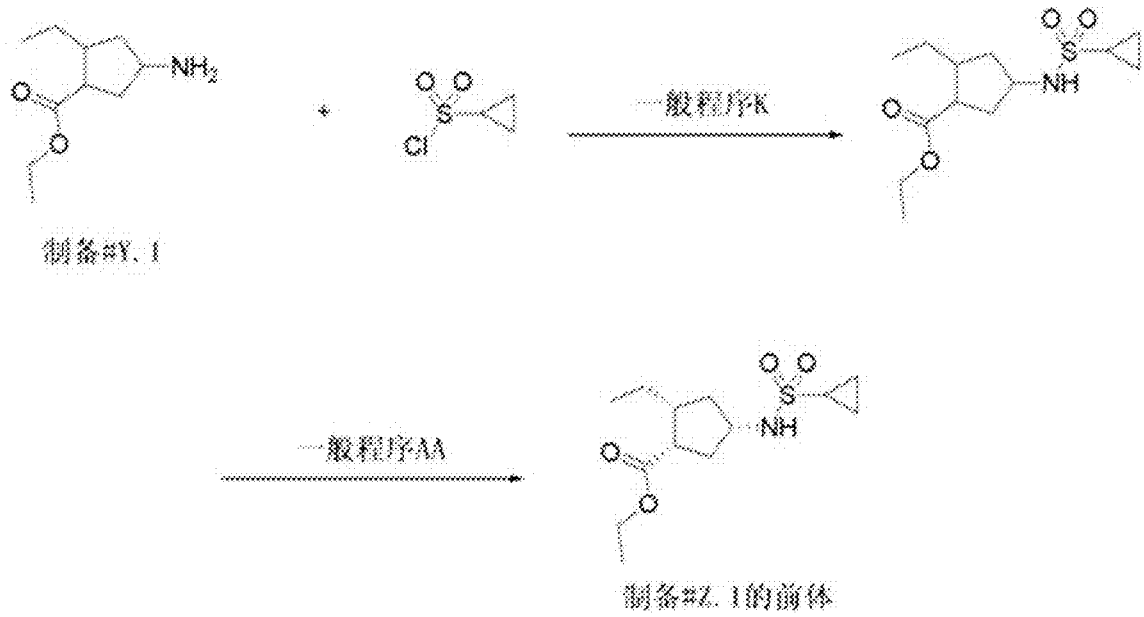
[0309] 方案A



制备#Z.1的前体 制备#Z.1

制备#Z.1的前体,(1S,2R,4S)-乙基4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基环戊烷甲酸酯可以通过开始使4-氨基-2-乙基环戊烷甲酸乙基酯(制备#Y.1)与市售的环丙烷磺酰氯反应,然后在一般程序K中给出的条件下来制备(如方案B中所示),得到作为立体异构体的混合物的4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基环戊烷-甲酸乙基酯。该立体异构体的混合物如一般程序AA中所述,使用表2中方法1的条件来分离,得到制备#Z.1的前体,(1S,2R,4S)-乙基4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基环戊烷-甲酸酯,其作为单一的对映异构体,具有9.5分钟的保留时间和负旋光度。合成制备#Z.1前体,(1S,2R,4S)-乙基4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基环戊烷-甲酸酯的反应顺序,(具体上述)从而在制备和实施例部分中被解释为:(1S,2R,4S)-乙基4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基环戊烷-甲酸酯(使用K(由制备#Y.1和环丙烷磺酰氯),AA制备[表2,方法1,R_t=9.5min,or=负])。因此该制备#Z.1被记作:制备#Z.1由(1S,2R,4S)-乙基4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基环戊烷甲酸酯(使用K(由制备#Y.1和环丙烷磺酰氯),AA制备[表2,方法1,R_t=9.5min,or=负])使用一般程序Z来制备。

[0310] 方案B



制备#Y.1 制备#Z.1的前体

分析方法

在以下程序中，在一般程序的说明中，或者在实施例的表格中包括了分析数据。除非另有说明，全部^{1}H NMR数据是在Varian Mercury Plus 400MHz或Varian Inova 600MHz仪器上采集的并且化学位移是以百万分之一份数(ppm)引用的。LC/MS和HPLC数据参考在表1中提供的使用小写方法字母的LC/MS和HPLC条件的表格。

[0311] 表1.LC/MS和HPLC方法

方法	条件
a	LC/MS: 梯度是 5-60% B，1.5 min，然后 60-95%B 至 2.5min，保持在 95%B 达 1.2 min，(1.3 mL/min 流速)。流动相 A 是 10mM NH_4OAc，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。色谱所用的柱是 4.6×50 mm MAC-MOD Halo C18 柱(2.7 微米颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷射离子化。
b	LC/MS: 梯度是 5-60% B，1.5 min，然后 60-95%B 至 2.5min，保持在 95%B 达 1.2 min，(1.3 mL/min 流速)。流动相 A 是 10mM NH_4OAc，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。色谱所用的柱是 4.6×50 mm MAC-MOD Halo C8 柱(2.7 微米颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷射离子化。
c	LC/MS: 梯度是 5-60% B，0.75 min，然后 60-95%B 至 1.15min，保持在 95%B 达 0.75min，(1.3 mL/min 流速)。流动相 A 是 10mM NH_4OAc，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。色谱所用的柱是 4.6×50 mm MAC-MOD Halo C8 柱(2.7 微米颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷射离子化。
d	HPLC: 梯度是 5-100%B,40min，在 100%保持 5 min，2 min 回到 5%B，在 5%B 保持 4 min (21 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc (pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。色谱所用的柱是 21.2×250 mm Hypersil C18 HS 柱(8 微米颗粒)。检测方法是 UV。
e	HPLC: 梯度是 1-5%B，3 min，然后 5-55%B,6min，保持在 55%B 达 0.10 min，然后 55-95% B，1.5 min (22.5 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc(pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN，色谱所用的柱是 19×50 mm waters Atlantis T3 OBD C18 柱(5 微米颗粒)，检测方法是光二极管阵列

方法	条件
	DAD 和 waters ZQ 2000 质谱。
f	HPLC：梯度是 10-75%B,9 min，保持在 75%达 0.10 min，然后 75-100%B，1.5min (22.5 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc(pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN，色谱所用的柱是 19×50 mm waters Atlantis T3 OBD C18 柱(5 微米颗粒)，检测方法是光二极管阵列 DAD 和 waters ZQ 2000 质谱。
g	HPLC：梯度是 10%B，2.5 min，然后 10-15%B，0.5min，然后 15-75%B，3min，然后 75-85%B，3.10min，然后 85-100%B，1.5min (22.5 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc(pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN，色谱所用的柱是 19×50 mm waters Atlantis T3 OBD C18 柱(5 微米颗粒)，检测方法是 waters 2996 光二极管阵列 DAD 和 waters ZQ 2000 质谱。
h	HPLC：梯度是 10-85%B,9.00 min，然后 85-95%B，0.10min，然后保持在 95%B 达 1.50 min(25.0 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc(pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN，色谱所用的柱是 19×50 mm waters Atlantis T3 OBD C18 柱(5 微米颗粒)，检测方法是 waters 2996 光二极管阵列 DAD 和 waters ZQ 2000 质谱。
i	HPLC：梯度是 10-35%B,45 min (25 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc (pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。色谱所用的柱是 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 柱(8 微米颗粒)，检测方法是 UV。
j	HPLC：梯度是 5-75%B，25 min (21 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc (pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。色谱所用的柱是 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 柱(8 微米颗粒)，检测方法是 UV。
k	HPLC：梯度是 20-40%B，30 min (21 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc (pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。色谱所用的柱是 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 柱(8 微米颗粒)，检测方法是 UV。
l	HPLC：梯度是 0-100%B，30 min (21 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc (pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。色谱所用的柱是 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 柱(8 微米颗粒)，检测方法是 UV。
m	HPLC：梯度是 5%B，保持 5 min,5-100% B,40 min，在 100%保持 5 min，用 2min 返回至 5% B，在 5% B 保持 4 min (21 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc (pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。色谱所用的柱是 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 柱(8 微米颗粒)，检测方法是 UV。
n	LC/MS：梯度是 5-60% B，0.60 min，然后 60-95%B 至 1.0min，在 95%B 保持 0.30min，(1.25 mL/min 流速)。流动相 A 是 10mM NH_4OAc，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。色谱所用的柱是 2.1 x 30 mm Acquity UPLC HSS T3 柱(1.8 微米颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷射离子化。
o	LC/MS：梯度是 60-95% B，1.15 min，在 95%B 保持 3min，(1.3 mL/min 流速)。流动相 A 是 10mM NH_4OAc，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。色谱所用的柱是 4.6×50 mm MAC-MOD Halo C8 柱(2.7 微米颗粒)。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷射离子化。
p	LC/MS：梯度是 5% B，保持 0.2 min，然后 5-95%B，1.7min，在 95%保持 1.3min，在 0.01min 内返回至 5% B (2.3 mL/min 流速)。流动相 A 是水(0.05% TFA)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN(0.05% TFA)。色谱所用的柱是 4.6×50 mm XBridge C18 柱(3.5 微米颗粒)。温度为 50℃，检测方法是 UV。
q	HPLC：梯度是 10-75%B，10 min(22.5 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc(pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN，色谱所用的柱是 19×50 mm waters Atlantis T3 OBD C18 柱(5 微米颗粒)，检测方法是光二极管阵列 DAD 和 waters ZQ 2000 质谱。
r	LC/MS：梯度是 80-65% B，1.80 min，然后 65-40%B 至 2.80min，在 40%

方法	条件
	另外保持 1.20min，(1.3 mL/min 流速)。色谱所用的柱是 4.6 x 50 mm X-bridge hilic 柱(3.5 微米颗粒)。流动相 A 是 10mM 醋酸铵，流动相 B 是 HPLC 级乙腈。检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正/负电喷射离子化。
s	HPLC：梯度是 0-100%B，15 min，然后在 100%保持 15 min(21 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc(pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN，色谱所用的柱是 21.2 x 250 mm Hypersil C18 HS 柱(8 微米颗粒)，检测方法是 UV。
t	HPLC：梯度是 24%B，2 min，然后 24-55%B,7.6min，然后 55-98% B，1 min (25.0 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc(pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN，色谱所用的柱是 19×50 mm waters Atlantis T3 OBD C18 柱(5 微米颗粒)，检测方法是 waters 2996 光二极管阵列 DAD 和 waters ZQ 2000 质谱。
u	LC/MS：梯度是 0-0.1 min 10% A，0.1-1.1 min 10-100% A，1.1-1.3 min 100% A，然后 1.3-1.4 min 100-10% A。流速为 1 mL/min。流动相 A 是 HPLC 级乙腈，流动相 B 是 0.1% 三氟乙酸水溶液，所用的柱是 waters BEH C8，1.7 μm (2.1mm × 30mm)，温度为 55℃，检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正 APCI 离子化。
v	梯度是 0-0.1 min 10% A，0.1-2.6 min 10-100% A，2.6-2.9 min 100% A，2.9-3.0 min 100-10% A，然后 0.5min 后运行延迟（post-run delay）。流速为 2 mL/min。流动相 A 是 HPLC 级乙腈，流动相 B 是 0.1% 三氟乙酸水溶液，色谱所用的柱是 Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2) 5 μm 100Å (2.1 mm × 50 mm)，温度为 55℃，检测方法是二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正 APCI 离子化。
w	HPLC：梯度是 15%B，3.5 min，然后 15-46%B,6.1min，然后 46-98% B，1.2 min (25 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc(pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN，色谱所用的柱是 19×50 mm waters Atlantis T3 OBD C18 柱(5 微米颗粒)，检测方法是 waters 2996 光二极管阵列 DAD 和 waters ZQ 2000 质谱。
x	HPLC：梯度是 0-80%B,5 min，在 80%保持 4 min，在 90%B 保持 0.1 min，然后用 2.9min 从 90 至 0%B，在 0% B 保持 2 min (1 mL/min 流速)。流动相 A 是 0.1% H_3PO_4 水溶液，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。色谱所用的柱是 4.6 x 150 mm Ascentis Express 柱(2.8 微米颗粒)，检测方法是 UV。
y	HPLC：梯度是 0-50%B,45 min (25 mL/min 流速)。流动相 A 是 50 mM NH_4OAc (pH 4.5)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。色谱所用的柱是 21.2 x 250mm Hypersil C18 HS 柱(8 微米颗粒)，检测方法是 UV。

[0312] 表2.手性HPLC方法

方法	条件
1	等浓度 50%A，25 min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 50：50 HPLC 级甲醇和乙醇(200 proof)的混合物，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
2	等浓度 100% 乙醇(200 proof)，13min(10 mL/min 流速)。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
3	等浓度 20%A，10-23min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel

方法	条件
	IC，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
4	等浓度 70%A，25 min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
5	等浓度 50%A，20min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
6	等浓度 25%A，18min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 50：50 HPLC 级甲醇和乙醇(200 proof)的混合物，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
7	等浓度 30%A，18min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 50：50 HPLC 级甲醇和乙醇(200 proof)的混合物，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
8	梯度是 15-54%A，16min，然后在 0.5 min 中升至 90% A，在 90%保持 4.3 min (20 mL/min 流速)。流动相 A 是 50：50 HPLC 级甲醇和乙醇(200 proof)的混合物，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
9	梯度是 10-70%A，16min，然后在 10% A 重新平衡 9min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是 UV，λ = 315 nm。
10	梯度是 10-50%A，19min，然后在 50%保持 2min (20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
11	等浓度 60%A，20min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是 UV，λ = 300 nm。
12	等浓度 30%A，25min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
13	等浓度 20%A，20min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
14	等浓度 100% 乙醇(200 proof)，20min(13 mL/min 流速)。色谱所用的柱是 Daicel IC，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
15	等浓度 50%A，20min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
16	等浓度 30%A，18min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 50：50 HPLC 级甲醇

方法	条件
	和乙醇(200 proof)的混合物，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
17	梯度是 10-50%A，19min，在 50%保持 2min，然后在 10% A 重新平衡 11min (20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
18	梯度是 10-50%A，19min，在 50%保持 1.5 min (20 mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测和/或 UV (可变波长)以及旋光度。
19	梯度是 10-50%A，19min，然后在 10% A 重新平衡 6min(20mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
20	等浓度 40%A，16min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
21	等浓度 40%A，15-25min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV (可变波长) 以及旋光度。
22	梯度是 10-40%A，19min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IB，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
23	梯度是 15-70%A，19min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
24	等浓度 15%A，14min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
25	等浓度 30%A，10min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IB，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
26	等浓度 40%A,5min，然后梯度 40-95% A，2 min，在 95%保持 11 min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 50：50 HPLC 级甲醇和乙醇(200 proof)的混合物，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
27	梯度是 10-50%A，19min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IB，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
28	等浓度 15%A，35min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel

方法	条件
	IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
29	梯度是 10-50%A，19min，在 50%保持 3 min，然后在 10% A 重新平衡 13 min(1mL/min 流速)。流动相 A 是 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC,4.6 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
30	等浓度 20%A，20min(1 mL/min 流速)。流动相 A 是 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC,4.6 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是 UV，λ = 230 nm 以及正电喷雾离子化。
31	等浓度 20%A，10min(20mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇 (200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
32	梯度是 10-70%A，19min，然后在 10% A 重新平衡 11 min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是 ELSD 以及旋光度。
33	等浓度 30%A，20-30min(20mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇 (200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长)以及旋光度。
34	等浓度 40%A，10-30min(20mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇 (200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
35	等浓度 15%A，22.5min，然后升至 60% A 并保持 5 min(20mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是 UV，λ= 325 nm。
36	等浓度 40%A，20min(20mL/min 流速)。流动相 A 是 50:50 HPLC 级甲醇和乙醇 (200 proof)的混合物，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
37	梯度是 10-70%A，19min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
38	等浓度 35%A，25min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
39	等浓度 70%A,7min，然后梯度 70-95% A，3min，在 95%保持 12min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV（可变波长）以及旋光度。
40	等浓度 25%A，25min(20mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是 UV，λ = 325 nm。
41	等浓度 10%A，25min(20mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇 (200 proof)，流

方法	条件
	动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是 UV，λ = 320 nm。
42	等浓度 20%A，20min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
43	等浓度 15%A，30min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IB，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
44	等浓度 25%A，25min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
45	梯度是 10-60%A，20min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV (可见波长) 以及旋光度。
46	梯度是 10-50%A，13min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可见波长)以及旋光度。
47	梯度是 10-50%A，17min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV (可见波长)以及旋光度。
48	梯度是 15-60%A，17min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 50：50 HPLC 级甲醇和乙醇(200 proof)的混合物，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV (可见波长) 以及旋光度。
49	等浓度 25%A，17min，然后在升至 60% A 并保持 10 min(20mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是 UV，λ = 340 nm。
50	等浓度 20%A，20min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.1% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IB，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长) 以及旋光度。
51	等浓度 10%A,60min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 50:50 的 HPLC 级甲醇和乙醇(200 proof)的混合物，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
52	等浓度 50%A，20min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 50:50 的 HPLC 级甲醇和乙醇(200 proof)的混合物，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。
53	梯度是 30-70%A，18min，在 70%保持 4 min，然后在 30% A 重新平衡 13 min(20mL/min 流速)。流动相 A 是 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测以及旋光度。

方法	条件
54	等浓度 30%A，30min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长)以及旋光度。
55	等浓度 30%A，30min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是(R，R) Whelk-O1,21 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长) 以及旋光度。
56	等浓度 35%A，30min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长)以及旋光度。
57	等浓度 30%A，30min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 50:50 的 HPLC 级甲醇和乙醇(200 proof)的混合物，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长)以及旋光度。
58	等浓度 15%A，11min，然后在 0.5 min 内升至 50% A 并保持 4.5 min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长)以及旋光度。
59	梯度是 10-95%A，17min，在 95%保持 2 min(20mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测和/或 UV (可变波长) 以及旋光度。
60	等浓度 20%A，10min，然后在 0.5min 内升至 60% A 并在 60%保持 5.5 min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长)以及旋光度。
61	梯度是 10-20%A，28min，在 20%保持 2min，然后 20-70% A,5min(20mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV (可变波长) 以及旋光度。
62	等浓度 22%A，30min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IB，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长)以及旋光度。
63	等浓度 25%A，30min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IB，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长)以及旋光度。
64	等浓度 65%A，30min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是(R，R) Whelk-O1,21 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长)以及旋光度。
65	等浓度 65%A,6min，然后在 0.5 min 内升至 90% A 并在 90%保持 6.5 min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是(R，R) Whelk-O1,21 x 250 mm 柱(5

方法	条件
	微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长)以及旋光度。
66	等浓度 30%A，30min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长)以及旋光度。
67	等浓度 55%A,8min，然后在 1min 内升至 90% A 并在 90%保持 7min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长)以及旋光度。
68	梯度是 60-90%A,4min，在 90%保持 6min(20mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV (可变波长) 以及旋光度。
69	等浓度 20%A，12min，然后在 0.5 min 内升至 50% A 并在 50%保持 3.5 min(20 mL/min 流速)。流动相 A 是乙醇(200 proof)，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12% 二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IA，20×250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV(可变波长)以及旋光度。
70	梯度是 20-50% B，10min(0.6 mL/min 流速)。流动相 A 是 10 mM KH_2PO_4 缓冲液 (pH = 6.9)，流动相 B 是 HPLC 级 MeCN.色谱所用的柱是 4.6 x 150 mm Chiralpak AS-RH，Diacel col。检测方法是 UV。
71	梯度是 15-85%A，37min，在 85%保持 0.5min(20mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 IPA，流动相 B 是 HPLC 级添加了 0.12%二乙胺的庚烷。色谱所用的柱是 Daicel IC，20 x 250 mm 柱(5 微米颗粒)。检测方法是蒸发光散射(ELSD)检测，和/或 UV (可变波长) 以及旋光度。

[0313] 提纯方法

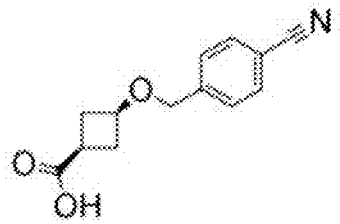
对于一般程序,中间体和最终化合物可以通过任何本领域技术人员公知的技术或技术的组合来提纯。一些例子包括但不限于使用了固相(例如硅胶,氧化铝等)和洗脱期望化合物的溶剂(或溶剂的组合)(例如庚烷,EtOAc,DCM,MeOH,MeCN,水等)的快速层析;使用了固相(例如硅胶,氧化铝等)和洗脱期望化合物的溶剂(或溶剂的组合)(例如庚烷,EtOAc,DCM,MeOH,MeCN,水等)的preparatory TLC;反相HPLC(参见表1的一些非限制性条件);由合适的溶剂或溶剂的组合(例如MeOH,乙醇,IPA,EtOAc,甲苯等)或溶剂的组合(例如EtOAc/庚烷,EtOAc/MeOH等)进行的重结晶;使用了固相和洗脱期望化合物的合适的溶剂(参见表2的一些非限制性条件)的手性LC;使用了固相和CO_2、具有合适的改性剂(例如MeOH,乙醇,IPA,具有或不具有另外的改性剂例如二乙基胺,TFA等)的手性SFC;由溶剂的组合进行沉淀(例如DMF/水,DMSO/DCM,EtOAc/庚烷等);用合适的溶剂(例如EtOAc,DCM,MeCN,MeOH,乙醇,IPA,N-IPA等)磨碎;通过将化合物溶解在液体中并用合适的不互溶液体(例如DCM/水,EtOAc/水,DCM/饱和碳酸氢钠水溶液,EtOAc/饱和碳酸氢钠水溶液,DCM/10%HCl水溶液,EtOAc/10%HCl水溶液等)洗涤进行萃取;蒸馏(例如简单,分级,Kugelrohr等);使用了合适温度,载气和流速的气相色谱;在合适的温度和压力下升华;通过介质(例如Florosil®,氧化铝,Celite®,硅胶等)用溶剂(例如庚烷,已烷,EtOAc,DCM,MeOH等)或溶剂的组合过滤;具有或没有载体(基于例如离子交换的树脂)的盐形成。在没有使用特定的盐形成提纯方法的情况下可将兴趣的化合物作为盐分离。例如,当提纯是用具有TFA缓冲水溶液的反相HPLC完成时,

该TFA盐可被分离。这些技术的一些描述可在下述文献中找到:Gordon,A.J.and Ford,R.A.。"The Chemist's Companion",1972;Palleros,D.R."Experimental Organic Chemistry",2000;Still,W.C.,Kahn and M.Mitra,A.J.Org.Chem.1978,43,2923;Yan,B."Analysis and Purification methods in Combinatorial Chemistry",2003;Harwood,L.M.,Moody,C。J.and Percy,J.M."Experimental Organic Chemistry:Standard and Microscale,第2版",1999;Stichlmair,J.G.and Fair,J.R."Distillation;Principles和Practices",1998;Beesley,T.E.and Scott,R.P.W."Chiral Chromatography",1999;Landgrebe,J.A."Theory and Practice in the Organic Laboratory,第4版.",1993;Skoog,D.A.and Leary,J.J."Principles of Instrumental Analysis,第4版.",1992;G.Subramanian,"Chiral Separation Techniques,第3版",2007;Y.Kazakevich,R.Lobrutto,"HPLC for Pharmaceutical Scientists",2007。

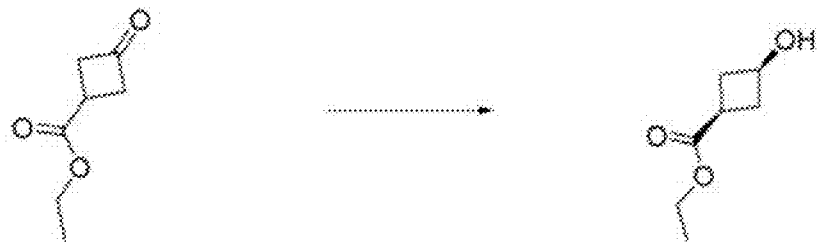
[0314] 制备和实施例

用于每一个一般程序中的一般合成方法遵循并且包括使用所命名的一般程序合成的化合物的举例说明。在本文中所指出的具体的条件和试剂都不被认为是限制本发明的范围并且仅仅为例证性目的而提供。全部的起始原料是从Sigma-Aldrich市售可得的(包括Fluka和DiscoveryCPR),除非在化学名称后另作说明。所给出的试剂/反应物名称是如在商品瓶上所给出的名称或者如通过IUPAC惯例、CambridgeSoft ®Chemdraw Ultra 9.0.7,CambridgeSoft®Chemistry E-Notebook 9.0.127,或AutoNom 2000所形成的。以盐(例如盐酸盐、乙酸盐)的形式指明的化合物可以包含多于一摩尔当量的盐。下述本发明的化合物在实施例号码后面用星号标记,所述本发明的化合物是其绝对立体化学已经通过使用商业上可获得的对映异构体纯的起始物质或立体化学上定义的中间体,或利用X射线衍射测定的化合物。

[0315] 制备#1:顺式-3-(4-氰基苄基氧基)环丁烷甲酸



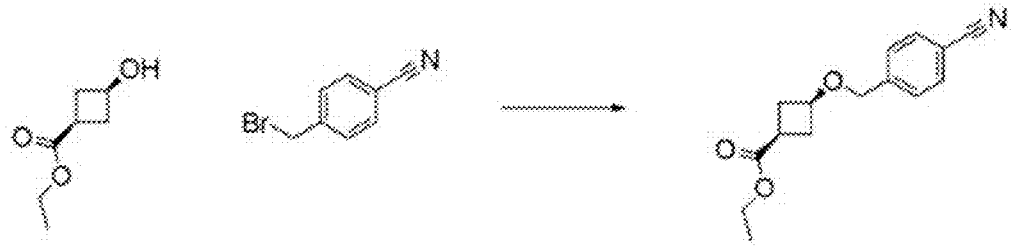
步骤A:顺式-乙基3-羟基环丁烷甲酸酯



将3-氧代环丁烷甲酸乙酯(2.90g,20.4mmol,Parkway)的乙醇(30mL)溶液在环境温度用$NaBH_4$(0.77g,20mmol)处理。将该反应搅拌约1h,然后加入2N HCl水溶液,将pH调节至约2。将该反应在真空中浓缩。将该反应用DCM(50mL)和盐水(50mL)分配。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,然后在真空中浓缩。将所得的残余物在使用了20-40%EtOAc/DCM的硅

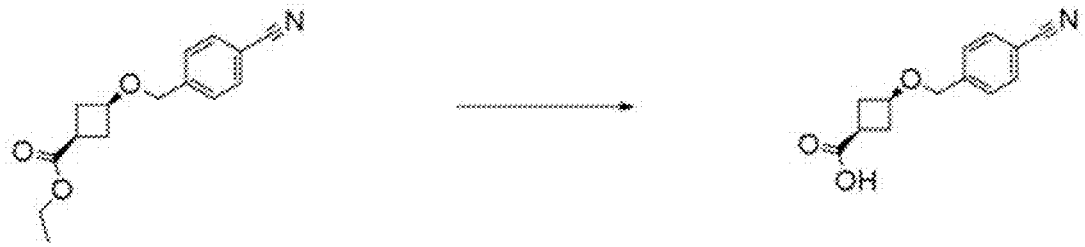
胶(80g)上提纯,得到为澄清油的顺式-乙基3-羟基环丁烷甲酸酯(2.75g,66%):^{1}H NMR (DMSO-d_6)δ5.17(d,1H),4.09-3.99(m,2H),3.99-3.90(m,1H),2.57-2.47(m,1H),2.42-2.29(m,2H),1.98-1.89(m,2H),1.17(m,3H)。

[0316] 步骤B:顺式-乙基3-(4-氰基苄基氧基)环丁烷甲酸酯



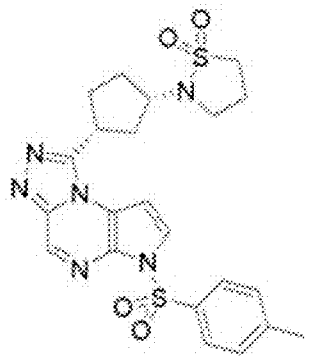
向顺式-乙基3-羟基环丁烷甲酸酯(0.17g,1.2mmol)的DMF(4mL)溶液中加入K_2CO_3(0.24g,1.8mmol),然后加入4-(溴甲基)苄腈(0.28g,1.4mmol)。将该反应在约25℃搅拌约16h。该反应在EtOAc(50mL)和盐水(50mL)之间分配。将层分离并将有机层用另外的盐水(50mL)洗涤。然后将有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到为油的顺式-乙基3-(4-氰基苄基氧基)-环丁烷甲酸酯(0.29g,95%):^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.82(d,J=8.5Hz,2H),7.63(d,J=8.4Hz,2H),4.75(s,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.93(m,1H),2.58-2.45(m,1H),2.41-2.28(m,2H),1.98-1.85(m,2H),1.20-1.08(t,J=7.1Hz,3H)。

[0317] 步骤C:顺式-3-(4-氰基苄基氧基)环丁烷甲酸

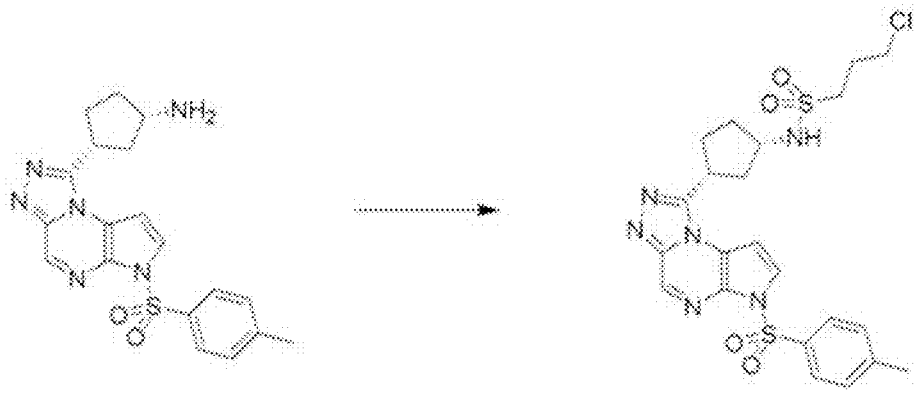


向顺式-乙基3-(4-氰基苄基氧基)环丁烷甲酸酯(0.44g,1.70mmol)的1,4-二噁烷(10mL)溶液中加入NaOH水溶液(1N,2.0mL)。将该反应在约25℃搅拌约16h。该反应在10%AcOH水溶液(20mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将层分离并将水层用另外的EtOAc(25mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,然后在真空中浓缩,得到顺式-3-(4-氰基苄基氧基)-环丁烷甲酸(0.24g,60%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.67min;MS m/z:232$(M+H)^+$。

[0318] 制备#2*:(1S,3R)-1-[3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-异噻唑烷-2-基-1,1-二氧化物]环戊烷

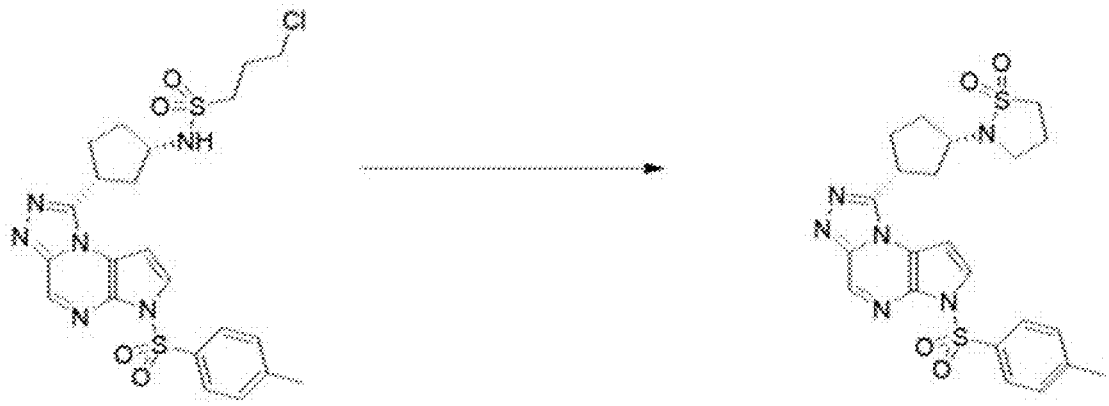


步骤A:3-氯-N-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丙烷-1-磺酰胺



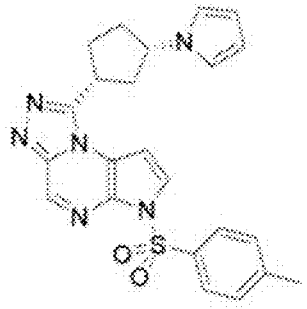
向(1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺盐酸盐(0.05g,0.11mmol,使用E由制备#B.1和HCl制备)和TEA(0.03mL,0.21mmol)在DCM(5mL)中的悬浮液中在约0℃滴加3-氯丙烷-1-磺酰氯(0.02g,0.11mmol)。将该反应混合物在约0℃搅拌约1.5h。将该反应混合物用5%柠檬酸水溶液(10mL)稀释,并将层分离。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL),水(10mL),盐水(10mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到为褐色残余物的3-氯-N-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丙烷-1-磺酰胺(0.052g,91%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.18min;MS m/z:537$(M+H)^+$。

[0319] 步骤B:(1S,3R)-1-[3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-异噻唑烷-2-基-1,1-二氧化物]环戊烷



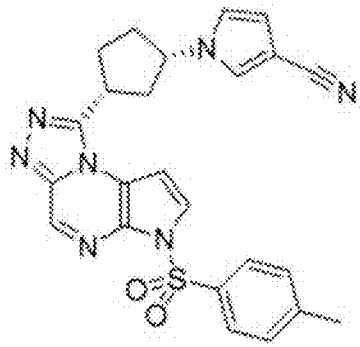
向3-氯-N-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丙烷-1-磺酰胺(0.11g,0.21mmol)的DMF(5mL)溶液中加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.04mL,0.27mmol粗品)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。将溶剂在减压下除去,得到(1S,3R)-1-[3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-异噻唑烷-2-基-1,1-二氧化物]环戊烷(0.106g,99%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.04min;MSm/z:501$(M+H)^+$。

[0320] 制备#3*:1-((1R,3S)-3-(1H-吡咯-1-基)环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪

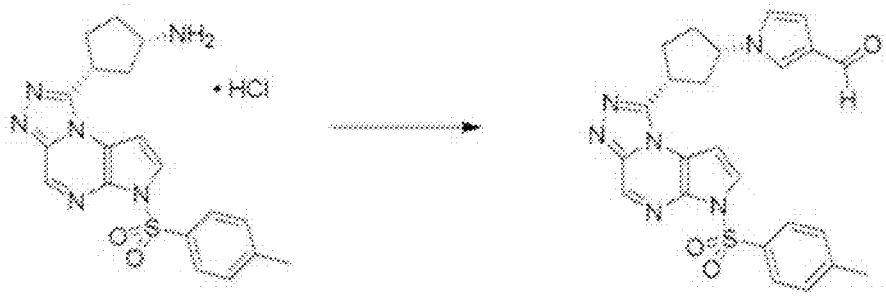


将2,5-二甲氧基四氢呋喃(0.14g,1.1mmol)的水(3mL)溶液在约100℃加热约1.5h。将该溶液冷却至环境温度。向(1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺盐酸盐(0.10g,0.21mmol,使用E由制备#B.1和HCl制备)和NaOAc(0.05g,0.61mmol)在DCM(5mL)中的悬浮液中加入水溶液。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1h,然后加入另外的2,5-二甲氧基四氢呋喃(0.14g,1.1mmol)。将该反应混合物加热至约40℃并保持约15h。加入另外的2,5-二甲氧基四氢呋喃(0.14g,1.1mmol)并将该反应混合物在约40℃搅拌约8h,然后在约35℃搅拌约48h。将该反应用DCM(10mL)和水(10mL)稀释。将层分离并将有机层用水(2x 10mL)和盐水(10mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并将溶剂在减压下除去,得到为黄色残余物的1-((1R,3S)-3-(1H-吡咯-1-基)环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.095g,99%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.42min;MS m/z:447$(M+H)^+$。

[0321] 制备#4*:1-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1H-吡咯-3-甲腈



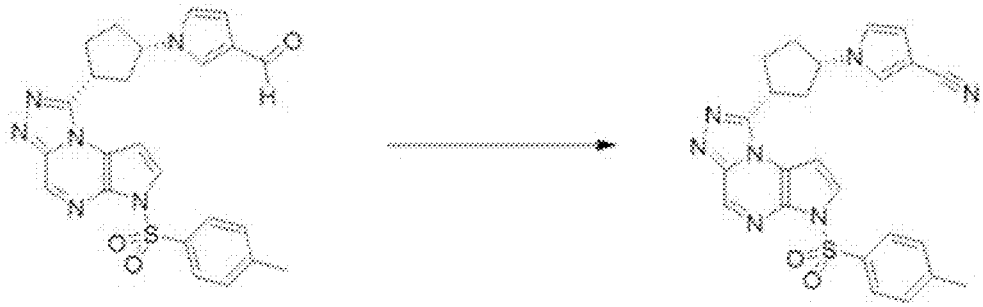
步骤A:1-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1H-吡咯-3-甲醛



向(1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺盐酸盐(0.175g,0.373mmol,使用E由制备#B.1和HCl制备)和NaOAc(0.100g,1.22mmol)在DCM(3mL)和水(2mL)中的悬浮液中加入2,5-二甲氧基四氢呋喃-3-甲醛

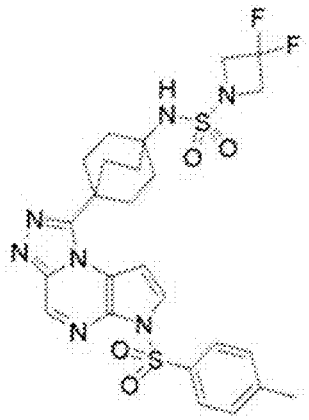
(0.600g,3.37mmol)。将该反应加热至约40℃并保持约24h。将该反应混合物用DCM(30mL)稀释,并用水(4x 20mL)洗涤。将有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并将溶剂在减压下除去,得到褐色残余物。将粗制材料在硅胶上通过快速层析提纯,用20-100%EtOAc/DCM的梯度洗脱,得到为黄色非晶质固体的1-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1H-吡咯-3-甲醛(0.059g,33%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.10min;MSm/z:475$(M+H)^+$。

[0322] 步骤B:1-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1H-吡咯-3-甲腈

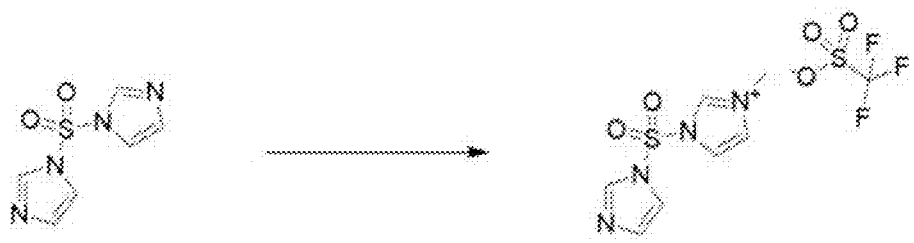


向1-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1H-吡咯-3-甲醛(0.050g,0.105mmol)的THF(2mL)溶液中加入碘(0.083g,0.327mmol)和NH_4OH水溶液(28-30%w/v,0.733mL,5.27mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约24h。将该反应混合物用饱和Na_2SO_3水溶液(30mL)和EtOAc(30mL)稀释。将层分离,并将有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,将溶剂在减压下除去,得到1-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1H-吡咯-3-甲腈(0.05g,100%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.33min;MS m/z:472$(M+H)^+$。

[0323] 制备#5:3,3-二氟-N-(4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺

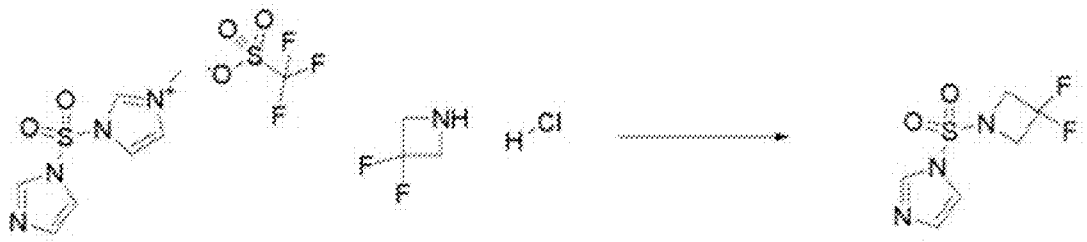


步骤A:1-(1H-咪唑-1-基磺酰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓三氟甲烷磺酸盐



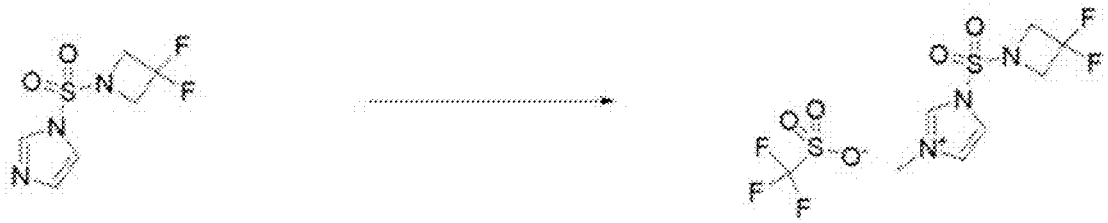
向1,1'-磺酰基二咪唑(3.50g,17.7mmol)的DCM(75mL)溶液中在约0℃加入三氟甲磺酸甲基酯(1.94mL,17.7mmol)。将该反应混合物在约0℃搅拌约1h,然后加热至环境温度并搅拌约5h。将固体通过真空过滤收集并用DCM(10mL)洗涤,得到为白色固体的1-(1H-咪唑-1-基磺酰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓三氟甲烷磺酸盐(6.35g,98%):LC/MS(表1,方法a)R_t=0.082min;MS m/z 213$(M+H)^+$。

[0324] 步骤B:1-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-1H-咪唑



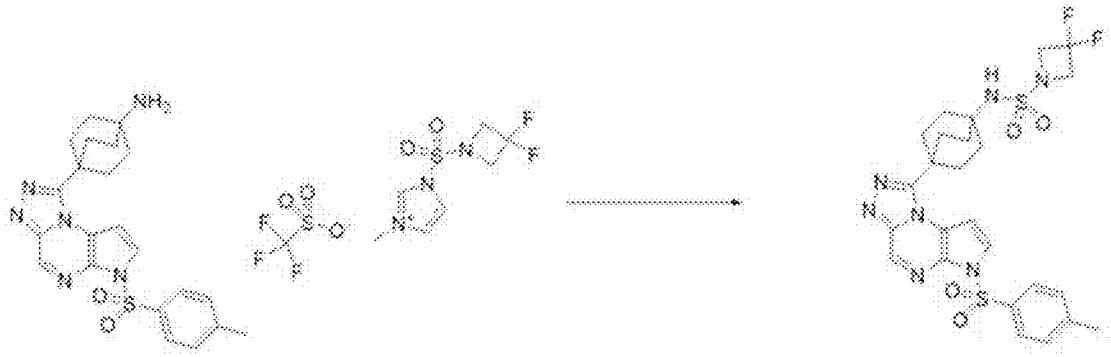
将3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(1.00g,7.72mmol)和DIEA(1.5mL,8.6mmol)的MeCN(5mL)溶液搅拌约5min,然后在约0℃加入到1-(1H-咪唑-1-基磺酰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓三氟甲烷磺酸盐(4.20g,11.6mmol)的MeCN(10mL)溶液中。将该反应混合物在约0℃搅拌约1h,然后加热至环境温度并搅拌约16h。然后将该反应混合物在减压下浓缩。将粗制材料在硅胶上通过快速层析提纯,用5-100%EtOAc/DCM的梯度洗脱,得到为黄色固体的1-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-1H-咪唑(0.95g,55%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.16min;MS m/z 224$(M+H)^+$。

[0325] 步骤C:1-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓三氟甲烷磺酸盐



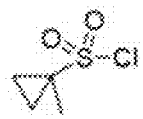
向1-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-1H-咪唑(0.500g,2.24mmol)的DCM(5mL)溶液中在约0℃用约3min滴加三氟甲磺酸甲基酯(0.27mL,2.46mmol)。将该反应混合物在约0℃搅拌约2h。将固体通过真空过滤收集,用DCM(10mL)洗涤,并在真空下干燥,得到为白色固体的1-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓三氟甲烷磺酸盐(0.79g,90%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.12min;MS m/z 238$(M+H)^+$。

[0326] 步骤D:3,3-二氟-N-(4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺

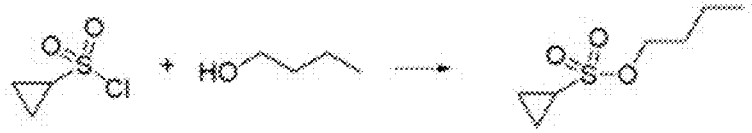


向4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]-辛-1-胺(0.20g,0.46mmol,实施例#9,步骤F)的MeCN(5mL)溶液中加入1-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基磺酰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓三氟甲烷磺酸盐(0.19g,0.50mmol)。将该反应混合物加热至约70℃并保持约24h。将溶剂在减压下除去。该反应在EtOAc(30mL)和水(10mL)之间分配。将层分离并将有机层用水(10mL)和盐水(2x 10mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并将溶剂在减压下除去。将粗制材料在硅胶上通过快速层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到3,3-二氟-N-(4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.119g,38%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.32min;MS m/z 592$(M+H)^+$。

[0327] 制备#6:1-甲基环丙烷-1-磺酰氯



步骤A:环丙磺酸丁酯



向环丙磺酰氯(5.00g,35.6mmol)的n-BuOH(20mL)溶液中在-20℃,滴加吡啶(5.75mL,71.1mmol)。将所得混合物搅拌约16h,同时缓慢加热至环境温度。将溶剂在减压下除去,该残余物在DCM和水(各50mL)之间分配。将有机相进一步用盐水(40mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,生成为黄色油的环丙磺酸丁酯(4.7g,74%)。^1H NMR(DMSO-d_6)δ4.2(t,2H),2.82(m,1H),1.64(m,2H),1.35(m,2H),1.08(m,2H),1.01(m,2H),0.89(t,3H)。

[0328] 步骤B:1-甲基环丙烷-1-磺酸丁酯



向环丙磺酸丁酯(1.5g,8.4mmol)的THF(8mL)溶液中在约-78℃同时加入n-BuLi(在己烷中为1.6M,5.26mL,8.42mmol)和碘甲烷(0.684mL,10.9mmol),并将所得混合物在约-78℃搅拌约2h,然后在环境温度搅拌约2h。通过添加饱和NH_4Cl水溶液(7mL)将该反应猝灭,并将层分离。将水层重新用EtOAc(15mL)萃取,并将合并的有机萃取物用无水$MgSO_4$干燥并在减压下浓缩。将该残余物进行硅胶柱层析(用30min 5-25%EtOAc/庚烷),生成为无色油的1-

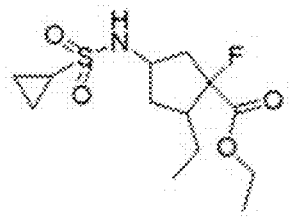
甲基环丙磺酸丁酯(0.8g,49%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ4.17(t,2H),1.62(m,2H),1.43(s,3H),1.35(m,2H),1.22(m,2H),0.94(m,2H),0.88(t,3H)。

[0329] 步骤C:1-甲基环丙烷-1-磺酰氯



将1-甲基环丙磺酸丁酯(0.80g,4.2mmol)和硫氰酸钾(0.404g,4.16mmol)在1,4-二噁烷/水(1:1,10mL)中的混合物在回流下加热约8h。将该反应冷却至环境温度,将溶剂在减压下浓缩,得到1-甲基环丙烷-1-磺酸钾粗品,将其悬浮在亚硫酰氯(7mL)中。加入DMF(0.05mL),将该混合物在回流下加热约8h,然后冷却。在减压下将挥发成分除去并将该残余物溶解在DCM(20mL)中,用水(15mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,得到为黄色油的1-甲基环丙烷-1-磺酰氯(0.56g,86%)。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ1.82(br s,2H),1.79(s,3H),1.15(m,2H)。

[0330] 制备#7:4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基-1-氟环戊烷甲酸乙酯



将4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯(0.630g,2.18mmol,使用K由制备#Y.1和环丙烷磺酰氯制备)的THF(14.5mL)溶液冷却至约-78℃,然后将LDA(在THF/己烷中为1.8M,3.63mL,6.53mmol)用约30min滴加至该反应混合物中。将该反应混合物在约-78℃搅拌约50min,然后用约30min滴加N-氟-N-(苯基磺酰基)苯磺酰胺(2.06g,6.53mmol)的THF(7.3mL)溶液。将该反应混合物在约-78℃搅拌约1h,然后加热至环境温度并搅拌约16h。加入饱和NH_4Cl水溶液(100mL)。将该反应混合物用EtOAc(50mL)分离。将水层进一步用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用0-60%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,生成为澄清油的4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基-1-氟环戊烷甲酸乙酯(0.41g,46%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.12min;MS m/z:306$(M-H)^-$。

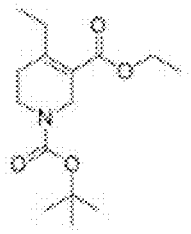
[0331] 制备#8:(1S,2R,4R)-乙基2-甲基-4-(苯基氨基)环戊烷甲酸酯和(1R,2S,4S)-乙基2-甲基-4-(苯基氨基)环戊烷甲酸酯



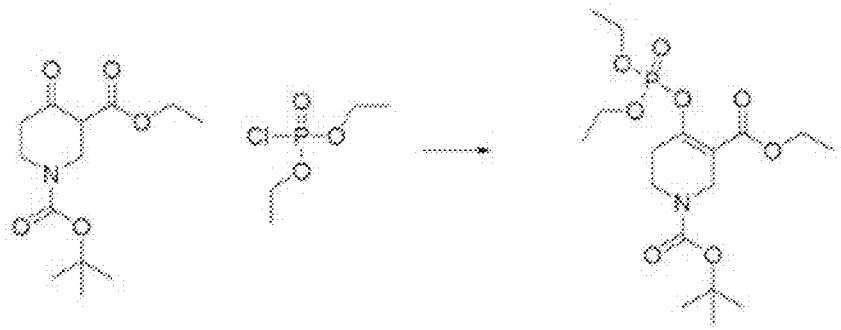
将4-羟基-2-甲基环戊烷甲酸乙基酯(1.81g,10.5mmol,使用P由实施例#7,步骤G和$NaBH_4$制备)和吡啶(1.28mL,15.8mmol)的THF(52.5mL)溶液冷却至约0℃。滴加甲烷磺酰氯(0.90mL,12mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h,然后在水(50mL)和DCM(30mL)之间分配。将层分离并将水层用DCM(2x 30mL)萃取。将该合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥且在减压下浓缩,得到白色固体。将所得固体与苯胺(78.0g,841mmol)混合,并在约90℃加热

约16h。将该反应混合物在减压下浓缩，并利用硅胶层析提纯，用20-100％EtOAc/DCM的梯度洗脱，得到为黑色油的、具有29mol％苯胺作为赋形剂的(1S,2R,4R)-乙基2-甲基-4-(苯基氨基)环戊烷甲酸酯和(1R,2S,4S)-乙基2-甲基-4-(苯基氨基)环-戊烷甲酸酯(2.73g,75％):LC/MS(表1,方法b)R_t＝2.67min;MS m/z:248$(M+H)^+$。

[0332] 制备#9:1-叔丁基3-乙基4-乙基-5,6-二氢吡啶-1,3(2H)-二甲酸酯

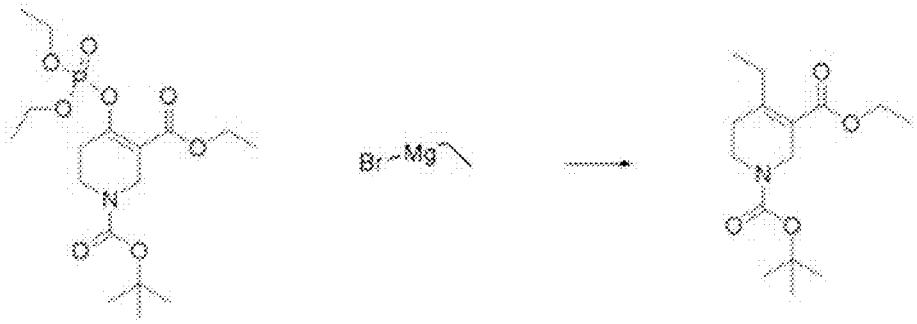


步骤A:1-叔丁基3-乙基4-(二乙氧基磷酰氧基)-5,6-二氢吡啶-1,3(2H)-二甲酸酯



向1-叔丁基3-乙基4-氧代哌啶-1,3-二甲酸酯(11.50g,42.4mmol,ASDI)的MTBE(500mL)溶液中在约-78℃加入NaHMDS(在THF中为1M,53.0mL,53.0mmol)。在约1h后，将氯磷酸二乙酯(7.62mL,53.0mmol)加入到该反应混合物中。在约30min后，使该反应混合物加热至环境温度并搅拌约16h。该反应混合物在饱和NH_4Cl水溶液(100mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将层分离。将水层进一步用EtOAc(2x 50mL)萃取。将该合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥，过滤，并在减压下浓缩。将粗制材料用硅胶层析提纯，用0-100％EtOAc/庚烷的梯度洗脱，得到为黄色油的1-叔丁基3-乙基4-(二乙氧基磷酰氧基)-5,6-二氢吡啶-1,3(2H)-二甲酸酯(8.55g,49％):LC/MS(表1,方法b)R_t＝2.35min;MS m/z:408$(M+H)^+$。

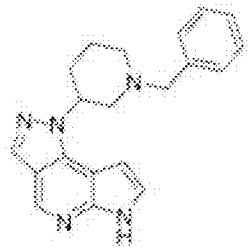
[0333] 步骤B:1-叔丁基3-乙基4-乙基-5,6-二氢吡啶-1,3(2H)-二甲酸酯



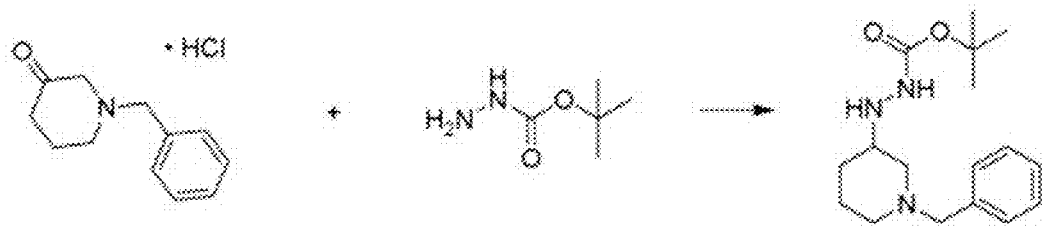
向CuI(4.21g,22.12mmol)在THF(61.4mL)中的浆液中在约0℃滴加乙基溴化镁(在THF中为1.0M,44.2mL,44.2mmol)。在约30min后，将该反应混合物冷却至约-78℃并缓慢加入1-叔丁基3-乙基4-(二乙氧基磷酰氧基)-5,6-二氢吡啶-1,3(2H)-二甲酸酯(7.51g,18.43mmol)的THF(61mL)溶液。将该反应混合物在约-78℃搅拌约1h，然后加热至约0℃。将该反应混合物在约0℃搅拌约1.5h，然后加热至环境温度并搅拌约1h。将该反应混合物冷却

至约-78℃，缓慢加入饱和NH_4Cl水溶液(100mL)。使该反应混合物加热至环境温度，搅拌约16h。将该混合物用Et_2O(100mL)萃取。将水层进一步用Et_2O(2x 50mL)萃取。合并有机层，用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤，在减压下浓缩并利用硅胶层析提纯，用0-30％EtOAc/庚烷的梯度洗脱，得到为澄清油的1-叔丁基3-乙基4-乙基-5,6-二氢吡啶-1,3(2H)-二甲酸酯(0.785g,15％)：^1H NMR($CDCl_3$)δ4.23(d,J＝7.1Hz,2H),4.12(s,2H),3.48(t,J＝5.8Hz,2H),2.52(q,J＝7.5Hz,2H),2.28(t,J＝5.8Hz,2H),1.51(s,9H),1.32(t,J＝7.1Hz,3H),1.09(t,J＝7.5Hz,3H)。

[0334] 制备#10:1-(1-苄基哌啶-3-基)-1,6-二氢吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶

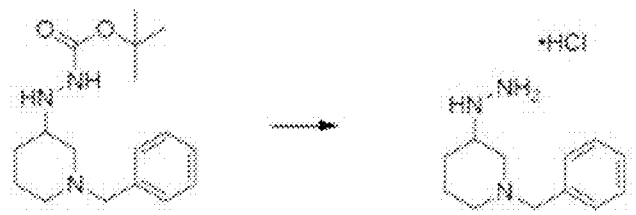


步骤A:2-(1-苄基哌啶-3-基)肼甲酸叔丁基酯



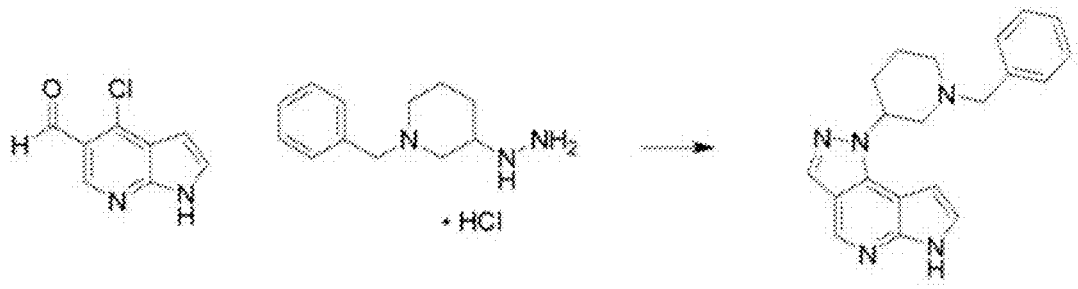
将1-苄基哌啶-3-酮盐酸盐(1.00g,4.10mmol)，肼甲酸叔丁基酯(0.596g,4.51mmol)和AcOH(0.470mL,8.21mmol)在DCE(20mL)中的混合物在环境温度下搅拌约1h，然后加入$NaCNBH_3$(0.258g,4.10mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。通过添加饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)将该反应混合物猝灭。将有机层分离，在减压下浓缩并利用RP-HPLC提纯(表1,方法h)，得到为澄清油的2-(1-苄基哌啶-3-基)肼甲酸叔丁基酯(1.25g,100％)：LC/MS(表1,方法b)R_t＝1.66min;MS m/z:306$(M+H)^+$。

[0335] 步骤B:1-苄基-3-肼基哌啶盐酸盐



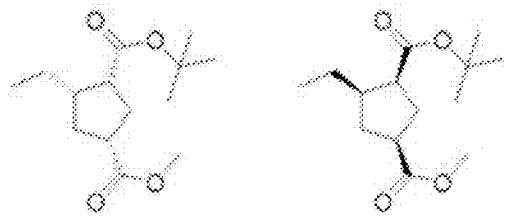
将2-(1-苄基哌啶-3-基)肼甲酸叔丁基酯(1.25g,4.10mmol)的HCl水溶液(6N,6.83mL,41.0mmol)在环境温度下搅拌约8h。将溶剂在减压下除去，得到为白色固体的粗制1-苄基-3-肼基哌啶盐酸盐(1.45g,112％)，其在没有进一步提纯的情况下使用:LC/MS(表1,方法b)R_t＝0.66min;MS m/z:206$(M+H)^+$。

[0336] 步骤C:1-(1-苄基哌啶-3-基)-1,6-二氢吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶

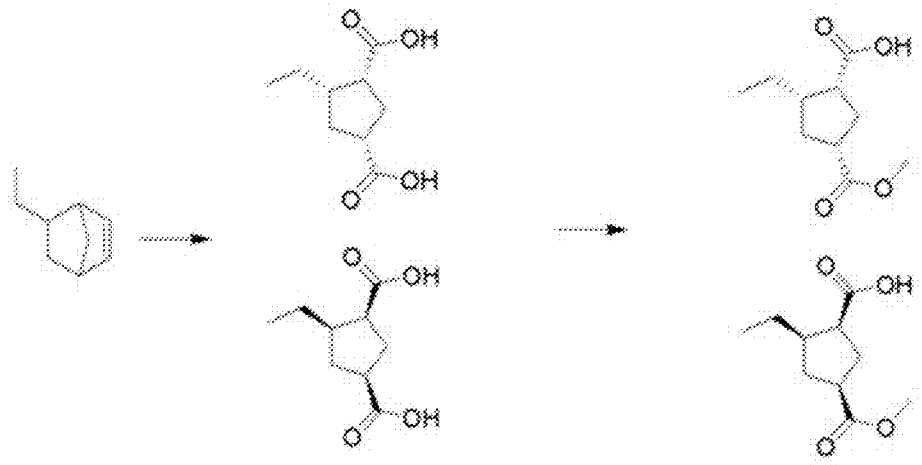


将4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(0.40g,2.21mmol,Adesis)和1-苄基-3-肼基哌啶盐酸盐(1.39g,4.43mmol)悬浮在n-BuOH(11.1mL)中。将该混合物在约90℃加热约3h,然后在约120℃加热约5h。将该反应混合物冷却至环境温度并将溶剂在减压下除去。将残余物利用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为褐色油的1-(1-苄基哌啶-3-基)-1,6-二氢吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶(0.105g,14%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.53min;MS m/z:332$(M+H)^+$。

[0337] 制备#11:顺式-3-叔丁基1-甲基4-乙基环戊烷-1,3-二甲酸酯

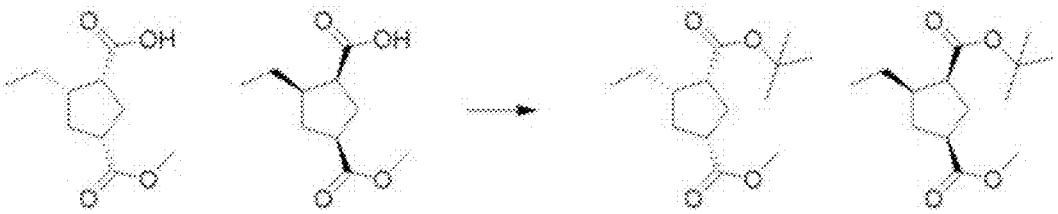


步骤A:顺式-2-乙基-4-(甲氧基羰基)环戊烷甲酸



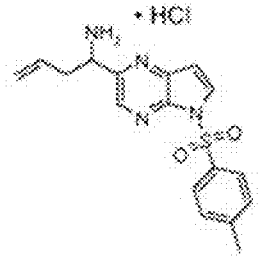
将氯化钌(III)水合物(0.203g,0.900mmol)添加到5-乙基双环[2.2.1]庚-2-烯(5.00g,40.9mmol,ChemSampCo)和高碘酸钠(35.0g,164mmol)在水(117mL)、MeCN(78mL)和EtOAc(78mL)中的混合物中。将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。将该反应混合物过滤,用Et_2O(2x 100mL)萃取。将水层进一步用Et_2O(3x 100mL)萃取。合并有机层,用盐水(100mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物溶解在Ac_2O(20mL,24mmol)中,并在回流下加热约4h。将该反应混合物冷却至环境温度,并将溶剂在减压下除去。加入MeOH(40mL),并将该反应混合物在回流下加热约6h。将溶剂在减压下除去,以生成为褐色油的顺式-2-乙基-4-(甲氧基羰基)环戊烷甲酸(4.84g,59%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.91min;MS m/z:201$(M+H)^+$。

[0338] 步骤B:顺式-3-叔丁基1-甲基4-乙基环戊烷-1,3-二甲酸酯

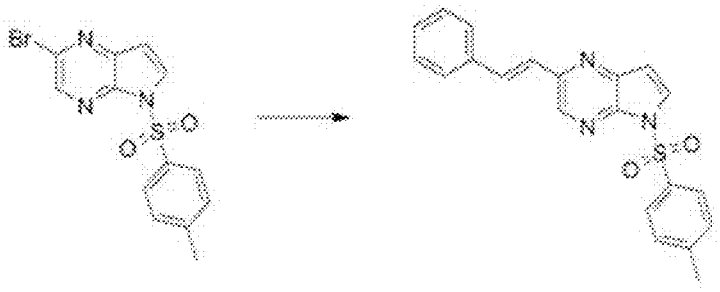


将顺式-2-乙基-4-(甲氧基羰基)环戊烷甲酸(4.50g,22.47mmol)在$SOCl_2$(8.20mL,112mmol)中的混合物在环境温度下搅拌约16h。将溶剂在减压下除去。将所得残余物溶解在t-BuOH(22.5mL)中。将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。将溶剂在减压下除去。将该残余物溶解在水(50mL)和DCM(100mL)中。将有机层分离,用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下浓缩,以生成为黑褐色油的顺式-3-叔丁基1-甲基4-乙基环戊烷-1,3-二甲酸酯(3.94g,68%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.86min;MS m/z:257$(M+H)^+$。

[0339] 制备#12:1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)丁-3-烯-1-胺盐酸盐

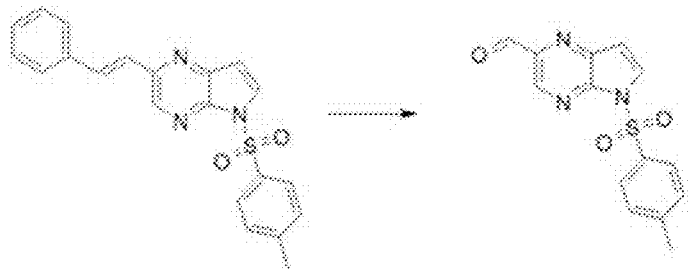


步骤A:(E)-2-苯乙烯基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



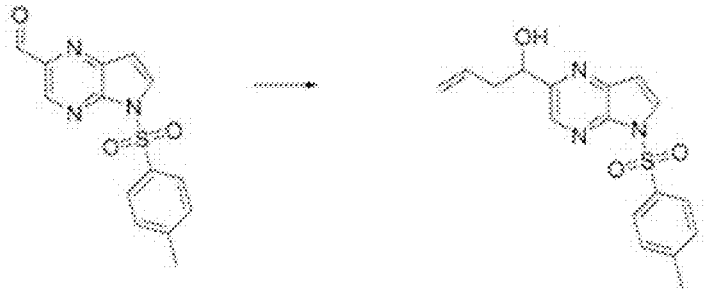
向2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(3.1g,8.8mmol,实施例#1,步骤B),$PdCl_2$(dppf)·DCM(0.719g,0.880mmol)和(E)-苯乙烯基硼酸(2.60g,17.6mmol)在THF(3mL)和水(2mL)中的溶液中加入Na_2CO_3(2.33g,22.0mmol)。将该反应混合物用氩脱气约5min。将该反应混合物在约50℃加热。在约24h后,将另外的$PdCl_2$(dppf)·DCM(0.719g,0.880mmol),(E)-苯乙烯基硼酸(2.60g,17.6mmol)和Na_2CO_3(2.33g,22.0mmol)加入到该反应混合物中。在约50℃加热约48h后,将该反应混合物冷却至环境温度并用DCM(200mL)和水(200mL)稀释。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。提纯通过在硅胶上进行层析,用20-60%EtOAc/含有5%DCM的庚烷的梯度洗脱,得到为黄色固体的(E)-2-苯乙烯基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(1.2g,36%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.99min;MS m/z:376$(M+H)^+$。

[0340] 步骤B:5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛



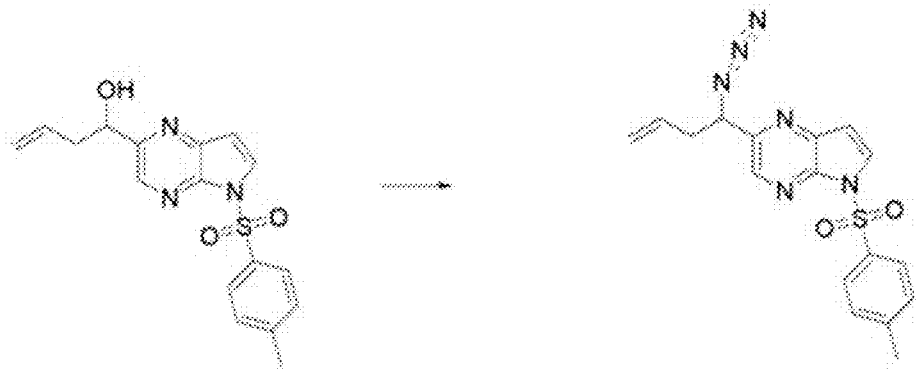
向(E)-2-苯乙烯基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(1.2g,3.2mmol)的1,4-二噁烷(20mL)和水(2.0mL)溶液中加入高碘酸钠(2.73g,12.8mmol),然后加入四氧化锇(在t-BuOH中为2.5wt%,4.01mL,0.320mmol)。将该反应混合物在环境温度搅拌约1天,然后加入另外的高碘酸钠(2.73g,12.78mmol)和四氧化锇(在t-BuOH中为2.5wt%,4.01mL,0.320mmol)。在搅拌约2天后,加入10%$Na_2S_2O_3$水溶液(100mL)和EtOAc(100mL)。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下浓缩,形成固体,其用庚烷粉碎,以除去苯甲醛。将所得的固体在真空中干燥,得到为褐色固体的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(0.77g,80%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.01min;MS m/z:334$(M+H)^+$。

[0341] 步骤C:1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)丁-3-烯-1-醇



向5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(5.1g,17mmol)的THF(100mL)和水(33.3mL)溶液中加入3-溴丙-1-烯(2.86mL,33.9mmol),然后加入铟(3.89g,33.9mmol)。将该反应混合物在环境温度搅拌约15h,然后加入HCl水溶液(1N,150mL)和EtOAc(150mL)。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,在真空中浓缩,并利用硅胶层析提纯,用20-60%EtOAc/庚烷洗脱,得到为浓的油的1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)丁-3-烯-1-醇(4g,69%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.30min;MS m/z:344$(M+H)^+$。

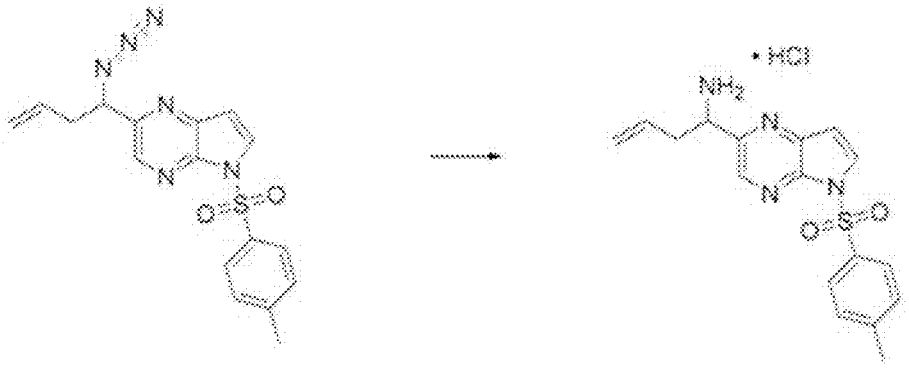
[0342] 步骤D:2-(1-叠氮基丁-3-烯基)-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



向1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)丁-3-烯-1-醇(0.14g,0.41mmol)的DCM(10mL)溶液中加入亚硫酰氯(0.045mL,0.61mmol)。将该反应混合物在环境温度搅拌

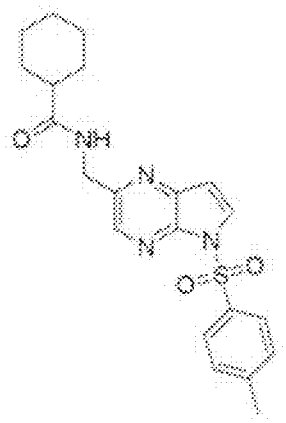
约8h，然后加入EtOAc和饱和碳酸氢钠水溶液(各10mL)。将有机层分离，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并在真空中浓缩。将该粗制氯化物溶解在DMF(10mL)中并将叠氮化钠(0.159g，2.45mmol)加入到该反应混合物中。将该反应混合物在环境温度搅拌约15h，然后将EtOAc和饱和碳酸氢钠水溶液(各10mL)加入到该反应混合物中。将有机层分离，在真空中浓缩，并利用硅胶层析提纯，用10-60％EtOAc/庚烷洗脱，得到为油的2-(1-叠氮基丁-3-烯基)-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(0.153g,87％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝2.84min；MSm/z：369$(M+H)^+$。

[0343] 步骤E：1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)丁-3-烯-1-胺盐酸盐



向2-(1-叠氮基丁-3-烯基)-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(3.90g,10.6mmol)的THF(60mL)和水(30mL)溶液中加入三苯基膦(3.33g,12.7mmol)。将该反应混合物加热至约50℃并保持约15h。将该反应混合物冷却至环境温度并在真空中浓缩。将该残余物溶解在EtOAc(30mL)中，并加入HCl(气体)，直至pH保持为约1，然后加入Et_2O，导致沉淀物形成。在搅拌约15h后，通过过滤收集沉淀物，得到为黄褐色固体的1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)丁-3-烯-1-胺盐酸盐(2.5g,62％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝1.80min；MS m/z：343$(M+H)^+$。

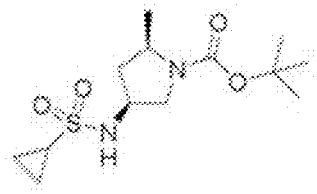
[0344] 制备#13：N-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基)环己烷甲酰胺



向(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(0.50g,1.476mmol，实施例#5，步骤c)在DCM(10mL)中的浆液中加入环己甲酰氯(0.221mL,1.623mmol)，然后加入DIEA(0.644mL,3.69mmol)。将该反应混合物在环境温度搅拌约4h，然后将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)和DCM(20mL)加入到该反应混合物中。将有机层分离，在真空中浓缩，并利用硅胶(40g)层析提纯，用20-80％EtOAc/DCM洗脱，得到为无色固体的N-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基)环己烷甲酰胺(0.49g,80％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝

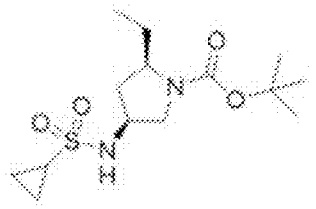
2.40min;MS m/z:413(M+H)$^+$。

[0345] 制备#14*:(2R,4S)-叔丁基4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸酯



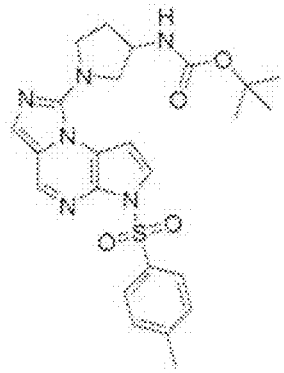
向20wt%Pd(OH)$_2$/C(0.605g,0.862mmol)在乙醇(75mL)中的浆液中加入(2R,4S)-叔丁基4-叠氮基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸酯(3.9g,17mmol,如Rosen,T.;Chu,D.T.W.;Lico,I.M.;Fernandes,P.B.;Marsh,K.;Shen,L.;Cepa,V.G.;Pernet,A.G.J.Med.Chem.1988,31,1598-1611中所述来合成)的乙醇(25mL)溶液。将该反应混合物用氢喷射,并通过气球保持为氢气氛。将该反应混合物在环境温度搅拌约2h,然后过滤并在真空中浓缩。将该残余物溶解在DCM(100mL)中,冷却至约0℃,加入TEA(6.01mL,43.1mmol),然后加入环丙磺酰氯(2.67g,19.0mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约15h,将饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)加入到该反应混合物中,并将有机层分离,在真空中浓缩,通过硅胶(80g)层析提纯,用20-80%EtOAc/庚烷洗脱,得到为油的(2R,4S)-叔丁基4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸酯(2.55g,48%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.98min(ELSD);MS m/z:305(M+H)$^+$。

[0346] 制备#15*:(2R,4S)-叔丁基4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基吡咯烷-1-甲酸酯



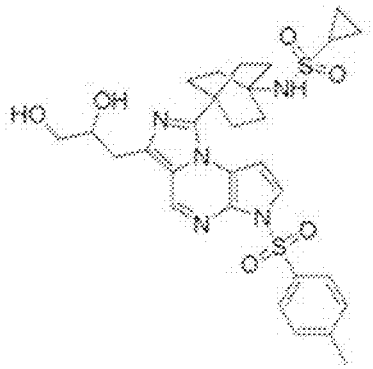
向20wt%Pd(OH)$_2$/C(0.044g,0.062mmol)在乙醇(30mL)中的浆液中加入(2R,4S)-叔丁基4-叠氮基-2-乙基吡咯烷-1-甲酸酯(1.5g,6.2mmol,如Rosen,T.;Chu,D.T.W.;Lico,I.M.;Fernandes,P.B.;Marsh,K.;Shen,L.;Cepa,V.G.;Pernet,A.G.J.Med.Chem.1988,31,1598-1611中所述合成)的乙醇(10mL)溶液。将该反应混合物用氢喷射,并通过气球保持为氢气氛。将该反应混合物在环境温度搅拌约4h,然后过滤并在真空中浓缩。将该残余物溶解在吡啶(30mL)中,并加入环丙磺酰氯(1.05g,7.49mmol)。将该反应混合物在环境温度搅拌约15h,然后在EtOAc(50mL)和饱和$CuSO_4$水溶液(50mL)之间分配。将有机层分离,用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,在真空中浓缩,和通过硅胶(80g)层析进行纯化,用20-80%EtOAc/庚烷洗脱,得到为油的(2R,4S)-叔丁基4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基吡咯烷-1-甲酸酯(0.95g,48%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.12min(ELSD);MS m/z:319(M+H)$^+$。

[0347] 制备#16:1-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁基酯



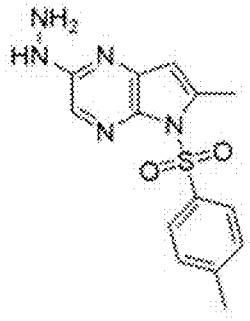
向1-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲硫基)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁基酯(0.54g,1.0mmol,制备#J.1)的THF(15mL)溶液中加入DIEA(0.444mL,2.54mmol),然后加入三氟乙酸汞(II)(0.478g,1.12mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约2h,然后加入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)和EtOAc(30mL)。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。将粗制物质通过硅胶(40g)层析提纯,用10-40%EtOAc/DCM洗脱,得到为黄色玻璃的1-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁基酯(0.411g,81%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.50min;MS m/z:497$(M+H)^+$。

[0348] 制备#17:N-(4-(3-(2,3-二羟基丙基)-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺



向N-(4-(3-烯丙基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)双环-[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺(0.27g,0.47mmol,使用E(用4-(叔丁氧基羰基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸[Prime Organics]),K(用环丙基磺酰氯),H(由制备#12,HATU和DIEA),Q(用劳森试剂和三氟乙酸汞(II))制备)的1,4-二噁烷(10mL)和水(1mL)溶液中加入N-甲基吗啉-N-氧化物(0.22g,1.8mmol),然后加入四氧化锇(在水中为4wt%,0.36mL,0.047mmol)。将该反应混合物搅拌约15h,然后将DCM(20mL)和水(10mL)加入到该反应混合物中。将有机层分离,在真空中浓缩,通过硅胶层析提纯,用10-50%MeCN/DCM洗脱,得到N-(4-(3-(2,3-二羟基丙基)-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺(0.009g,3%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.90min;MS m/z:612$(M-H)^-$。

[0349] 制备#18:2-肼基-6-甲基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪

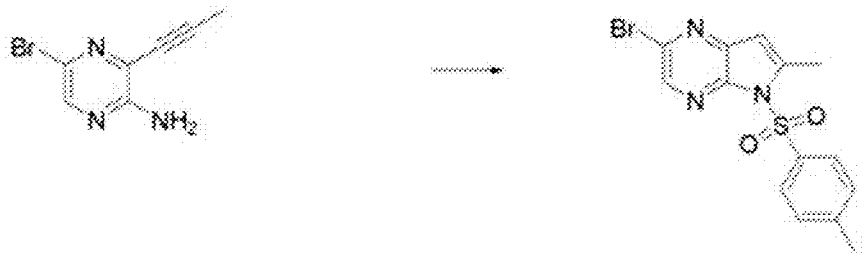


步骤A:5-溴-3-(丙-1-炔基)吡嗪-2-胺



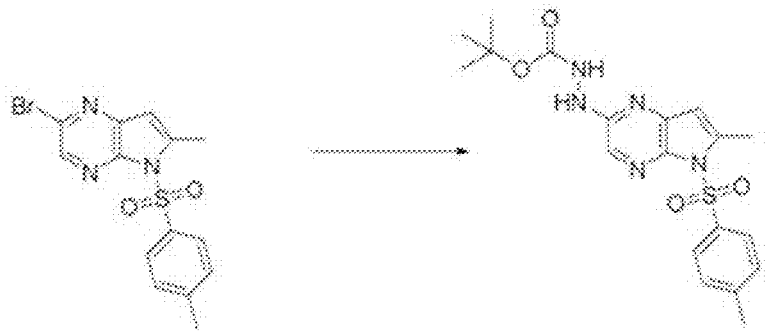
向3,5-二溴吡嗪-2-胺(10.0g,39.5mmol)的THF(200mL)溶液中加入碘化铜(I)(0.377g,1.98mmol),双(三苯基膦)二氯化钯(II)(1.39g,1.98mmol)和TEA(16.5mL,119mmol)。将该反应混合物冷却至约0℃并用氩脱气。将该反应混合物搅拌约5min,然后将该反应混合物用丙炔喷射,通过气球保持丙炔气氛。将该反应混合物在约0℃搅拌约30min,然后加热至环境温度。将该反应混合物搅拌约2h,然后将EtOAc(100mL)和水(100mL)加入到该反应混合物中。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。将该粗制混合物通过硅胶(120g)层析提纯,用10-60%EtOAc/DCM(干式加载)洗脱,得到为黄色固体的5-溴-3-(丙-1-炔基)吡嗪-2-胺(7.05g,84%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.79min;MSm/z:212,214(1:1)$(M+H)^+$。

[0350] 步骤B:2-溴-6-甲基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



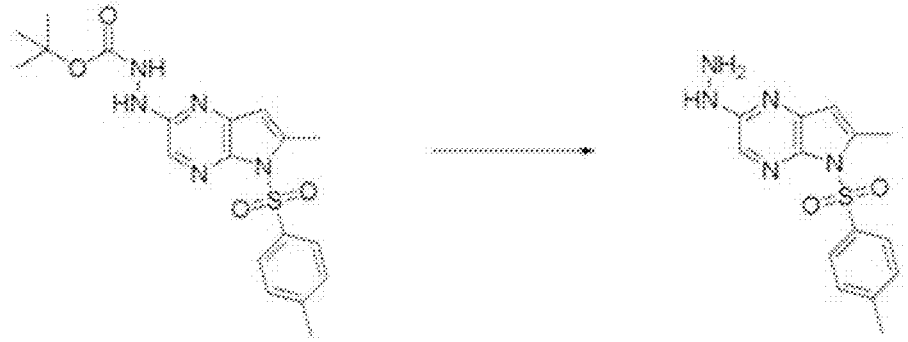
向NaH(60%在矿物油中的分散体,2.00g,49.9mmol)在NMP(100mL)中的浆液中缓慢加入5-溴-3-(丙-1-炔基)吡嗪-2-胺(7.05g,33.2mmol)的NMP(20mL)溶液。将该反应混合物在环境温度下搅拌约20min,然后加入对甲苯磺酰氯(6.97g,36.6mmol)的NMP(20mL)溶液。将该反应混合物在环境温度下搅拌约20h,然后将HCl水溶液(1N,100mL)加入到该反应混合物中。通过过滤收集所得固体。将该褐色的固体用DCM/EtOAc(1:1,30mL)粉碎,通过过滤进行收集,得到为褐色固体的2-溴-6-甲基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(9.0g,74%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.68min;MS m/z:366,368(1:1)$(M+H)^+$。

[0351] 步骤C:2-(6-甲基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯



将三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.250g,0.273mmol)和2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(0.232g,0.546mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中合并。将该烧瓶用溶剂的一些鼓泡进行排空,然后小心地用氮重新充满(3次)。然后将氮直接鼓入该反应混合物中。然后将该混合物在约80℃加热约10min,然后从热源上移去。加入2-溴-6-甲基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(1.0g,2.73mmol),胼甲酸叔丁基酯(0.541g,4.10mmol)和NaOt-Bu(0.501mL,4.10mmol),将该反应在约80℃加热约1h。将该反应冷却至环境温度,将该溶剂在减压下除去。然后将该黑色残余物吸收至EtOAc(50mL)中并过滤。用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)、EDTA(1.0M水溶液,50mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)洗涤该滤液。将该溶液用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该物质通过硅胶(80g)层析提纯,用25-100%EtOAc/庚烷洗脱,得到为褐色油的2-(6-甲基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胼甲酸叔丁基酯(0.160g,14%):LCMS(表1,方法a)R_t=2.51min;MS m/z:418$(M+H)^+$。

[0352] 步骤D:2-胼基-6-甲基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪

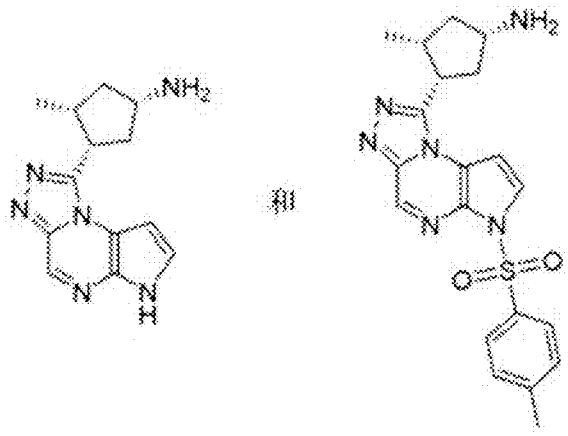


在密封瓶中,将2-(6-甲基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胼甲酸叔丁基酯(0.16g,0.38mmol)在1,4-二噁烷(1.9mL)中搅拌,得到褐色溶液。加入HCl(在1,4-二噁烷中为4M,0.958mL,3.83mmol),将该反应在环境温度搅拌约20h。将溶剂在减压下除去。该残余物在饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和EtOAc(10mL)之间分配。将层分离并将水层用EtOAc(2x 10mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到2-胼基-6-甲基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(0.089g,73%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.92min;MS m/z:318$(M+H)^+$。

[0353] 制备#19:

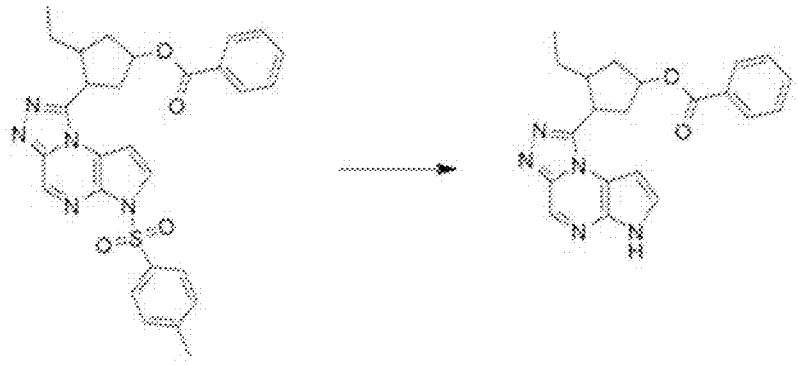
制备#19.1:(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺

制备#19.2:(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺



向N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酰胺(1.52g,3.36mmol,使用Y(由实施例#7,步骤H和Pd/C),G,AA[表2,方法3,R_t=6.1min,or=ND],Z(用NaOH),A(用实施例#1步骤D,HATU,和TEA),和B(用TEA)制造)和1,4-二噁烷(25mL)的混合物中加入HCl水溶液(6N,25mL,150mmol)。将该反应在约100℃加热约14h,然后冷却至环境温度并在减压下浓缩。向该所得的褐色残余物中加入MeOH(30mL),并将该溶液在减压下浓缩。向所得的残余物中加入MeOH(5mL),然后缓慢加入Et_2O(20mL)。开始形成浑浊的溶液,然后形成黑色油/胶,将该混合物在减压下浓缩。向所得的褐色残余物中由分开的反应加入MeOH(30mL),(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(1.35g,2.50mmol,UV纯度75%),和硅胶(7g)。将混合物在减压下浓缩,利用硅胶层析提纯,用0-100%(DCM/[2M NH_3/MeOH](9:1))/DCM的梯度洗脱,将柱子进一步用MeOH冲洗,然后用MeOH/NH_4OH水溶液(9:1)冲洗,得到为黑褐色固体的(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺[制备#19.1](0.092g,5%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.35min;MS m/z:257$(M+H)^+$和2.9g褐色残余物,其在DCM和饱和碳酸氢钠水溶液(各50mL)之间分配。将层分离并将水层用另外的DCM(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到为灰褐色泡沫的(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺[制备#19.2](1.94g,78%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.80min;MS m/z:411$(M+H)^+$。

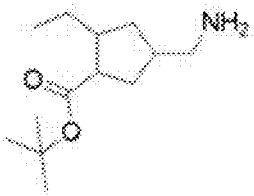
[0354] 制备#20:3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基苯甲酸酯



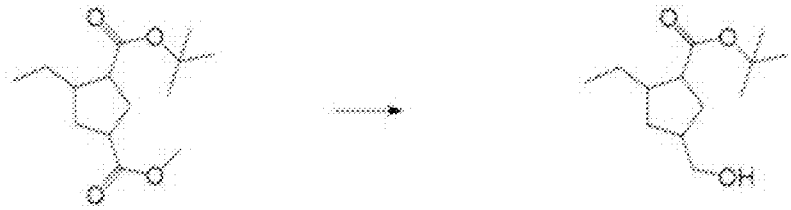
向3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基苯甲酸酯(5.00g,7.84mmol,由实施例#4步骤J使用II(用苯甲酸),和B来制造)在MeOH

(16mL)中的混合物中加入氰化钾(0.74mL,17.2mmol)的MeOH(16mL)溶液。将该反应在环境温度下搅拌约16h。将该反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。该残余物在水(20mL)和DCM(20mL)之间分配。将层分离并将水层用DCM(3x 10mL)萃取。然后将该萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到粗制油。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为带红色固体的3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基苯甲酸酯(2.30g,78%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=2.08min;MS m/z:376$(M+H)^+$。

[0355] 制备#21:4-(氨基甲基)-2-乙基环戊烷甲酸叔丁基酯

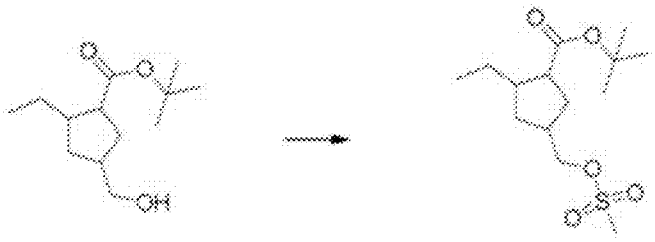


步骤A:2-乙基-4-(羟基甲基)环戊烷甲酸叔丁基酯



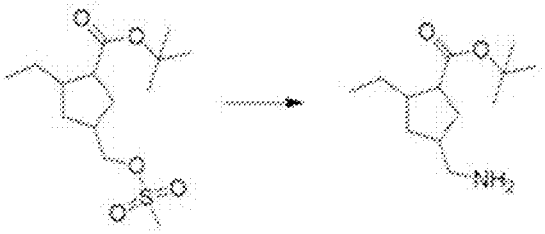
将1-甲基4-乙基环戊烷-1,3-二甲酸-3-叔丁基酯(3.88g,15.1mmol,制备#11,步骤B)的Et_2O(150mL)溶液冷却至约-40℃。滴加LAH(在THF中为2N,8.32mL,16.6mmol)。将该反应混合物在约-40℃搅拌约1小时。该反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)和EtOAc(3x 50mL)之间分配。将合并的有机萃取物在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-100%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为褐色油的2-乙基-4-(羟基甲基)环戊烷甲酸叔丁基酯(1.00g,29%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.37min;MS m/z:229$(M+H)^+$。

[0356] 步骤B:2-乙基-4-((甲基磺酰基氧基)甲基)环戊烷甲酸叔丁基酯



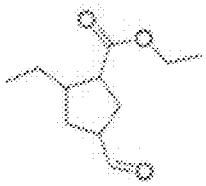
在约0℃向2-乙基-4-(羟基甲基)环戊烷甲酸叔丁基酯(0.220g,0.964mmol)的DCM(5mL)溶液中加入TEA(0.16mL,1.15mmol)和甲烷磺酰氯(0.083mL,1.06mmol)。将该反应混合物加热至约25℃,并在约25℃搅拌约16h。该反应混合物在水(20mL)和DCM(20mL)之间分配。将水溶液用DCM(2x 20mL)洗涤。将合并的有机萃取物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到2-乙基-4-((甲基磺酰基氧基)甲基)环戊烷甲酸叔丁基酯(0.295g,100%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.55min;MS m/z:307$(M+H)^+$。

[0357] 步骤C:4-(氨基甲基)-2-乙基环戊烷甲酸叔丁基酯

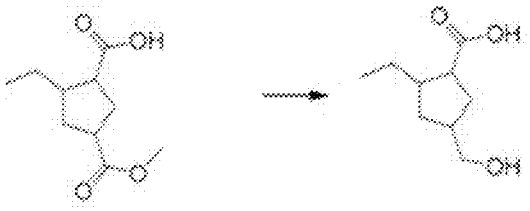


向2-乙基-4-((甲基磺酰基氧基)甲基)环戊烷甲酸叔丁基酯(0.295g,0.964mmol)的DMF(5mL)溶液中加入叠氮化钠(0.313g,4.82mmol)。将该反应在约50℃加热约16h,然后冷却至约15-20℃。将水(40mL)加入到该反应混合物中。将该水溶液用DCM(3x 30mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到黑褐色油。将褐色油溶解在THF(6.5mL)和水(3.5mL)中。加入三苯基膦(0.316g,1.205mmol)。将该反应混合物在约25℃搅拌约15h。将有机溶剂在减压下除去,且该残余物在饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)和DCM(20mL)之间分配。将有机相在减压下浓缩。将所得残余物用硅胶层析提纯,用0-20%(20%(7N铵/MeOH)/MeOH))/DCM的梯度洗脱,得到为褐色油的4-(氨基甲基)-2-乙基环戊烷甲酸叔丁基酯(0.102g,46%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.72min;MS m/z:228$(M+H)^+$。

[0358] 制备#22:2-乙基-4-甲酰基环戊烷甲酸乙基酯

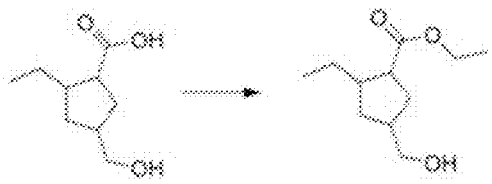


步骤A:2-乙基-4-(羟基甲基)环戊烷甲酸



在约-20℃向2-乙基-4-(甲氧基羰基)环戊烷甲酸(8.34g,41.7mmol,制备#11,步骤a)的THF(208mL)溶液中加入$LiBH_4$(0.907g,41.7mmol)。将该反应混合物在约-20℃搅拌约1h。将该反应混合物加热至约25℃,然后在约25℃搅拌约16h。加入另外的$LiBH_4$(0.907g,41.7mmol)。将该反应混合物在约25℃搅拌约4h。缓慢加入水(10mL),以猝灭反应。通过真空过滤以除去该固体。将滤液在减压下浓缩。所得残余物在水(50mL)和DCM(3x 50mL)之间分配。将合并的有机萃取物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到2-乙基-4-(羟基甲基)环戊烷甲酸(7.29g,100%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.44min;MS m/z:173$(M+H)^+$。

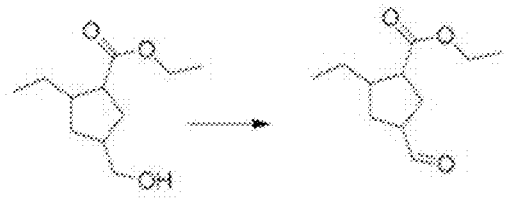
[0359] 步骤B:2-乙基-4-(羟基甲基)环戊烷甲酸乙酯



在约25℃将HCl气体通过2-乙基-4-(羟基甲基)环戊烷甲酸(7.29g,42.3mmol)的乙醇(60mL)溶液中鼓泡约10min。将该反应混合物在约25℃搅拌约72h。将溶剂在减压下除去。该

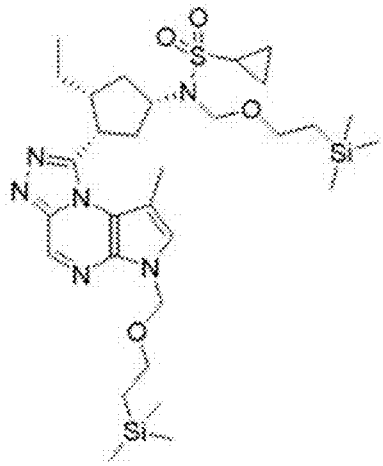
粗制残余物在水(30mL)和DCM(3x 30mL)之间分配。将合并的有机萃取物在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-100%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为黄色油的2-乙基-4-(羟基甲基)环戊烷甲酸乙酯(4.89g,58%):^{1}H NMR($CDCl_3$)δ4.23-4.02(m,2H),3.74-3.47(m,2H),2.96-2.83(m,1H),2.31-2.17(m,1H),2.15-1.98(m,2H),1.97-1.84(m,1H),1.79-1.66(m,1H),1.65-1.50(m,1H),1.49-1.37(m,1H),1.30-1.21(m,5H),1.04-0.82(m,3H)。

[0360] 步骤C:2-乙基-4-甲酰基环戊烷甲酸乙酯



向2-乙基-4-(羟基甲基)环戊烷甲酸乙酯(4.84g,24.2mmol)的DCM(100mL)溶液中加入氯铬酸吡啶鎓(10.42g,48.3mmol)。将该反应混合物在约25℃搅拌约3h。加入硅胶(1g)。将该混合物在约25℃搅拌约30min。通过真空过滤将该固体除去,同时用DCM(100mL)清洗。将该滤液在减压下浓缩。所得残余物用硅胶层析提纯,用0-40%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为澄清油的2-乙基-4-甲酰基环戊烷甲酸乙基酯(3.03g,63%):^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.66-9.47(m,1H),4.12-3.94(m,2H),2.94-2.73(m,2H),2.19-1.90(m,4H),1.55-1.65(m,1H),1.37-1.23(m,1H),1.23-1.06(m,4H),0.96-0.82(m,3H)。

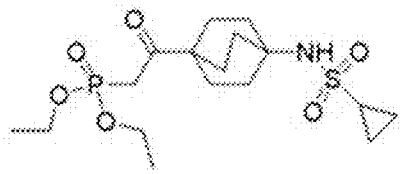
[0361] 制备#23.:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(8-甲基-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)环丙磺酰胺



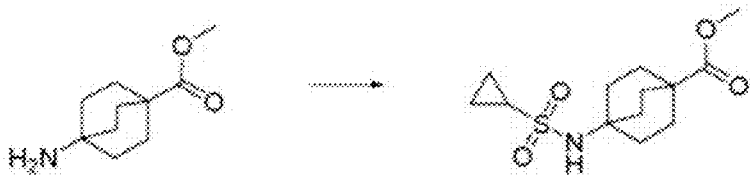
将碳酸铯(0.274g,0.841mmol),三环己基膦(在甲苯中为20wt%溶液,0.094g,0.067mmol),$Pd_2(dba)_3$(0.039g,0.042mmol)和硼酸三甲基酯(0.069g,0.547mmol)加入到N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(8-碘-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)环丙磺酰胺(0.32g,0.421mmol,使用KK由制备#GGG.1制备)的1,4-二噁烷(8mL)溶液中。将该混合物脱气,并在约85℃加热约2h。将溶剂除去,该残余物在EtOAc和水(各20mL)之间分配。将有机相用盐水(15mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得混合物通过硅胶快速层析提纯(40-100%的EtOAc/庚烷),得到为黄色非晶质固体的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-

(8-甲基-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)环丙磺酰胺(0.21g,77%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=3.39min;MS m/z:650$(M+H)^+$。

[0362] 制备#24:2-(4-(环丙烷磺酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基)-2-氧代乙基膦酸二乙基酯

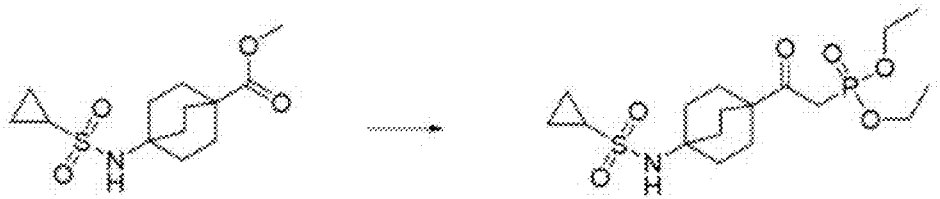


.步骤A:4-(环丙烷磺酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



在室温下向4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(500mg,2.73mmol)(Yeh,V.S.C.;Kurukulasuriya,R.;Madar,D.;Patel,J.R.;Fung,S.;Monzon,K.;Chiou,W.;Wang,J.;Jacobson,P.;Sham,H.L.;Link,J.T.Bioorg.和Med.Chem.Let,2006,vol.16,#20p.5408-5413)的DCM(10mL)溶液中加入TEA(0.76mL,5.46mmol)和DMAP(50mg,0.41mmol)。通过注射器滴加环丙磺酰氯(764mg,5.46mmol,Matrix)。在室温下将该反应混合物搅拌约15h。将该混合物用水(10mL)洗涤,和将水层用DCM(2x 10mL)萃取,将有机层合并并用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗制物质通过硅胶层析提纯,用20-35%EtOAc/己烷的梯度洗脱,得到4-(环丙烷磺酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(410mg,52%产率)。LC/MS(表1,方法p)R_t=1.68min;MS m/z:288$(M+H)^+$。

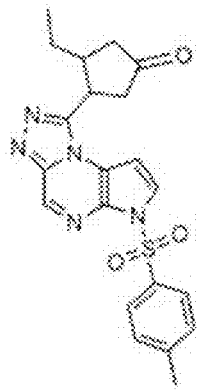
[0363] 步骤B:(4-(环丙烷磺酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基膦酸二乙酯



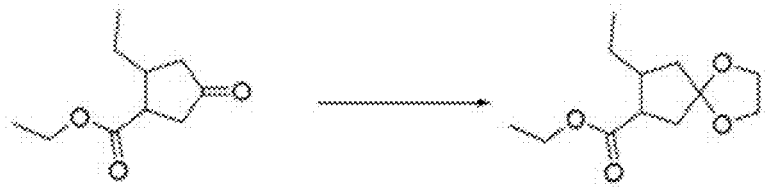
将甲基膦酸二乙基酯(1.27g,8.36mmol)的溶液溶解在THF(20mL)中,在干冰-丙酮浴中、在氮下冷却至约-78℃。然后用约5min滴加n-BuLi(9.77mmol,3.9mL,在己烷中为2.5M)。将该反应混合物搅拌约3h,将温度保持在约-70℃之下。然后加入4-(环丙烷磺酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(800mg,2.79mmol)的THF(10mL)溶液,将温度保持在约-78℃。将该溶液搅拌约15h,使温度缓慢升温至室温。向该反应混合物中加入饱和NH_4Cl水溶液(30mL),并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩,得到(4-(环丙烷磺酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基)甲基膦酸二乙基酯(1.30g,100%产率)。将该粗产物在不进一步提纯的情况下用于下一步骤。LC/MS(表1,方法p)R_t=1.62min;MS m/z:408$(M+H)^+$。

[0364] 制备#25:3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

嗪-1-基)环戊酮

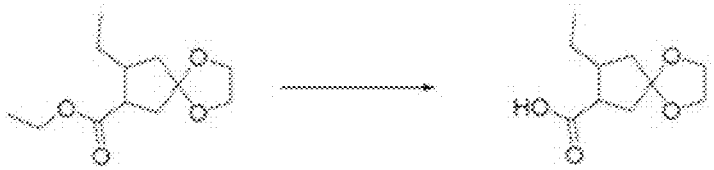


步骤A:2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯



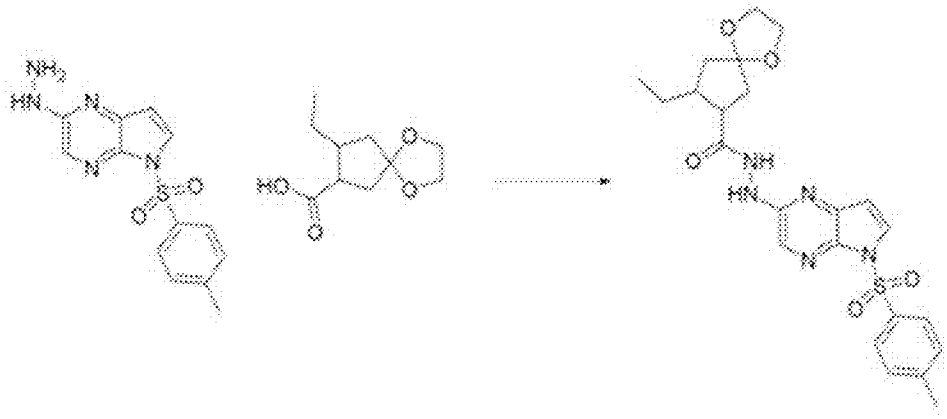
在圆底烧瓶中装入2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯(1.5g,8.1mmol,实施例#22,步骤B)/DCM(22mL)。向该烧瓶中加入乙二醇(0.91mL,16mmol),原甲酸三乙酯(2.0mL,12mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.31g,1.6mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌约24h。将该溶液在减压下浓缩,得到褐色油,将其溶解在EtOAc中,并利用硅胶层析(Silicycle 25g柱)提纯,用0-50%EtOAc/庚烷的梯度洗脱。将含有级分的产物合并,并在减压下浓缩至干燥,得到为淡黄色油的2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯(1.6g,83%):LC/MS(表1,方法c)MS m/z 229(M+H)$^+$;^{1}H NMR(CDCl)δ4.14(q,2H),3.90(m,4H),2.99(q,1H),2.32-2.27(m,1H),2.26-2.11(m,1H),2.05-1.99(m,1H),1.96-1.91(m,1H),1.83-1.78(m,1H),1.46-1.39(m,1H),1.31-1.24(m,1H),1.26(t,3H),0.90(t,3H)。

[0365] 步骤B:8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸



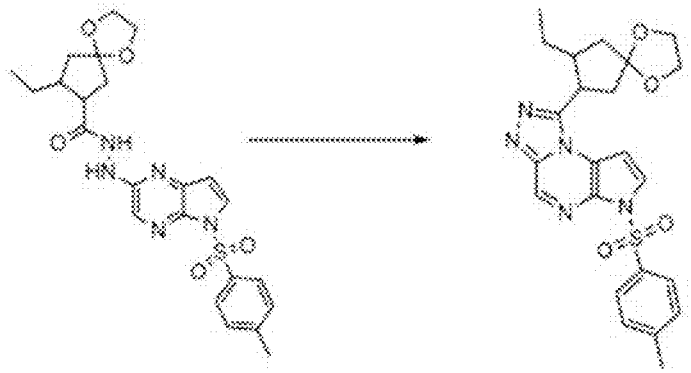
向圆底烧瓶中装入8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸乙酯(0.32g,1.4mmol)和1N氢氧化钠水溶液(14.0mL,14.0mmol)。将该溶液在室温下搅拌过夜。向该溶液中加入DCM(30mL),然后加入20%柠檬酸水溶液(约20mL),以使pH为约2。将层分离并将水溶液用DCM(2x30mL)和DCM/EtOAc(1:1,30mL)萃取。将合并的萃取物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到为澄清无色油的8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸(0.27g,96%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.20min;MS m/z:201(M+H)$^+$。

[0366] 步骤C:8-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-碳酰肼



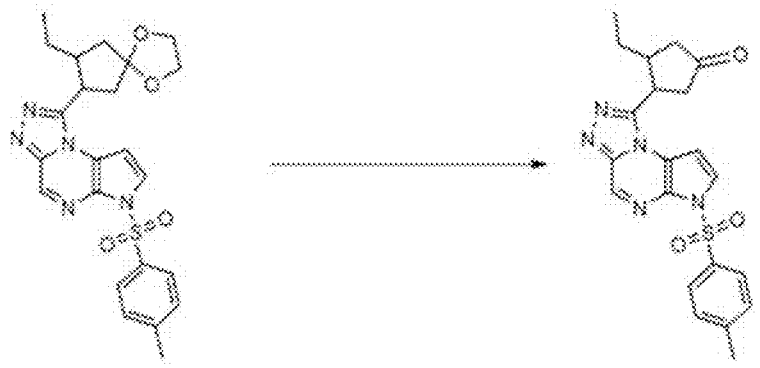
向50mL圆底烧瓶中装入2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(0.350g,1.16mmol,实施例#1,步骤D),8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸(0.250g,1.25mmol)和DCM(6.0mL)。向该反应混合物中加入HATU(0.483g,1.27mmol)和TEA(0.64mL,4.6mmol),并将所得黄色悬浮液在室温下搅拌约3h。向该反应溶液中加入DCM(25mL)并将该溶液用水和盐水(各20mL)洗涤。将有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到褐色油。将该粗产物通过快速硅胶层析(25g Silicycle柱)提纯,用在25min中0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱。将含有级分(fractions)的产物在减压下浓缩,得到为泡沫的8-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-碳酰肼(0.50g,89%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.49min;MS m/z:486$(M+H)^+$。

[0367] 步骤D:1-(8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



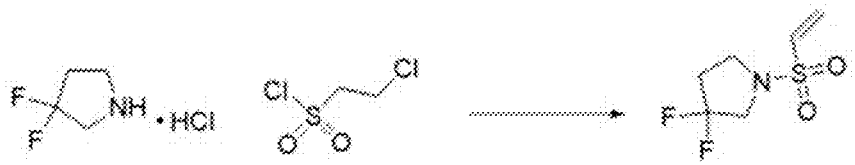
向圆底烧瓶中装入8-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-碳酰肼(4.90g,10.1mmol)和1,4-二噁烷(50mL)。向该烧瓶中加入DIEA(8.81mL,50.5mmol),然后加入亚硫酰氯(0.770mL,10.6mmol)。将该混合物加热至约75℃并保持约90min。加入另外的亚硫酰氯(0.074mL,1.0mmol)并继续加热约1h。将该反应冷却至室温并搅拌过夜。将该溶液用DCM(75mL)稀释并用水(50mL)洗涤。将层分离并将有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到黑褐色油。将粗产物通过快速硅胶层析提纯,用0-60%丙酮/庚烷并保持在60%丙酮/庚烷的梯度洗脱。将含有级分的产物合并,浓缩而得到物质,将该物质加载到第二根柱子上(Silicycle,40g柱),用0-60%丙酮/庚烷的梯度洗脱。将含有级分的产物合并,且在减压下浓缩,得到为黄褐色粉末的1-(8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(3.0g,64%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.44min;MS m/z:468$(M+H)^+$。

[0368] 步骤E:3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮



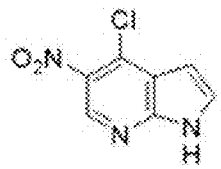
向圆底烧瓶中装入1-((7S,8R)-8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(3.56g,7.61mmol)和THF(20mL)。向该溶液中加入HCl水溶液(6N,3.81mL,22.8mmol)并将该混合物在室温搅拌约2h。将溶剂在减压下除去并加入DCM(75mL)和水(50mL)。将层分离并将有机溶液用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到为褐色泡沫的3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮(2.99g,93%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.40min;MS m/z:424$(M+H)^+$。

[0369] 制备#26:3,3-二氟-1-(乙烯基磺酰基)吡咯烷

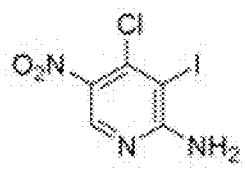


将3,3-二氟吡咯烷盐酸盐(0.3g,2.1mmol,Matrix)和DIEA(0.37mL,2.1mmol)的MeCN(5mL)溶液在约50℃搅拌约30min。将该反应冷却至环境温度并在减压下浓缩。将该固体溶解在MeCN(2mL)中,在约-78℃添加2-氯乙烷磺酰氯(0.22mL,2.1mmol)的Et_2O(3mL)溶液,并搅拌约2h。向该反应混合物中加入DIEA(0.6mL,3.4mmol)并搅拌约1h。将该反应加热至环境温度并将溶剂在减压下除去。该残余物在DCM(5mL)和水(2x 2mL)之间分配。将该合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗制3,3-二氟-1-(乙烯基磺酰基)吡咯烷(0.11g,27%),其在没有进一步提纯的情况下使用:LC/MS(表1,方法b)R_t=2.04min;MS m/z:198$(M+H)^+$。

[0370] 制备#27:4-氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

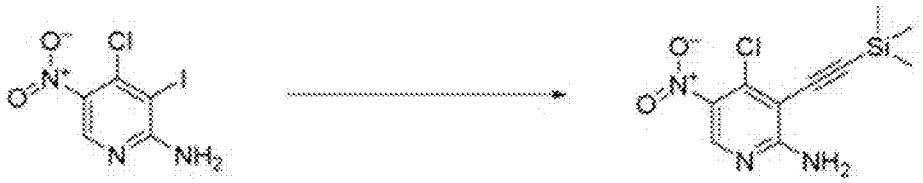


步骤A:4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺



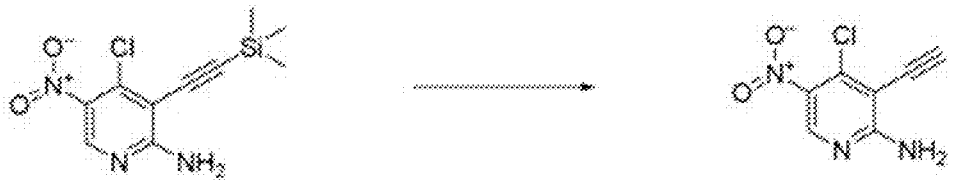
将4-氯-3-碘吡啶-2-胺(0.25g,0.982mmol,Boa Pharma)的浓缩H_2SO_4(1.95mL)溶液冷却至约0℃,然后用10min分批加入硝酸钾(0.21g,2.2mmol)。将该反应在约0℃搅拌约4h。在冰浴中将该反应混合物缓慢吸取到氢氧化铵和碎冰的溶液上(10mL)。通过增加氢氧化铵的添加,使该反应的pH保持在9之上。将所得的沉淀过滤,干燥,得到为淡绿色固体的4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺(0.085g,29%)LC/MS(表1,方法n)R_t=0.64min;MS m/z:298$(M-H)^-$。

[0371] 步骤B:4-氯-5-硝基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺



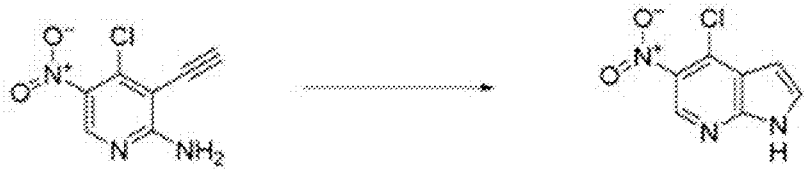
向4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺(5.30g,17.7mmol)的THF(90mL)溶液中加入TEA(15.0mL,108mmol)。将该反应混合物脱气并用氮吹洗3次。将双(三苯基膦)-二氯化钯(II)(0.62g,0.88mmol,Strem),碘化铜(I)(0.17g,0.89mmol)和三甲基甲硅烷基乙炔(5.4mL,39mmol)加到该反应混合物中。将该混合物脱气,并用氮吹洗3次。将该反应在约60℃加热约16h。将该反应混合物冷却至环境温度。将该反应混合物过滤,用THF(200mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。将DCM(100mL)加入到残余物中,将形成的沉淀物过滤并收集,得到4-氯-5-硝基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(0.77g)。将残留的滤液在减压下浓缩,并将粗制物质通过快速层析在硅胶上提纯,用0-100%EtOAc/DCM的梯度洗脱。将该纯化物质与该0.77g沉淀物合并,得到为黄色固体的4-氯-5-硝基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(2.22g,47%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.62min;MS m/z 268$(M-H)^-$。

[0372] 步骤C:4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺



向4-氯-5-硝基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(1.98g,7.34mmol)的DMF(25mL)溶液中加入氟化钾/氧化铝(40wt%,2.67g,18.35mmol)。将该悬浮液在环境温度下搅拌约1h。加入活性炭(0.3g)并将该悬浮液通过Celite®过滤,用DMF(150mL)洗涤。将溶剂在减压下除去并将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为黄色固体的4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺(1.03g,71%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.59min;MS m/z:196$(M-H)^-$。

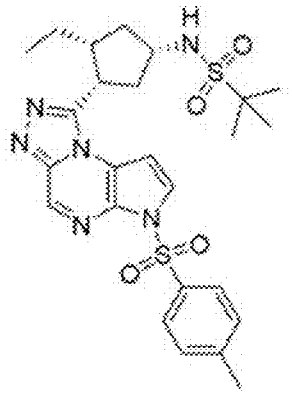
[0373] 步骤D:4-氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



向4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺(0.16g,0.81mmol)的DMF(3mL)溶液中加入氯(1,5-环辛二烯)铑(I)二聚物(0.02g,0.04mmol)和三(4-氟苯基)膦(0.128g,0.405mmol)。将该反应混合物利用起泡的氩脱气15min。将该反应混合物在约80℃加热约45min。将该反应冷

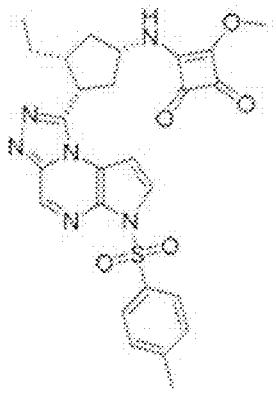
却至环境温度，将溶剂在减压下除去，将该残余物悬浮在醚(10mL)中。通过过滤收集沉淀并干燥，得到为褐色固体的4-氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.132g,83％，含有大约6％mol的DMF和大约3％mol的三(4-氟苯基)膦)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝2.05min；MS m/z 198 $(M+H)^+$。

[0374] 制备#28*:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺



向(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(115mg,0.271mmol，制备#BB.1*)的DCM(1.5mL)溶液中加入DIEA(0.071mL,0.406mmol)，然后加入2-甲基丙烷-2-亚磺酰氯(0.037mL,0.298mmol)。在约4h后，将该反应混合物用EtOAc(10mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)稀释。将有机层分离，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并在真空中浓缩。将该粗制残余物溶解在DCM(1.5mL)中，加入新鲜制备的间氯过苯甲酸溶液(0.271mL,0.271mmol，在DCM中为1M)。在约2h后，将该反应混合物用EtOAc(10mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)稀释。将有机层分离，用无水Na_2SO_4干燥，过滤并在真空中浓缩。将该粗制残余物利用硅胶层析提纯，用EtOAc洗脱，得到为油的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(95mg,64％产率)。LC/MS(表1，方法a)R_t＝2.40min；MS m/z:545 $(M+H)^+$。

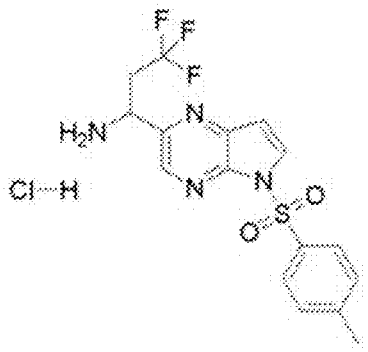
[0375] 制备#29*:3-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-4-甲氧基环丁-3-烯-1,2-二酮



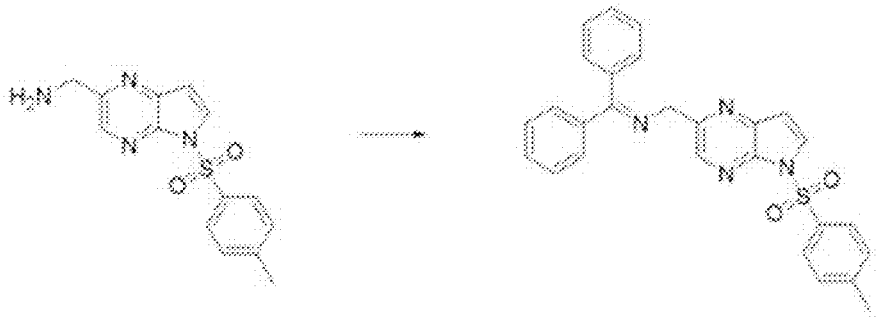
向(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(0.40g,0.942mmol，实施例#8步骤M)的MeOH(3mL)溶液加入3,4-二甲氧基环丁-3-烯-1,2-二酮(0.14g,0.98mmol)和DIEA(0.18mL,1.0mmol)。将该反应在室温搅拌

约16.5h。然后从反应混合物中通过真空过滤收集固体，同时用冷的MeOH(约4℃，10mL)洗涤，并在真空箱中、在约60℃干燥，得到粗制3-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-4-甲氧基环丁-3-烯-1,2-二酮(0.36g,73%,90%纯度):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.13min;MS m/z:535$(M+H)^+$。

[0376] 制备#30:3,3,3-三氟-1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)丙-1-胺盐酸盐

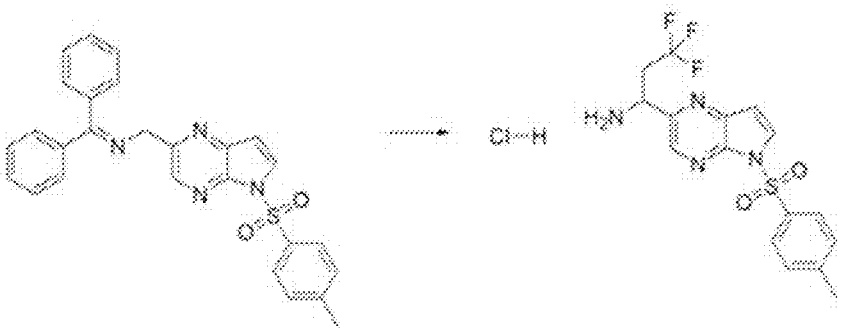


步骤A:N-(二苯基亚甲基)-1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺



向(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺(2.00g,6.61mmol,实施例#5步骤c)的DCM(30mL)溶液中加入二苯基亚甲胺(1.16mL,6.61mmol)。在约2d后，将该反应混合物在真空中浓缩，得到为泡沫的N-(二苯基亚甲基)-1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺(2.75g,89%)，在没有进一步提纯的情况下使用。LC/MS(表1,方法a)R_t=3.02min;MS m/z:467$(M+H)^+$。

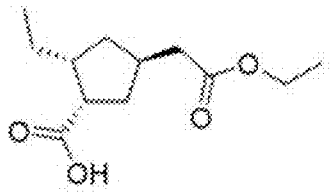
[0377] 步骤B:3,3,3-三氟-1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)丙-1-胺，盐酸盐



在约-78℃向N-(二苯基亚甲基)-1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺(0.722g,1.55mmol)的THF(3mL)溶液中加入NaHMDS(在THF中为0.5M,1.55mL,1.55mmol)。在约30min后，向该反应混合物中加入1,1,1-三氟-2-碘乙烷(1.51mL,15.5mmol)。在约4h

后，使该反应混合物缓慢加热至室温过夜。在约15h后，加入EtOAc(30mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)。将有机层分离，在真空中浓缩，利用硅胶层析提纯，用EtOAc/庚烷(20-50％)洗脱，得到烷基化亚胺粗品。将该亚胺溶解在乙酸异丙基酯中(30mL)，加入浓缩的HCl(0.50mL)。在部分浓缩至约10mL前，将该反应混合物在旋转蒸发仪上旋转1h。加入另外乙酸异丙基酯(30mL)并将该溶剂在真空下部分除去，直至剩余约10mL。加入Et_2O(30mL)并使该溶液老化约30min。通过过滤收集所得的固体，并在真空中干燥，得到为无色固体的3,3,3-三氟-1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)丙-1-胺盐酸盐(0.150g,23％)。LC/MS(表1，方法a)R_t＝1.88min;MS m/z 385$(M+H)^+$。

[0378] 制备#31:(1S,2R,4R)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-乙基环戊烷甲酸

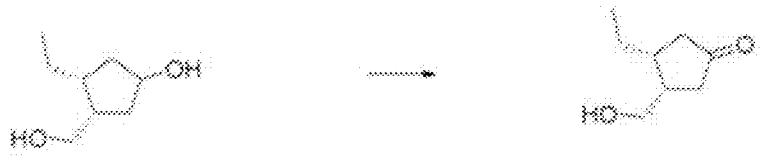


步骤A:(3R,4S)-3-乙基-4-(羟基甲基)环戊醇



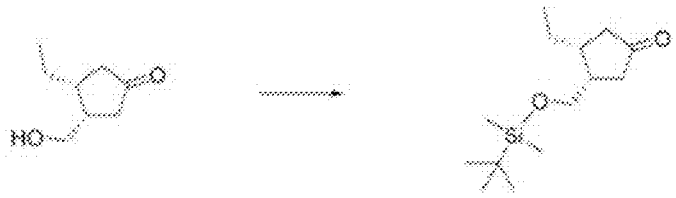
在约-78℃向(1S,2R)-乙基2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸酯(5g,27.1mmol,实施例#22步骤B)的THF(100mL)溶液中加入LAH(在THF中为2M,54.3mL,109mmol)。在约1h后，使该反应混合物缓慢升温至室温。在约4h后，在该反应混合物中加入水(4.8mL)，然后加入NaOH水溶液(15％w/v,4.8mL)，然后加入水(9.6mL)。在约15h后，加入无水Na_2SO_4并将该浆液过滤并在真空中浓缩，得到为油的粗制(3R,4S)-3-乙基-4-(羟基甲基)环戊醇(3.9g,100％)，其在没有进一步提纯的情况下使用。LC/MS(表1，方法a)R_t＝2.40min;MS m/z:145$(M+H)^+$。

[0379] 步骤B:(3R,4S)-3-乙基-4-(羟基甲基)环戊酮



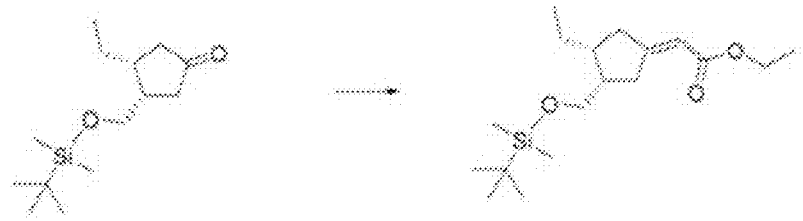
向(3R,4S)-3-乙基-4-(羟基甲基)环戊醇(4.00g,27.7mmol)的MeCN(70mL)和水(30.0mL)溶液中加入溴酸钾(1.487mL,29.1mmol)和CAN(0.760g,1.387mmol)。将该反应混合物加热至约80℃。在约2h后，将该反应混合物冷却至室温并加入Et_2O(100mL)。将有机层分离，用盐水(30mL)洗涤，在真空中浓缩并在硅胶上利用层析提纯，用EtOAc/庚烷(20-60％)洗脱，得到为油的(3R,4S)-3-乙基-4-(羟基甲基)环戊酮(2.4g,61％)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.79(dd,J＝10.5,5.3Hz,1H),3.70(dd,J＝10.5,6.5Hz,1H),2.55-2.44(m,1H),2.41-2.25(m,4H),2.15-2.05(m,1H),1.55-1.65(m,2H),1.43-1.30(m,1H),0.97(t,J＝7.3Hz,3H)。

[0380] 步骤C:(3S,4R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-4-乙基环戊酮



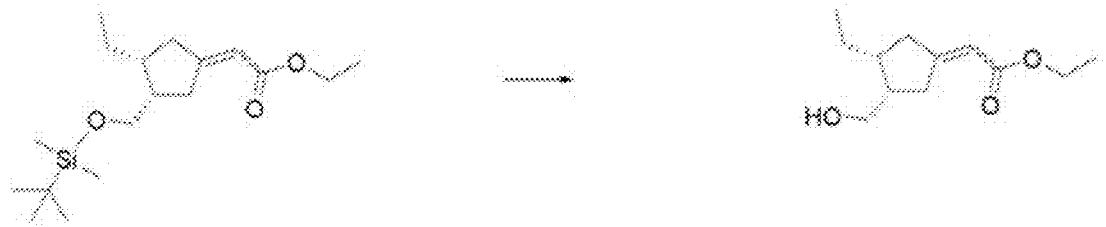
向(3R,4S)-3-乙基-4-(羟基甲基)环戊酮(2.60g,18.3mmol)的DMF(30mL)溶液中加入咪唑(1.87g,27.4mmol),然后加入叔丁基氯二甲基硅烷(3.03g,20.1mmol)。在约4h后,加入庚烷(50mL)。将该庚烷层除去并用盐水洗涤。将该盐水层与DMF层合并,并用EtOAc/庚烷(1:1,30mL)萃取。将该庚烷和EtOAc层合并,在真空中浓缩,并在硅胶上利用层析提纯,用EtOAc/庚烷(0-30%)洗脱,得到为无色油的(3S,4R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-4-乙基环戊酮(3.5g,75%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.77(dd,J=10.5,4.3Hz,1H),3.64(dd,J=10.5,4.0Hz,1H),2.40-2.20(m,5H),2.18-2.02(m,1H),1.65-1.55(m,1H),1.52-1.37(m,1H),0.97(t,J=7.4Hz,3H),0.87(s,9H),0.43(s,3H),0.03(s,3H)。

[0381] 步骤D:2-((3S,4R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-4-乙基环亚戊基)乙酸乙酯



向NaH(60%在矿物油中的分散体,0.608g,15.2mmol)在THF(50mL)中的浆液中加入2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(3.25mL,16.2mmol)。在约30min后,将该膦酸酯溶液加入到装入了(3S,4R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-4-乙基环戊酮(2.6g,10.14mmol)的烧瓶中。在约20h后,加入EtOAc(20mL)和饱和NH_4Cl水溶液(20mL)。将有机层在真空中浓缩除去,通过硅胶层析纯化,用EtOAc/庚烷(20-60%)洗脱,得到为油的2-((3S,4R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-4-乙基环亚戊基)乙酸乙酯(3.3g,100%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=3.91,3.96min;MS m/z:327$(M+H)^+$。

[0382] 步骤E:2-((3R,4S)-3-乙基-4-(羟基甲基)环亚戊基)乙酸乙酯



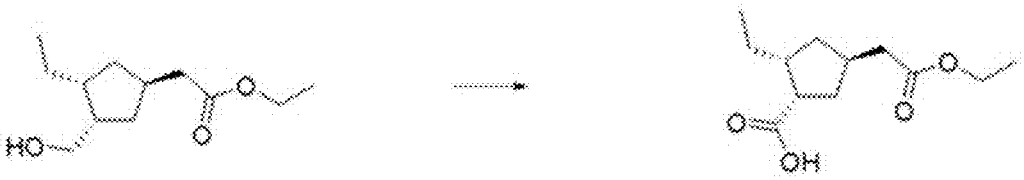
向2-((3S,4R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-4-乙基环亚戊基)乙酸乙酯(1.00g,3.06mmol)的THF(20mL)溶液中加入TBAF(在THF中为1M,4.59mL,4.59mmol)。在6h后,加入EtOAc和水。将有机层分离,在真空中浓缩,并利用硅胶层析提纯,用EtOAc/庚烷洗脱,得到为油的2-((3R,4S)-3-乙基-4-(羟基甲基)环亚戊基)乙酸乙酯(0.620g,95%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=1.96,2.08min;MS m/z:213$(M+H)^+$。

[0383] 步骤F:2-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(羟基甲基)环戊基)乙酸乙酯



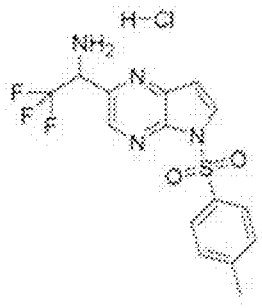
向2-((3R,4S)-3-乙基-4-(羟基甲基)环亚戊基)乙酸乙酯(0.160g,0.754mmol)的DCM(3mL)溶液中加入Crabtree催化剂(0.030g,0.038mmol)。将该反应混合物用氢喷射约5min,并通过气球保持氢气氛。在约24h后,将该反应混合物在真空中浓缩,并利用硅胶层析提纯,用EtOAc/庚烷(30-80%)洗脱,得到为油的2-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(羟基甲基)环戊基)乙酸乙酯(0.140g,87%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.12(q,J=7.1Hz,2H),3.71-3.64(dd,J=10.5,8.0Hz,1H),3.47(dd,J=10.5,8.0Hz,1H),2.55-2.41(m,1H),2.32(d,J=6.7Hz,2H),2.02-1.89(m,1H),1.88-1.76(m,1H),1.70-1.60(m,1H),1.48-1.33(m,4H),1.26(t,J=7.1Hz,3H),1.22-1.07(m,1H),0.90(t,J=7.4Hz,3H)。

[0384] 步骤G:(1S,2R,4R)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-乙基环戊烷甲酸

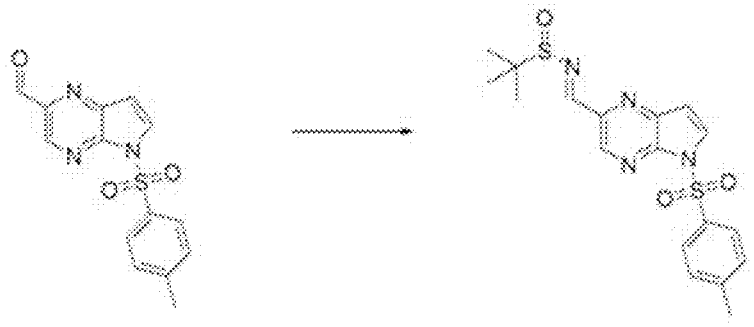


向2-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(羟基甲基)环戊基)乙酸乙酯(0.140g,0.653mmol)的MeCN(2mL),水(4mL)和EtOAc(2mL)溶液中加入高碘酸钠(0.349g,1.633mmol),然后加入氯化钌(III)水合物(0.0015g,0.0065mmol)。在约2h后,将该反应混合物EtOAc(20mL)和水(10mL)稀释。将有机层分离并用NaOH水溶液(1N,10mL)萃取。用浓缩的HCl将水层的pH调节至约1并用EtOAc(20mL)萃取。将有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到为油的(1S,2R,4R)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-乙基环戊烷甲酸(0.150g,101%),其在没有进一步提纯的情况下使用。^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ10.68(bs,1H),4.13(q,J=7.1hz,2H),2.99-2.95(m,1H),2.76-2.64(m,1H),2.31(d,J=7.6Hz,2H),2.24(ddd,J=13.5,8.7,4.8Hz,1H),2.18-2.11(m,1H),1.81(dt,J=13.0,8.4Hz,1H),1.55-1.45(m,3H),1.31-1.27(m,1H),1.25(t,J=7.0Hz,3H),(t,J=7.4Hz,3H)。

[0385] 制备#32:2,2,2-三氟-1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)乙胺,盐酸盐

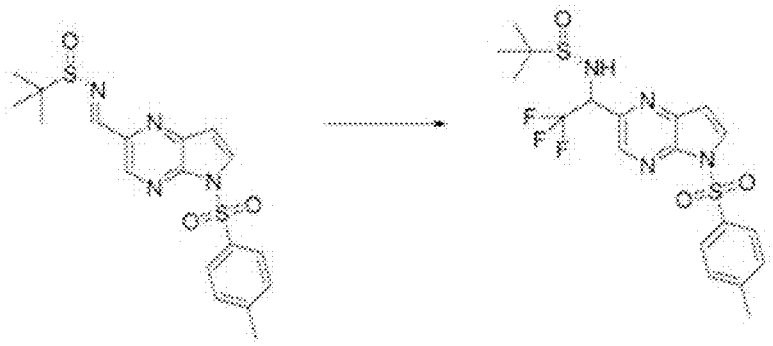


步骤A:(S,E)-2-甲基-N-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺



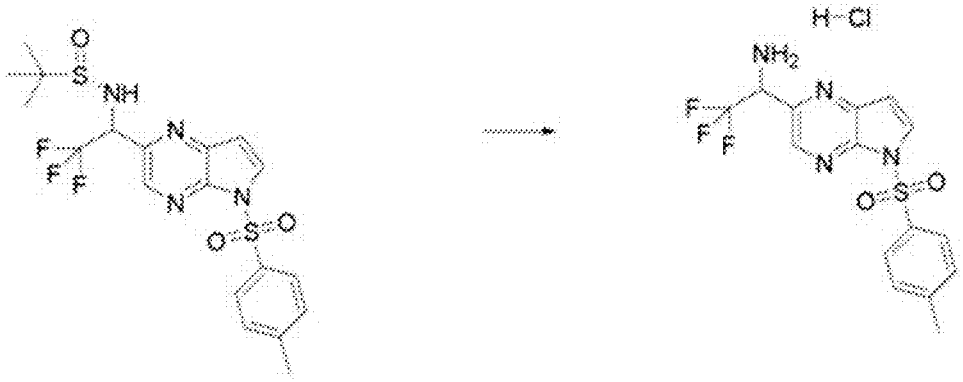
在环境温度向5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(8.66g,28.7mmol,制备#12步骤B)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.18g,34.5mmol)的DCM(20mL)溶液中加入无水硫酸铜(II)粉末(13.8g,86mmol)。在约20h后,将该反应混合物过滤并在真空中部分浓缩。将庚烷加入到该溶液中,并通过过滤收集该所得的固体,在真空中干燥,得到为固体的(S,E)-2-甲基-N-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(11.5g,99%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=2.50min;MS m/z:405$(M+H)^+$。

[0386] 步骤B:(S)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺



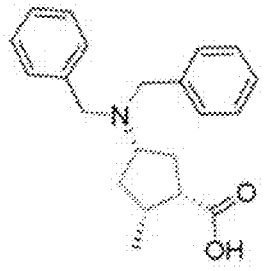
向装入了4 Å分子筛(5g)和四甲基氟化铵(0.553g,5.93mmol)的干燥烧瓶中加入THF(20mL)。将该反应混合物搅拌约30min,然后冷却至约-78℃并加入(S,E)-2-甲基-N-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.20g,2.97mmol)的THF(10mL)溶液。在约15min后,将三甲基(三氟甲基)硅烷(0.877mL,5.93mmol)加入到该反应混合物中。使该混合物加热至-35～-45℃。在约3h后,将该反应混合物冷却至-78℃,并加入NH_4Cl水溶液。使该反应混合物加热至室温。加入EtOAc(30mL)和盐水(30mL)。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,得到为泡沫磺酰胺的粗制(S)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.4g,99%),其在没有进一步提纯的情况下使用。LC/MS(表1,方法a)R_t=2.49min;MS m/z475$(M+H)^+$。

[0387] 步骤C:2,2,2-三氟-1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)乙胺盐酸盐

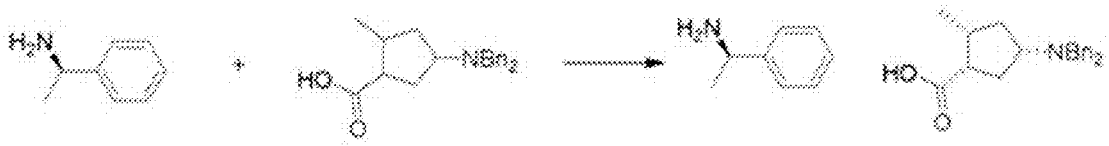


向(S)-2-甲基-N-(2,2,2-三氟-1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺(1.40g,2.95mmol)的MeOH(20mL)溶液中加入HCl(在1,4-二噁烷中为4N,7.38mL,29.5mmol)。在约2h后,将该反应混合物在真空中部分浓缩并用Et_2O稀释,直至固体开始形成。在约30min后,通过过滤收集所得的固体,并在真空中干燥,得到为固体的2,2,2-三氟-1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)乙胺盐酸盐(0.840g,70%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=2.16min;MS m/z 371$(M+H)^+$。

[0388] 制备#33:(1S,2R,4S)-4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸

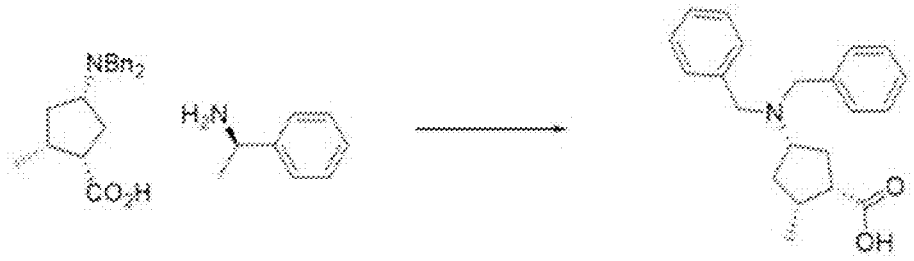


步骤A:(1S,2R,4S)-4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸酯•(R)-1-苯基乙胺



向4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸(1240g,1499mmol,使用X(用实施例#24步骤H和二苄基胺)和TT制造)的THF(8.0L)溶液中加入(R)-(+)-1-苯基乙基胺(0.193L,1499mmol)。将该混合物加热至回流,以溶解固体,然后冷却至环境温度。在约15h后,将该反应混合物过滤,用THF(800mL)洗涤,在真空箱中干燥,得到(1S,2R,4S)-4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸酯•(R)-1-苯基乙胺(565g,85%,97.5%ee):LC/MS(表2,方法70)R_t=8.49min。将母液浓缩。将该残余物溶解在THF(1L)中,加热,使固体溶解,冷却至环境温度。在约15h后,将该反应混合物过滤,用THF(800mL)洗涤,并在真空箱中干燥,得到另外的(1S,2R,4S)-4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸酯•(R)-1-苯基乙胺(78.5g,12%,95.2%ee):HPLC(表2,方法70)R_t=8.57min。

[0389] 步骤B:(1S,2R,4S)-4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸



将磷酸(11.40mL,196mmol)加入到含有水(500mL)的烧瓶中。将该溶液搅拌约5min。向该溶液中少量加入(1S,2R,4S)-4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸酯•(R)-1-苯基乙胺(83g,187mmol)。加入MTBE(500mL)并将内容物充分混合,溶解该固体。使该相稳定并分离。将水层重新用MTBE(150mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,在真空中浓缩,得到为油的(1S,2R,4S)-4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸(60g,99%):HPLC(表1,方法x)R_t=4.57min。

[0390] 制备#34:3,3-二氟环丁烷-1-磺酰氯



步骤A:3-溴-1,1-二氟环丁烷



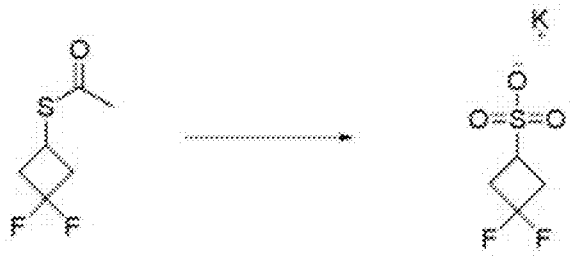
在约0℃向剧烈搅拌的3-溴环丁酮(18.0g,121mmol,如J.Am.Chem.Soc.,1971,93,2481中制备)的DCM(375mL)溶液中通过滴加漏斗用约1h滴加DAST(36.9mL,279mmol)。在约0℃将该反应混合物继续搅拌约2h,并在环境温度搅拌约14h。在冰/丙酮浴中将该反应冷却至约-5℃,通过滴加漏斗滴加$NaHCO_3$的饱和水溶液(400mL)。将余留的双层剧烈搅拌约1h。分层并将水层用DCM(4x 200mL)萃取。将该合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,在减压下除去溶剂(180mm Hg最大,30℃水浴),得到作为产物的为淡褐色油的3-溴-1,1-二氟环丁烷(15.3g,59%):^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.28-4.14(m,1H),3.35-3.16(m,2H),3.06-2.87(m,2H)。

[0391] 步骤B:S-3,3-二氟环丁基硫醇乙酸酯(ethanethioate)



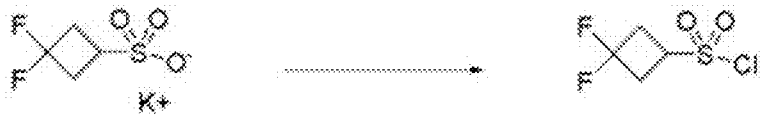
向3-溴-1,1-二氟环丁烷(13.8g,64.7mmol)的DMSO(24.6mL)溶液中加入硫代乙酸钾(22.2g,194mmol)。将该溶液在约45℃加热约16h。加入水(20mL)和Et_2O(50mL)。分层并将水层用Et_2O(7x 50mL)萃取。将该合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,将溶剂在减压下除去(60mm Hg最大,30℃水浴),得到为油的粗制S-3,3-二氟环丁基硫醇乙酸酯(13.09g,78%):^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δ3.84-3.69(m,1H),3.14(ddd,J=13.0,7.5,3.9Hz,2H),2.66-2.55(m,2H),2.33(s,3H)。

[0392] 步骤C:3,3-二氟环丁烷-1-磺酸钾



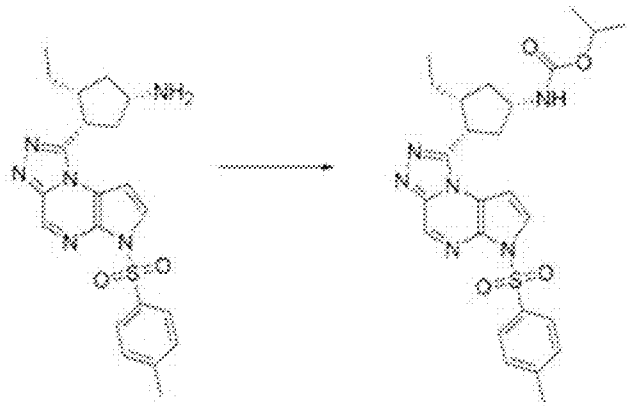
向粗制S-3,3-二氟环丁基硫醇乙酸酯(13.0g,39.1mmol)的乙酸(100mL)溶液中加入H_2O_2(24.0mL,235mmol,在水中为30%)。在约4h后,对于放热曲线,注意产生足够的热来将反应混合物回流。在约20h后,将该反应混合物用甲苯(500mL)稀释,在真空中部分浓缩。重复该过程(5x)。将该溶液用乙醇(约500mL)稀释并将KOH(4.4g,78mmol)加入到该反应混合物中。通过过滤收集沉淀并弃去。将另外的KOH(4.4g,78mmol)加入到该滤液中,通过过滤收集沉淀物。将该溶液在真空下部分浓缩。将该溶液用乙醇(大约500mL)稀释并再次部分浓缩(3x)。通过过滤收集该沉淀物。将最后2次收集的固体在真空中干燥并合并,得到3,3-二氟环丁烷-1-磺酸钾(3.5g,42.6%)。将另外的KOH(4.39g,78mmol)和该溶液在真空中部分浓缩。将该溶液用乙醇(大约500mL)稀释并再次浓缩(3x)。通过过滤收集所得的固体,得到3,3-二氟环丁烷-1-磺酸钾(1.6g,19%):^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δ3.01(ddd,J=13.5,6.3,2.5Hz,1H),2.72-2.59(m,4H)。

[0393] 步骤D:3,3-二氟环丁烷-1-磺酰氯



向3,3-二氟环丁烷-1-磺酸钾(0.250g,1.189mmol)在亚硫酰氯(2.60mL,35.7mmol)中的悬浮液中加入DMF(3滴)。将该反应加热至约60℃并保持约21h。将溶剂在减压下除去,将该残余物在没有进一步制作或提纯的情况下用于下一反应,得到为产物的粗制3,3-二氟环丁烷-1-磺酰氯(0.227g,100%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.33-4.17(m,1H),3.28(dd,J=11.1,7.6Hz,2H),3.21-3.05(m,2H)。

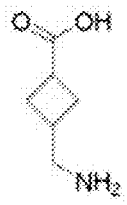
[0394] 制备#35:(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基甲酸异丙基酯



向(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(0.080g,0.19mmol,制备#BB.1*)的THF(2mL)溶液中加入TEA(0.079mL,0.565mmol),将该溶液在环境温度下搅拌约10min。向该反应中加入氯甲酸异丙基酯(在甲

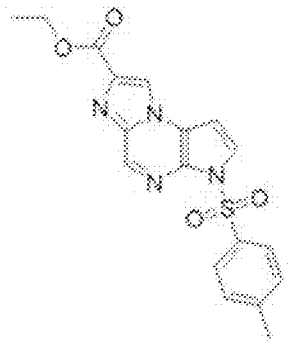
苯中为1M,0.18mL,0.18mmol),并将该反应混合物搅拌约1h。将溶剂在减压下除去,加入DCM(5mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)。将层分离并将有机层用盐水(2mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗制(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基甲酸异丙基酯(0.080g,60%),其在没有进一步提纯的情况下使用:LC/MS(表1,方法b)R_t=2.33min;MS m/z:511$(M+H)^+$。

[0395] 制备#36:3-(氨基甲基)环丁烷甲酸



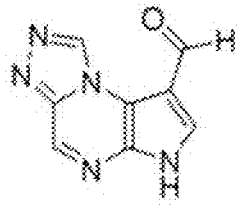
向装入了10%钯/碳(0.20g,0.19mmol)的烧瓶中加入3-(叠氮甲基)环丁烷甲酸苄基酯(2.00g,8.15mmol,使用IIII(由3-(羟基甲基)环丁烷甲酸苄基酯(Parkway Scientific)),JJJJ(用叠氮化钠)制备)的MeOH(100mL)溶液。将该反应混合物用氢喷射,并通过气球保持氢气氛。将该反应混合物在环境温度搅拌约4h,然后通过Celite®的垫(a pad of Celite®)过滤,用MeOH洗涤,在真空中浓缩,得到粗制3-(氨基甲基)环丁烷甲酸(1.08g,100%),其在没有进一步提纯的情况下使用:LC/MS(表1,方法r)R_t=2.41min(ELSD);MS m/z:130$(M+H)^+$。

[0396] 制备#37:3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-7-甲酸乙基酯



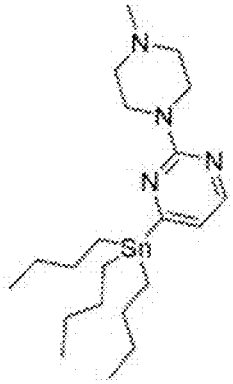
在氮下将3-溴-2-氧代-丙酸乙基酯(0.090mL,0.72mmol)加入到5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[3,2-b]吡嗪-2-胺(0.180g,0.624mmol,使用E(由实施例#3步骤E和HCl)制备)和1,4-二噁烷(3.5mL)的混合物中。在约3天后,在减压下将该挥发成分除去。残余物在Et_2O(5mL)中形成浆液,然后过滤,得到黄褐色粉末。在氮下将该固体在MeCN(3.50mL)中形成浆液。加入PFPAA(0.40mL,2.1mmol)。在约30min后,在减压下将挥发成分除去。将该残余物溶解在DCM(20mL)中,用饱和碳酸氢钠水溶液/水(2:1,20mL)洗涤。将水层用DCM(20mL)萃取。将合并的有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用20-100%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-7-甲酸乙基酯(0.181g,75%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.70min;MSm/z:385$(M+H)^+$。

[0397] 制备#38:6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-甲醛



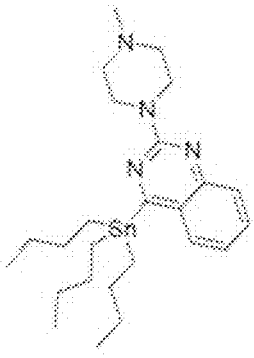
将水(1.0mL)加入到6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.200g,1.26mmol,使用D由制备#BBBBB.1和NaOH制备)和六亚甲基四胺(0.264g,1.89mmol)的混合物中。加入乙酸(0.5mL)。将该反应容器密封,将混合物加热至约100℃。在约8h后,使该溶液冷却至环境温度。在搅拌约13h后,将混合物冷却至约0℃。将所得的混合物用水(1mL)稀释,然后过滤,用水冲洗。将该固体干燥,得到6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-甲醛(0.041g,18%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.23min;MS m/z 188$(M+H)^+$。

[0398] 制备#39:2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(三丁基甲锡烷基)嘧啶

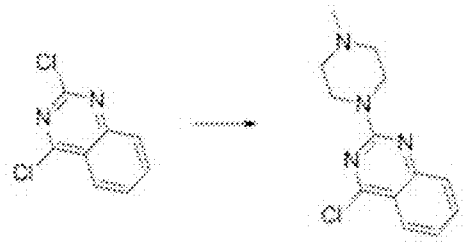


在氮下将1-甲基哌嗪(0.160mL,1.44mmol)加入到2-(甲基磺酰基)-4-(三丁基甲锡烷基)嘧啶(0.250g,0.481mmol,如Majeed,A.J.,et al.Tetrahedron 1989,45,993-1006中所述合成)和1,4-二噁烷(1.0mL)的溶液中。在约2h后,将溶液加热至约50℃。在约30min后,将溶液加热至约80℃。在约30min后,附加上回流冷凝器并将该溶液加热至约100℃。在约16h后,使褐色溶液冷却至环境温度。加入水(5mL)。将该混合物用EtOAc(2x 5mL)萃取。将合并的有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用2-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(三丁基甲锡烷基)嘧啶(0.127g,56%):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.07(d,J=4.6Hz,1H),6.63(d,J=4.6Hz,1H),3.98-3.82(m,4H),2.63-2.48(m,4H),2.40(s,3H),1.70-1.43(m,6H),1.42-1.20(m,6H),1.18-0.97(m,6H),0.88(t,J=7.3Hz,9H)。

[0399] 制备#40:2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(三丁基甲锡烷基)喹唑啉

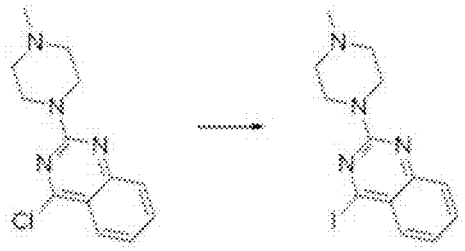


步骤A:4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉



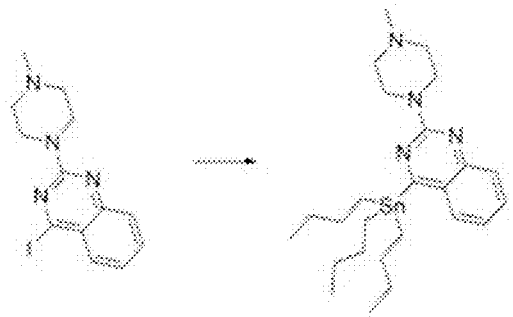
将2,4-二氯喹唑啉(2.00g,10.1mmol,如Prasad,M.,et al.Org.Process Res.DeV.2004,8,330-340中所述制备)在1,4-二噁烷(20.0mL)中形成浆液。加入1,4-二甲基哌嗪(1.44mL,10.6mmol)。将该混合物在CEM微波中、在约150℃加热约5min。将该物质倒入饱和碳酸氢钠水溶液/水(1:1,150mL)中。将该混合物用EtOAc(5x 100mL)萃取。将20g的硅胶加入到合并的有机物中,在减压下将挥发成分除去。将所得的固体利用硅胶层析提纯,用2-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉(1.36g,52%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.51min;MS m/z 263$(M+H)^+$。

[0400] 步骤B:4-碘-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉



在空气下将碘化氢(55%水溶液,4.00mL,29.3mmol)缓慢加入到4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉(1.36g,5.18mmol)中,同时在环境温度水浴中冷却。在约5min后,将水浴除去,将该反应容器包在铝箔中,将该混合物在环境温度下搅拌约5h。加入DCM(4.0mL)并将该混合物搅拌约39h。加入碘化氢(55%水溶液,8.0mL,110mmol)并将该混合物搅拌约71h。将该混合物缓慢加入到饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)和EtOAc(200mL)中。在猝灭结束后,将层分离。将有机物用饱和碳酸氢钠水溶液/水(1:1,200mL)洗涤。将有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用2-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到(1.18g,69%)4-碘-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉:4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉为3:1的混合物。4-碘-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉:LC/MS(表1,方法n)R_t=0.55min;MS m/z 355$(M+H)^+$。

[0401] 步骤C:2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(三丁基甲锡烷基)喹唑啉



在氮下将双(三苯基膦)醋酸钯(II)(0.063g,0.085mmol)加入到4-碘-2-(4-甲基哌嗪-

1-基)喹唑啉:4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉的3:1混合物(0.300g)中。加入双(三丁基锡)(0.855mL,1.69mmol)。加入TBAF(在THF中的1.0M溶液,2.54mL,2.54mmol)。将该混合物用氮吹洗约20min,然后在环境温度、在氮下搅拌约7h。加入饱和碳酸氢钠水溶液/水(1:1,20mL)和EtOAc(50mL)。将该混合物通过注射过滤器过滤,将层分离并将有机物用水(2x 10mL)洗涤。将有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用5-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到粘性褐色固体。将该物质溶解在EtOAc(10mL)中并用水(2x 5mL)洗涤。将用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,得到2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(三丁基甲锡烷基)喹唑啉:4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉的1:1混合物(0.058g,17%)。2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(三丁基甲锡烷基)喹唑啉:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.69-7.64(m,1H),7.61-7.57(m,1H),7.49-7.44(m,1H),7.31-7.26(m,1H),3.95-3.83(m,4H),2.44-2.35(m,4H),2.22(s,3H),1.66-1.48(m,6H),1.37-1.18(m,12H),0.82(t,J=7.3Hz,9H)。

[0402] 制备#41:4-(甲基磺酰基)吗啉



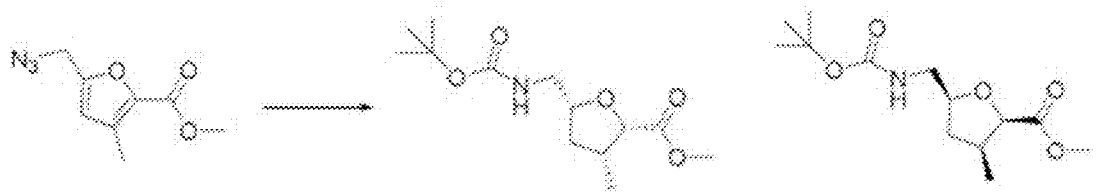
在约-20℃向吗啉(2.00mL,22.96mmol)的DCM(40mL)溶液中加入TEA(3.20mL,22.96mmol),然后在约-20℃滴加甲烷磺酰氯(2.68mL,34.4mmol)。将该反应混合物在约-20℃搅拌约2h,然后加热至室温。将该混合物用饱和NH_4Cl水溶液(100mL)和DCM(3x50mL)分配。将合并的有机层浓缩并利用硅胶层析提纯,用0-100%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为白色固体的4-(甲基磺酰基)吗啉(3.95g,100%):^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ3.70-3.60(m,4H),3.12-3.04(m,4H),2.89(s,3H)。

[0403] 制备#42:5-(氯甲基)-3-甲基呋喃-2-甲酸甲酯



向3-甲基呋喃-2-甲酸甲基酯(8.00g,57.1mmol)的DCM(285mL)溶液中加入氯化锌(2.14g,15.7mmol)和仲甲醛(2.2mL,82mmol)。将该溶液加热至约35℃。将HCl气体通过该反应混合物鼓泡约20min。将该混合物用水(50mL)和DCM(3x 30mL)分配。将合并的有机层浓缩并利用硅胶层析提纯,用0-50%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为白色固体的5-(氯甲基)-3-甲基呋喃-2-甲酸甲基酯(8.24g,77%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.69min;MS m/z:189$(M+H)^+$。

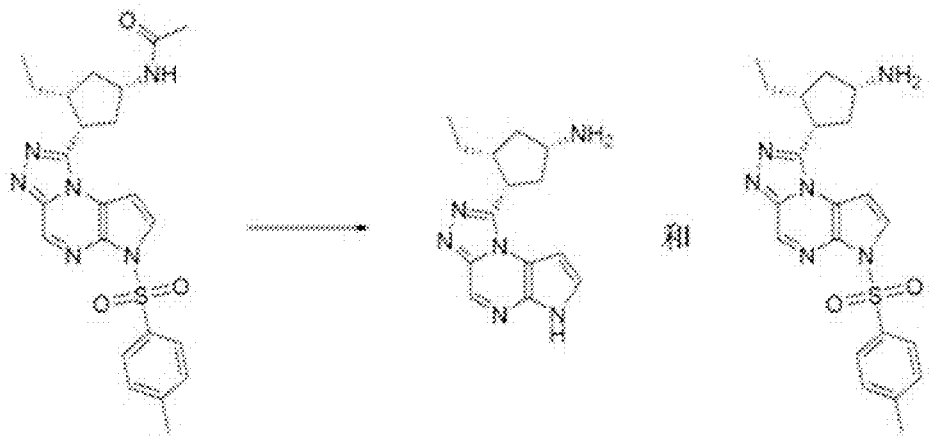
[0404] 制备#43:顺式-甲基5-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-甲酸酯



在50mL耐压瓶中,将5-(叠氮甲基)-3-甲基呋喃-2-甲酸甲酯(3.10g,15.88mmol,使用

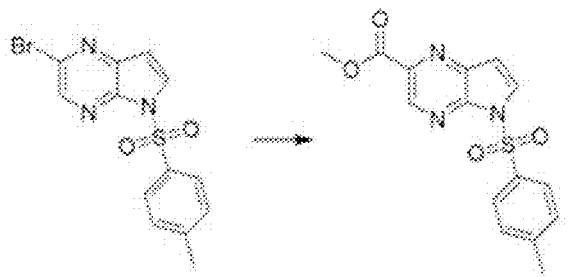
一般程序JJJJ(由制备#42和叠氮化钠)制备)的MeOH(50mL)溶液加入到5%Rh/C(0.31g,3.01mmol)和二碳酸二叔丁基酯(4.16g,19.06mmol)的悬浮液中。将该反应混合物在40psi的氢下、在约50℃搅拌约3.5天。将该混合物通过尼龙膜过滤。将有机溶剂在减压下浓缩,得到为褐色油的顺式-甲基5-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-甲酸酯(4.19g,81%):^{1}H NMR($CDCl_3$)δ5.70(s,1H),4.43-4.46(d,1H),4.28-4.12(m,1H),3.75(s,3H),3.50-3.30(m,2H),2.75-2.55(m,1H),1.95-2.05(m,1H),1.65-1.48(m,1H),1.45(s,9H),1.03-0.97(d,3H)。

[0405] 制备#44:(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺和(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺



向N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酰胺(5.0g,10.7mmol,实施例#8步骤L)和THF(110mL)的混合物中加入HCl水溶液(6N,63mL,375mmol)。将该反应在约95℃加热约20h,然后冷却至环境温度并在减压下浓缩。向该所得的褐色残余物中加入DCM(100mL)并将溶液用饱和$NaHCO_3$(3x 50mL)洗涤。将水性部分用DCM(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该物质利用硅胶层析提纯,用0-100%DCM/MeOH/NH_4OH(950:45:5)洗脱,得到为灰白色固体的、基于H-NMR的比例为1:10的(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺和(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(3.2g,70%)的混合物:LC/MS(表1,方法a)R_t=1.75min;MS m/z:425$(M+H)^+$。

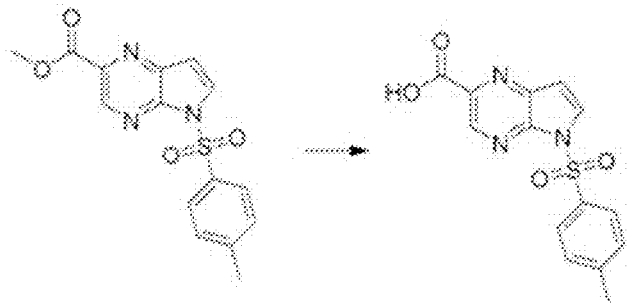
[0406] 制备#45:5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯



在5L圆底烧瓶中,将CO鼓入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(50.0g,142mmol,实施例#7,步骤B)的DMF(2.50L)橙色溶液中并起泡约2min。加入双(三苯基膦)-二

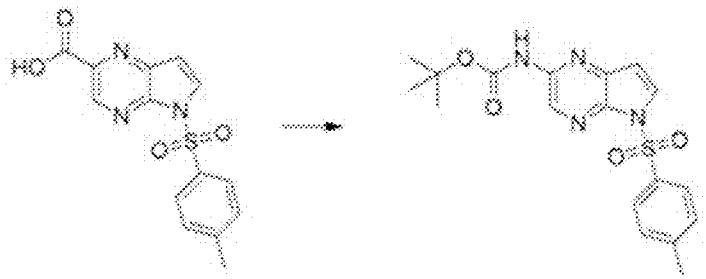
氯化钯(II)(9.96g,14.2mmol),TEA(59mL,423mmol)和MeOH(173.0mL,4259mmol),使该烧瓶与CO的气球相适合。将该混合物在约95℃、在CO(1大气压)的气氛下加热。在搅拌一夜后,将该反应混合物冷却至环境温度过夜并倒入冰水(3.2L)中。将该混合物搅拌约10min并通过过滤收集沉淀物,同时用水洗涤,并干燥1h。将粗制物质溶解在DCM中,从残余的水中分离,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,加入硅胶,且在减压下浓缩,以制备用于层析。将粗制物质通过硅胶柱层析提纯,用0-5%MeOH/DCM洗脱,生成具有为赋形剂的5mol%DCM的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(40.7g,86%,93%纯度):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.35min;MS m/z 332$(M+H)^+$。

[0407] 制备#46:5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸



在2L圆底烧瓶中,将HCl(6N水溶液,714mL)加入到5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(17.8g,53.6mmol,制备#45)的1,4-二噁烷(715mL)黄色溶液中,并将该混合物在约60℃加热约16h。将该反应混合物冷却至环境温度。将有机溶剂在减压下除去,收集沉淀物,用水洗涤,并干燥,生成为黄色固体的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸(14.4g,85%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.63min;MS m/z 316$(M-H)^-$。

[0408] 制备#47:5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯



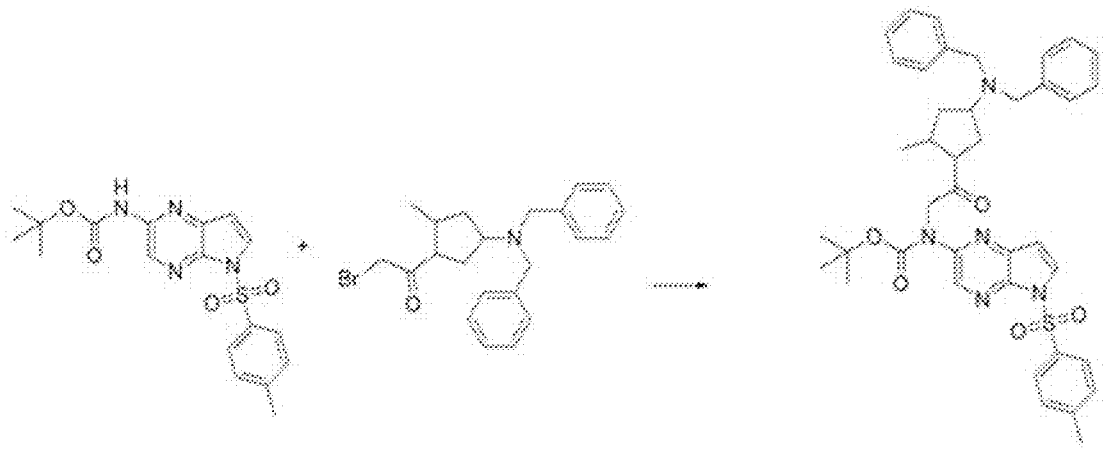
在500mL圆底烧瓶中,加入5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸(14.4g,45.3mmol),二苯基磷酰基叠氮化物(9.78mL,45.3mmol)和TEA(13.9mL,100mmol)/t-BuOH(200mL),得到橙色悬浮液。将该混合物在约70℃加热约16h,冷却至环境温度并将不溶物通过过滤除去。将溶剂在减压下除去,将粗制物质通过硅胶柱层析提纯,用在30min中25-60%EtOAc/庚烷洗脱,生成为灰白色固体的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯(9.75g,54%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.79min;MS m/z 389$(M+H)^+$。

[0409] 制备#48:2-溴-1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)乙酮



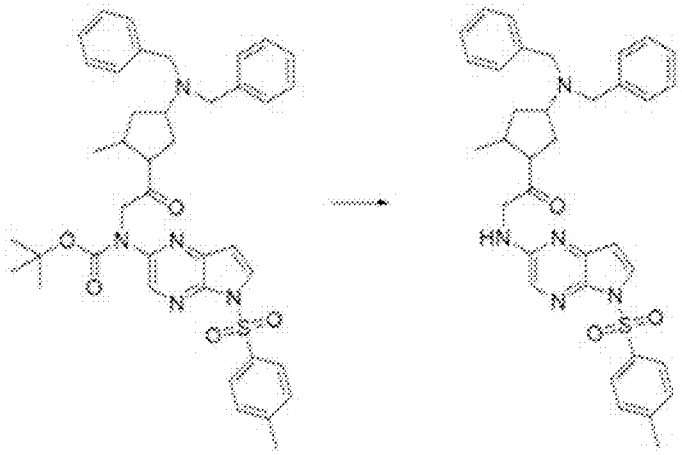
将草酰氯(4.37mL,49.9mmol)缓慢加入到4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸(7.34g,22.7mmol,实施例#7,步骤I)的DCM(100mL)溶液中,(注意:轻微的气体放出),然后滴加DMF(0.26mL,3.41mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌约14h。将溶剂在减压下除去,得到淡棕色非晶质固体,其溶解在THF和MeCN(1:1,100mL)中。在约0℃添加到三甲基甲硅烷基重氮甲烷(在Et_2O中为2M,39.7mL,79mmol)的THF和MeCN(1:1,100mL)溶液中。将所得的混合物在约0℃搅拌约3h,然后通过滴加HBr(48%水溶液,25mL,221mmol)猝灭。通过滴加饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)将所得的混合物中和,将层分离。将该有机层用无水$MgSO_4$干燥并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶快速层析提纯,用5%-45%的EtOAc/庚烷洗脱,得到为黄色油的2-溴-1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)乙酮(6.3g,69%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.90min;MS m/z 400,402$(M+H)^+$。

[0410] 制备#49:2-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-氧代乙基(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁基酯



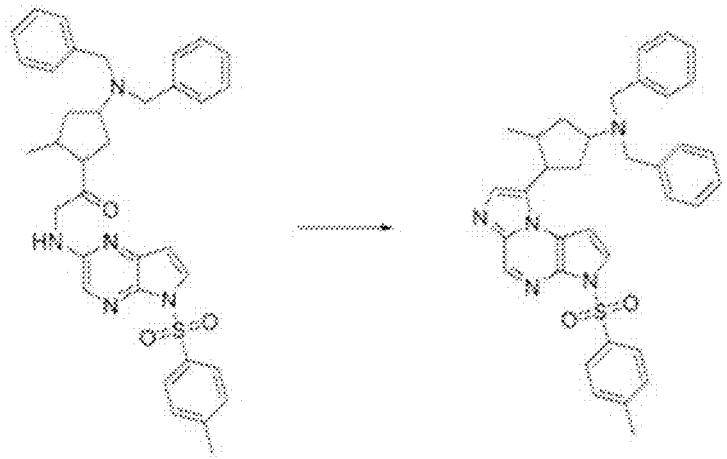
在约0℃向5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯(0.59g,1.519mmol,实施例#7,步骤c)的DMF(5mL)溶液中滴加NaH(60%在矿物油中的分散体,0.058g,1.45mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液。将所得的混合物在约0℃搅拌约30min,然后在约0℃滴加到2-溴-1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)乙酮(0.73g,1.8mmol)的DMF(10mL)溶液中。将所得的混合物在约0℃搅拌约1h并将溶剂在减压下除去。该残余物在饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc(各100mL)之间分配。将有机相分离,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,得到为黄色非晶质固体的2-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-氧代乙基(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.04g,97%):LC/MS(表1,方法a)R_t=3.30min;MS m/z 708$(M+H)^+$。

[0411] 制备#50:1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮



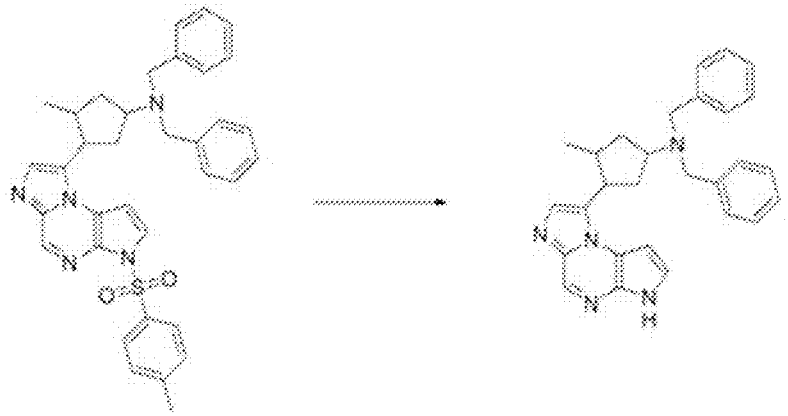
将2-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-氧代乙基(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(6.19g,8.75mmol,制备#49)溶解在HCl(在1,4-二噁烷中为4N,25mL)中。将该反应混合物在环境温度下搅拌约2h。将溶剂在减压下除去,且残余物在饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc(各100mL)之间分配。将有机相用盐水(80mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,生成为褐色非晶质固体的1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮(5.2g,98%):LC/MS(表1,方法a)R_t=3.00min;MS m/z 608$(M+H)^+$。

[0412] 制备#51:N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺



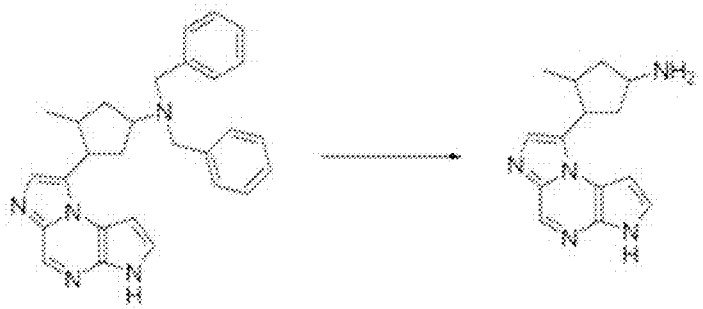
将1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮(5.32g,8.75mmol,制备#50)和劳森试剂(1.88g,4.64mmol)的混合物在约60℃加热约2h。加入劳森试剂(1.88g,4.64mmol)。将该反应混合物在约60℃搅拌约1h。将溶剂在减压下除去并将残余物利用硅胶快速层析提纯,用0-8%MeOH/DCM的梯度洗脱,生成为褐色非晶质固体的N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(4.47g,87%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.99min;MS m/z 590$(M+H)^+$。

[0413] 制备#52:N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺



将N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(4.47g,7.58mmol,制备#51)溶解在1,4-二噁烷(40mL)中。加入NaOH(2N水溶液,4mL)并将该反应混合物在约90℃加热约80min。将有机溶剂在减压下除去并将残余物用饱和NH_4Cl(70mL)水溶液处理,用DCM(2x 60mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(70mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥并在减压下浓缩。通过硅胶快速层析提纯,用0-8%MeOH/DCM的梯度洗脱,生成为黄色油的N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺(1.84g,56%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.31min;MS m/z 436$(M+H)^+$。

[0414] 制备#53:3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺



向N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺(1.84g,4.22mmol,制备#52)在乙醇(50mL)中的混合物中加入20wt%$Pd(OH)_2/C$(0.43g,0.61mmol),并在约50℃、在Parr振荡器上、在约50psi的氢压下将所得混合物摇动约2h。使用Celite®的垫滤去该催化剂,加入20wt%$Pd(OH)_2/C$(0.43g,0.61mmol),并在约50℃、在Parr振荡器上、在约50psi的氢压下将混合物摇动约16h。使用Celite®的垫滤去该催化剂,加入20wt%$Pd(OH)_2/C$(0.43g,0.61mmol),并在约50℃、在Parr振荡器上、在约50psi的氢压下将该混合物摇动约4h。使用Celite®的垫滤去该催化剂,并将滤液在减压下浓缩,得到为灰白色非晶质固体的3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺(0.88g,82%):LC/MS(表1,方法a)R_t=0.75min和0.87min;MS m/z 256$(M+H)^+$。

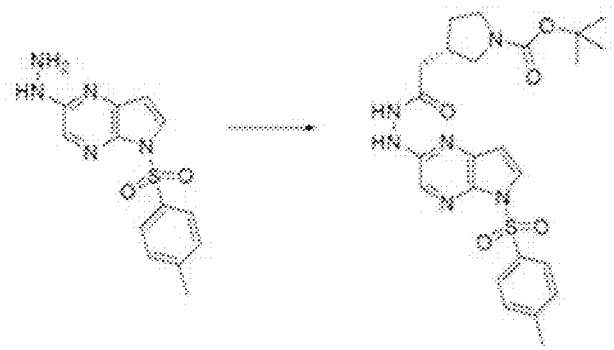
[0415] 一般程序A:由羧酸形成酰肼

在有或没有有机碱(例如TEA或DIEA,2-5当量,优选3-4当量)的情况下向2-肼基吡咯并[2,3-b]吡嗪(优选1当量)和羧酸(1-2当量,优选1.1-1.3当量)在有机溶剂(例如DCM,DMF或THF,优选DMF)中的混合物中加入偶联剂例如EDC·HCl或HATU(1.0-2.0当量,优选1.2-1.6当量)。在约1-72h(优选2-16h)后,在约20-60℃(优选约环境温度),将该反应使用下述方法

之一进行后处理。如果DMF是溶剂，首先将该反应在减压下浓缩。方法1：加入水并将层分离。任选地，在分离层之前可以将该混合物通过Celite®过滤。然后将水层用有机溶剂例如EtOAc或DCM萃取。将合并的有机层任选地用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，过滤或倾析，并在减压下浓缩。方法2：将该反应用有机溶剂例如EtOAc或DCM稀释，并用水或盐水或这两者洗涤。将水层任选地进一步用有机溶剂例如EtOAc或DCM萃取。然后将该有机层或合并的有机层任选地用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，过滤或倾析，并在减压下浓缩。方法3：将该反应用有机溶剂例如EtOAc或DCM稀释，加入水。将层分离并将有机层在减压下浓缩，直接用层析提纯。

[0416] 一般程序A的说明

制备#A.1*：(S)-叔丁基3-(2-氧代-2-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼基)乙基)吡咯烷-1-甲酸酯



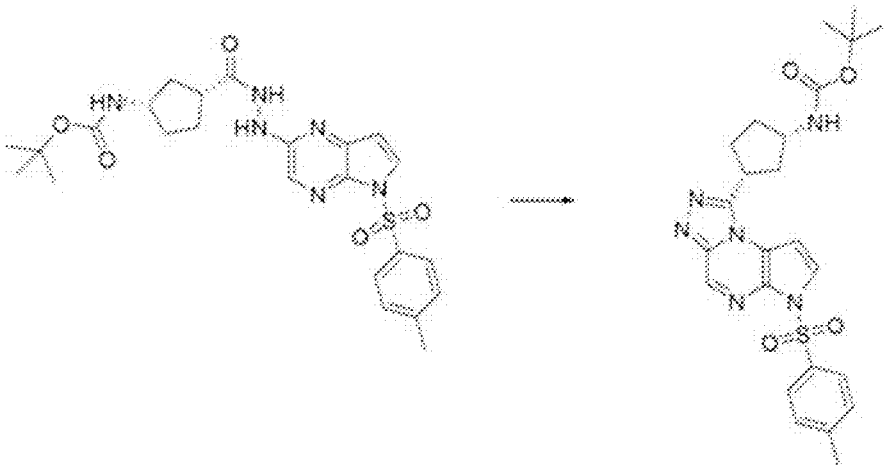
向(S)-3-羧甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.756g,3.30mmol,AstaTech)和2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(1.0g,3.3mmol,实施例#1,步骤D)的DMF(33mL)溶液中加入TEA(1.38mL,9.89mmol)，然后加入HATU(1.25g,3.30mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌约15h，然后在减压下浓缩。将该残余物吸收到EtOAc(100mL)并用水(100mL)洗涤。将有机部分分离，用盐水(100mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到为粘性褐色固体的(S)-叔丁基3-(2-氧代-2-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼基)乙基)吡咯烷-1-甲酸酯(1.90g,100％)。在没有进一步提纯的情况下使用该物质：LC/MS(表1,方法c)R_t＝1.38min;MS m/z:515$(M+H)^+$。

[0417] 一般程序B:酰肼的环化

向2-酰肼基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(优选1当量)的有机溶剂(例如1,4-二噁烷)溶液中加入碱(例如TEA或DIEA,1-5当量,优选2-4当量)和$SOCl_2$(1-5当量,优选1-2当量)。将该混合物在约60-100℃(优选约80℃)加热约1-16h(优选约1-2h)。将该反应混合物冷却至环境温度并使用下述方法之一进行后处理。方法1：加入有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水。将层分离并将水层任选地用另外的有机溶剂萃取。该合并的有机层可以任选地用碱水溶液(例如$NaHCO_3$)和/或盐水洗涤，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，然后在减压下浓缩之前倾析或过滤。方法2：加入有机溶剂(例如EtOAc或DCM)，并将有机层任选地用盐水或水洗涤，用无水$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥，过滤或倾析，并在减压下浓缩。方法3：该反应混合物在有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和饱和碳酸氢钠水溶液或盐水之间分配，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，然后在减压下浓缩之前倾析或过滤。

[0418] 一般程序B的说明

制备#B.1*:(1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基甲酸叔丁基酯



向(1S,3R)-3-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)环戊基氨基甲酸叔丁基酯(9.30g,18.1mmol,使用A由实施例#1步骤D,和(1R,3S)-3-叔丁氧基羰基氨基)环戊烷甲酸[Peptech]制备)的1,4-二噁烷(100mL)溶液中加入TEA(10.0mL,72.3mmol)和$SOCl_2$(2.11mL,28.9mmol)。将该混合物在约80℃加热约1.5h。将该反应混合物冷却至环境温度,加入EtOAc(200mL)和水(200mL),并将层分离。将水性部分用EtOAc(2x 100mL)萃取,将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用25-100%EtOAc/DCM的梯度洗脱,得到叔丁基-(1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基甲酸酯(7.65g,85%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.37min;MS m/z:497$(M+H)^+$。

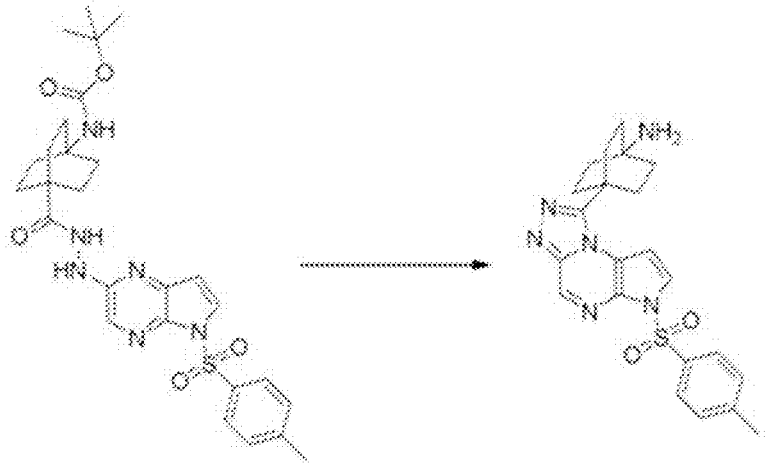
[0419] 一般程序C:酰肼环化,伴随Boc-保护基的损失

向含有Boc保护基的适当取代的2-酰肼基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(优选1当量)和TEA或DIEA(0-6当量,优选4当量)的有机溶剂(例如1,4-二噁烷或DCM,优选1,4-二噁烷)溶液中加入$SOCl_2$(2.0-6.0当量,优选2.5当量)。将该反应在约60-120℃(优选约80-90℃)加热约1-8h(优选约2-4h),然后使用下述方法之一进行后处理。方法1:将该反应混合物过滤并用合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)洗涤,在没有进一步提纯的情况下得到目的化合物。方法2:将粗制物质用合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)稀释并加入饱和碳酸氢钠水溶液,将层分离,且有机部分用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。方法3:将该反应混合物用碱水溶液(优选饱和碳酸氢钠水溶液)洗涤并过滤,在没有进一步提纯的情况下得到Boc-去保护的目的化合物。如果部分产生Boc-去保护,则将滤液用合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)萃取,将层分离,有机部分用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到残余的Boc-保护的化合物。将上述得到的粗制Boc-保护的物质或部分Boc-保护的物质溶解在1,4-二噁烷或DCM(优选1,4-二噁烷)中,并加入到HCl的有机溶剂(1-6N,优选4N HCl/1,4-二噁烷)中,加热至约30-60℃(优选约50℃)并保持约1-5h(优选约3h)。如果形成沉淀物,将其收集,然后溶解在合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)中,并用碱水溶液(优选饱和碳酸氢钠水溶液)洗涤。如果没有沉淀物形成,则将该反应混合物用碱水溶液(优选饱和碳酸氢钠水溶液)洗涤。在任何一种情况下,将层分离并将有机部分用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$

干燥，过滤，并在减压下浓缩。

[0420] 一般程序C的说明

制备#C.1 4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-胺



向4-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)-双环[2.2.2]辛-1-基氨基甲酸叔丁基酯(6.1g,11.0mmol,实施例#9,步骤E)，和TEA(6.1mL,44.0mmol)的1,4-二噁烷(110mL)溶液中加入$SOCl_2$(2.0mL,27.5mmol)。将该反应混合物在约80℃加热约2h，然后冷却至环境温度。将该反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(3x 50mL)洗涤。将层分离并将水性部分过滤，得到为褐色固体的4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]-辛-1-胺(1.17g,24％):LC/MS(表1,方法a)R_t＝1.28min;MS m/z:437(M+H)$^+$。将残余的滤液用EtOAc(10mL)萃取。将合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到粗制4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基氨基甲酸叔丁基酯(3.5g)。将该粗制Boc-保护的物质溶解在1,4-二噁烷(38mL)中并加入HCl(在1,4-二噁烷中为4N,8mL)。将该反应混合物加热至约50℃并保持约3h。通过过滤收集该形成的沉淀物。将该固体溶解在DCM(50mL)中，用饱和碳酸氢钠水溶液(3x 20mL)洗涤。将层分离并将该有机部分用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到另外的为褐色固体的4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-胺(2.3g,50％2步骤):LC/MS(表1,方法a)R_t＝1.28min;MSm/z:437(M+H)$^+$。

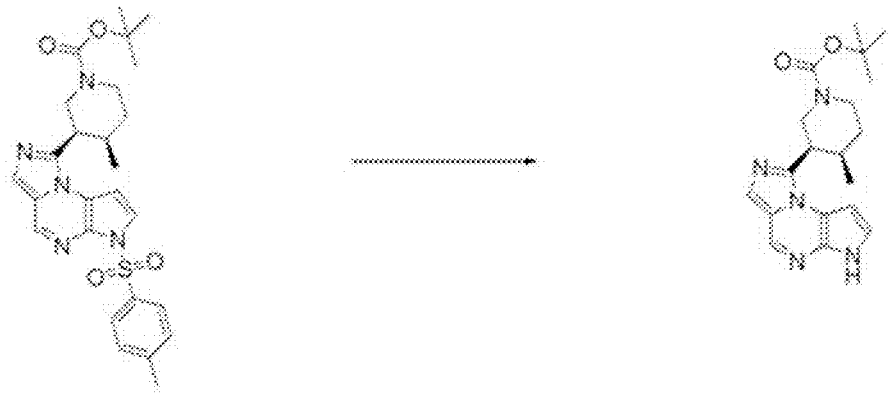
[0421] 一般程序D:磺酰胺的水解

向含有磺酰胺例如，磺酰基-保护的吡咯，(优选1当量)/有机溶剂(例如1,4-二噁烷，MeOH，或THF/MeOH，优选1,4-二噁烷)的烧瓶中，加入碱水溶液(例如Na_2CO_3水溶液或NaOH水溶液，1-30当量，优选2-3当量NaOH水溶液，优选15-20当量Na_2CO_3水溶液)。将该混合物在约25-100℃(优选约60℃)搅拌约1-72h(优选约1-16h)。当如TLC，LC/MS，或HPLC监测的那样，该反应未进行至完成时，加入另外的碱水溶液(例如Na_2CO_3水溶液，10-20当量，优选10当量或NaOH水溶液，1-5当量，优选1-2当量)和/或助溶剂(例如乙醇)。将该反应在约25-100℃(优选约60℃)继续约0.25-3h(优选约1-2h)。当另外的碱不稳定性基团存在时(例如，酯，三氟甲基，或氰基)，也可以将该基团水解。将该反应使用下述方法之一进行后处理。方法1.任选地在减压下将有机溶剂除去，并用合适的酸水溶液(例如HCl水溶液)的添加将该水溶液

中和。加入合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水,将层分离,该有机溶液用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,在减压下浓缩至干燥,得到目的化合物。方法2.将有机溶剂任选地在减压下除去,加入合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水,将层分离,并将有机溶液用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,在减压下浓缩至干燥,得到目的化合物。方法3.将该反应混合物在减压下浓缩,直接用下述方法之一提纯。

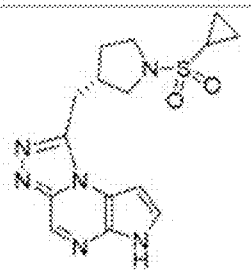
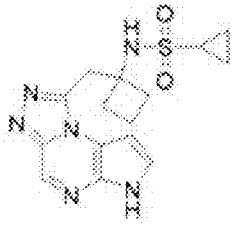
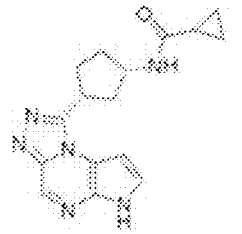
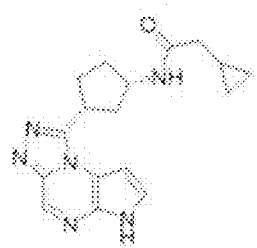
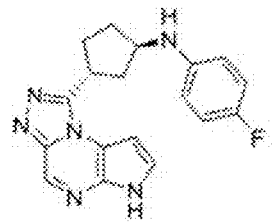
[0422] 一般程序D的说明

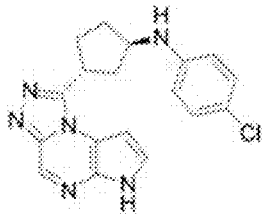
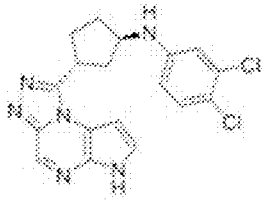
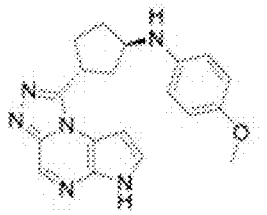
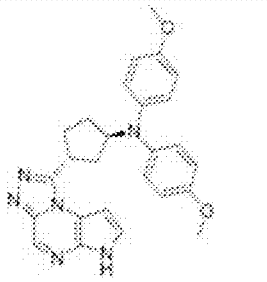
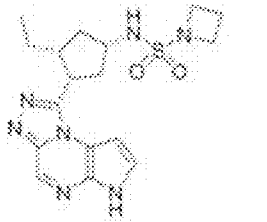
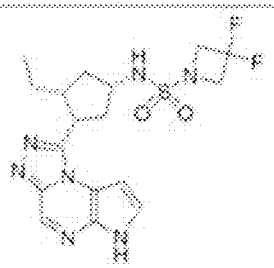
制备#D.1*:(3R,4R)-叔丁基-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸酯

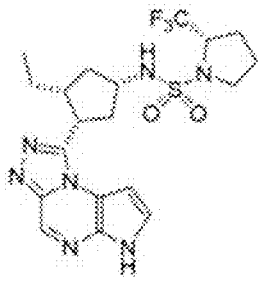
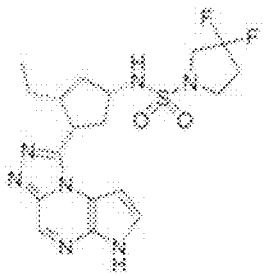
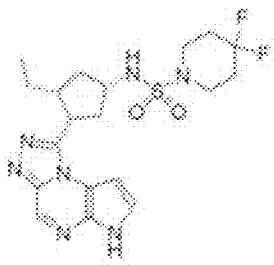
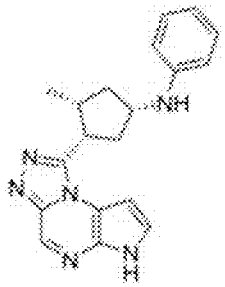


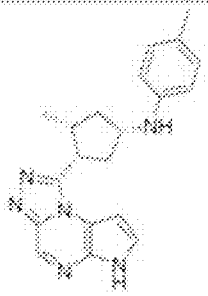
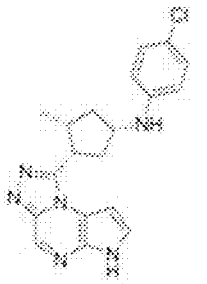
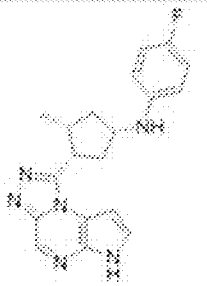
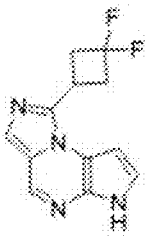
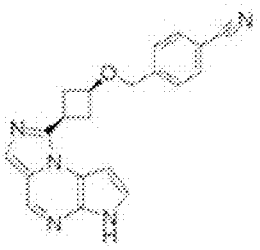
向(3R,4R)-叔丁基4-甲基-3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(40g,78mmol,实施例#5步骤H)的1,4-二噁烷(160mL)溶液中加入NaOH(1N水溶液,157mL)。将该反应在约60℃加热约1h。使该反应冷却至环境温度。将该反应用HCl(4N水溶液,50mL)中和,并用DCM(2x 300mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(400mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,然后在真空中浓缩。将产物在硅胶(330g)上利用使用了1-5%MeOH/DCM的层析提纯,得到(3R,4R)-叔丁基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸酯(30g,99%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.00min;MS m/z:356$(M+H)^+$。

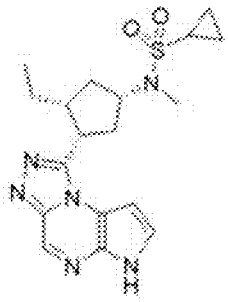
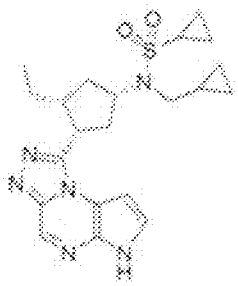
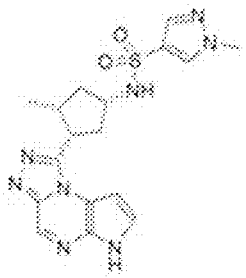
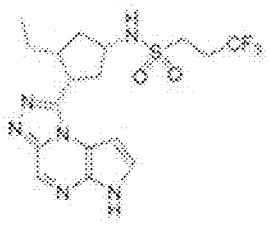
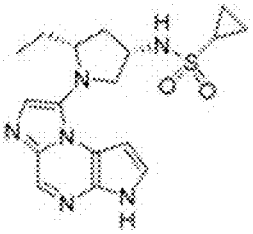
[0423] 表D.1使用一般程序D(用NaOH)制备的例子

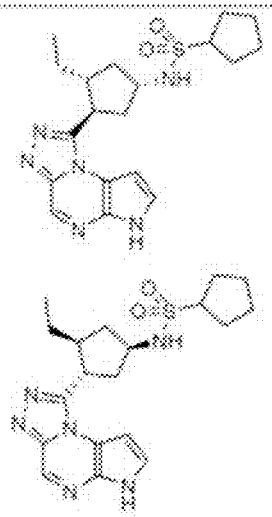
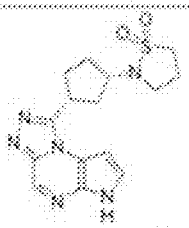
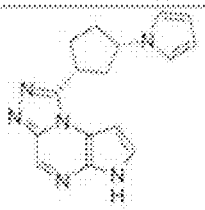
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(S)-1-((1-(环丙基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 C(由制备#A.1)，和 K (用环丙磺酰氯和 TEA)制备)		D.1.1*	1.34 (a)	347
N-(1-((6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)环丁基)-环丙磺酰胺 (使用 A (由实施例#1 步骤 D 和 2-(1-(叔丁氧基羰基-氨基)环丁基)乙酸 [如 Eur.J.Med.Chem., 1999, 34,363 中所述制备] 用 EDC-HCl)，B (用 TEA)，E (用 HCl)，K (用环丙磺酰氯和 DIEA)制备)		D.1.2	1.60 (a)	347
N-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙烷甲酰胺 (使用 E (由制备#B.1 用 HCl)，H (用环丙烷甲酸，EDC，和 DIEA)制备)		D.1.3*	1.15 (c)	311
2-环丙基-N-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酰胺 (使用 E (由制备#B.1 用 HCl)，H (用环丙基乙酸 [Lancaster]，EDC，和 DIEA)制备)		D.1.4*	1.17 (c)	325
4-氟-N-((1R,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺 (使用 PP (用实施例#2 步骤 F,4-氟苯基硼酸，和 DIEA)制备)		D.1.5*	1.91 (a)	337

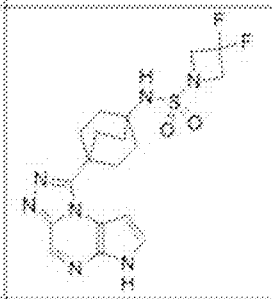
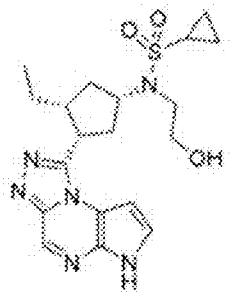
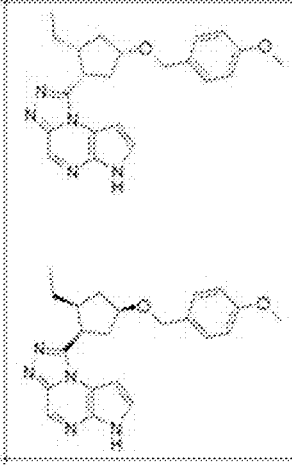
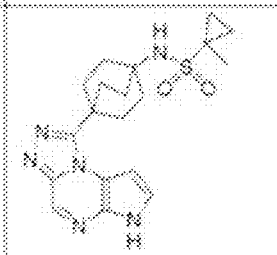
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
4-氯-N-((1R,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺 (使用 PP（用实施例#2 步骤 F,4-氯苯基硼酸和 DIEA)制备）		D.1.6*	2.07 (a)	353
3,4-二氯-N-((1R,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺 (使用 PP （用实施例#2 步骤 F，3,4-二氯苯基硼酸和 DIEA)制备）		D.1.7*	2.24 (a)	387
4-甲氧基-N-((1R,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺 (使用 PP(用实施例#2 步骤 F,4-甲氧基苯基硼酸和 DIEA)制备）		D.1.8*	1.74 (a)	349
4-甲氧基-N-(4-甲氧基苯基)-N-((1R,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺 (使用 PP （用实施例#2 步骤 F,4-甲氧基苯基硼酸和 DIEA)制备）		D.1.9*	2.30 (a)	455
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺 (制备#DD.1)		D.1.10*	1.81 (a)	390
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺 (使用 DD（用实施例#8 步骤 M，3,3-二氟氮杂环丁烷-1-磺酰		D.1.11*	1.97 (a)	426

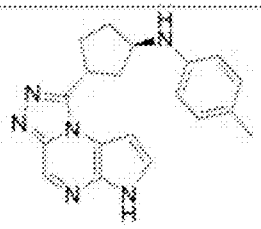
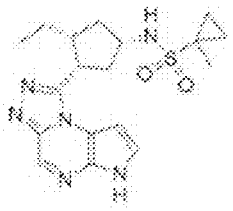
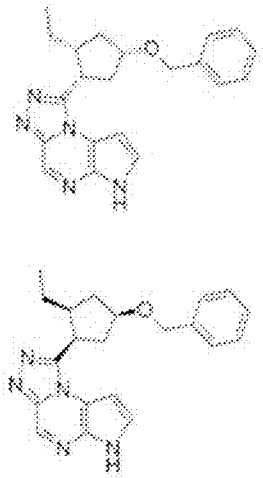
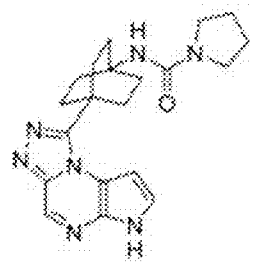
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
氯 [由 CC 用 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐 [Matrix] 和 DIEA 制备][和 TEA) 制备）				
(S)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-磺酰胺 (使用 DD（用实施例#8 步骤 M，(S)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-磺酰氯 [由 CC 用(S)-(-)-2-(三氟甲基)吡咯烷和 DIEA 制备][和 TEA)制备）		D.1.12*	2.13 (a)	472
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-3,3-二氟吡咯烷-1-磺酰胺 (使用 DD（用实施例#8 步骤 M，3,3-二氟吡咯烷-1-磺酰氯 [由 CC 用 3,3-二氟吡咯烷盐酸盐和 DIEA 制备][和 TEA)制备）		D.1.13*	1.98 (a)	440
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-4,4-二氟哌啶-1-磺酰胺 (使用 DD（用实施例#8 步骤 M，4,4-二氟哌啶-1-磺酰氯 [由 CC 用 4,4-二氟哌啶盐酸盐和 DIEA 制备][和 TEA)制备）		D.1.14*	2.01 (a)	454
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺 (使用 PP（由制备#19.2，苯基硼酸，和 DIEA)制备）		D.1.15*	2.01 (a)	333

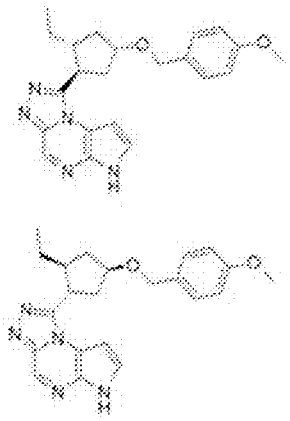
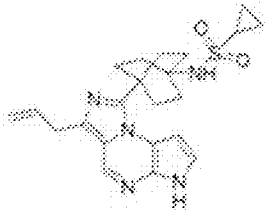
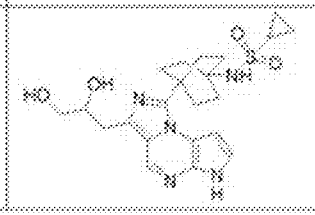
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
4-甲基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺（使用 PP（由制备#19.2，对甲苯基磺酸和 DIEA)制备）		D.1.16*	2.08 (a)	347
4-氯-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺（使用 PP（由制备#19.2,4-氯苯基磺酸，和 DIEA)制备）		D.1.17*	2.25 (a)	367
4-氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺（使用 PP（由制备#19.2,4-氟苯基磺酸，和 DIEA)制备）		D.1.18*	2.05 (a)	351
1-(3,3-二氟环丁基)-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪（使用 H（由实施例#5 步骤 e 和 3,3-二氟环丁烷甲酸 [waterstone]，HATU，和 DIEA）；Q（用芬森试剂和三氟乙酸汞(II)）制备）		D.1.19	1.63 (b)	249
4-((顺式-3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环丁氧基)甲基)苄腈（使用 H（由实施例#5 步骤 e 和制备#1 用 HATU 和 DIEA）；Q（用芬森试剂和三氟乙酸汞(II)）制备）		D.1.20	1.81 (b)	344

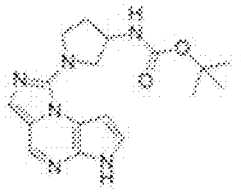
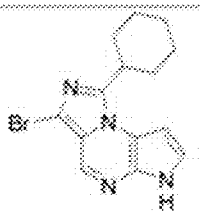
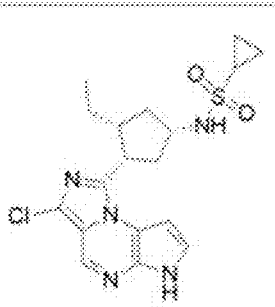
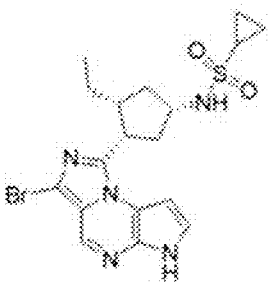
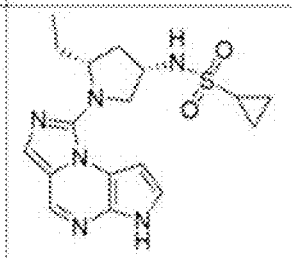
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-甲基环丙磺酰胺 (使用 A（由实施例#1 步骤 D 和制备#Z.1 用 HATU 和 TEA），B（用 TEA），S（用碘代甲烷和 NaH)制备）		D.1.21*	1.75 (a)	389
N-(环丙基甲基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙烷磺酰胺 (使用 A（由实施例#1 步骤 D 和制备#Z.1 用 HATU 和 TEA），B（用 TEA），S（用(溴甲基)-环丙烷和 NaH)制备）		D.1.22*	1.98 (a)	429
1-甲基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1H-吡唑-4-磺酰胺 (使用 K（由制备#19.2，1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯 [Oakwood]和 DIEA)制备）		D.1.23*	1.60 (a)	401
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺 (使用 K（由实施例#8 步骤 M 和 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 [Matrix]和 DIEA)制备）		D.1.24*	2.05 (a)	431
N-((3S,5R)-5-乙基-1-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺 (使用 S（由实施例#3 步骤 E 和溴乙酸叔丁基酯），E（用 HCl），H（用制备#E.1)，		D.1.25*	1.60 (a)	375

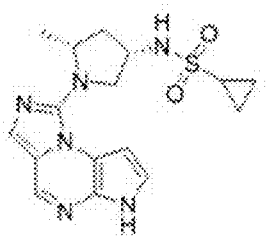
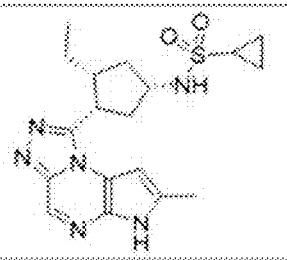
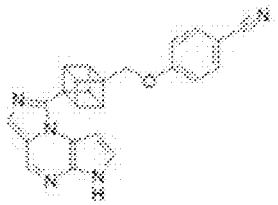
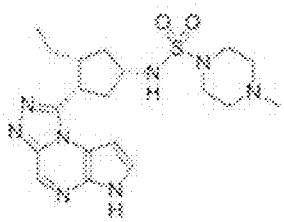
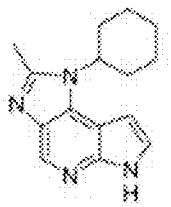
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
OO 制备）				
N-((1R,3S,4R)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环戊烷磺酰胺和 N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环戊烷磺酰胺（使用 K（由制备#Y.1 和环戊烷磺酰氯），Z（用 NaOH），A（用实施例#1 步骤 D，HATU，和 TEA），B（用 TEA)制备）		D.1.26	1.77 (a)	403
(1S,3R)-1-[3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-异噻唑烷-2-基-1,1-二氧化物]环戊烷(制备#2)		D.1.27*	1.47 (a)	347
1-((1R,3S)-3-(1H-吡咯-1-基)环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪（制备#3)		D.1.28*	1.82 (a)	293
N-(4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺（使用 DD（用实施例#9，步骤 F 和制备#CC.1)制备）		D.1.29	1.44 (a)	402

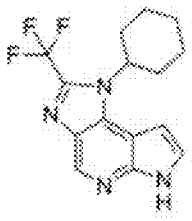
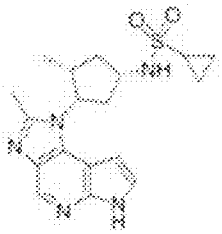
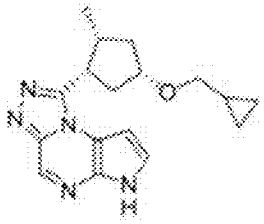
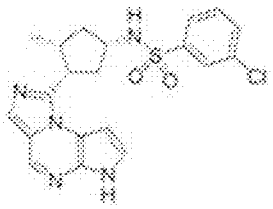
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3,3-二氟-N-(4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺 (制备#5)		D.1.30	1.61 (a)	438
2-(N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙烷磺酰胺基)乙基 乙酸酯(使用 A（由制备#Z.1，实施例#1，步骤 D，HATU，和 TEA)，B（用 TEA），S （用 2-溴乙基乙酸酯)制备）		D.1.31*	1.54 (a)	419
1-((1S，2R,4S)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪和 1-((1R，2S,4R)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环-戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并 [4,3-a]吡嗪 （使用 Z（由制备#EE.1），A（由实施例#1，步骤 D，HATU，和 TEA)，B（用 DIEA)制备）		D.1.32	2.02 (b)	392
1-甲基-N-(4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙烷-1-磺酰胺 (使用 K（由制备#C.1 和制备#6)制备）		D.1.33	1.48 (a)	401

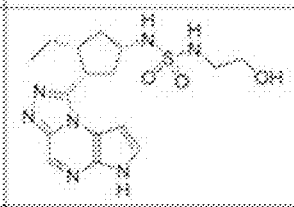
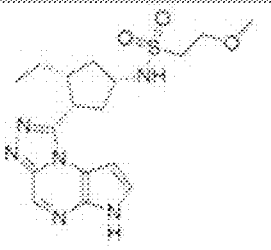
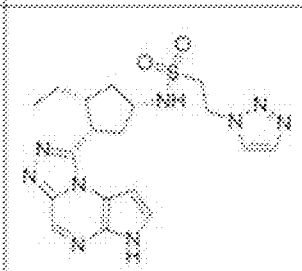
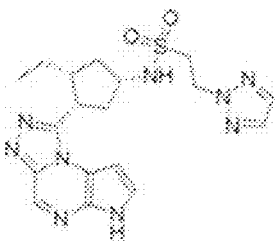
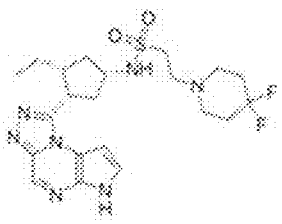
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
4-甲基-N-((1R,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺（使用 PP（由实施例#2，步骤 F 和对甲苯基磺酸)制备）		D.1.34*	1.89 (b)	333
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1-甲基环丙烷-1-磺酰胺（使用 K（由实施例#8，步骤 M 和制备#6)制备）		D.1.35*	1.66 (a)	389
1-((1S，2R,4S)-4-(苄基氧基)-2-乙基环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪和 1-((1R，2S,4R)-4-(苄基氧基)-2-乙基环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪（使用 EE（由苄基 2,2,2-三氯亚氨逐乙酸酯和制备#FF.1)制备）		D.1.36	2.15(b)	362
N-(4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺（使用 1（由 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲基酯盐酸盐[Prime Organics]，吡咯烷-1-羰基氯和 TEA），Z（用 NaOH），A（由实施例#1，步骤 D，HATU 和 TEA），B(用 TEA)制备）		D.1.37	1.65 (a)	380

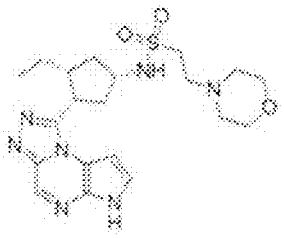
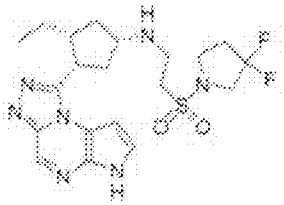
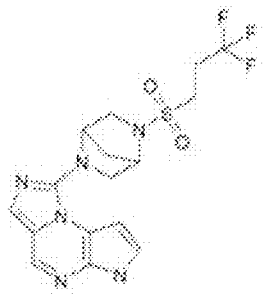
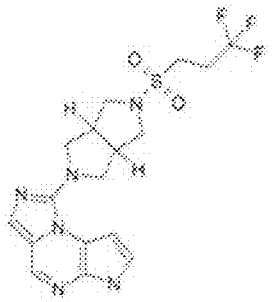
磺酰胺	产物	Ex #	R, min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-((1R，2R,4S)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪和 1-((1S，2S,4R)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 Z（由制备#EE.1），A（由实施例#1，步骤 D，HATU，和 TEA），B（用 DIEA)制备）		D.1.38	2.14 (b)	392
N-(4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丁烷磺酰胺 (使用 K（由 4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲基酯氨溴酸盐 [Prime Organics]，环丁烷磺酰氯 [Hande]和 TEA），Z（用 NaOH），A(由实施例#1，步骤 D，HATU 和 TEA)，B（用 TEA)制备)		D.1.39	1.71 (a)	401
N-(4-(3-烯丙基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5，-a]吡咯并[2,3，-e]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺(使用 E（用 4-(叔丁氧基羰基氨基)-双环 [2.2.2] 辛烷 -1- 甲酸 [Prime Organics]），K（用环丙基磺酰氯），H （由制备#12，HATU 和 DIEA），Q（用劳森试剂和三氟乙酸汞 (II)) 制备）		D.1.40	1.89 (a)	426
N-(4-(3-(2,3-二羟基丙基)-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺 (制备#17)		D.1.41	1.37 (a)	460

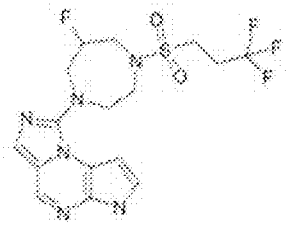
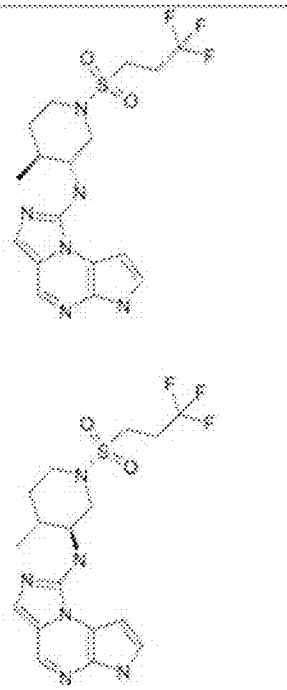
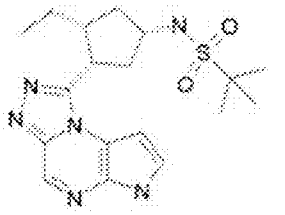
磺酰胺	产物	Ex #	R, min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁基酯 (制备#16)		D.1.42	1.78 (a)	343
3-溴-1-环己基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪 (制备#MM.1)		D.1.43	2.38 (a)	319，321 (1:1)
N-((1S,3S,4R)-3-(3-氯-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-乙基环戊基)-环丙磺酰胺 (使用 H（由实施例#5，步骤 e 和制备#Z.1，HATU 和 DIEA），Q （用芬森试剂和三氟醋酸汞(II)），MM （用 NCS)制备）		D.1.44*	2.01 (a)	408
N-((1S,3S,4R)-3-(3-溴-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-乙基环戊基)-环丙磺酰胺 (使用 H（由实施例#5，步骤 e 和制备#Z.1，HATU 和 DIEA），Q （用芬森试剂和三氟醋酸汞(II)），MM （用 NBS）制备)		D.1.45*	2.05 (a)	452,454 (1:1)
N-((3S,5R)-5-乙基-1-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并 [2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺，(使用 E（由制备#15），J （由实施例#5，步骤 e 用 CDI），OO 制备)		D.1.46*	1.63 (a)	375

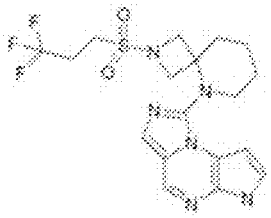
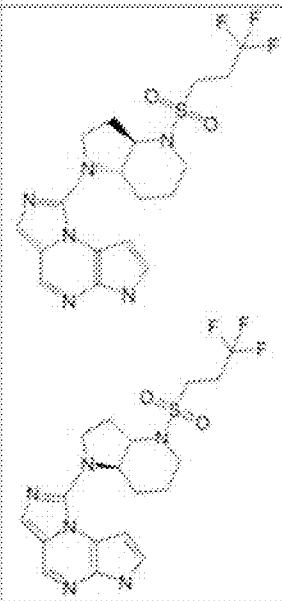
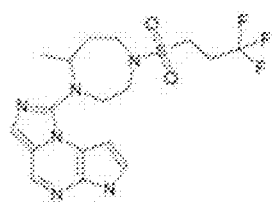
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((3S,5R)-5-甲基-1-(6-甲苯磺酰基-6H-噻吩并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺，(使用 E（由制备#14），J（由实施例#5，步骤 c 用 CDI），OO 制备)		D.1.47*	1.31 (a)	359
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(7-甲基-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙烷磺酰胺 (使用 A（用制备#18和制备#Z.1），B（用亚磺酰氯和 TEA)制备）		D.1.48*	1.74 (a)	389
4-((4-(6-甲苯磺酰基-6H-噻吩并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)立方烷基)甲氧基)苄腈 (使用 H（由(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐 (实施例#5，步骤 c)和 4-甲氧基羰基立方烷甲酸 [Boron Molecular] 用 EDC•HCl 和 DIEA)；P（用 DIBAL-H）；H（用 4-羟基苄腈，三苯基膦和 DIAD)；Q（用劳森试剂和三氟乙酸汞(II))制备）		D.1.49	2.05 (b)	392
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-4-甲基哌嗪-1-磺酰胺 (使用 ZZ（由制备 BB.1），AAA（用 1-甲基哌嗪)制备）		D.1.50*	1.32 (a)	433
1-环己基-2-甲基-6-甲苯磺酰基-1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶 (使用 K.1（由实施例#21，步骤 E 用 4-甲基苯-1-磺酰氯），L（用环己基胺），BBB，G（用醛酸酐）和 OO 制备)		D.1.51	1.86 (a)	255

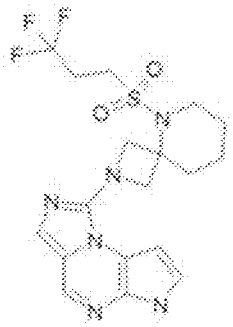
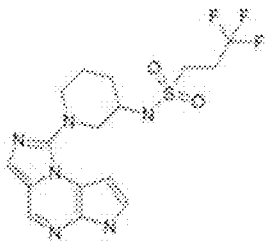
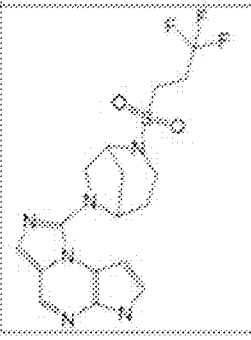
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-环己基-6-甲苯磺酰基-2-(三氟甲基)-1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶 (使用 K.1（由实施例#21，步骤 E 用 4-甲基苯-1-磺酰氯），L（用环己基胺），BBB，G（用三氟醋酸酐），DDD（用 2,4,6-三丙基-[1,3,5，2,4,6]三氧杂三磷杂环烷 2,4,6-三氧化物)制备）		D.1.52	2.37 (a)	309
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(2-甲基-6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺（由制备#27 和制备#OOO.1 使用 L 和 DIEA，K.1（用 TsCl 和 NaH），BBB，H（用醋酸酐），和 DDD（用 $POCl_3$）制备）		D.1.53*	1.59(a)	374
1-((1S，2R,4S)-4-(环丙基甲氧基)-2-甲基环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 P（由实施例#24 步骤 H 和 $NaBH_4$），VV，FFF（用 2-环丙基乙醛），Z（用 NaOH），A（用实施例#1 步骤 D，HATU 和 TEA），B（用 $SOCl_2$ 和 DIEA)制备）		D.1.54	1.73 (a)	312
1-甲基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙烷-1-磺酰胺 (由 5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐 (WO2009152133) 和 (1S，2R,4S)-4-乙酰氨基-2-甲基环戊烷甲酸 [由 4-氨基-2-甲基-环戊烷甲酸乙基酯 (WO2009152133) 使用 G，AA [表 2，方法 3，R_t = 6.1		D.1.55*	2.17 (a)	430

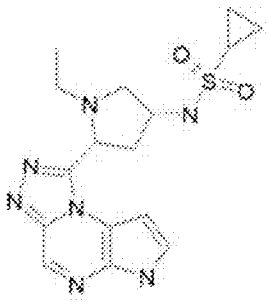
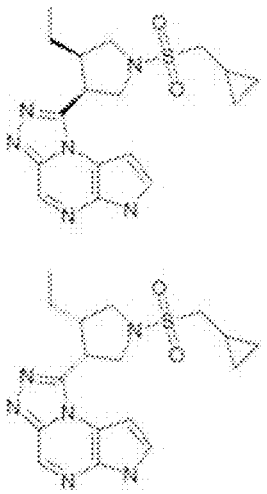
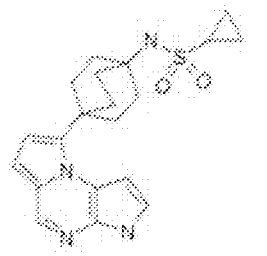
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min（表 1，方法）	m/z ESI+ $(M+H)^+$
min，或= ND]，和 Z（使用 H），OO，BB，和 K（用 3-氯苯基磺酰氯)制备）				
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基）环戊基)-2-羟基乙基氨基-1-磺酰胺（制备#ZZ.1)		D.1.56*	1.33 (a)	394
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-甲氧基乙烷磺酰胺（使用 K（由实施例#8 步骤 M 和 2-甲氧基乙烷-1-磺酰氯 [Focus Synthesis] 用 TEA)制备）		D.1.57*	1.53 (b)	393
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙烷磺酰胺（使用 K.1（由实施例#8 步骤 M 和 2-氯乙烷磺酰氯用 TEA），YY（用 1H-1,2,3-三唑和 DIEA)制备）		D.1.58*	1.45 (b)	430
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙烷磺酰胺（使用 K.1（由实施例#8 步骤 M 和 2-氯乙烷磺酰氯用 TEA），YY（用 1H-1,2,3-三唑和 DIEA)制备）		D.1.59*	1.58 (b)	430
2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙烷磺酰胺（使用 K.1（由实施例#8 步骤 M 和 2-氯乙烷磺酰氯用 TEA），YY（用 4,4-二氟哌啶盐酸盐和 DIEA)制备）		D.1.60*	1.76 (b)	482

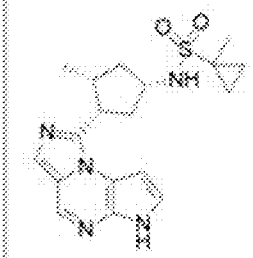
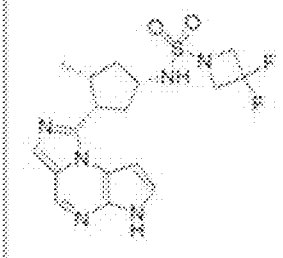
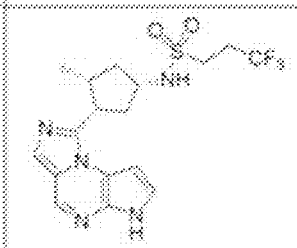
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-吗啉代乙烷磺酰胺（使用 K.1（由实施例#8 步骤 M 和 2-氯乙烷磺酰氯 用 TEA），YY （用吗啉)制备）		D.1.61*	1.35 (b)	448
(1S,3R,4S)-N-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基磺酰基)乙基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺（使用 YY（由制备#26 和实施例#8 步骤 M 用 DIEA)制备）		D.1.62*	1.53 (b)	468
(顺式)-6-甲苯磺酰基-1-(5-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪（使用 K（由(顺式)-叔丁基 2,5-二氮杂双环 [2.2.1]庚烷-2-甲酸酯(US2003/225268)和 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 (Matrix)，E （用 HCl），J （用 CDI 和(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(实施例#5，步骤 e)用 DIEA)，OO 制备)。		D.1.63	1.85	415
(顺式)-6-甲苯磺酰基-1-(5-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪（使用 K（由(顺式)-叔丁基 六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸酯和 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 (Matrix)），E（用 HCl），J（用 CDI 和(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐（实施例#5，步骤 e) 用 DIEA），OO 制备)。		D.1.64	1.80	429

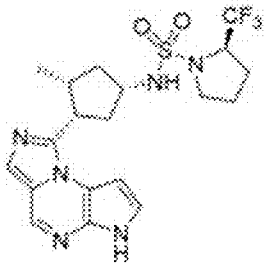
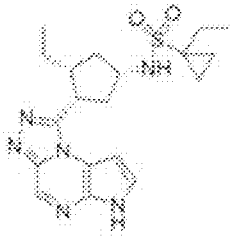
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-(6-氟-4-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪 (使用 K（由 6-氟-1,4-二氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯 (WO2007/126935) 和 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 (Matrix)），E（用 HCl），J（用 CDI 和(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐 (实施例#5，步骤 c) 用 DIEA），OO 制备).		D.1.65	1.86	435
反式-N-(4-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)哌啶-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-胺 (使用 K（由反式-叔丁基 4-甲基哌啶-3-基氨基甲酸酯 (WO2009/140320) 和 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 (Matrix)，E（用 HCl），J（用 CDI 和(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐 (实施例#5，步骤 c) 用 DIEA），OO 制备).		D.1.66	1.89	431
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (制备#28)		D.1.67*	1.76	391

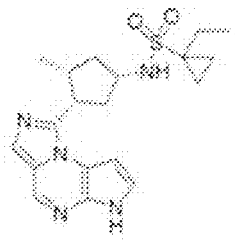
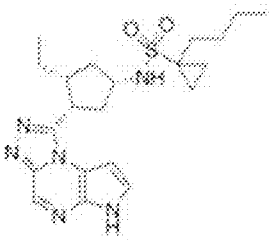
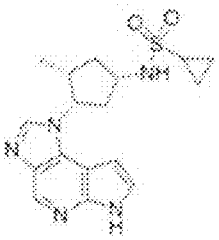
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
6-甲苯磺酰基-1-(2-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)-2,5-二氮杂螺[3.5]壬烷-5-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪 (使用 K(由 5-苄基-2,5-二氮杂螺[3.5]壬烷 (WO2008/60767) 和 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 (Matrix))，Y（用 $Pd(OH)_2$），J（用 CDI 和(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐 (实施例#5，步骤 c) 用 DIEA），OO 制备)。		D.1.68	2.07	443
6-甲苯磺酰基-1-((反式)-4-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)八氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪 (使用 K(由(反式)-叔丁基八氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸酯 (WO2009/140320)和 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 (Matrix))，E（用 HCl），J（用 CDI 和(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐 (实施例#5，步骤 c) 用 DIEA），OO 制备)。		D.1.69	1.94	443
1-(7-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪 (使用 K（由 7-甲基-1,4-二氮杂环丁烷-1-甲酸苄基酯，盐酸 (Wlodarczyk,N.；Gilleron，P.；Millet，R.；Houssin，R.；Henichart，J.-P. Tet.Let.，2007，vol.48，#14 p.2583-2586)和 3,3,3-		D.1.70	1.97	431

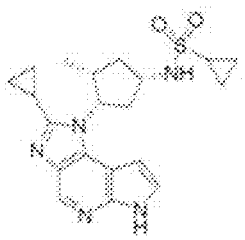
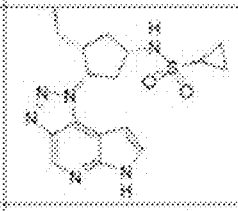
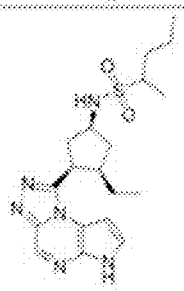
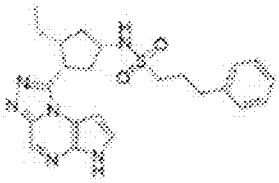
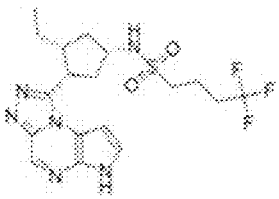
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
三氟丙烷-1-磺酰氯 (Matrix)），Y（用 $Pd(OH)_2$），J（用 CDI 和(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(实施例#5，步骤 c) 用 DIEA），OO 制备)。				
6-甲苯磺酰基-1-(5-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)-2,5-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪（使用 K（由 2,5-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯 (WO2008/60767) 和 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 (Matrix)），E（用 HCl），J（用 CDI 和(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(实施例#5，步骤 c) 用 DIEA），OO 制备)。		D.1.71	2.03	443
3,3,3-三氟-N-(1-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺 (使用 K 3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (3B-Scientific Corp.) 和 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 (Matrix)，E（用 HCl），J（用 CDI 和(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐（实施例#5，步骤 c) 用 DIEA），OO 制备)。		D.1.72	1.76	417
6-甲苯磺酰基-1-(2-(3,3,3-三氟丙基磺酰基)-2,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-6-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪（使用 K（由 2,6-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-甲酸苄基酯 (Pharmabridge) 和 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 (Matrix)，Y（用 $Pd(OH)_2$），J（用 CDI		D.1.73	1.91	429

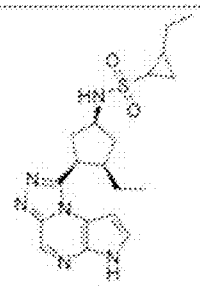
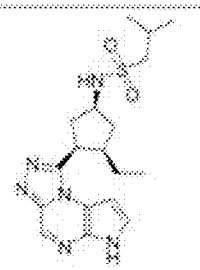
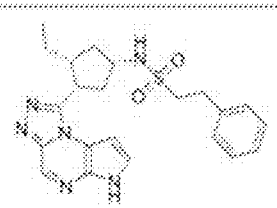
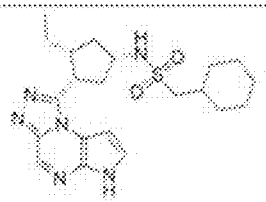
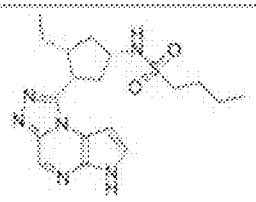
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
和(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(实施例#5，步骤 c)用 DIEA)，OO 制备)。				
N-((3R,5R)-1-乙基-5-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺 (使用 K（用(2R,4R)-1-叔丁基 2-甲基 4-氨基吡咯烷-1,2-二甲酸酯盐酸(Acesys Pharmatech Corp)和环丙基磺酰氯和 TEA），Z（用 NaOH），A（用实施例#8 步骤 M），B，E（用 HCl），X（用乙醛）制备)。		D.1.74*	1.32	376
(顺式)-叔丁基 3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酸酯(使用 SSS（由 N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基)甲基)甲胺和(Z)-乙基戊-2-烯酸化物 (Lee，R.D.；Kassahun，K.；Abbott，F.S. J.of Pharm.Sci.，1989，vol.78，# 8 p.667-671)），TT，Y，M，A，B，E 和 K（用环丙基甲烷磺酰氯和 TEA）制备)		D.1.75	1.66	375
N-(4-(3-甲苯磺酰基-3H-二吡咯并[1,2-a:2',3'-e]吡嗪-8-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺 (使用 III（由 5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛 (制备#12：步骤 B)和 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)双环[2.2.2]辛-1-基)-2-氧代乙基膦酸二乙基酯 (制备#24)，W，		D.1.76	1.97	385

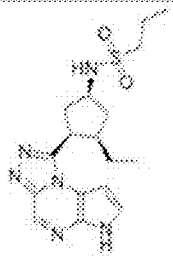
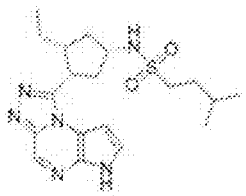
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
T （用芬森试剂）。				
1-甲基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙烷-1-磺酰胺 (由 5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐 (WO2009152133) 和 (1S，2R,4S)-4-乙酰氨基-2-甲基环戊烷甲酸 [由 4-氨基-2-甲基-环戊烷甲酸乙基酯 (WO2009152133) 使用 G，AA [表 2，方法 3，R_t = 6.1 min，或= ND]，和 Z 制备] 使用 H，OO，BB，和 K（由制备#6 和 TEA)制备）		D.1.77*	1.87 (a)	374
3,3-二氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺 (由 5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐 (WO2009152133) 和 (1S，2R,4S)-4-乙酰氨基-2-甲基环戊烷甲酸 [由 4-氨基-2-甲基-环戊烷甲酸乙基酯 (WO2009152133) 使用 G，AA]表 2，方法 3，R_t = 6.1 min，或= ND] 和 Z 制备]使用 H，OO，BB，ZZ 和 AAA（用 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐和 TEA)制备）		D.1.78*	1.99 (a)	411
3,3,3-三氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)丙烷-1-磺酰胺 (由 5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐 (WO2009152133) 和 (1S，2R,4S)-4-乙酰氨基-2-甲基环		D.1.79*	2.00 (a)	416

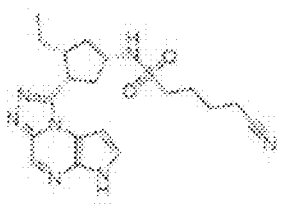
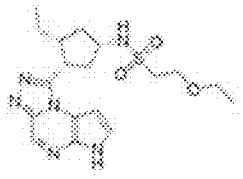
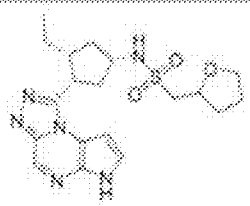
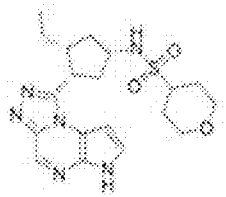
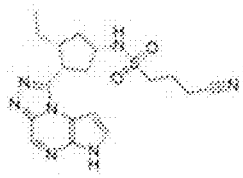
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
戊烷甲酸 [由 4-氨基-2-甲基-环戊烷甲酸乙基酯 (WO2009152133)使用 G，AA [表 2，方法 3，R_t = 6.1 min，或= ND]，和 Z 制备]使用 H，OO，BB，和 K（由 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 [Matrix]和 TEA)制备）				
3,3-二氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)吡咯烷-1-磺酰胺 (由 5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐 (WO2009152133)和(1S，2R,4S)-4-乙酰氨基-2-甲基环戊烷甲酸 [由 4-氨基-2-甲基-环戊烷甲酸乙基酯 (WO2009152133) 使用 G，AA [表 2，方法 3，R_t = 6.1 min，或= ND]，和 Z 制备]使用 H，OO，BB，ZZ 和 AAA(用 3,3-二氟吡咯烷盐酸盐和 TEA)制备）		D.1.80*	2.01 (a)	425
(R)-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-磺酰胺 磺酰胺 (制备#AAA.1)		D.1.81*	2.16 (a)	457
1-乙基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基) 环丙烷-1-磺酰胺 (由实施例#8 步骤 M 和制备#EEE.1 使用 K 和 TEA 制备)		D.1.82*	1.90 (a)	403

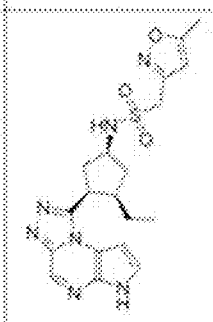
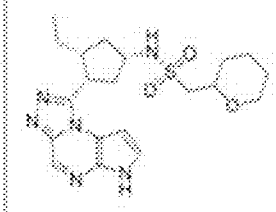
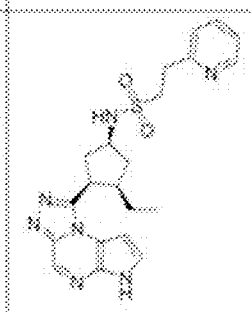
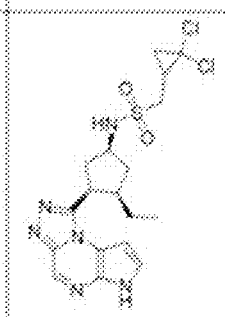
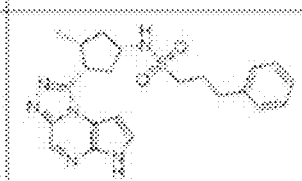
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-乙基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙烷-1-磺酰胺 (由 5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐 (WO2009152133) 和 (1S，2R,4S)-4-乙酰氨基-2-甲基环戊烷甲酸 [由 4-氨基-2-甲基-环戊烷甲酸乙基酯 (WO2009152133) 使用 G，AA [表 2，方法 3，R_t = 6.1 min，或= ND]，和 Z 来制备] 使用 H，OO，BB，和 K(使用制备#EEE.1 和 TEA)制备)		D.1.83*	1.96 (a)	388
1-丁基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e] [1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙烷-1-磺酰胺 (由实施例#8 步骤 M 和 1-丁基环丙烷-1-磺酰氯 [由制备#6 步骤 a 和 1,1，1-三氯-2-碘代乙烷，KHMDS 使用 KKK，JJJ，和 EEE（用 TEA）来制备] 使用 K 和 TEA 制备)		D.1.84*	2.13 (a)	431
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基吡咯并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺 (制备#DDD.1)		D.1.85*	1.65 (a)	360

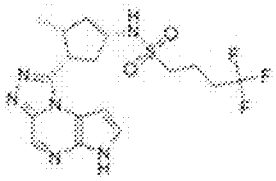
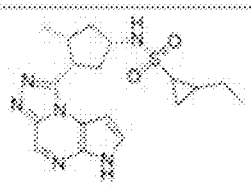
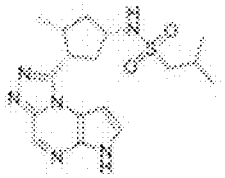
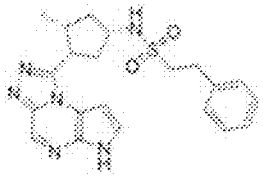
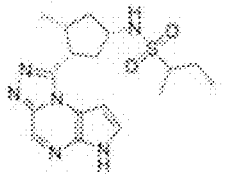
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min（表 1，方法）	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((1S,3S,4R)-3-(2-环丙基-6-甲苯磺酰基吡咯并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)-4-甲基环戊基)环丙磺酰胺（由制备#27 和制备#OOO.1 使用 L 和 DIEA，K.1（用 TsCl 和 NaH），BBB，H（用环丙烷甲酸，HATU，和 TEA），和 DDD（用 $POCl_3$）制备）		D.1.86*	1.74 (a)	400
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基吡咯并[2,3-b][1,2,3]三唑并[4,5-d]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙烷磺酰胺（制备#SSSS.1）		D.1.87*	1.82 (a)	375
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)戊烷-2-磺酰胺（使用 K 由实施例#8 步骤 M 和戊烷-2-磺酰氯制备）		D.1.88	1.88 (b)	405
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-3-苯基丙烷-1-磺酰胺（使用 K 由实施例#8 步骤 M 和 3-苯基丙烷-1-磺酰氯制备）		D.1.89*	1.98 (b)	453
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-4,4,4-三氟丁烷-1-磺酰胺（使用 K 由实施例#8 步骤 M 和 4,4,4-三氟丁烷-1-磺酰氯制备）		D.1.90*	1.85 (b)	445

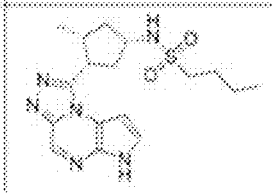
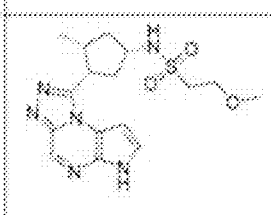
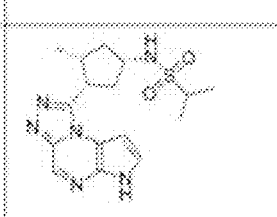
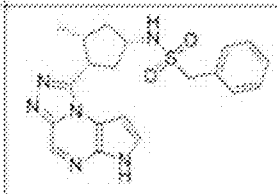
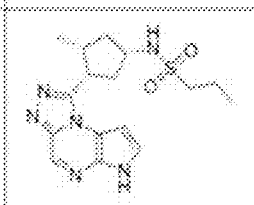
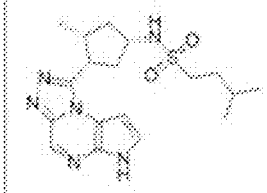
磺酰胺	产物	Ex #	R_t, min (表 1-方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-乙基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙烷-1-磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和 2-乙基环丙烷-1-磺酰氯制备)		D.1.91	1.81 (b)	403
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-甲基丙烷-1-磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和 2-甲基丙烷-1-磺酰氯制备)		D.1.92*	1.77 (b)	391
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-苯基乙烷磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和 2-苯基乙烷磺酰氯制备)		D.1.93*	1.92 (b)	439
1-环己基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲烷磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和环己基甲烷磺酰氯制备)		D.1.94*	2.04 (b)	431
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丁烷-1-磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和丁烷-1-磺酰氯制备)		D.1.95*	1.78 (b)	391

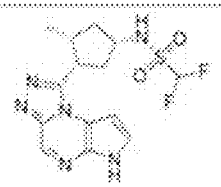
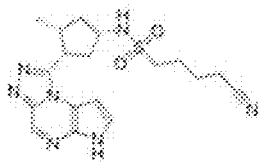
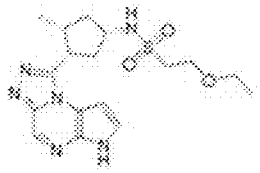
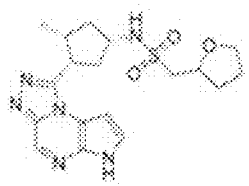
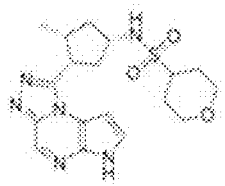
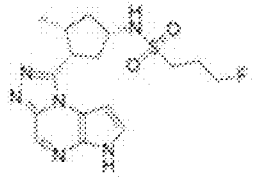
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1, 方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丙烷-2-磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和丙烷-2-磺酰氯制备)		D.1.96*	1.61 (b)	377
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1-苯基甲烷磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和苯基甲烷磺酰氯制备)		D.1.97*	1.82 (b)	425
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丙烷-1-磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和丙烷-1-磺酰氯制备)		D.1.98*	1.64 (b)	377
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-3-甲基丁烷-1-磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和 3-甲基丁烷-1-磺酰氯制备)		D.1.99*	1.90 (b)	405
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1,1-二氟甲烷磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和二氟甲烷磺酰氯制备)		D.1.100*	1.75 (b)	385

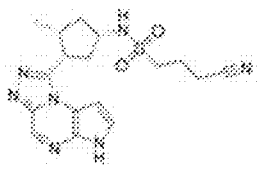
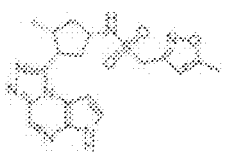
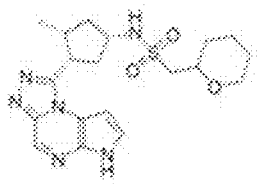
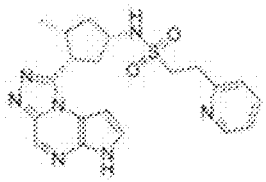
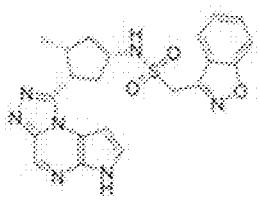
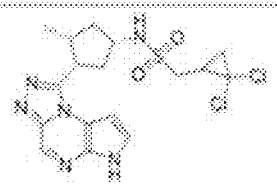
磺酰胺	产物	Ex #	R, min (表 1, 方法)	m/z ESI+ (M+H)+
4-氰基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丁烷-1-磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和 4-氰基丁烷-1-磺酰氯制备)		D.1.101 a	1.56 (b)	416
2-乙氧基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙烷磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和 2-乙氧基乙烷磺酰氯制备)		D.1.102 a	1.62 (b)	407
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1-(四氢呋喃-2-基)甲烷磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和(四氢呋喃-2-基)甲烷磺酰氯制备)		D.1.103	1.58 (b)	419
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)四氢-2H-吡喃-4-磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和四氢-2H-吡喃-4-磺酰氯制备)		D.1.104 a	1.50 (b)	419
3-氰基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丙烷-1-磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和 3-氰基丙烷-1-磺酰氯制备)		D.1.105 a	1.51 (b)	402

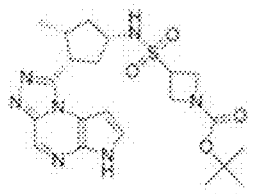
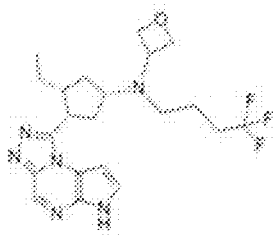
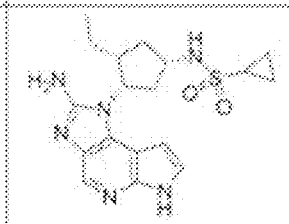
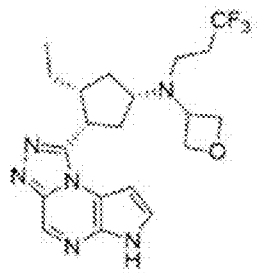
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1-(5-甲基异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和(5-甲基异噁唑-3-基)甲烷磺酰氯制备)		D.1.106 *	1.66 (b)	430
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)甲烷磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和(四氢-2H-吡喃-2-基)甲烷磺酰氯制备)		D.1.107	1.73 (b)	433
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-(吡啶-2-基)乙烷磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和 2-(吡啶-2-基)乙烷磺酰氯制备)		D.1.108 *	1.58 (b)	440
1-(2,2-二氯环丙基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲烷磺酰胺 (使用 K 由实施例#8 步骤 M 和(2,2-二氯环丙基)甲烷磺酰氯制备)		D.1.109	1.91 (b)	457
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-3-苯基丙烷-1-磺酰胺 (使用 K 由制备		D.1.110 *	1.90 (b)	439

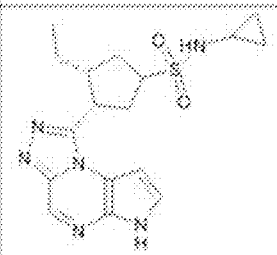
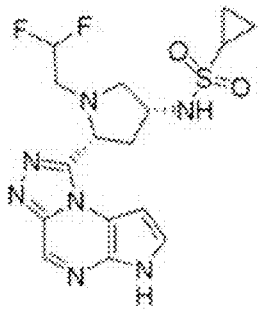
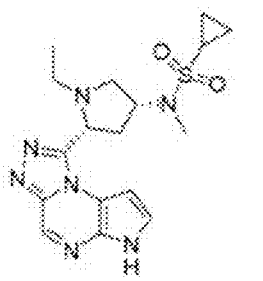
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
#19.2 和 3-苯基丙烷-1-磺酰氯制备)				
4,4,4-三氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丁烷-1-磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和 4,4,4-三氟丁烷-1-磺酰氯制备)		D.1.111 a	1.76 (b)	431
2-乙基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙烷-1-磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和 2-乙基环丙烷-1-磺酰氯制备)		D.1.112	1.70 (b)	389
2-甲基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丙烷-1-磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和 2-甲基丙烷-1-磺酰氯制备)		D.1.113 a	1.67 (b)	377
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-苯基乙烷磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和 2-苯基乙烷磺酰氯制备)		D.1.114 a	1.83 (b)	425
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丁烷-2-磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和 2-(甲基磺酰基)丁烷制备)		D.1.115	1.63 (b)	377
1-环己基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲烷磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和环己基甲烷磺酰氯制备)		D.1.116 a	1.94 (b)	417

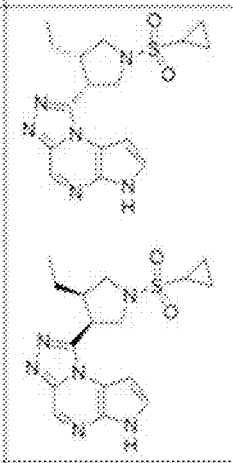
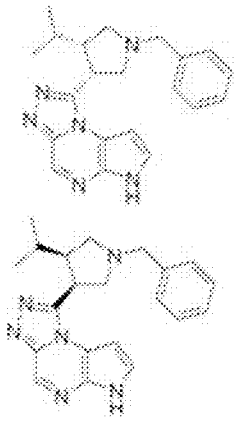
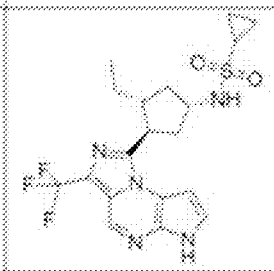
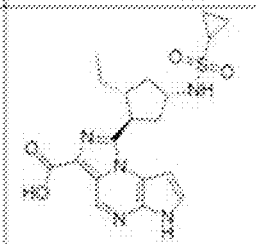
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丁烷-1-磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和丁烷-1-磺酰氯制备)		D.1.117 *	1.67 (b)	377
2-甲氧基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙烷磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和 2-甲氧基乙烷磺酰氯制备)		D.1.118 *	1.38 (b)	379
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丙烷-2-磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和丙烷-2-磺酰氯制备)		D.1.119 *	1.50 (b)	363
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1-苯基甲烷磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和苯基甲烷磺酰氯制备)		D.1.120 *	1.72 (b)	411
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丙烷-1-磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和丙烷-1-磺酰氯制备)		D.1.121 *	1.53 (b)	363
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-3-甲基丁烷-1-磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和 3-甲基丁烷-1-磺酰氯制备)		D.1.122 *	1.80 (b)	391

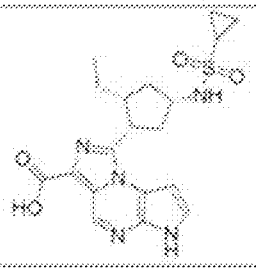
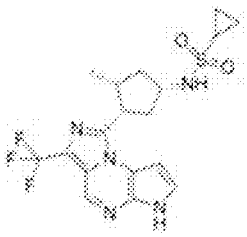
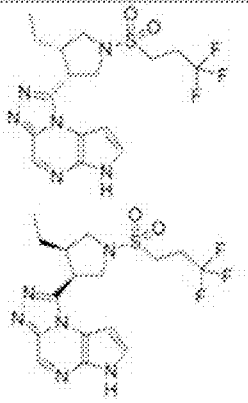
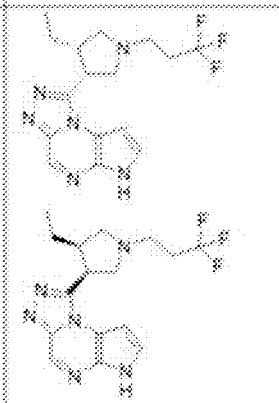
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1,1-二氟甲烷磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和二氟甲烷磺酰氯制备)		D.1.123 *	1.64 (b)	371
4-氯基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丁烷-1-磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和 4-氯基丁烷-1-磺酰氯制备)		D.1.124 *	1.45 (b)	402
2-乙氧基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙烷磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和 2-乙氧基乙烷磺酰氯制备)		D.1.125 *	1.50 (b)	393
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1-(四氢呋喃-2-基)甲烷磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和(四氢呋喃-2-基)甲烷磺酰氯制备)		D.1.126	1.46 (b)	405
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)四氢-2H-吡喃-4-磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和四氢-2H-吡喃-4-磺酰氯)		D.1.127 *	1.39 (b)	405
3-氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丙烷-1-磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和 3-氟丙烷-1-磺酰氯制备)		D.1.128 *	1.48 (b)	381

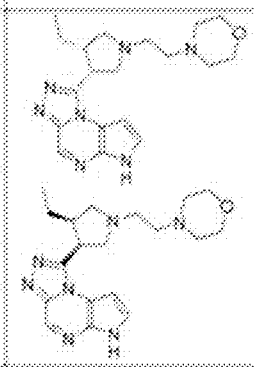
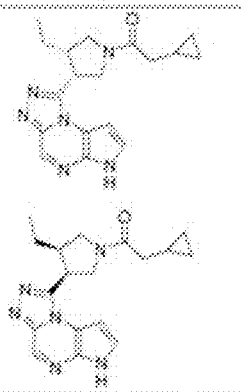
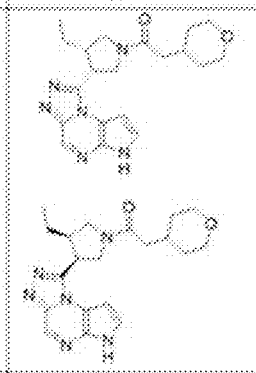
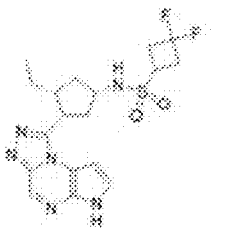
磺酰胺	产物	Ex #	R, min (表 1, 方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-氰基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丙烷-1-磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和 3-氰基丙烷-1-磺酰氯制备)		D.1.129 *	1.39 (b)	388
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1-(5-甲基异噁唑-3-基)甲烷磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和(5-甲基异噁唑-3-基)甲烷磺酰氯制备)		D.1.130 *	1.55 (b)	416
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)甲烷磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和(四氢-2H-吡喃-2-基)甲烷磺酰氯制备)		D.1.131	1.63 (b)	419
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-(吡啶-2-基)乙烷磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和 2-(吡啶-2-基)乙烷磺酰氯制备)		D.1.132 *	1.47 (b)	426
1-(苯并[d]异噁唑-3-基)-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲烷-磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和苯并[d]异噁唑-3-基甲烷磺酰氯制备)		D.1.133 *	1.77 (b)	452
1-(2,2-二氯环丙基)-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲烷-磺酰胺 (使用 K 由制备#19.2 和(2,2-		D.1.134	1.81 (b)	443

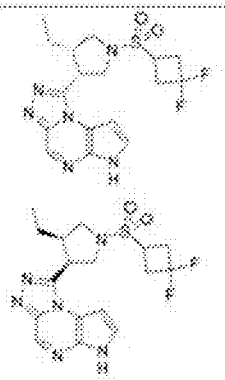
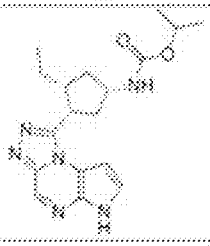
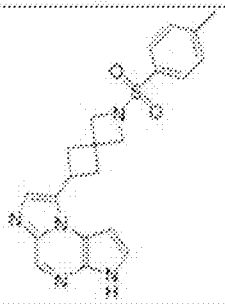
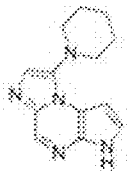
磺酰胺	产物	Ex #	R, min (表 1, 方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
二氯环丙基)甲烷磺酰氯）制备)				
3-(N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)氨磺酰)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯(使用 K 由制备#19.2 和 3-(氯磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯制备)		D.1.135 *	1.78 (b)	476
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-(4,4,4-三氟丁基)氮杂环丁烷-3-胺（使用 X（由实施例#8 步骤 M 用氮杂环丁烷-3-酮[PharmaBlock R&D]），X（用 4,4,4-三氟丁醛[Matrix]）制备)		D.1.136 *	1.75 (a)	437
N-((1S,3S,4R)-3-(2-氨基-6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺（制备#RRRR.1)		D.1.137 *	1.30 (a)	389
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-(3,3,3-三氟丙基)氮杂环丁烷-3-胺（使用 X（由实施例#8 步骤 M 用氮杂环丁烷-3-酮[PharmaBlock]），和 X（用 3,3,3-三氟丙醛[Apollo Sci]）制备)		D.1.138 *	1.91 (b)	423

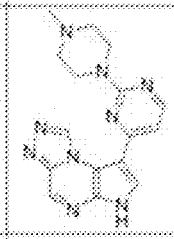
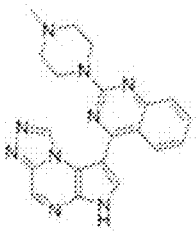
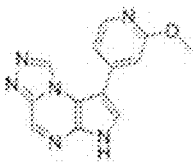
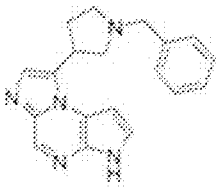
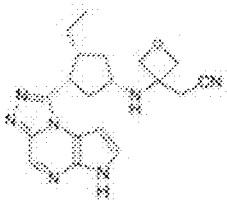
磺酰胺	产物	Ex #	R, min (表 1，方法)	m/z ESI+ (M+H)+
(3R,4S)-N-环丙基-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊烷-1-磺酰胺 (使用 EEE（由制备#QQQQ.1）；K（用环丙基胺）来制备)		D.1.139	1.53 (b)	375
N-((3R,5R)-1-(2,2-二氟乙基)-5-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺 (使用 K（由(2R,4R)-1-叔丁基-4-氨基吡咯烷-1,2-二甲酸酯盐酸 (Acesys Pharmatech Corp) 和环丙基磺酰氯，TEA），Z（用 NaOH），A（用实施例#1 步骤 D，HATU 和 TEA），B（用 $SOCl_2$ 和 TEA），E（用 HCl），S（用 1,1-二氟-2-碘代乙烷）制备)		D.1.140 *	1.46 (a)	412
N-((3R,5R)-1-乙基-5-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)-N-甲基环丙磺酰胺 (使用 K（用(2R,4R)-1-叔丁基-4-氨基吡咯烷-1,2-二甲酸酯盐酸(Acesys Pharmatech Corp)，d 环丙基磺酰基氯和 TEA），Z（用 NaOH），A（用实施例#1 步骤 D，HATU 和 TEA），B，E（用 HCl），X（用乙醛），S（用碘甲烷）制备)		D.1.141 *	1.44 (a)	390

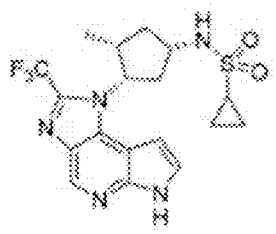
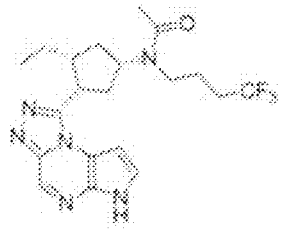
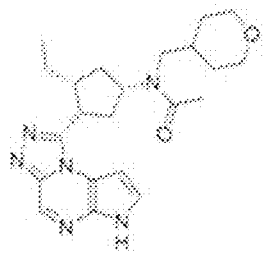
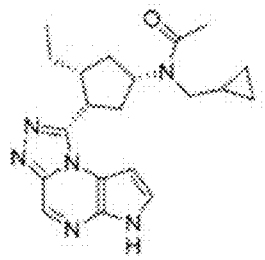
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-((顺式)-1-(环丙基磺酰基)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 K（用实施例#36 步骤 F 和环丙基磺酰基氯(Matrix)和 TEA)制备）		D.1.142	1.50 (a)	361
1-((顺式)-1-苄基-4-异丙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 A（用(实施例#1，步骤 D) 和(顺式)-1-苄基-4-异丙基吡咯烷-3-甲酸盐酸盐（使用 SSS（用(Z)-乙基 4-甲氧戊-2-烯酸化物和 N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基)甲基)甲胺 (Aldrich))，B（用 TEA) 制备）		D.1.143	0.47 (a)	361
N-((1S,3R,4R)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-3-(三氟甲基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺 (使用 H （用制备#32 和制备#Z.1），OO 制备)		D.1.144 a	2.12 (a)	442
N-((1S,3R,4R)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-3-(三氟甲基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺 (使用 H （用制备#32 和制备#Z.1），OO 制备)		D.1.145 a	1.59 (a)	418

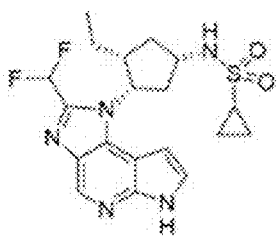
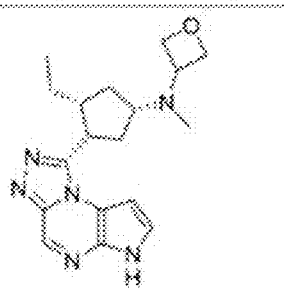
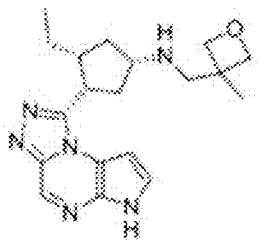
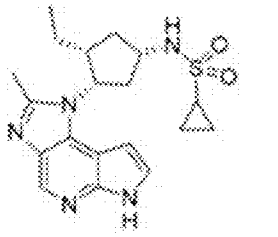
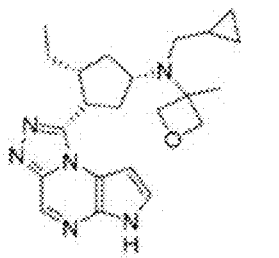
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min（表 1，方法）	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-3-(三氟甲基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺（使用 H（用制备#32 和制备#Z.1），OO 制备）		D.1.146 *	1.45 (a)	418
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-3-(三氟甲基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺（使用 Y（由实施例#24 步骤 J），K（用环丙基磺酰氯 (Matrix)），H（由制备#32）和 OO 制备）		D.1.147 *	2.03 (a)	428
1-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 ·盐酸盐(使用 K 由实施例#36，步骤 F，3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 [Matrix]和 TEA 制备)		D.1.148	1.86 (a)	417
1-((顺式)-4-乙基-1-(3,3,3-三氟丙基)吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪（使用 X 由实施例#36，步骤 F，3,3,3-三氟丙醛 [Alfa Aesar]，三乙酰氧基硼氢化钠和 DIEA 制备）		D.1.149	1.54 (a)	353

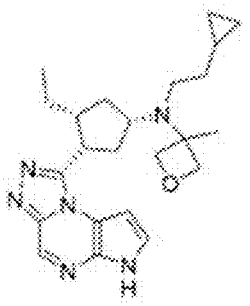
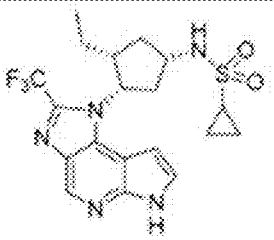
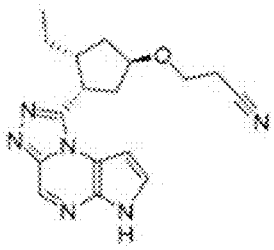
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
4-(2-((顺式)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-基)乙基)吗啉 (使用 X 由实施例#36，步骤 F，2-吗啉代乙醛 [Matrix]，三乙酸氧基硼氢化钠和 DIEA 制备)		D.1.150	1.35 (a)	370
2-环丙基-1-((顺式)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-基)乙酮 (使用 H 由实施例#36，步骤 F，2-环丙基乙酸，HATU [Novabiochem]和 DIEA 制备)		D.1.151	1.54 (a)	339
1-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 -盐酸盐(使用 H 由实施例#36，步骤 F，2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸 [Astatech]，HATU [Novabiochem] 和 DIEA 制备)		D.1.152	1.54 (a)	383
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-3,3-二氟环丁烷-1-磺酰胺 (使用 K 由实施例 8，步骤 M，制备#34，和 DIEA 制备)		D.1.153	1.75 (a)	425

磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-盐酸盐(使用 K 由实施例#36，步骤 F，制备#34，和 DIEA 制备)		D.1.154	1.90 (a)	411
(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基甲酸异丙基酯磺酰胺 (制备#35)		D.1.155 a	1.74 (b)	357
3-甲苯磺酰基-8-(2-甲苯磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪 (制备#KKKK.1)		D.1.156	1.99 (a)	294 (M-H)
4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-胺 (实施例#9 步骤 F)		D.1.157	2.72 (r)	283
8-(哌啶-1-基)-3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪 (使用 S (由实施例#3，步骤 E 和 1-(羧乙酰基)哌啶 [ChemBridge])，E(用 HCl)，OO.1 制备)		D.1.158	1.78 (a)	242

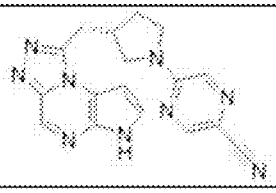
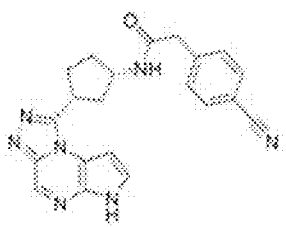
磺酸酯	产物	Ex #	R, min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
8-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (制备#CCCCC.1)		D.1.159	1.00 (a)	336
8-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 D（由制备#BBBBB.1 和 NaOH），GGG.1（用 NBS），K.1（用 TsCl 和 NaH），CCCCC（用制备#40，四(三苯基膦)钯(0)，LiCl，CsF，和 CuI）制备)		D.1.160	1.16 (a)	386
8-(2-甲氧基吡啶-4-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 D（由制备#BBBBB.1 和 NaOH），GGG.1（用 NBS），K.1（用 TsCl 和 NaH），CCCCC（用 2-甲氧基-4-(三丁基甲锡烷基)吡啶 [Synthonix]，四(三苯基膦)钯(0)，LiCl，CsF，和 CuI）制备)		D.1.161	1.28 (a)	267
8-(1-苄基吡咯烷-3-基)-3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪 (使用 R（由 1-苄基吡咯烷-3-甲酸），S（由实施例#3 步骤 E），E（用 TFA），KKKK（用 PFPAA)制备)		D.1.162	1.40 (b)	317
2-(3-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)氧杂环丁烷-3-基)乙腈 (使用 YYY（由制备#BB.1*和 2-(氧杂环丁烷-3-亚基)乙腈 (J.MeD.Chem，2010,53(8)		D.1.163 *	1.35 (a)	366

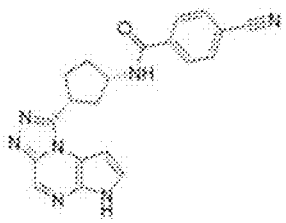
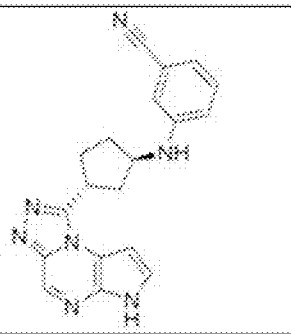
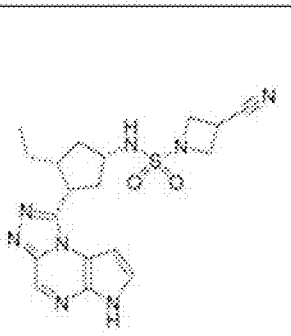
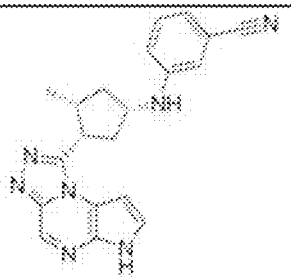
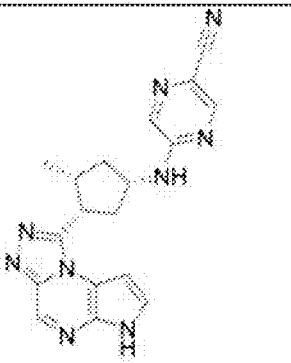
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3227-3246) 用 Hunig 碱)制备）				
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-2-(三氟甲基)吡咯并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺 (使用 L（由制备#27 和制备#OOO.1 和 DIEA），K（用 TsCl 和 NaH），BBB，CCC（用 TFAA），DDD（用 HCl)制备）		D.1.164	1.95 (a)	428
N-(3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-(4,4,4-三氟丁基)乙酰胺 (使用 X（由实施例#8 步骤 M 和 4,4,4-三氟丁醛[Matrix]），CCC（用 Ac_2O)制备）		D.1.165 *	1.85 (a)	423
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)乙酰胺 (使用 X（由实施例#8 步骤 M 和四氢-2H-吡喃-4-甲醛[Pharmacore]），CCC（用 Ac_2O)制备）		D.1.166 *	1.61 (a)	411
N-(环丙基甲基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酰胺 (使用 X（由实施例#8 步骤 M 和环丙烷甲醛），CCC（用 Ac_2O)制备）		D.1.167 *	1.73 (a)	367

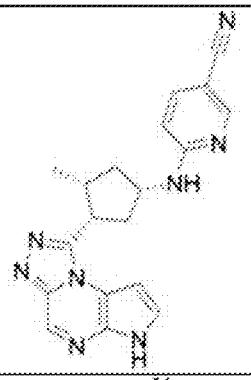
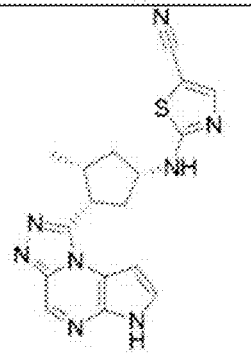
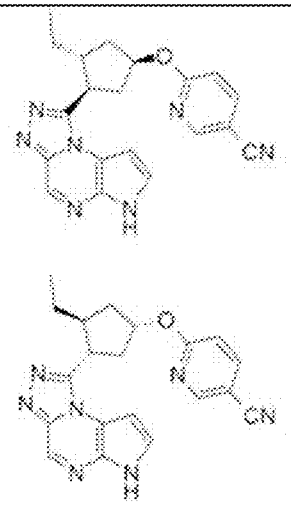
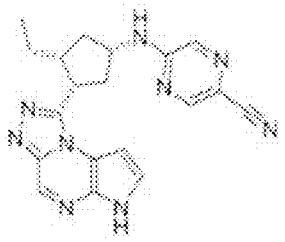
磺酰胺	产物	Ex #	R, min (表 1, 方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((1S,3S,4R)-3-(2-(二氟甲基)-6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺 (使用 H(由实施例#23 步骤 1, 二氯乙酸, HATU, 和 TEA), DDD(用 TPP)制备)		D.1.168	1.76 (a)	424
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-甲基氧杂环丁烷-3-胺 (使用 X (由制备#25 和 N-甲基氧杂环丁烷-3-胺 [Synthonix])制备)		D.1.169	1.02 (a)	341
(1S,3R,4S)-3-乙基-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺 (使用 X (由制备#25 和(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲胺 [Synthonix])制备)		D.1.170	1.11 (a)	355
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(2-甲基-6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺 (使用 CCC(由实施例#23 步骤 I 和 Ac_2O), DDD(用 TPP)制备)		D.1.171	1.53 (a)	358
N-(环丙基甲基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-3-甲基氧杂环丁烷-3-胺 (使用 X (由制备#25 和 3-甲基氧杂环丁烷-3-胺 [Synthonix]), X (使用环丙烷甲醛)制备)		D.1.172	1.23 (a)	395

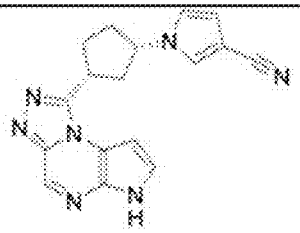
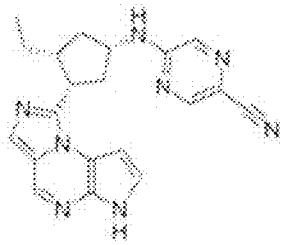
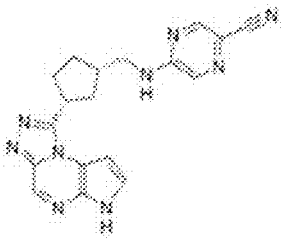
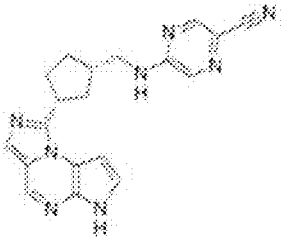
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min (表 1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-(2-环丙基乙基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-3-甲基氧杂环丁烷-3-胺 (使用 X（由制备#25 和 3-甲基氧杂环丁烷-3-胺 [Synthonix]）、X（使用 2-环丙基乙醛 [Anichem]）制备）		D.1.173	1.40 (a)	409
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-2-(三氟甲基)咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺 (使用 CCC（由实施例#23 步骤 I 和 TFAA）、DDD（用 HCl)制备）		D.1.174	1.95 (a)	442
3-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)丙腈 (使用 YYY（由实施例#41 步骤 I 和丙烯腈）、Z（用 NaOH）、A（用实施例#1 步骤 D，HATU 和 TEA）、B（用亚硫酰氯和 TEA)制备）		D.1.175	1.72 (b)	325

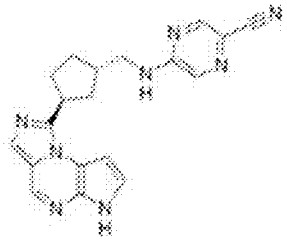
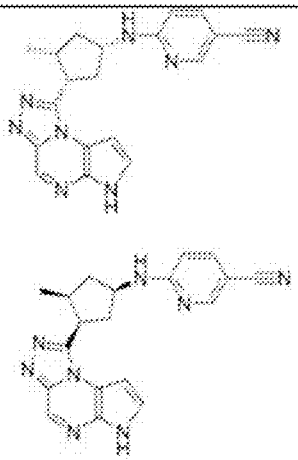
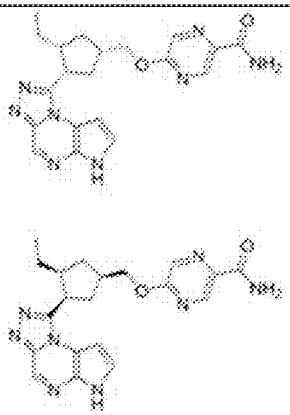
[0424] 表D.2使用一般程序D(用Na_2CO_3)制备的例子

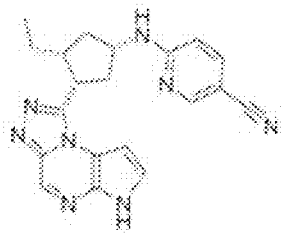
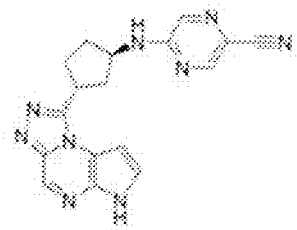
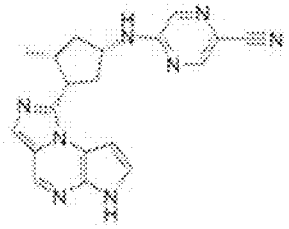
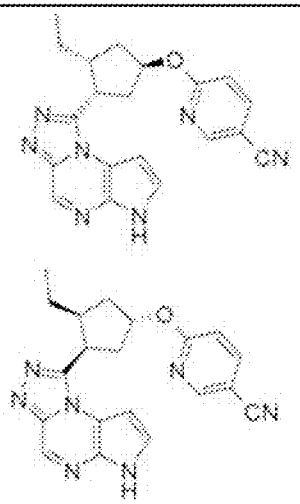
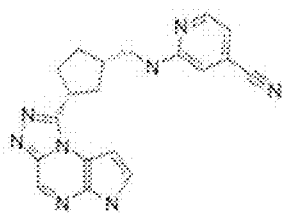
磺酰胺	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(S)-5-(3-((6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)吡嗪-2-甲腈 (制备#L.1)		D.2.1*	1.46 (a)	346
2-(4-氯基苯基)-N-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酰胺 (使用 E（由制备#B.1 用 HCl)，和 H（用 4-氯基苯基乙酸，EDC 和 DIEA)制备）		D.2.2*	1.20 (c)	386

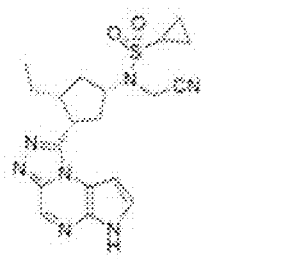
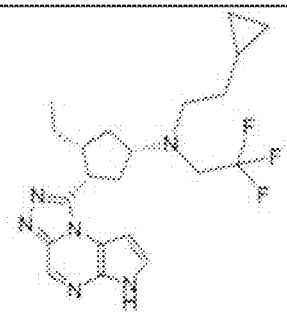
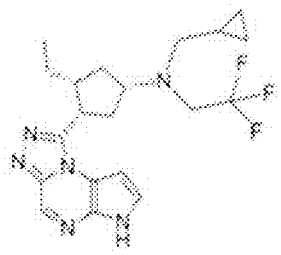
磺酰胺	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
4-氰基-N-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯甲酰胺（使用E（由制备#B.1用HCl），H（用4-氰基苯甲酸，EDC，和DIEA)制备）		D.2.3*	1.16 (c)	372
3-((1R,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)苄腈（使用PP（用实施例#2，步骤F，3-氰基苯基硼酸和DIEA)制备）		D.2.4*	1.91 (a)	344
3-氰基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺（使用DD（用实施例#8，步骤M，3-氰基氮杂环丁烷-1-磺酰氯[由CC用氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐(Astatech)和DIEA制备]和TEA)制备）		D.2.5*	1.82 (a)	415
3-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-苄腈（使用PP（由制备#19.2,3-氰基苯基硼酸，和DIEA)制备）		D.2.6*	2.04 (a)	358
5-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-吡嗪-2-甲腈（使用L（由制备#19.2,2-氯-5-氰基吡嗪[ArkPharm]，和DIEA)制备）		D.2.7*	1.89 (a)	360

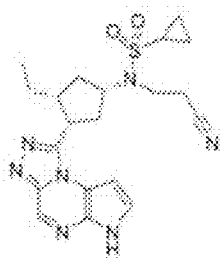
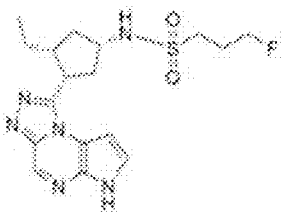
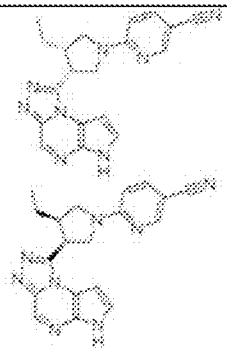
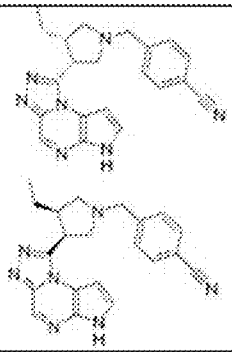
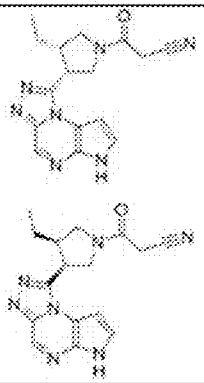
磺酰胺	产物	实施例#	R, min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
6-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-烟腈(使用L(由制备#19.2,5-氯基-2-氟吡啶[Matrix]和DIEA)制备)		D.2.8*	1.81 (a)	359
2-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-噻唑-5-甲腈(使用L(由制备#19.2,2-氯噻唑-5-甲腈[ArkPharm]和DIEA)制备)		D.2.9*	1.89 (a)	365
6-((1R,3R,4R)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)烟腈和6-((1S,3S,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)-烟腈(使用H(由6-羟基烟腈[Asta Tech]，制备#FF.1和DEAD)制备)		D.2.10	2.01 (b)	374
5-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-吡嗪-2-甲腈(使用L(由实施例#8，步骤M和2-氯-5-氰基吡嗪[ArkPharm]和DIEA)制备)		D.2.11*	1.94 (a)	374

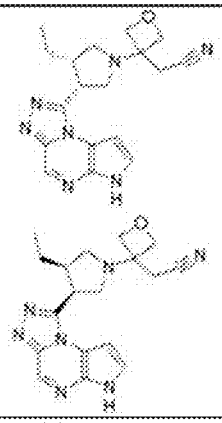
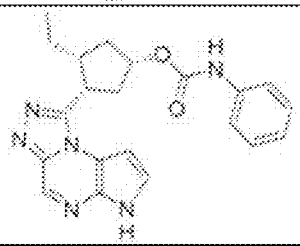
磺酰胺	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-1H-吡咯-3-甲腈（制备#4）		D.2.12*	1.92 (a)	318
5-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈（使用H（由实施例#8，步骤K，实施例#5，步骤c，HATU和TEA），Q（用劳森试剂和三氟乙酸汞(II)），BB（用HCl），L（用2-氯-5-氰基吡嗪[ArkPharm]和DIEA)制备）		D.2.13*	2.10 (a)	373
5-(((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基-氨基)吡嗪-2-甲腈（使用M（由(1R,3S)-3-(氨基甲基)环-戊烷甲酸(AFID)），A（由实施例#1，步骤D，HATU和TEA），C（用TEA），L（用2-氯-5-氰基吡嗪[ArkPharm]和DIEA)制备）		D.2.14*	1.79 (a)	360
5-(((1S,3S)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基-氨基)吡嗪-2-甲腈和5-(((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基-氨基)吡嗪-2-甲腈（使用M（由(1R,3S)-3-(氨基甲基)环-戊烷甲酸(AFID)），H（由实施例#5，步骤c，HATU和TEA），Q（用劳森试剂和三氟醋酸汞(II)），E		D.2.15*	1.84 (a)	359

磺酰胺	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
（用 HCl），L （用 5-氯吡嗪-2-甲腈 [ArkPharm] 和 DIEA)制备）				
5-(((1S,3S)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基-氨基)吡嗪-2-甲腈和 5-(((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基-氨基)吡嗪-2-甲腈 (使用 M（由 (1R,3S)-3-(氨基甲基)环戊烷甲酸 (AFID)），H （由实施例#5，步骤 e，HATU 和 TEA），Q （用劳森试剂和三氟醋酸汞(II)），L （用 5-氯吡嗪-2-甲腈 [ArkPharm] 和 DIEA) 制备）		D.2.16*	1.73 (a)	359
6-(顺式-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-烟腈 (使用 Y （由制备#46 用 $Pd(OH)_2$ /C)，Z（用 NaOH)，M，A（由实施例#1，步骤 D，HATU，和 TEA），C （用 TEA)，L （用 6-氟烟腈 [Matrix]和 DIEA)制备）		D.2.17	1.74 (a)	359
5-((顺式-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲氧基)-吡嗪-2-甲腈 (使用 P（由制备#11（用 LAH)，JJ（用 2-氯-5-氰基吡嗪 [ArkPharm]），TT（用 HCl），A（由实施例#1，步骤 D 用 HATU 和 TEA)，B（用 TEA)制备）		D.2.18	1.81 (a)	407

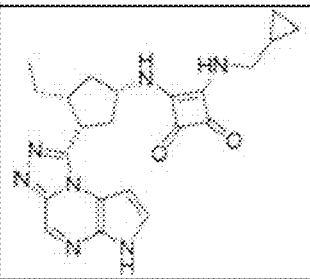
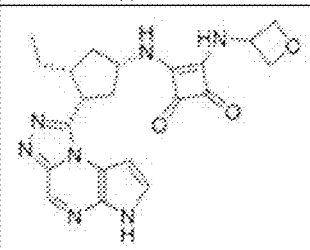
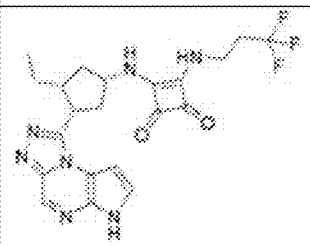
磺酰胺	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
6-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-烟腈(使用L(由实施例#8，步骤M和6-氯烟腈[Matrix]和DIEA)制备)		D.2.19*	2.02 (a)	373
5-((1R,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-吡嗪-2-甲腈(使用L(由实施例#2，步骤F,5-氯吡嗪-2-甲腈[Ark Pharm]和DIEA)制备)		D.2.20*	1.57 (b)	346
5-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈(使用L(由制备#19.2,2-氯吡嗪-2-甲腈[Ark Pharm]和DIEA)制备)		D.2.21*	1.97 (b)	359
6-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)-烟腈和6-((1S,3S,4R)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)-烟腈(使用II(由6-羟基烟腈[Asta Tech]，制备#FF.1和DEAD)制备)		D.2.22	1.99 (b)	374
2-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基氨基)异烟腈(使用A(由实施例#1，步骤D，制备#M.1，HATU和TEA)，B(用TEA)；L(用2-氯异烟腈)制备)		D.2.23*	1.69 (a)	359

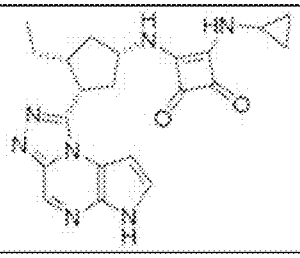
磺酰胺	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
4-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基氧基)苄腈(由5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(WO2009152133)和制备#GG.1使用HH（用TMA和DIEA），II（用4-氰基苯酚，DEAD，PPh_3，和TEA），和Q（用劳森试剂和和三氟乙酸汞(II)制备）		D.2.24	2.28 (a)	372
N-(氯甲基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺（使用S.1（由N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环-丙烷磺酰胺[WO2009152133A1]和2-碘代乙腈制备）		D.2.25*	1.74 (a)	414
(1S,3R,4S)-N-(2-环丙基乙基)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)环戊胺（使用X（由制备#25用2,2,2-三氟乙胺），X（用2-环丙基乙醛[Anichem]）制备）		D.2.26*	2.49 (a)	421
(1S,3R,4S)-N-(环丙基甲基)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)环戊胺（使用X（由制备#25用2,2,2-三氟乙胺），X（用环丙烷甲醛）制备）		D.2.27*	2.31 (a)	407

磺酰胺	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙烷-磺酰胺（使用K（由实施例#8，步骤M和环丙烷磺酰氯）；YYY（由丙烯腈用DBU)制备）		D.2.28*	1.70 (b)	428
(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺（使用K（由实施例#8，步骤M和3-氟丙烷-1-磺酰氯 [Hande])制备）		D.2.29*	1.59 (b)	395
1-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪·盐酸盐(使用L（由实施例#36，步骤F，6-氟烟腈[Matrix]，和TEA)制备）		D.2.30	1.81 (a)	359
1-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪·盐酸盐(使用X（由实施例#36，步骤F，4-甲酰基苄腈，三乙酰氧基硼氢化钠和DIEA)制备）		D.2.31	1.53 (a)	372
1-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪·盐酸盐(使用H（由实施例#36，步骤F，2-氯基乙酸，HATU [Novabiochem]和DIEA)制备）		D.2.32	1.49 (a)	324

磺酰胺	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 -盐酸盐(使用 YYY （由实施例#36，步骤 F，2-(氧杂环丁 -3- 亚基）乙腈[J.MeD.Chem ，2010,53,3227-3246]， 和DIEA)制备）		D.2.33	1.55 (a)	352
(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,）3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基苯基氨基甲酸酯 (使用 WWW （由实施例#42 步骤 N 和苯基胺)制备）		D.2.34*	2.04 (b)	391

[0425] 表D.3使用一般程序D(用Na_2CO_3,然后用NaOH)制备的例子

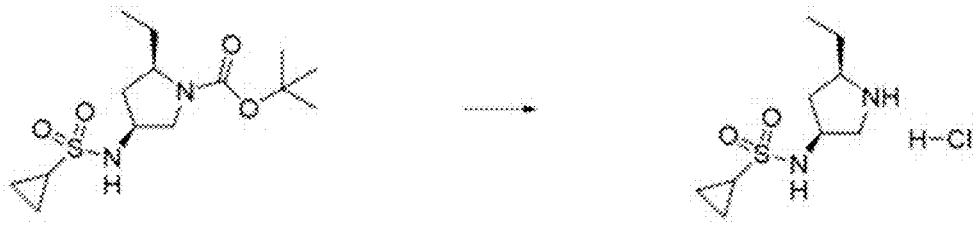
磺酰胺	产物	Ex #	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-(环丙基甲基氨基)-4-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-环丁-3-烯-1,2-二酮 (使用 TTTT （由制备#29 和环丙基甲胺)制备）		D.3.1*	1.71 (a)	420
3-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮 (使用 TTTT （由制备#29 和氧杂环丁烷-3-胺 [Synthonix])制备）		D.3.2*	1.55 (a)	422
3-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-4-(3,3,3-三氟丙基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮 (制备#TTTT.1)		D.3.3*	1.58 (a)	462

磺酰胺	产物	Ex #	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-(环丙基氨基)-4-{(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基}环丁-3-烯-1,2-二酮 (使用 TTTT （由制备#29 和环丙基胺)制备）		D.3.4 *	1.65 (a)	406

[0426] 一般程序E:Boc-保护的胺的酸性分解

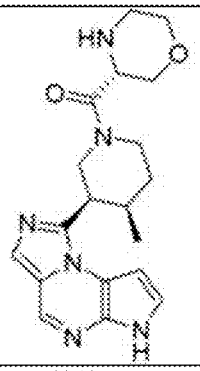
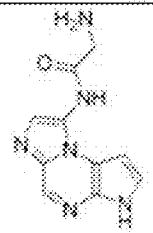
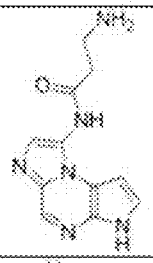
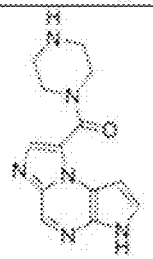
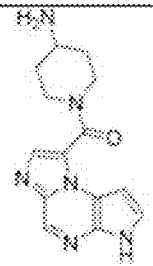
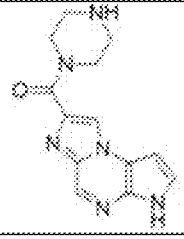
向Boc-保护的胺(优选1当量)的有机溶剂(例如DCM,1,4-二噁烷,或MeOH)溶液中加入TFA或HCl(优选4N HCl/1,4-二噁烷,2-35当量,优选2-15当量)。将该反应在约20-100℃(优选环境温度－约60℃)搅拌约1-24h(优选约1-6h)。当另外的酸不稳定基团存在时(例如,叔丁基酯),该基团也可以在反应期间分裂。任选地,当通过TLC,LC/MS,或HPLC的监测发现反应没有进行至结束时,可以向该反应混合物中加入另外的TFA或HCl(优选4N HCl/1,4-二噁烷溶液,2-35当量,优选2-15当量)。一旦反应进行至可接受的水平,该反应混合物可以在真空中浓缩,得到作为盐的胺。备选地,该反应可以在有机溶剂(例如EtOAc,DCM或1,4-二噁烷)和碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液或饱和碳酸钠水溶液,优选饱和碳酸氢钠水溶液)之间分配。水层可以任选地用另外的有机溶剂例如EtOAc或DCM萃取。该合并的有机层可以任意地用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,然后在减压下浓缩之前倾析或过滤,得到目的化合物。

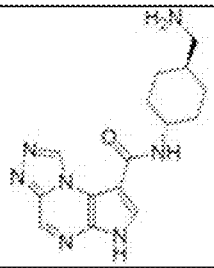
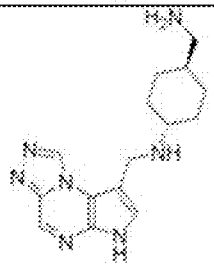
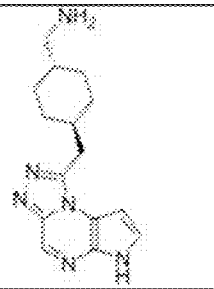
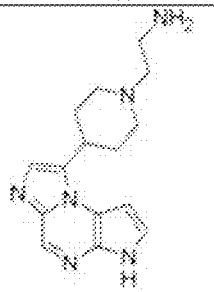
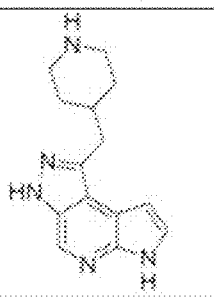
[0427] 制备#E.1:N-((3S,5R)-5-乙基吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐



向(2R,4S)-叔丁基4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基吡咯烷-1-甲酸酯(0.95g,2.98mmol,制备#15)的1,4-二噁烷(7.5mL)溶液中加入HCl(在1,4-二噁烷中为4N,7.46mL,29.8mmol)。将该反应混合物加热至约60℃。在约4h后,将该反应混合物冷却至环境温度并在真空中浓缩,得到为褐色残余物的粗制N-((3S,5R)-5-乙基吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺盐酸盐(0.38g,50%):LC/MS(表1,方法a)R_t=0.63min;MS m/z:219$(M+H)^+$。

[0428] 表E.1使用一般程序E(用HCl)制备的例子

Boc-保护的胺	产物	Ex #	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(R)-叔丁基 3-((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-羰基)吗啉-4-甲酸酯(使用 H（由实施例#5，步骤 J 和(R)-4-(叔丁氧基羰基)吗啉-3-甲酸[Tyger]用 EDC•HCl 和 DIEA)制备）		E.1.1*	1.16 (b)	369
2-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁基酯（使用 H（由制备#OO.1.1，叔丁氧基羰基氨基乙酸[TCI]，HATU 和 TEA），D（用 NaOH)制备）		E.1.2	1.72 (r)	231
3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基氨基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁基酯（使用 H（由制备#OO.1.1,3-叔丁氧基羰基氨基丙酸，HATU 和 TEA），D（用 NaOH)制备）		E.1.3	2.09 (r)	245
4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(使用 D（由制备#YYYY.1 和 NaOH），H（用哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁基酯 [Tyger]，EDC，HOBt，和 TEA)制备）		E.1.4	2.75 (r)	271
1-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-羰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁基酯（使用 D（由制备#YYYY.1 和 NaOH），H（用哌嗪-1-甲酸叔丁基酯，EDC，HOBt，和 TEA)制备）		E.1.5	2.81 (r)	285
4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-7-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(使用 D（由制备#37 和 NaOH），H（用哌嗪-1-甲酸叔丁基酯，EDC，HOBt，和 TEA)制备）		E.1.6	2.68 (r)	271

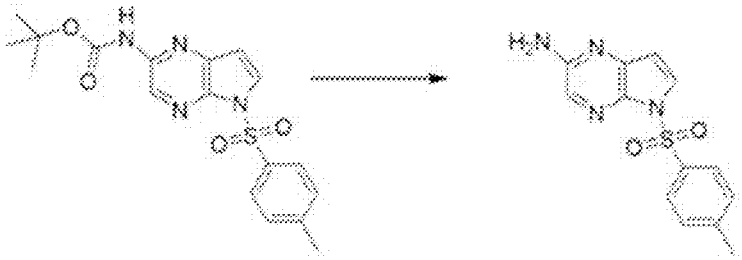
Boc-保护的胺	产物	Ex #	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(反式-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-甲酰氨基)环己基)甲基氨基甲酸叔丁基酯 (制备#LL.1.1)		E.1.7	0.74 (a)	314
(反式-4-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)甲基氨基)环己基)甲基氨基甲酸叔丁基 酯 (制备#X.1.1)		E.1.8	2.66 (r)	300
(反式-4-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)环己基)甲基氨基甲酸叔丁基酯 (制备#ZZZZ.1)		E.1.9	1.01 (a)	285
2-(4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯 (使用R (由1-(苄基氧基羰基)哌啶-4-甲酸(Matrix))，S (由实施例#3 步骤 E)，E (用 TFA)，KKKK (用 PFPAA)，D (用 NaOH)，F，X (用 2-氧代乙基氨基甲酸叔丁基酯)制备)		E.1.10	2.28 (r)	285
4-((3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(使用 XX (由制备#XXXX.1)制备)		E.1.11	1.30 (a)	256

[0429] 一般程序E.1:Boc-保护的胺的酸分裂

向Boc-保护的胺(优选1当量)的有机溶剂(例如DCM,1,4-二噁烷,MeOH,或THF)溶液中加入酸(例如TFA,HCl,或H_3PO_4(优选H_3PO_4,1-50当量,优选5-10当量)。将该反应在约20-100℃(优选环境温度-约65℃)搅拌约1-24h(优选约1-6h)。当另外的酸性不稳定基团存在时(例如,叔丁基酯),该基团也可以在反应期间分裂。任选地,当通过TLC,LC/MS,或HPLC的监测发现反应没有进行至结束时,可以将另外的TFA,HCl,或H_3PO_4加入到该反应混合物中。一

旦反应进行至可接受的水平，该反应混合物可以在真空中浓缩，得到作为盐的胺。备选地，该反应可以冷却至约-10-25℃，然后加入碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液，饱和碳酸钠水溶液，或K_3PO_4水溶液，优选K_3PO_4水溶液)并任选地在有机溶剂(例如EtOAc，DCM，THF，或1，4-二噁烷)之间分配。水层可以任选地用另外的有机溶剂例如EtOAc或DCM萃取。该合并的有机层可以任意地用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，然后在减压下浓缩之前倾析或过滤，得到目的化合物。

[0430] 制备#E.1.1 5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-胺



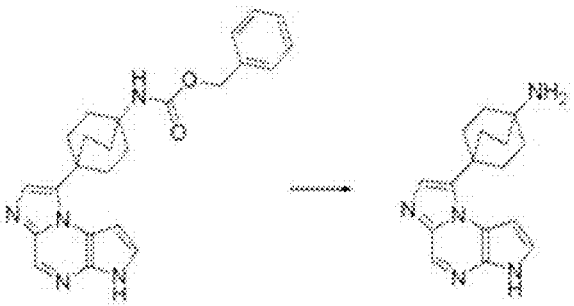
向5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯(12.35g，31.8mmol，实施例#3步骤E)的THF(35mL)溶液中加入H_3PO_4(20.16mL，350mmol)。将该反应混合物加热至约65℃。在约90min后，将该反应混合物冷却至约0℃，加入K_3PO_4(29.0mL，350mmol)的水(100mL)溶液。通过过滤除去白色沉淀物。将有机层分离，用无水$MgSO_4$干燥。并在真空中浓缩，得到为黄褐色固体的粗制5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-胺(8.58g，94％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝1.85min；MS m/z：289$(M+H)^+$。

[0431] 一般程序F：使用HBr/AcOH的Cbz保护的胺的去保护

在约0℃-40℃(优选在环境温度)向Cbz保护的胺(优选1当量)中加入HBr/AcOH(40-400当量，优选70-90当量的33％HBr/AcOH)，并将该混合物在该温度下搅拌约5-45min(优选约10min)。通过过滤收集该沉淀物，并用有机溶剂例如Et_2O，EtOAc，1，4-二噁烷，THF或MeCN(优选EtOAc或MeCN)充分洗涤，生成目的化合物。

[0432] 一般程序F的说明

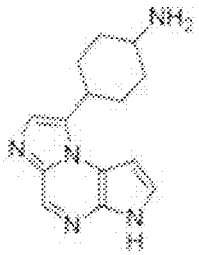
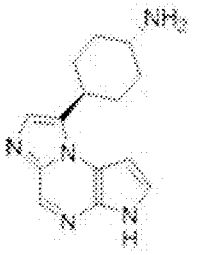
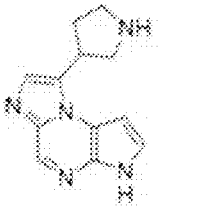
制备#F.1：4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)双环[2.2.2]辛-1-胺氢溴酸盐

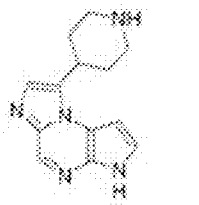


将4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)双环[2.2.2]辛-1-基氨基甲酸苄基酯(0.22g，0.529mmol，使用Z(由制备#N.1和NaOH)，R(用重氮甲烷)，S(由实施例#3，步骤E)，T(用劳森试剂)和D(用NaOH)制备)溶解在HBr(在AcOH中为33％，10mL)中，并将该混合物在环境温度搅拌约10min。然后将该反应用EtOAc(30mL)稀释，并通过过滤收集沉淀物，用MeCN充分洗涤并干燥，得到为黄色固体的4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)

双环[2.2.2]辛-1-胺氢溴酸盐(0.16g,83%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.67min;MS m/z 282 $(M+H)^+$。

[0433] 表F.1使用一般程序F(用HBr/AcOH)制备的例子

Cbz-保护的胺	产物	Ex #	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
苄基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环己基氨基甲酸酯(使用N(由(顺式)-4-氨基环己烷甲酸用2,5-二氧代吡咯烷-1-基碳酸苄基酯和Na_2CO_3),R(用(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷),S(用实施例#3步骤E),E(用HCl),T(用劳森试剂),D(用NaOH)制备)		F.1.1	0.48和0.69 (a)	256
苄基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环己基氨基甲酸酯(使用N(由(顺式)-4-氨基环己烷甲酸用2,5-二氧代吡咯烷-1-基碳酸苄基酯和Na_2CO_3),R(用(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷),S(用实施例#3步骤E),E(用HCl),T(用劳森试剂),D(用NaOH)制备)		F.1.2	2.77 (r)	256
3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)吡咯烷-1-甲酸苄基酯(使用R(由1-(苄基氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸(Astatech)),S(由实施例#3步骤E),E(用TFA),KKKK(用PFPAA)制备)		F.1.3	2.83 (r)	228

Cbz-保护的胺	产物	Ex #	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲酸苄基酯(使用R(由1-(苄基氧基羰基)哌啶-4-甲酸(Matrix)),S(由实施例#3步骤E),E(用TFA),KKKK(用PFPAA)制备)		F.1.4	2.82 (r)	242

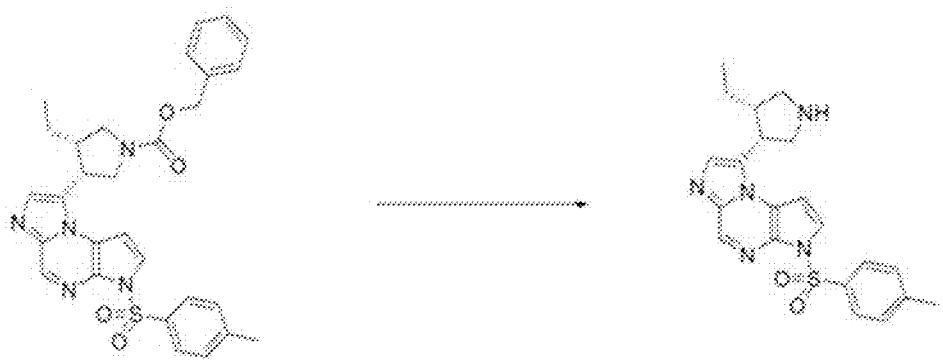
[0434] 一般程序F.1:使用HBr/AcOH的Cbz保护的胺的去保护

在约0℃－40℃(优选环境温度)向Cbz保护的胺(优选1当量)中加入HBr/乙酸(5-400当量,33%HBr/AcOH),将该混合物在该温度下搅拌约0.5-5h(优选约1h)。将该反应使用下述方法之一进行后处理。方法1:通过过滤收集该沉淀物,充分用有机溶剂例如Et_2O,EtOAc,1,4-二噁烷,THF或MeCN(优选EtOAc或MeCN)洗涤,生成目的化合物。方法2:将该反应混合物用水和合适的有机溶剂(例如Et_2O)稀释。将该层搅拌短的时间,并将该有机层倾析重复该操

作(3-10X)并弃去有机层。将水层用碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液或饱和碳酸钠水溶液,优选饱和碳酸氢钠水溶液)碱化,并用合适的有机溶剂(例如EtOAc,DCM或Et_2O)萃取。该合并的有机层可以任意地用盐水洗涤并在真空中浓缩或用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,然后在减压下浓缩之前倾析或过滤,得到目的化合物。

[0435] 一般程序F.1的说明

制备#F.1.1:8-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪



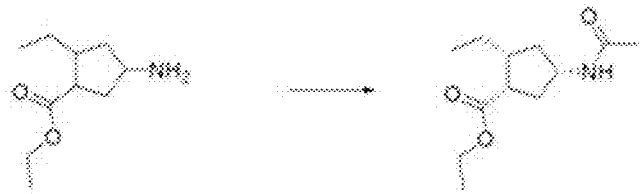
向(顺式)-苄基3-乙基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.838g,1.541mmol,使用E(由实施例#36步骤D用TFA,N),R,S.1(用实施例#3步骤E),和T(用劳森试剂)制备)的溶液中加入HBr(2.50mL,15.19mmol,在乙酸中为33%)的溶液。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1h。将该反应用Et_2O(50mL)和水(20mL)稀释。将层搅拌约3min并将该有机层倾析,然后重复该程序5次。将水层冷却至约0℃,并用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)碱化至约pH 7。将水层用EtOAc(3x 50mL)萃取,合并,并用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩而得到褐色固体。将该固体溶解在DCM(50mL)中并用水(3x 20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到为褐色残余物的8-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.453,61%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.73min;MS m/z:410$(M+H)^+$。

[0436] 一般程序G:乙酰胺的形成

在约0-25℃(优选约0℃)向胺(优选1当量)的吡啶(5-25当量,优选10当量)溶液中加入Ac_2O(2-10当量,优选5当量)。如果该反应被冷却,则在更低的温度下持续搅拌约5-30min(优选10-15min),然后加热至环境温度。在约1-24h(优选2-16h)后,将该反应在减压下浓缩,并在有机溶剂例如EtOAc或DCM(优选EtOAc)和酸水溶液例如HCl水溶液(1-6N,优选1N)之间分配。将层分离并将有机层任选地用酸水溶液例如HCl水溶液(1-6N,优选1N)、碱水溶液例如$NaHCO_3$水溶液或Na_2CO_3水溶液(优选饱和碳酸氢钠水溶液)和盐水洗涤。然后将有机层用无水$MgSO_4$干燥,通过Florisil®的垫过滤,同时用另外的有机溶剂例如EtOAc或DCM(优选EtOAc)洗涤,并在减压下浓缩。

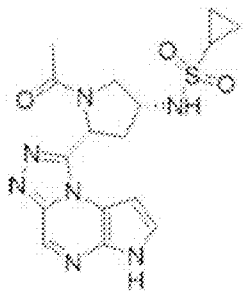
[0437] 一般程序G的说明

制备#G.1*:(1S,2R,4S)-乙基4-乙酰氨基-2-乙基环戊烷甲酸酯



将4-氨基-2-乙基环戊烷甲酸乙酯(49.0g,264mmol,实施例#8,步骤I)的吡啶(214mL,2645mmol)溶液冷却至约0℃。加入Ac_2O(125mL,1322mmol),并在约0℃继续搅拌约15min。将所得溶液加热至环境温度并搅拌约12h。将该反应在减压下浓缩,加入EtOAc(500mL)和HCl(1N水溶液,200mL)。将层分离,将有机层用HCl(1N水溶液,200mL),饱和碳酸氢钠水溶液(2x 200mL)和盐水(150mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,通过Florisil®的垫过滤,同时用EtOAc(600mL)洗涤,且在减压下浓缩,得到灰白色固体(52g),使用一般程序AA将其提纯(表2,方法24,R_t=8.2min,or=正),得到(1S,2R,4S)-乙基4-乙酰氨基-2-乙基环戊烷甲酸酯(20.3g,34%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.82min;MS m/z:228$(M+H)^+$。

[0438] 表G.1使用一般程序G的例子

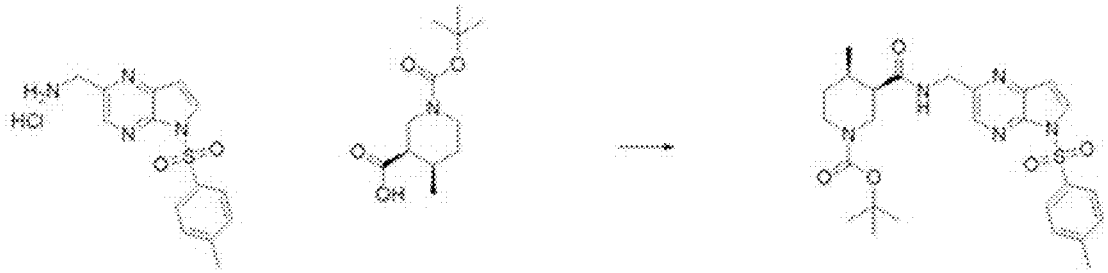
胺	产物	Ex.#	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((3R,5R)-5-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺(使用K(由(2R,4R)-1-叔丁基-4-氨基吡咯烷-1,2-二甲酸酯盐酸(Acesys Pharmatech Corp)和环丙基磺酰氯,TEA),Z(用NaOH),A(用HATU和TEA),B(用$SOCl_2$和TEA),E(用HCl)制备).		G.1.1*	1.13	390

[0439] 一般程序H:由羧酸和胺形成酰胺

向羧酸(1-5当量,优选1.0当量)和胺或胺盐(1-5当量,优选1当量)在有机溶剂(例如DCM,DCE,THF,或1,4-二噁烷,优选DCM)中的溶液或悬浮液中加入肽偶联剂(例如BOP-Cl,IBCF,HATU,或EDC·HCl,优选HATU,1-10当量,优选1-1.5当量),碱(例如TEA,DIEA,或吡啶,优选DIEA,0-20当量,优选3当量)。然后将该反应混合物在环境温度搅拌约15min-24h(优选约45min-16h)。然后将该反应混合物使用下述方法之一进行后处理。方法1:将该反应混合物用水或饱和碳酸氢钠水溶液稀释。将层分离。将水层任选地用另外的有机溶剂例如EtOAc或DCM萃取。将该有机层(或合并的层)任选地用水,饱和碳酸氢钠水溶液和/或盐水洗涤,用无水$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥,过滤或倾析,并在减压下浓缩。方法2:将该粗制反应混合物通过硅胶垫过滤,用合适的溶剂(例如EtOAc,MeOH,或DCM,优选MeOH)洗涤,并在减压下浓缩。方法3:将该粗制反应混合物在没有后处理的情况下直接利用层析纯化。

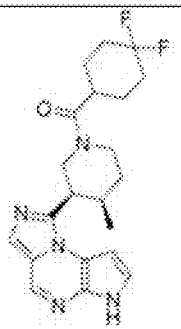
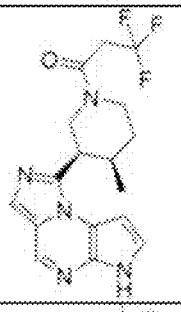
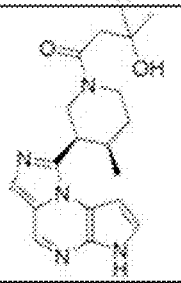
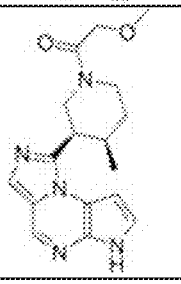
[0440] 一般程序H的说明

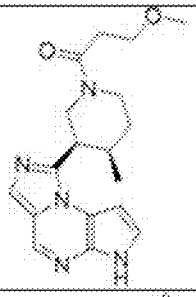
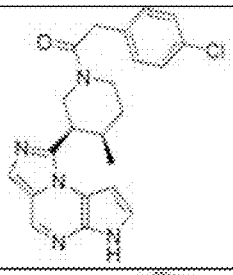
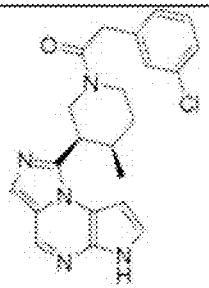
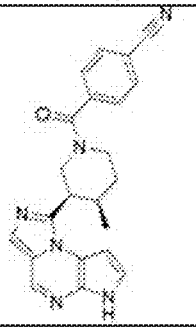
制备#H.1*:(3R,4R)-叔丁基4-甲基-3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸酯

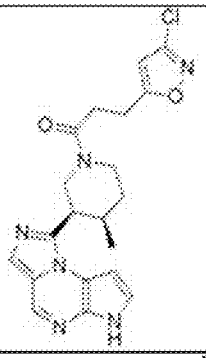
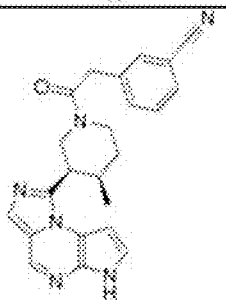
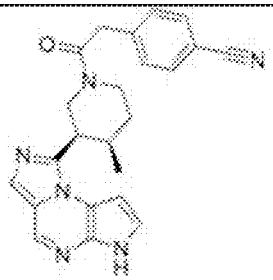
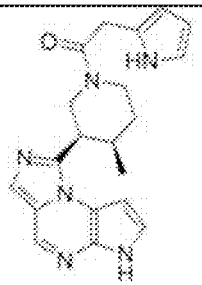
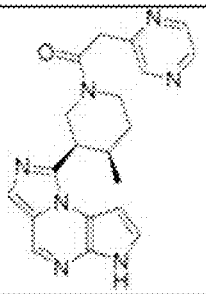


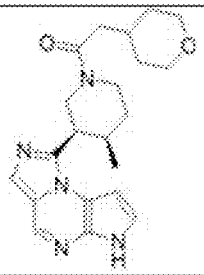
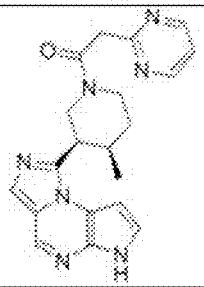
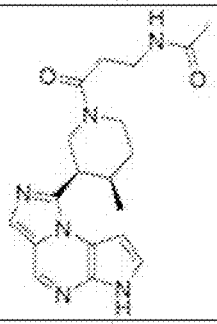
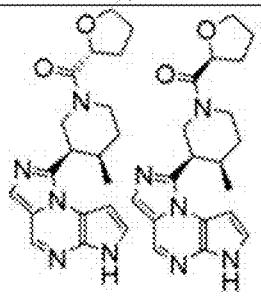
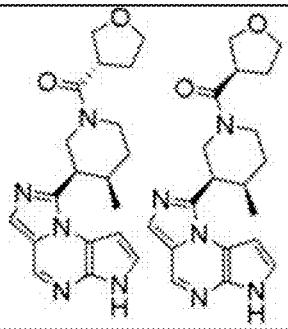
向(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(34.0g,100mmol,实施例#5,步骤c),(3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸(24.43g,100mmol,实施例#5,步骤F)和HATU(38.2g,100mmol)在DCM(700mL)中的浆液中加入DIEA(52.6mL,301mmol)。将该反应在环境温度下搅拌约45min。将该反应用饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)洗涤。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。将所得残余物在硅胶(330g)上利用使用了33-100%EtOAc/庚烷的层析提纯,得到为浅黄色泡沫的(3R,4R)-叔丁基-4-甲基-3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸酯(53g,96%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.40min;MS m/z:528$(M+H)^+$。

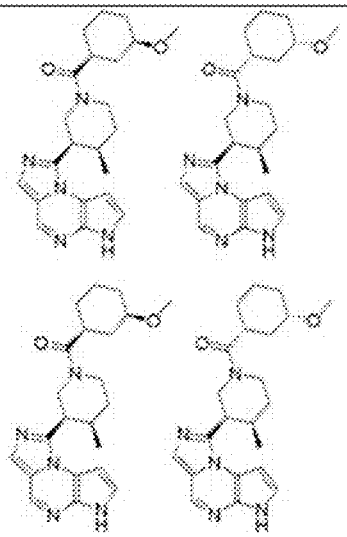
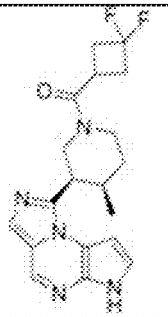
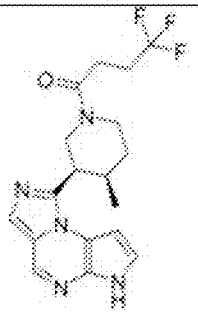
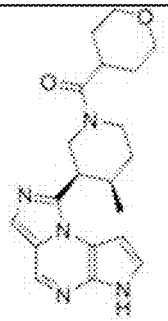
[0441] 表H.1由1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(实施例#5,步骤J)使用一般程序H(用EDC·HCl和DIEA)制备的例子

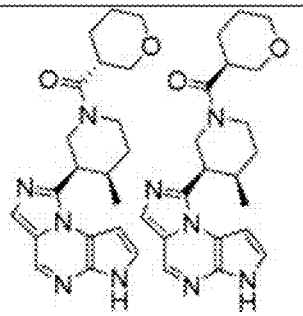
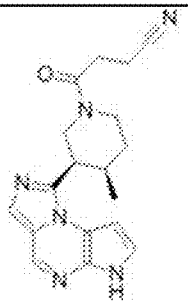
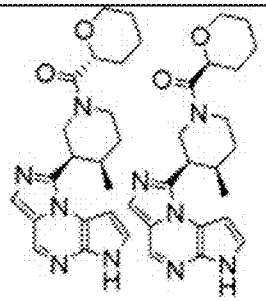
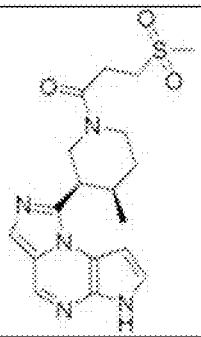
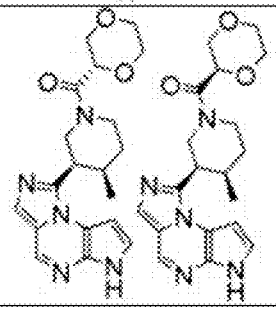
羧酸	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
4,4-二氟环己烷甲酸		H.1.1*	1.82 (b)	402
3,3,3-三氟丙酸		H.1.2*	1.68 (b)	366
3-羟基-3-甲基丁酸 (Fluka)		H.1.3*	1.49 (b)	356
2-甲氧基乙酸		H.1.4*	1.39 (b)	328

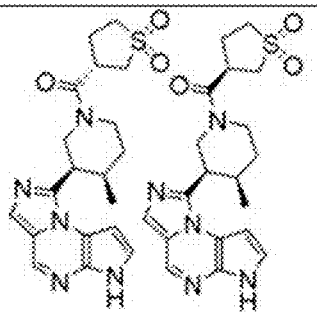
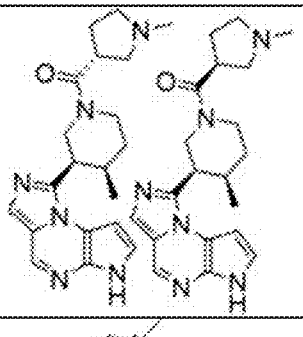
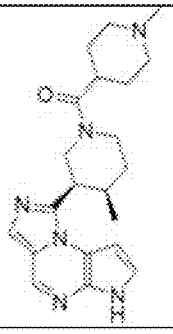
羧酸	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ (M+H)+
3-甲氧基丙酸		H.1.5*	1.44 (b)	342
戊-4-炔酸 (Fluka)		H.1.6*	1.59 (b)	336
2-(4-氯苯基)乙酸		H.1.7*	1.90 (b)	408
2-(3-氯苯基)乙酸		H.1.8*	1.91 (b)	408
4-氰基苯甲酸		H.1.9*	1.68 (b)	385

羧酸	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ (M+H)+
3-(3-氯异噁唑-5-基)丙酸 (Matrix)		H.1.10 *	1.78 (b)	413
2-(3-氰基苯基)乙酸		H.1.11 *	1.71 (b)	399
2-(4-氰基苯基)乙酸		H.1.12 *	1.70 (b)	399
2-(1H-吡咯-2-基)乙酸 (Tyger)		H.1.13 *	1.62 (b)	363
2-(吡嗪-2-基)乙酸 (Astatech)		H.1.14 *	1.37 (b)	376

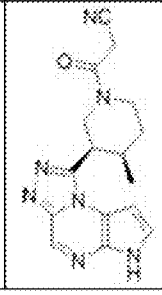
羧酸	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ (M+H)+
2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸 (Astatech)		H.1.15 *	1.49 (b)	382
2-(嘧啶-2-基)乙酸 (Caymen Chemical)		H.1.16 *	1.56 (b)	376
3-乙酰氨基丙酸		H.1.17 *	1.29 (b)	369
四氢呋喃-2-甲酸		H.1.18 *	1.45 (b)	354
四氢呋喃-3-甲酸		H.1.19 *	1.43 (b)	354

羧酸	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ (M+H)+
3-甲氧基环己烷甲酸		H.1.20 *	1.62，1.69 (b)	396
3,3-二氟环丁烷甲酸 (waterstone)		H.1.21 *	1.75 (b)	374
4,4,4-三氟丁酸 (Matrix)		H.1.22 *	1.78 (b)	380
四氢-2H-吡喃-4-甲酸 (Matrix)		H.1.23 *	1.75 (b)	368

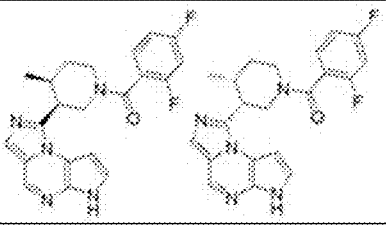
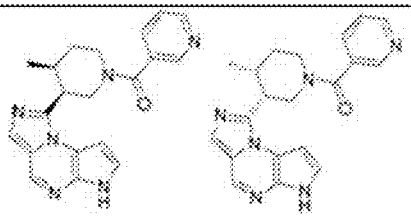
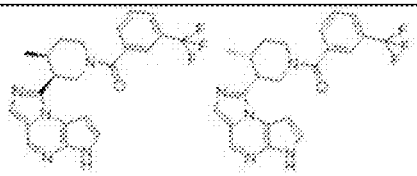
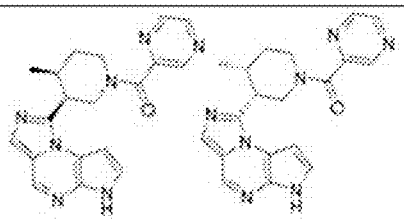
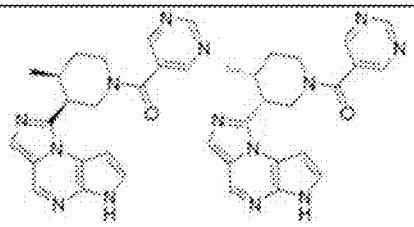
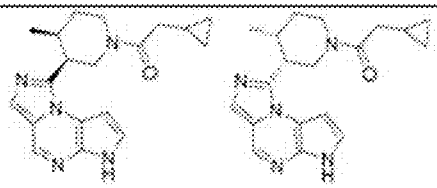
羧酸	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ (M+H)+
四氢-2H-吡喃-3-甲酸 (Chem Impex)		H.1.24 *	1.74 (b)	368
3-氰基丙酸 (Tyger)		H.1.25 *	1.65 (b)	337
四氢-2H-吡喃-2-甲酸 (Acella Chembio Co.)		H.1.26 *	1.76 (b)	368
3-(甲基磺酰基)丙酸 (Enamine)		H.1.27 *	1.36 (b)	390
1,4-二噁烷-2-甲酸 (Enamine)		H.1.28 *	1.41 (b)	370

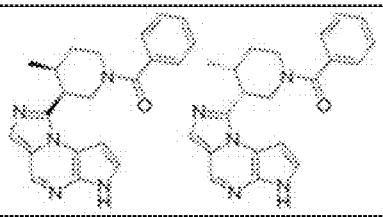
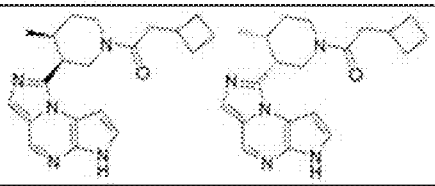
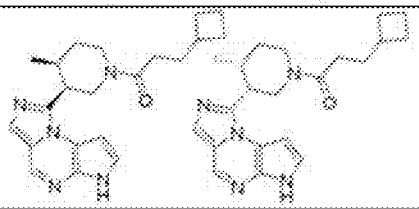
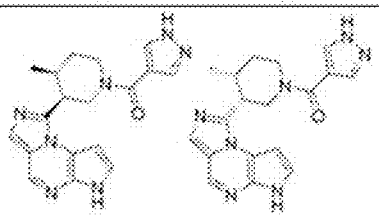
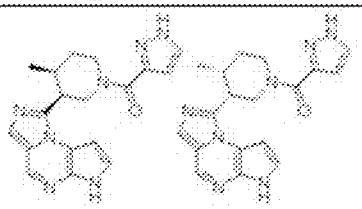
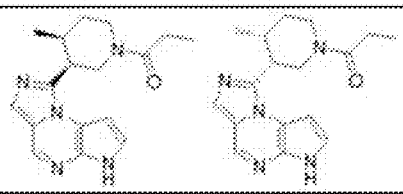
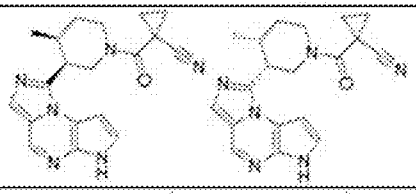
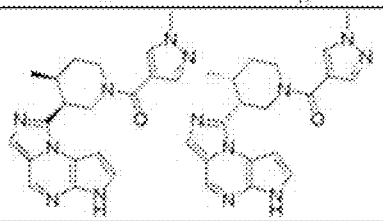
羧酸	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
四氢噻吩-3-甲酸-1,1-二氧化物		H.1.29*	1.41 (b)	402
1-甲基吡咯烷-3-甲酸(Chembridge)		H.1.30*	1.18 (b)	367
1-甲基哌啶-4-甲酸(Astatech)		H.1.31*	1.19 (b)	381

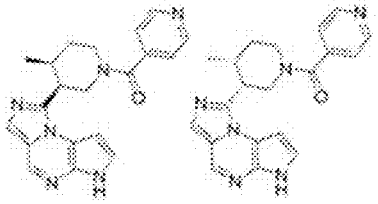
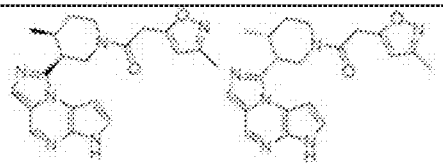
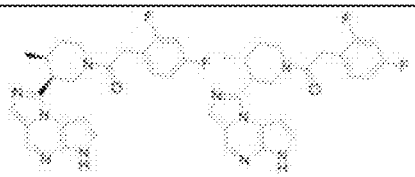
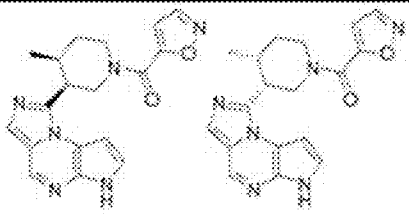
[0442] 表H.2由1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪盐酸盐(使用A(由实施例#1，步骤D和实施例#5，步骤F，HATU和DIEA)；B(用DIEA)；D(用NaOH)；E(用HCl)制备)使用一般程序H(用EDC•HCl和DIEA)制备的例子

羧酸	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-氰基乙酸		H.2.1*	1.23 (b)	324

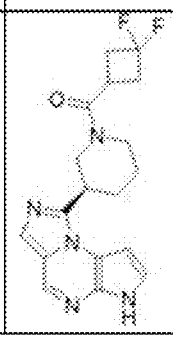
[0443] 表H.3由1-(顺式)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(使用D(由制备#Q.1用NaOH)，和E(用4N HCl/1,4-二噁烷)制备)使用一般程序H(用HATU和DIEA)制备)的例子

羧酸	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2,4-二氟苯甲酸		H.3.1	1.79 (b)	396
4-(三氟甲基)苯甲酸		H.3.2	1.96 (b)	428
烟酸		H.3.3	1.41 (b)	361
3-(三氟甲基)苯甲酸		H.3.4	1.97 (b)	428
吡嗪-2-甲酸		H.3.5	1.40 (b)	362
嘧啶-5-甲酸 [Frontier Scientific]		H.3.6	1.37 (b)	362
2-环丙基乙酸 [Lancaster]		H.3.7	1.62 (b)	338

羧酸	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
苯甲酸		H.3.8	1.69 (b)	360
2-环丁基乙酸[Beta Pharmaceuticals]		H.3.9	1.78 (b)	352
3-环丁基丙酸[ChemBridge]		H.3.10	1.91 (b)	366
1H-吡唑-4-甲酸		H.3.11	1.32 (b)	350
1H-吡唑-3-甲酸[Oakwood]		H.3.12	1.34 (b)	350
丙酸		H.3.13	1.49 (b)	312
1-氰基环丙烷甲酸		H.3.14	1.60 (b)	349
1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸		H.3.15	1.37 (b)	364

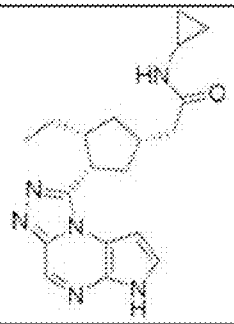
羧酸	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
异烟酸		H.3.16	1.44 (b)	361
2-(3-甲基异噁唑-5-基)乙酸		H.3.17	1.52 (b)	379
2-(2,4-二氟苯基)乙酸		H.3.18	1.84 (b)	410
异噁唑-5-甲酸		H.3.19	1.52 (b)	351

[0444] 表H.4由(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(实施例#6,步骤H)使用一般程序H(用EDC·HCl和DIEA)制备的例子

羧酸	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3,3-二氟环丁烷甲酸(waterstone)		H.4.1*	1.86 (b)	360

[0445] 表H.5由环丙胺(Aldrich)使用一般程序H(用HATU和TEA)制备的例子

羧酸	产物	实施例#	R_t min(表2，方法a)	m/z ESI+ $(M+H)^+$

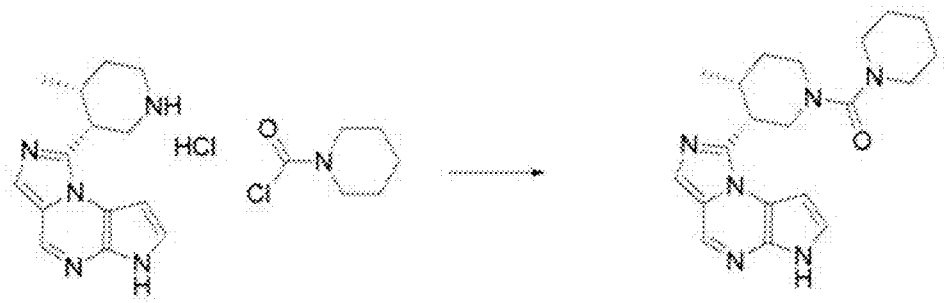
羧酸	产物	实施例#	R_t min(表2，方法a)	m/z ESI+ (M+H)
2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸 (实施例 W.1.2)		H.5.1	1.45	353

[0446] 一般程序I:由胺和氨基甲酰氯形成脲

向含有胺或胺盐(1当量)/有机溶剂(例如THF或1,4-二噁烷,优选THF)的烧瓶中加入碱(例如DIEA或TEA,优选TEA[3-5当量,优选4当量]),并在环境温度下搅拌约0-30min(优选约5min),然后加入氨基甲酰氯(0.5-2当量,优选0.75当量)。将该混合物在约0-90℃(优选约45℃)搅拌约2-24h(优选约18h)。使该反应混合物达到环境温度。将有机溶剂任选地在减压下除去。该粗制物质可以在有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水,碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)或盐水之间分配。将层分离并将有机层任选地用水,碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)或盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到目的化合物。

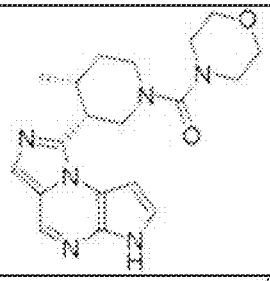
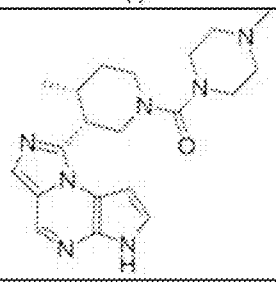
[0447] 一般程序I的说明

实施例#I.1.1*:((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(哌啶-1-基)甲酮

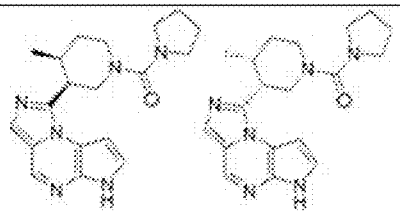
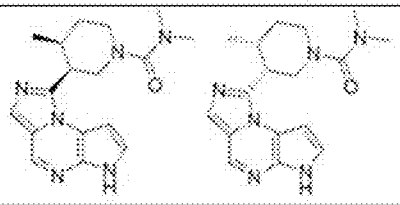


向该圆底烧瓶中装入1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(0.050g,0.17mmol,实施例#5,步骤J),TEA(0.10mL,0.69mmol)/THF(1.6mL)。将该反应混合物在环境温度搅拌约5min,然后加入哌啶-1-羰基氯(0.019g,0.13mmol)。将该反应在约45℃加热约18h,冷却至环境温度,并在减压下浓缩。将该粗产物溶解在DCM(5mL)中和用水(3mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该物质利用RP-HPLC提纯(表1,方法f),得到((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(哌啶-1-基)甲酮(0.018g,8%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.80min;MS m/z 367 $(M+H)^+$。

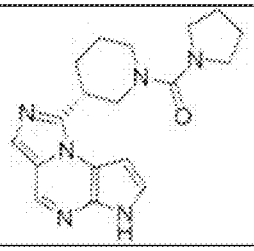
[0448] 表I.1由1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(实施例#5,步骤J)使用一般程序I(用TEA)制备的例子

氨基甲酰氯	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
吗啉-4-羰基氯		I.1.2*	1.48 (b)	369
4-甲基-1-哌嗪碳酰氯 盐酸盐		I.1.3*	1.22 (b)	382

[0449] 表I.2由1-(顺式-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(使用D(由制备#Q.1用NaOH)，和E(用4N HCl/1,4-二噁烷)制备)使用一般程序I(用TEA)制备的例子

氨基甲酰氯	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-吡咯烷碳酰氯		I.2.1	1.63 (b)	353
二甲基氨基甲酰氯		I.2.2	1.52 (b)	327

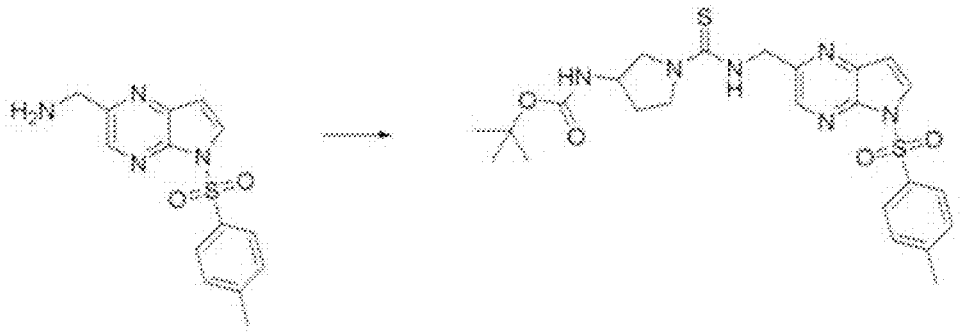
[0450] 表I.3由(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(实施例#6,步骤H)使用一般程序I(用TEA)制备的例子

氨基甲酰氯	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-吡咯烷碳酰氯		I.3.1*	1.53 (b)	339

[0451] 一般程序J:分别使用CDI或硫代羰基二咪唑形成脲或硫脲

在约－20－40℃(优选约0℃)向胺或胺盐(1-3当量,优选1当量)在有机溶剂如DCM,THF,或DMF(优选DCM)中的溶液或浆液中加入有机碱,如TEA,DIEA,吡啶(优选TEA)(1-10当量,优选1-3当量),然后加入CDI或1,1'-硫代羰基二咪唑(0.5-2当量,优选1当量)。在约0.5-24h(优选约0.5-1h)后,加入仲胺或胺盐(1-10当量,优选1-3当量)或其在有机溶剂例如DCM,THF,或DMF(优选DCM)中的溶液或浆液。将该反应在约0℃保持约10-60min(优选约15-30min),然后将该反应加热至环境温度。在约1-48h(优选约12-16h)后,该反应混合物在有机溶剂(例如EtOAc,DCM或1,4-二噁烷)和碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液或饱和碳酸钠水溶液,优选饱和碳酸氢钠水溶液)之间分配。任选地,将该反应混合物在减压下浓缩,将该残余物如上述分配。在任一种情况下,然后任选地将水层用另外的有机溶剂例如EtOAc或DCM萃取。该合并的有机层可以任意地用盐水洗涤,并在真空中浓缩或用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,然后在减压下浓缩之前倾析或过滤,得到目的化合物。通过本一般程序制备的中间体和最终化合物可以任选地使用上述一种或更多种提纯方法进行提纯。

[0452] 制备#J.1:1-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲硫基(carbamothioyl))吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁基酯



在约0℃向(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(0.50g,1.5mmol,实施例#5,步骤c)在DCM(10mL)中的浆液中加入TEA(0.226mL,1.62mmol)。向该均匀的反应混合物中加入1,1'-硫代羰基二咪唑(0.29g,1.6mmol)的DCM(10mL)溶液。在约30min后,将吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁基酯(0.83g,4.4mmol,TCI)在DCM(10mL)中的浆液加入到反应混合物中。在搅拌约20min后,将该反应混合物加热至环境温度。在搅拌约15h后,将饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)加入到该反应混合物中。将有机层分离,在真空中浓缩,利用硅胶层析提纯,用20-40%EtOAc/DCM洗脱,得到为黄色玻璃的1-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲硫基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁基酯(0.54g,69%):LC/

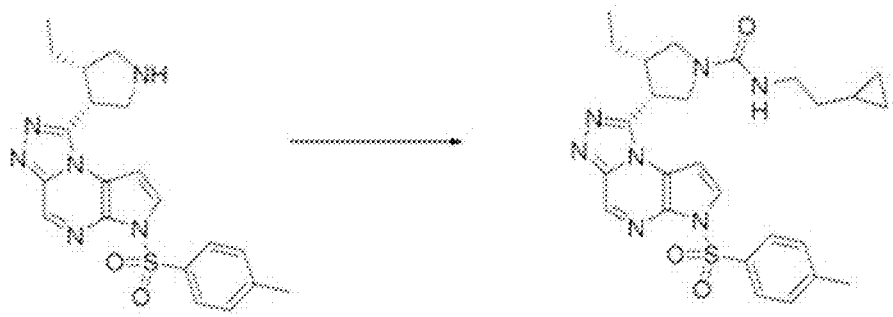
MS(表1,方法a)R_t=2.37min;MS m/z:531$(M+H)^+$。

[0453] 一般程序J.1:分别使用CDI或硫代羰基二咪唑形成脲或硫脲

在约20-80℃(优选约65℃)向胺或胺盐(1-3当量,优选1-2当量)在有机溶剂如DCM,THF,或DMF(优选DMF)中的溶液或浆液中加入有机碱,如TEA,DIEA,吡啶(优选TEA)(1-10当量,优选1-5当量),然后加入CDI或1,1'-硫代羰基二咪唑(0.5-2当量,优选1当量)。在约0.5-24h(优选约1-3h)后,加入仲胺或胺盐(1-10当量,优选1-3当量)或其在有机溶剂例如DCM,THF,或DMF(优选THF)中的溶液或浆液。将该反应在约20-80℃(优选约65℃)保持约2-24h(优选约3h)。如果该反应混合物被加热,则冷却至环境温度。该反应混合物在有机溶剂(例如EtOAc,DCM或1,4-二噁烷)和碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液或饱和碳酸钠水溶液,优选饱和碳酸氢钠水溶液)之间分配。任选地,将该反应混合物在减压下浓缩,并将该残余物如上述分配。在任一种情况下,然后任选地将水层用另外的有机溶剂例如EtOAc或DCM萃取。该合并的有机层可以任意地用盐水洗涤,并在真空中浓缩或用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,然后在减压下浓缩之前倾析或过滤,得到目的化合物。任选地,将该反应混合物在减压下浓缩并直接将该残余物提纯。

[0454] 一般程序J.1的说明

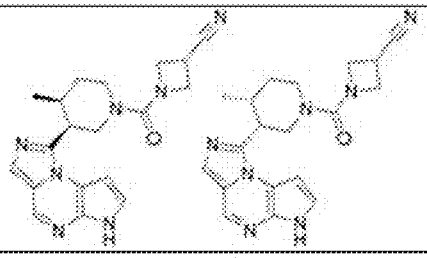
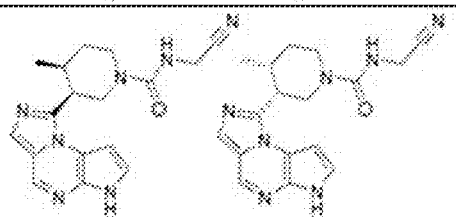
制备#J.1.1:(顺式)-N-(2-环丙基乙基)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺



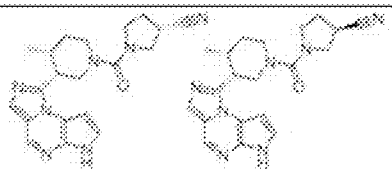
向2-环丙基乙胺(0.068g,0.804mmol,Oakwood)的DMF(3mL)溶液中加入CDI(0.150g,0.926mmol)。将该溶液在约65℃搅拌约2h。

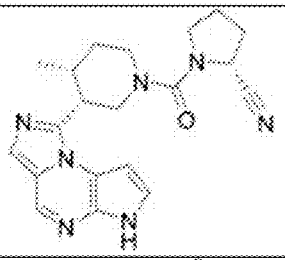
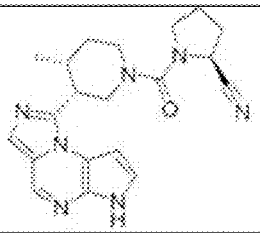
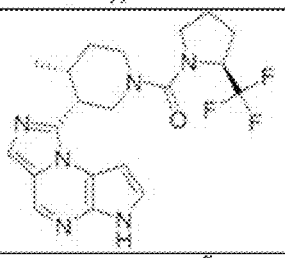
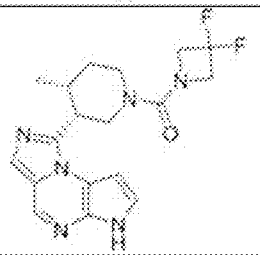
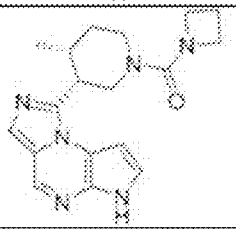
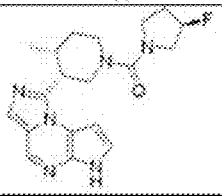
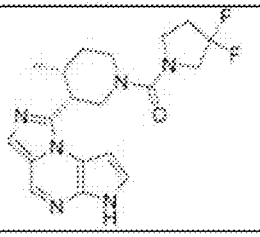
[0455] 加入1-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.250g,0.609mmol,实施例#36,步骤F)并将该反应混合物继续在约65℃加热。在约2h后,将该反应混合物冷却至环境温度。将溶剂在减压下除去。将粗制物质利用硅胶层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为产物的(顺式)-N-(2-环丙基乙基)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺(0.238g,64%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.17min;MS m/z:522$(M+H)^+$。

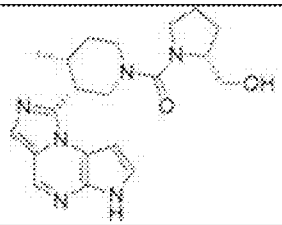
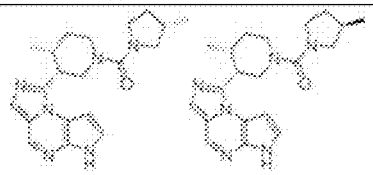
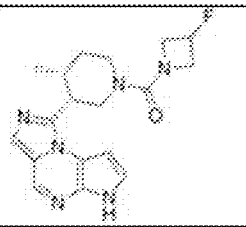
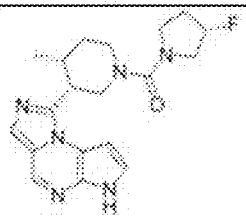
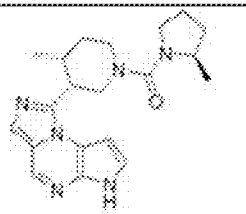
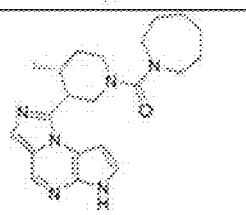
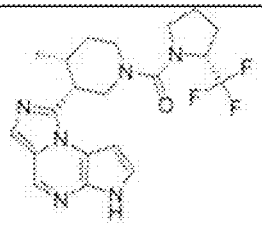
[0456] 表J.1由1-(顺式)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(使用D(由制备#Q.1用NaOH),和E(用4N HCl/1,4-二噁烷)制备)使用一般程序J(用CDI)制备的例子

胺或胺盐酸盐	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐[AstaTech Inc]		J.1.1	1.48 (b)	364
2-氨基乙腈		J.1.2	1.37 (b)	338

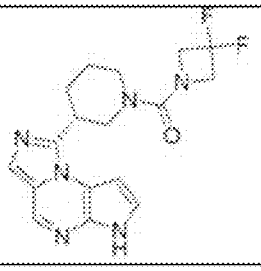
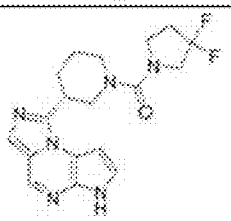
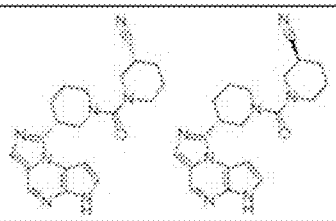
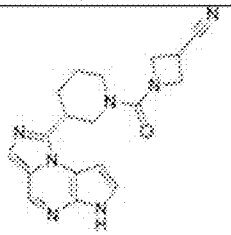
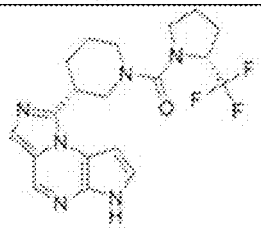
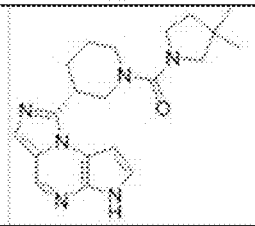
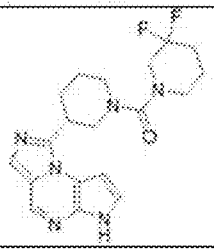
[0457] 表J.2由1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(实施例#5，步骤J)使用一般程序J(用CDI)制备的例子

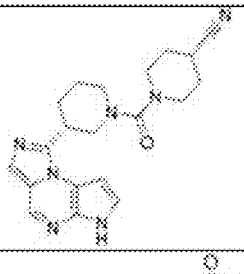
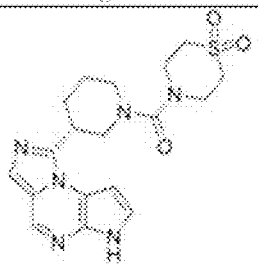
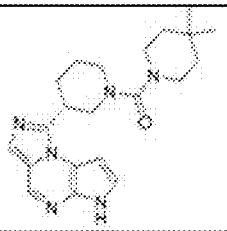
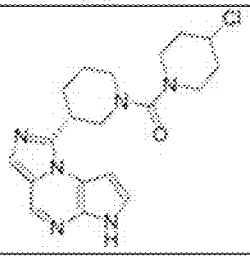
胺或胺盐酸盐	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
吡咯烷-3-甲腈盐酸盐[Tyger]		J.2.1*	1.51 (b)	378

胺或胺盐酸盐	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(R)-吡咯烷-2-甲腈盐酸盐 [AstaTech Inc]		J.2.2*	1.61 (b)	378
(S)-吡咯烷-2-甲腈盐酸盐 [AstaTech Inc]		J.2.3*	1.63 (b)	378
(S)-2-(三氟甲基)吡咯烷		J.2.4*	1.99 (b)	421
3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐		J.2.5*	1.71 (b)	375
氮杂环丁烷		J.2.6*	1.51 (b)	339
(R)-3-氟吡咯烷盐酸盐		J.2.7*	1.59 (b)	371
3,3-二氟吡咯烷盐酸盐		J.2.8*	1.71 (b)	389

胺或胺盐酸盐	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(R)-吡咯烷-2-基甲醇		J.2.9*	1.45 (b)	383
3-甲基吡咯烷[Tyger]		J.2.10*	1.75 (b)	367
3-氟氮杂环丁烷盐酸盐[Parkway Scientific]		J.2.11*	1.53 (b)	357
(S)-3-氟吡咯烷盐酸盐		J.2.12*	1.56 (b)	371
(R)-2-甲基吡咯烷		J.2.13*	1.74 (b)	367
六亚甲基亚胺		J.2.14*	1.87 (b)	381
(R)-2-(三氟甲基)吡咯烷		J.2.15*	2.03 (b)	421

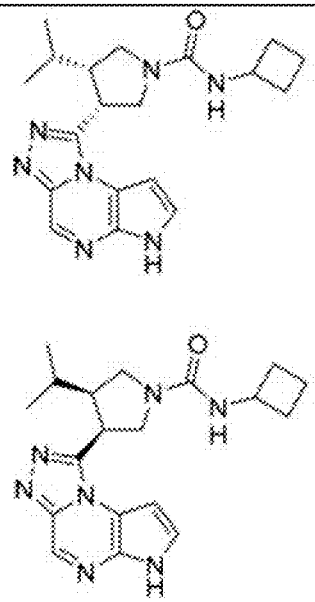
[0458] 表J.3由(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(实施例#6,步骤H)使用一般程序J(用CDI和吡啶)制备的例子

胺或胺盐酸盐	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐		J.3.1*	1.56 (b)	361
3,3-二氟吡咯烷盐酸盐		J.3.2*	1.60 (b)	375
哌啶-3-甲腈[ChemBridge-BB]		J.3.3*	1.55 (b)	378
氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐[AstaTech Inc]		J.3.4*	1.36 (b)	350
(R)-2-(三氟甲基)吡咯烷		J.3.5*	1.76 (b)	407
3,3-二甲基吡咯烷盐酸盐[Matrix Scientific]		J.3.6*	1.75 (b)	367
3,3-二氟哌啶盐酸盐		J.3.7*	1.71 (b)	389

胺或胺盐酸盐	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
哌啶-4-甲腈 [Oakwood]		J.3.8*	1.48 (b)	378
硫代吗啉 1,1-二氧化物 [TCI-Europe]		J.3.9*	1.31 (b)	403
4,4-二甲基哌啶盐酸盐 [Matrix Scientific]		J.3.10*	1.93 (b)	381
4-氯哌啶盐酸盐 [AstaTech Inc]		J.3.11*	1.72 (b)	387

[0459] 表J.4由1-((3R,4S)-4-异丙基吡咯烷-3-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用Y(由实施例#D.1.143)制备)使用一般程序J(CDI)制备的例子

胺或胺盐酸盐	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$

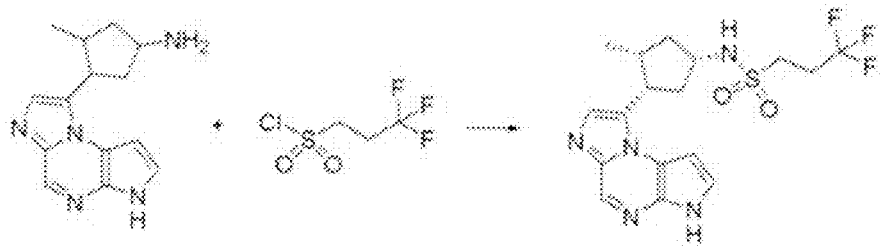
胺或胺盐酸盐	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ ($M+H^+$)
环丁胺 (Aldrich)		J.4.1	1.58 (a)	368

[0460] 一般程序K:由胺形成磺酰胺

向胺或胺盐(优选1当量)在有机溶剂例如THF,DMA,DCM或DMF(优选DMF)中的混合物中加入有机碱例如TEA或DIEA(1-10当量,优选2-4当量)或碱水溶液例如饱和碳酸氢钠水溶液(5-20当量,优选5-10当量)(优选有机碱)和磺酰氯(0.9-3当量,优选1-1.5当量)。将该反应混合物在约-10-25℃(优选在环境温度)搅拌约0.5-150h(优选约144h)。任选地,可以在反应期间的任何时刻加入另外的碱(1-10当量)和/或磺酰氯(0.4-2当量)。然后将该反应使用下述方法之一进行后处理。方法1:将该反应用水稀释并用有机溶剂例如DCM或EtOAc萃取。将该合并的有机层任选地用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤或倾析,并在减压下浓缩。方法2:该粗制反应混合物直接利用制备HPLC提纯,或在加入有机溶剂例如MeOH或DMF或缓冲水溶液例如50mM NH_4OA(首先在减压下浓缩混合物的情况下或不在该情况下)后利用制备HPLC提纯。方法3:将该溶剂在减压下除去,该残余物在有机溶剂例如DCM或EtOAc(优选EtOAc)和水之间分配。将层分离和有机层任选地用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤或倾析,并在减压下浓缩。方法4:将该反应用水稀释,所得的固体通过真空过滤收集。

[0461] 一般程序K的说明

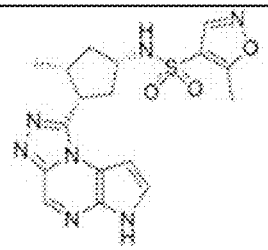
实施例#K.1:N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺



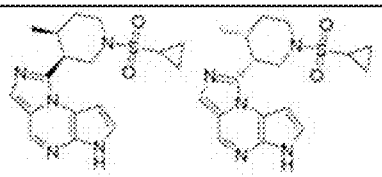
将3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯(0.194g,0.987mmol,Matrix)滴加到TEA(0.31mL,

2.2mmol)和3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺(0.28g,1.1mmol,制备#53)的DMF(10mL)溶液中。将得到的混合物在环境温度下搅拌约144h。将溶剂在减压下除去,该残余物在EtOAc和水(各20mL)之间分配。将层分离并将有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该残余物通过一般程序AA提纯(表2,方法9,R_t=17.7min,or=负),得到为白色固体的N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺(0.021g,4.6%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.79min;MS m/z 416$(M+H)^+$。

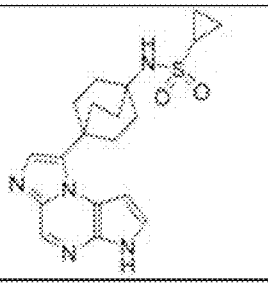
[0462] 表K.1由(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(制备#19.1)使用一般程序K制备的例子

磺酰氯	产物	实施例#	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
5-甲基异噁唑-4-磺酰氯[Maybridge]		K.1.1*	1.91 (a)	402

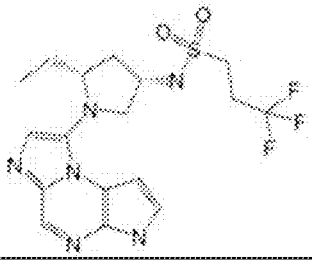
[0463] 表K.2由1-(顺式)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(使用D(由制备#Q.1用NaOH),和E(用4N HCl/1,4-二噁烷)制备)使用一般程序K制备的例子

磺酰氯	产物	实施例#	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
环丙烷磺酰氯		K.2.1	1.66 (b)	360

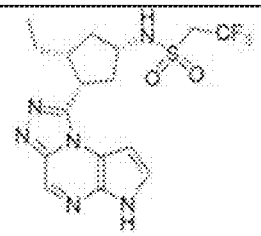
[0464] 表K.3由4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)双环[2.2.2]辛-1-胺氢溴酸盐(制备#F.1)使用一般程序K制备的例子

磺酰氯	产物	实施例#	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
环丙烷磺酰氯		K.3.1	1.59 (a)	386

[0465] 表K.4由(3S,5R)-5-乙基-1-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)吡咯烷-3-胺(制备#TTT.1)使用一般程序K制备的例子

磺酰氯	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯(Matrix)		K.4.1*	1.86 (a)	431

[0466] 表K.5由(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(由实施例#8步骤M使用D制备)使用一般程序K制备的例子

磺酰氯	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰氯		K.5.1	1.89 (a)	417

[0467] 一般程序K.1:由胺或含有氮的杂环形成磺酰胺(另外的条件)

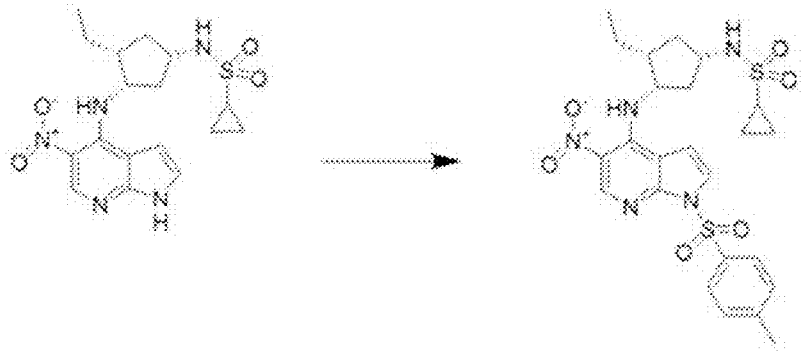
向胺,胺盐或含氮的杂环(优选1当量)在有机溶剂例如THF,DMA,DCM或DMF(优选DMF)中的混合物中加入有机碱例如TEA或DIEA(1-10当量,优选2-4当量)或碱水溶液、例如饱和碳酸氢钠水溶液(5-20当量,优选5-10当量)或无机碱、例如NaH(1-10当量,优选1-3当量)和磺酰氯(0.9-3当量,优选1-1.5当量)。

[0468] 将该反应混合物在约-10-25℃(优选在约0℃)搅拌约5min-150h(优选约90min)。任选地,可以在反应期间的任何时刻加入另外的碱(1-10当量)和/或磺酰氯(0.4-2当量)。当存在卤素时,可以除去该卤素并获得烯烃。然后将该反应使用下述方法之一进行后处理。方法1:将该反应用水稀释并用有机溶剂例如DCM或EtOAc萃取。将该合并的有机层任选地用饱和碱水溶液和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤或倾析,并在减压下浓缩。方法2:该粗制反应混合物直接利用制备HPLC提纯,或在加入有机溶剂例如MeOH或DMF或缓冲水溶液例如50mM NH_4OA(首先在减压下浓缩混合物的情况下或不在该情况下)后利用制备HPLC提纯。方法3:将该溶剂在减压下除去,该残余物在有机溶剂例如DCM或EtOAc(优选EtOAc)和水之间分配。将层分离和有机层任选地用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤或倾析,并在减压下浓缩。方法4:将该反应用水稀释,将所得的固体通过真空过滤收集。

[0469] 一般程序K.1的说明

制备#K.1:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-4-基氨基)环戊基)环丙磺酰胺



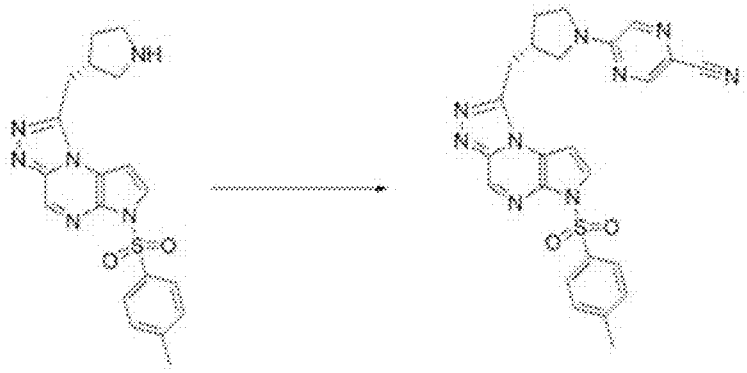
在约0℃向N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)环戊基)环丙磺酰胺(实施例#23,步骤G)(0.123g,0.314mmol)的DMF(3.0mL)溶液中加入NaH(在矿物油中为60%,0.015g,0.37mmol)。将该反应混合物搅拌约5min。加入4-甲基苯-1-磺酰氯(0.060g,0.314mmol)并将该反应混合物搅拌约30min。加入NaH(在矿物油中为60%,0.007g,0.18mmol)并将该反应混合物搅拌约10min。加入NaH(在矿物油中为60%,0.005g,0.12mmol),将该反应混合物搅拌约15min。加入4-甲基苯-1-磺酰氯(0.012g,0.063mmol),将该反应混合物搅拌约40min。将该反应混合物在减压下浓缩。将该残余物溶解在EtOAc(25mL)中,并用水(15mL)洗涤。将有机层分离,用无水$MgSO_4$干燥,过滤且在减压下浓缩,得到含有40mol%DMF和1当量EtOAc的、为红橙色油的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)环戊基)-环丙磺酰胺(0.218g):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.88min;MS m/z 548$(M+H)^+$。

[0470] 一般程序L:芳基或杂芳基卤与胺的置换

向微波容器或圆底烧瓶中加入胺或胺盐(优选1当量),芳基或杂芳基卤(1-10当量,优选1.5当量),溶剂(例如MeCN,N-PrOH,N-BuOH,甲苯,DMSO,DMF,或乙醇,优选n-PrOH[微波]或DMF[热方式加热]),和碱(例如K_2CO_3,Na_2CO_3,TEA或DIEA,优选TEA,DIEA,或K_2CO_3,1-5当量,优选2-4当量)。将该反应混合物以热的方式在约40-220℃(优选约65℃)加热约0.5-16h(优选约8.5h)或在微波下、在约100-200℃(优选约130-150℃)加热约0.5-8h(优选约0.5-2h)。当通过TLC,LC/MS,或HPLC的监测发现反应没有进行至结束时,该反应可以重新在约40-220℃(优选约65℃)以热的方式加热约0.5-8h(优选约1-2h)或在约120-200℃(优选约130-150℃)以微波方式加热另外的约1-8h(优选约0.5-2h),并任选加入更多的芳基或杂芳基卤(1-10当量,优选1.5当量)和/或碱(例如K_2CO_3,Na_2CO_3,TEA或DIEA,优选TEA,DIEA或K_2CO_3,1-5当量,优选2-4当量)。将该过程重复,直至反应完成。在冷却至环境温度后,将该反应使用下述方法之一进行后处理。方法1:将该反应在减压下浓缩。方法2:将含有沉淀物的反应混合物过滤,收集目标化合物,同时任选地用有机溶剂或溶剂例如Et_2O,DCM和/或石油醚洗涤。方法3:将该反应混合物用有机溶剂例如MeOH稀释,加入硅胶,并将该混合物在减压下浓缩,以固体上样利用层析进行分离。方法4:在加入有机溶剂例如EtOAc或DCM之前,将该反应混合物在减压下浓缩,然后任选地用水和/或盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤或倾析,并在减压下浓缩。方法5:向有机溶剂例如EtOAc或DCM中加入任选添加的水或盐水,将层分离。然后将水层任选地用另外的有机溶剂例如EtOAc或DCM萃取。将合并的有机层任选地用盐水或水洗涤,用无水$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥,过滤或倾析,并在减压下浓缩。

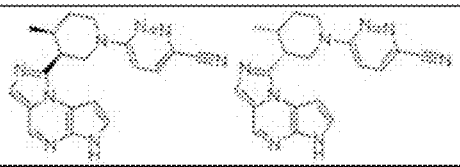
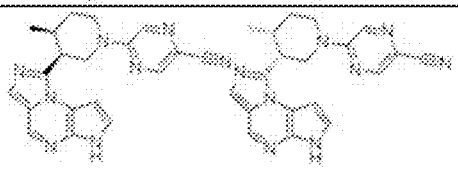
[0471] 一般程序L的说明

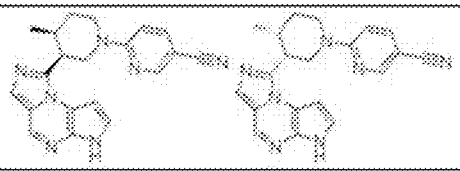
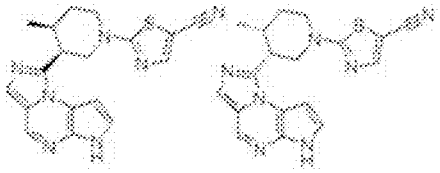
制备#L.1:(S)-5-(3-((6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)吡嗪-2-甲腈



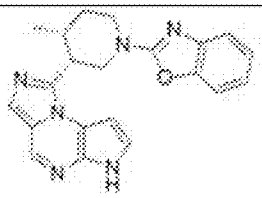
将(S)-1-(吡咯烷-3-基甲基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.160g,0.404mmol,使用B(由制备#A.1和E用HCl)制备),2-氯-5-氰基吡嗪(0.084g,0.60mmol,ArkPharm)和DIEA(0.28mL,1.6mmol)在n-PrOH(2.0mL)中的混合物在CEM微波中、在约150℃加热约30min(250psi最高压力,最大10min匀变,最大值200瓦特)。将该反应混合物冷却至环境温度并加入DCM(20mL)。将该溶液用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层分离,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该残余物吸收到DCM(10mL)中,吸附到硅胶(1g)上,利用硅胶层析提纯,用100%EtOAc洗脱,得到粉红色固体。将该物质用EtOAc(10mL)和10%MeOH/DCM(10mL)的混合物粉碎。通过过滤收集不溶物,得到为灰白色固体的(S)-5-(3-((6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)吡嗪-2-甲腈(0.056g,27%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.34min;MS m/z:500$(M+H)^+$。

[0472] 表L.1由1-(顺式)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(使用D(由制备#Q.1用NaOH),和E(用4N HCl/1,4-二噁烷)制备)使用一般程序L制备的例子

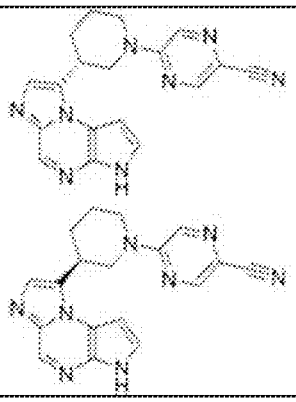
杂芳基卤	产物	实施例#	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
6-氯哒嗪-3-甲腈[ArkPharm]		L.1.1	1.68 (b)	359
2-氯-5-氰基吡嗪[ArkPharm]		L.1.2	1.81 (b)	359

杂芳基卤	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
6-氯烟腈		L.1.3	1.88 (b)	358
2-氯噻唑-5-甲腈 [ArkPharm]		L.1.4	1.84 (b)	364

[0473] 表L.2由1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(实施例#5,步骤J)使用一般程序L制备的例子

杂芳基卤	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-氯苯并噁唑 [TCI America]		L.2.1*	1.94 (b)	373

[0474] 表L.3由(R)-8-(哌啶-3-基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪氢溴酸盐和(S)-8-(哌啶-3-基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪氢溴酸盐(实施例#3,步骤G)使用一般程序L制备的例子

芳基氯	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-氯-5-氰基吡嗪 [ArkPharm]		L.3.1	1.71 (a)	345

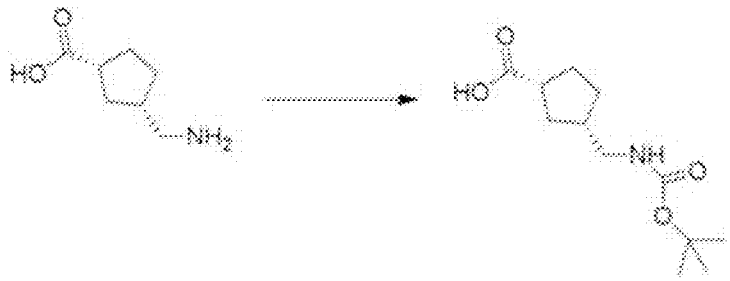
[0475] 一般程序M:胺的Boc-保护

向胺或胺盐(优选1当量)的有机溶剂(例如MeCN,1,4-二噁烷或THF,优选THF)溶液中加入碱水溶液例如Na_2CO_3,NaOH,K_2CO_3或$NaHCO_3$(2-20当量,优选2-10当量的Na_2CO_3)或有机碱

例如TEA或DIEA(1-5当量,优选1-2当量的TEA),然后加入二碳酸二叔丁基酯(1-3.0当量,优选1.2当量)。如果没有使用胺盐,碱的加入是任选的。将该反应在约10-40℃(优选环境温度)搅拌约2-24h(优选约2-6h),并使用下述方法之一进行后处理。方法1:加入有机溶剂(例如Et_2O,EtOAc或DCM)和水,并将层分离。用另外的有机溶剂萃取水层,该合并的有机层可以任选地用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,然后在减压下浓缩之前倾析或过滤。方法2:该反应混合物在有机溶剂(例如Et_2O,EtOAc或DCM)和酸水溶液(例如HCl)之间分配。将酸性层用另外的有机溶剂萃取,合并的有机层用盐水洗涤。有机层任选地用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,然后在减压下浓缩之前倾析或过滤。

[0476] 一般程序M的说明

制备#M.1*:(1R,3S)-3-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)环戊烷甲酸



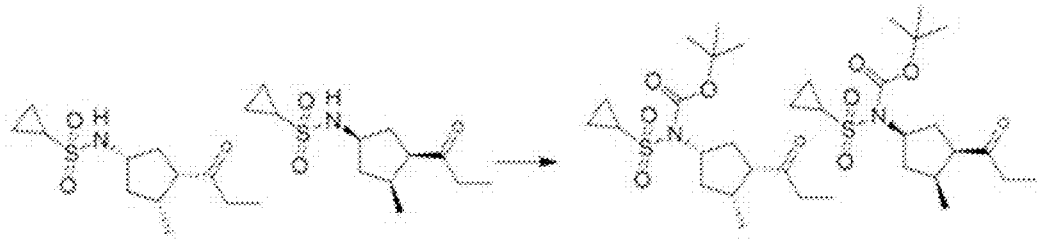
向(1R,3S)-3-(氨基甲基)环戊烷甲酸(0.500g,3.49mmol,AFID)的THF(4mL)和水(4mL)溶液中加入Na_2CO_3(1.11g,10.5mmol)和二碳酸二叔丁基酯(0.915g,4.19mmol)。将该反应在环境温度下搅拌约4h。加入EtOAc(15mL)和HCl水溶液(1N,15mL),将层分离。将水层用EtOAc(2x 10mL)萃取,将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤。将有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到(1R,3S)-3-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)环戊烷甲酸(0.300g,35%)。^1H NMR(DMSO-d_6)δ11.97(s,1H),6.83(s,1H),2.89-2.86(t,J=8.0Hz,2H),2.73-2.58(m,1H),2.04-1.87(m,2H),1.82-1.68(m,2H),1.68-1.58(m,1H),1.37(s,9H),1.34-1.19(m,2H)。

[0477] 一般程序M.1:含氮化合物的Boc-保护

向含氮化合物(优选1当量)/有机溶剂(例如DCM,MeCN,1,4-二噁烷或THF,优选DCM)中加入碱水溶液例如Na_2CO_3,NaOH,K_2CO_3或$NaHCO_3$(优选Na_2CO_3,2-20当量,优选2-10当量)或有机碱例如TEA或DIEA(优选TEA,1-5当量,优选1-2当量),然后加入二碳酸二叔丁基酯(1-3当量,优选1.2当量)。将DMAP(0.1-2当量,优选0.1当量)任选地加入到该反应混合物中。将该反应在约10-40℃(优选室温)搅拌约0.5-24h(优选约1h),并使用下述方法之一进行后处理。方法1:加入有机溶剂(例如Et_2O,EtOAc或DCM)和水,将层分离。水层任选地用另外的有机溶剂萃取,合并的有机层可以任选地用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,然后在减压下浓缩之前倾析或过滤。方法2:该反应混合物在有机溶剂(例如Et_2O,EtOAc或DCM)和酸水溶液(例如HCl)之间分配。酸性层用另外的有机溶剂萃取,合并的有机层可以任选地用盐水洗涤。有机层任选地用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,然后在减压下浓缩之前倾析或过滤。方法3:加入水或水溶液(例如盐水),将层分离。水层任选地用另外的有机溶剂(例如Et_2O,EtOAc或DCM)萃取,该合并的有机层可以任选地用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,然后在减压下浓缩之前倾析或过滤。

[0478] 一般程序M.1的说明

制备#M.1.1:环丙基磺酰基(顺式-3-甲基-4-丙酰基环戊基)氨基甲酸叔丁基酯



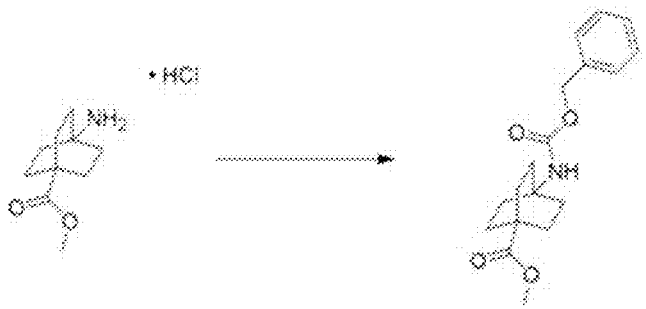
向N-(顺式-3-甲基-4-丙酰基环戊基)环丙磺酰胺(2.70g,10.4mmol,使用H(由顺式-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基环戊烷甲酸(WO2009152133)用N,O-二甲基羟基胺盐酸),MMMM(用乙基氯化镁)制造)的DCM(52mL)溶液中加入TEA(1.60mL,11.5mmol),二碳酸二叔丁基酯(2.90mL,12.5mmol),和DMAP(0.127g,1.04mmol)。将该反应在室温搅拌约1h。加入水(50mL)并将层分离。将水层用DCM(3x 30mL)萃取并将合并的有机层在减压下浓缩。将该产物利用硅胶层析提纯,用0-50%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为白色固体的环丙基磺酰基(顺式-3-甲基-4-丙酰基环戊基)氨基甲酸叔丁基酯(3.71g,99%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.62min;MS m/z:360$(M+H)^+$。

[0479] 一般程序N:胺的Cbz-保护

将胺或胺盐(优选1当量)和碱(例如,Na_2CO_3或NaOH,1-3当量,优选Na_2CO_3,1.6当量)的水溶液或有机溶剂水溶液(例如,水/1,4-二噁烷或水/MeCN,优选水/1,4-二噁烷)在环境温度下搅拌约1-10min(优选5min)。将2,5-二氧代吡咯烷-1-基碳酸苄基酯(1-2当量,优选1.0当量)的有机溶剂例如1,4-二噁烷或MeCN溶液加入到该反应中。将该反应在环境温度下搅拌约8-144h(优选约72h)。任选地,该反应混合物在减压下浓缩。将所得水溶液用有机溶剂(例如EtOAc或DCM)稀释。将该有机萃取物任选地用水和/或盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤或倾析,并在减压下浓缩。备选地,将所得水溶液通过加入酸例如NH_4Cl水溶液或HCl进行酸化,然后用有机溶剂(例如EtOAc或DCM)萃取。

[0480] 一般程序N的说明

制备#N.1:4-(苄基氧基羰基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



向4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲基酯盐酸盐(1.16g,5.29mmol,Prime Organics)的1,4-二噁烷(15mL)溶液中加入Na_2CO_3(0.90g,8.49mmol)的水(15mL)溶液。将该反应混合物在环境温度搅拌约5min。加入2,5-二氧代吡咯烷-1-基碳酸苄基酯(1.32g,5.29mmol),将该反应混合物在环境温度下搅拌约72h。将该反应混合物用EtOAc(50mL)稀释。将层分离,并将水层用EtOAc(2x 20mL)萃取。将该合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到4-(苄基氧基羰基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲基酯(1.68g,95%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.44min;MS m/z:318$(M+H)^+$。

[0481] 一般程序O:吡啶的还原

将被取代的吡啶(优选1当量)溶解在有机溶剂中(例如AcOH,乙醇,或MeOH;如果使用Parr振荡器则优选AcOH,或如果使用H-cube™则优选乙醇)。在氢气氛下、在约15-1450psi(优选约220psi(对于Parr振荡器)或优选1305psi(对于H-Cube™)),将合适的催化剂例如氧化铂(IV)或Pd/C(0.05-0.20当量,优选0.05-0.10当量氧化铂(IV)(对于Parr振荡器反应)或ThalesNano CatCart® 10wt%Pd/C催化剂筒(对于H-Cube™))用于还原。该反应在约20-100℃(优选约25℃)运行约1-10d(优选约3-5d)(对于Parr振荡器)或以约1-3mL/min(优选1mL/min)在约25-100℃(优选约80℃)运行约1-10h(优选约3h)(对于H-Cube™)。如果在Parr振荡器中运行,则将该反应混合物通过Celite®过滤,且在任一情况下在减压下浓缩。

[0482] 一般程序O的说明

制备#O.1:顺式-4-(三氟甲基)哌啶-3-甲酸



在约80℃,在约1305psi氢下,将4-(三氟甲基)烟酸(1.50g,7.85mmol)的乙醇(78mL)溶液以约1.0mL/min通过装备有ThalesNano CatCart® 10wt%Pd/C催化剂筒的H-cube™。在约3h后,将溶剂在减压下除去,得到顺式-4-(三氟甲基)哌啶-3-甲酸(1.55g,100%粗品):LC/MS(表1,方法b)R_t=0.54min;MS m/z:198$(M+H)^+$。

[0483] 一般程序P:羰基向醇的还原

将还原剂(1.0-3.0当量,优选1.25当量),例如LAH,DIBAL-H,$NaBH_4$或$LiBH_4$(优选DIBAL-H),在约-40-50℃(优选环境温度)作为固体分批加入或作为在有机溶剂(例如THF,Et_2O,乙醇或MeOH,优选THF)中的溶液滴加到羰基化合物(优选1当量)的有机溶剂(例如THF,Et_2O,乙醇或MeOH,优选MeOH)溶液中。将该反应混合物是搅拌约1-20h(优选约16h),然后用水溶液(例如NH_4Cl或$NaHCO_3$,优选饱和NH_4Cl水溶液)猝灭。将该反应搅拌约10min-3h(优选约20-30min),然后该溶液用有机溶剂(例如EtOAc,Et_2O或DCM,优选Et_2O)分配。将有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0484] 一般程序P的说明

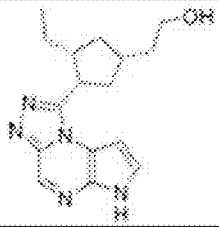
制备#P.1:2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸乙基酯



向2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙基酯(10g,54.3mmol,实施例#8,步骤G)/MeOH(143mL)中分批加入$NaBH_4$(2.57g,67.8mmol)。将所得悬浮液在环境温度搅拌约16h,然后加入饱和NH_4Cl水溶液(240mL)。将该反应混合物搅拌约20min,然后该溶液用Et_2O(300mL)分配。将有机层分离,并将水层用Et_2O(2x 150mL)洗涤。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该产物利用硅胶层析(220g)提纯,用30-70%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为澄清油的2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸乙基酯(8.51g,84%,主要为(1S,2R,4S)-乙基2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸酯和(1R,2S,4R)-乙基2-乙基-4-羟基环戊烷

甲酸酯):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.02min;MS m/z:187$(M+H)^+$。

[0485] 表P.1使用一般程序P(用DIBAL-H)制备的例子

羰基化合物	产物	实施例#	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
羰基化合物	产物	实施例#	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(制备#W.1.2)		P.1.1	1.47 (b)	300
2-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(制备#W.1.1)		P.1.2	1.47 (b)	300

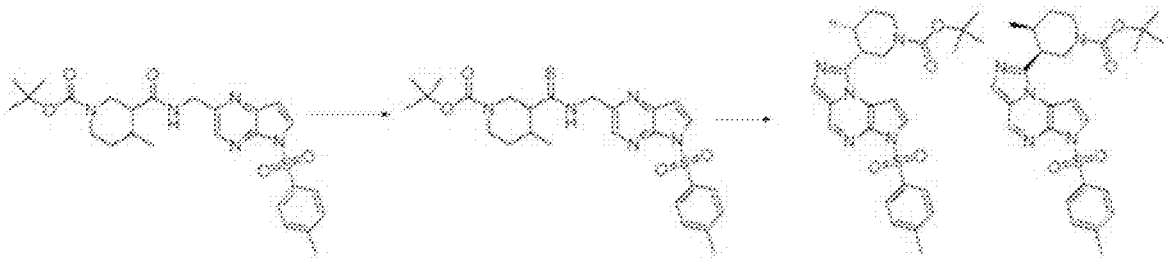
[0486] 一般程序Q:使用二硫杂磷杂环丁烷试剂的酰胺的环化

向酰胺(优选1当量)的有机溶剂(优选1,4-二噁烷)溶液中加入二硫杂磷杂环丁烷试剂例如劳森试剂或Belleau试剂(2,4-双(4-苯氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4--二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物)(优选劳森试剂)(0.5-2.0当量,优选0.6当量)。将该反应在约25-120℃(优选约80℃)加热约0.5-10h(优选约1h)。将该反应混合物冷却至环境温度,任选地在减压下浓缩,得到残余物。该反应混合物或残余物在有机溶剂(例如DCM或EtOAc,优选EtOAc)和水,碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)或盐水之间分配。将层分离并将有机层任选地用水,碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)和/或盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到硫代酰胺。向硫代酰胺(优选1当量)的有机溶剂(优选1,4-二噁烷)中加入路易斯酸,例如二乙酰氧基汞,二氯化汞,三氟乙酸汞(II),三氟乙酸银,硝酸银,溴化铜(优选二乙酰氧基汞或三氟乙酸汞(II))(1-3当量,优选1当量)。将该反应混合物在约20-60℃(优选环境温度)搅拌约0.5-4h(优选约1h)。任选地,加入另外的路易斯酸(优选二乙酰氧基汞或三氟乙酸汞(II))(0.2-1.0当量,优选0.6当量),该反应继续约10min-3h(优选约15min)。将该反应混合物任选地用饱和硫代硫酸钠、水,和/或有机溶剂(优选EtOAc)稀释,并过滤,优选通过Celite®的垫。Celite®的垫可以用另外的有机溶剂(优选EtOAc或DCM)清洗。将滤液在减压下浓缩。该粗制物质任选地在有机溶剂(例如EtOAc或DCM)之间分配并用饱和硫代硫酸钠和/或水,碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)和/或盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0487] 一般程序Q的说明

制备#Q.1:顺式-叔丁基4-甲基-3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]

吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯



在圆底烧瓶中装入顺式-叔丁基4-甲基-3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸酯(5.62g,10.6mmol,使用O(由4-甲基烟酸),M,H(由实施例#5,步骤c,HATU和DIEA)制备)和劳森试剂(3.0g,7.4mmol)/1,4-二噁烷(100mL)。将该反应在约80℃加热约1h,冷却至环境温度,并在减压下浓缩。将该粗产物溶解在EtOAc(200mL)中并用饱和碳酸氢钠水溶液(3x 100mL)洗涤。将有机层分离,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该物质用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到顺式-叔丁基4-甲基-3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲硫基)哌啶-1-甲酸酯(5.2g,90%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.65min;MS m/z:544$(M+H)^+$。在圆底烧瓶中装入顺式-叔丁基4-甲基-3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲硫基)哌啶-1-甲酸酯(2.6g,4.8mmol)和三氟乙酸汞(II)(2.1g,4.8mmol)/1,4-二噁烷(72mL),并在环境温度下搅拌约1h。将该反应混合物通过Celite®的垫过滤。将该Celite®垫用DCM(30mL)和EtOAc(30mL)清洗。将滤液在减压下浓缩。将该残余物溶解在DCM(50mL)中,用饱和硫代硫酸钠水溶液(10mL),和饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该物质用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到顺式-叔丁基-4-甲基-3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(2.2g,90%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.57min;MS m/z:510$(M+H)^+$。

[0488] 一般程序R:由酸形成溴甲基酮

向羧酸(优选1当量)的有机溶剂(DCM或DCE,优选DCM)溶液中缓慢加入草酰氯(1.2-3.0当量,优选2.2当量),然后滴加DMF(0.01-0.20当量,优选约0.15当量)。将该反应在约0-40℃(优选环境温度)搅拌约3-24h(优选约14h),然后将其在减压下浓缩至恒重,得到酰氯粗品。在约-20-20℃(优选约0℃)在合适的有机溶剂例如THF,MeCN,Et_2O,或THF/MeCN(优选THF/MeCN)中,将该酰氯粗品(优选1当量)的有机溶剂(例如THF,MeCN,Et_2O,或THF/MeCN,优选THF/MeCN)溶液加入到三甲基甲硅烷基重氮甲烷(在Et_2O中为2.0M)或重氮甲烷的Et_2O溶液中(根据Aldrich protocol或J.Chromatogr.Sci.1991,29,8由Diazald®制备)(2-10当量,优选3.5当量的三甲基甲硅烷基重氮甲烷)。将该反应混合物在约-20-20℃(优选约0℃)搅拌约0.5-5h(优选约3h),然后滴加48%HBr水溶液(5-40当量,优选约10当量)。在约0-30min后,(优选约5min)可将该反应混合物浓缩至干燥,得到期望的产物,通过滴加饱和碳酸氢钠水溶液中和,或在任选添加有机溶剂(例如EtOAc或DCM,优选EtOAc)之后任选地用盐水洗涤。当将该反应混合物进行水溶液后处理时,将有机层用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$(优选$MgSO_4$)干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0489] 一般程序R的说明

制备#R.1:2-溴-1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)乙酮



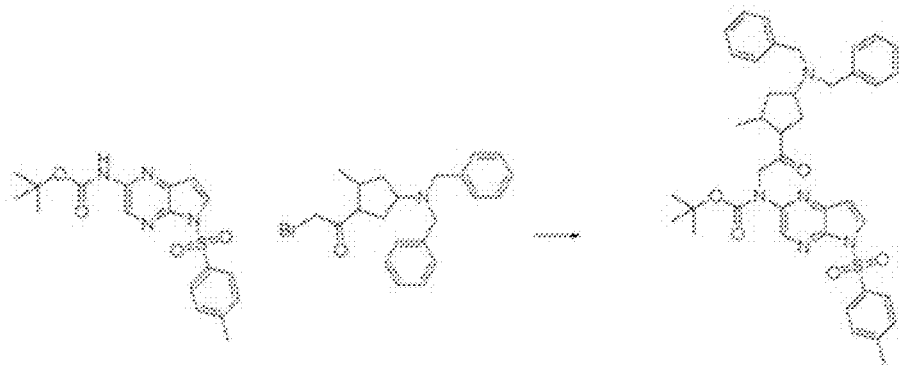
将草酰氯(4.37mL,49.9mmol)缓慢加入到4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸(7.34g,22.7mmo,制备#TT.11)的DCM(100mL)溶液中,然后滴加DMF(0.26mL,3.41mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌约14h。将溶剂在减压下除去,得到为淡棕色固体的4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷碳酰氯。将该固体溶解在THF和MeCN(1:1,100mL)中,在约0℃添加到三甲基甲硅烷基重氮甲烷(在Et_2O中为2M,39.7mL,79mmol)的THF和MeCN的1:1混合物(100mL)中。将所得的混合物在约0℃搅拌约3h,然后通过滴加48%HBr水溶液(25mL,221mmol)猝灭。通过滴加饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)将所得的混合物中和,将层分离。将该有机层用无水$MgSO_4$干燥并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶快速层析提纯,用5%-45%的EtOAc/庚烷洗脱,得到为黄色油的2-溴-1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)乙酮(6.3g,69%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.90min;MS m/z 400,402(1:1)$(M+H)^+$。

[0490] 一般程序S:使用烷基卤或α-卤代酮的N-烷基化

在圆底烧瓶中装入碱例如NaH(60%在矿物油中的分散体),K_2CO_3,或Cs_2CO_3(优选NaH(60%在矿物油中的分散体),0.9-1.5当量,优选0.95当量)、和有机溶剂(例如DMF或NMP,优选DMF)。将该混合物冷却至约-10℃-10℃(优选约0℃),加入合适被取代的胺(优选1当量)的有机溶剂(例如DMF)溶液。将该反应混合物在约-10℃-环境温度(优选约0℃)搅拌约5-90min(优选约15-30min),然后加入烷基卤或α-卤代酮(1-2当量,优选1.2当量)。备选地,胺和碱的有机溶剂溶液可以在约0℃加入到烷基卤或α-卤代酮的有机溶剂中。将该反应混合物在约-10℃-环境温度(优选环境温度)搅拌约0.5-2h(优选约1h)。将有机溶剂在减压下除去。任选地,该粗制混合物可以用水和有机溶剂(例如,EtOAc或DCM)稀释。将层分离,并将水层用有机溶剂(例如EtOAc和/或DCM)进一步萃取。将合并的有机层任选地用盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩至干燥。

[0491] 一般程序S的说明

制备#S.1:2-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-氧代乙基(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁基酯



在约0℃向NaH(60%在矿物油中的分散体,0.058g,1.45mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液中滴加5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯(0.59g,1.519mmol,实施例#3,步骤E)的DMF(5mL)溶液。将所得的混合物在该温度下搅拌约30min,然后滴加到

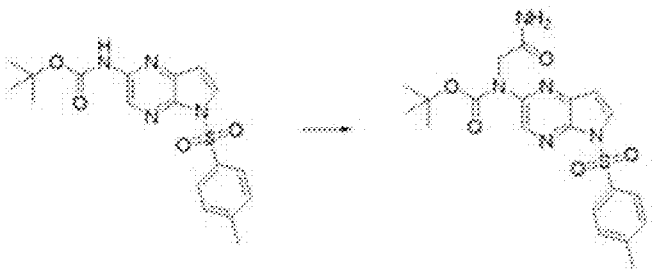
2-溴-1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)乙酮(0.73g,1.8mmol,制备#R.1)的DMF(10mL)溶液中。将所得的混合物在约0℃搅拌约1h并将溶剂在减压下除去。该残余物在饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc(各100mL)之间分配。将有机相分离,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,得到为黄色非晶质固体的2-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-氧代乙基(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.04g,97%):LC/MS(表1,方法a)R_t=3.30min;MS m/z 708$(M+H)^+$。

[0492] 一般程序S.1:使用烷基卤,α-卤代酮或α-卤代酰胺的N-烷基化

在圆底烧瓶中装入碱例如NaH(60%在矿物油中的分散体),K_2CO_3,或Cs_2CO_3(优选NaH(60%在矿物油中的分散体),0.9-1.5当量,优选0.95当量)、和有机溶剂(例如DMF,DCM,1,4-二噁烷,或NMP,优选DMF)。将该混合物冷却至约-10℃-环境温度(优选约0℃),并加入适当取代的胺(优选1当量)的有机溶剂(例如DMF)溶液。备选地,该碱可以在约0℃-环境温度分批加入到该胺和有机溶剂的溶液中。将该反应混合物在约-10℃-环境温度(优选约0℃)搅拌约5-90min(优选约15-30min),然后加入烷基卤,α-卤代酮或α-卤代酰胺(1-2当量,优选1.2当量)。备选地,在约0℃,胺和碱的有机溶剂溶液可以加入到烷基卤,α-卤代酮,或α-卤代酰胺的有机溶剂溶液中。将该反应混合物在约-10℃-环境温度(优选环境温度)搅拌约0.5-24h(优选约1h)。任选地,有机溶剂可以在减压下除去。任选地,该反应混合物或残余物可以用水,NH_4Cl水溶液,或$NaHCO_3$水溶液稀释。如果形成沉淀物,则该固体可以任选地通过真空过滤收集,得到目的化合物。备选地,将有机溶剂(例如EtOAc或DCM)加入到水性混合物中,并将层分离。水层可以任选地用有机溶剂(例如EtOAc和/或DCM)进一步萃取。将合并的有机层任选地用另外的水溶液例如盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩至干燥。

[0493] 一般程序S.1的说明

制备#S.1.1:2-氨基-2-氧代乙基(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[3,2-b]吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁基酯



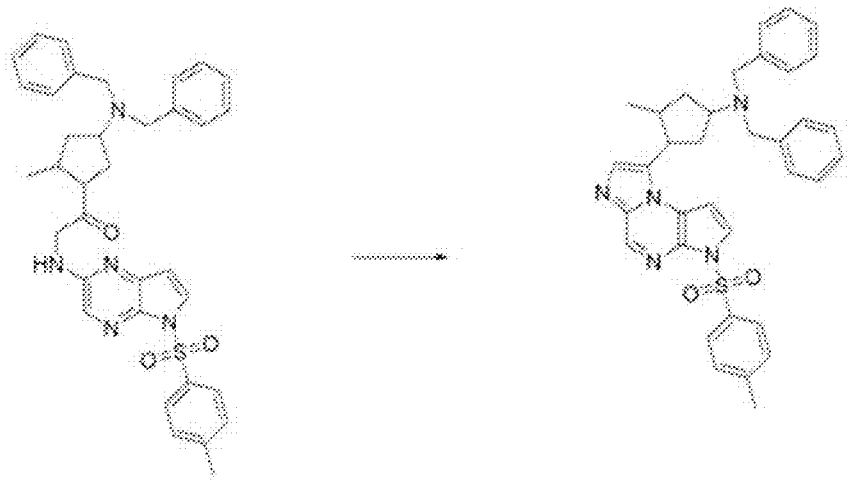
在氮下、在约0℃向5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[3,2-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯(1.00g,2.57mmol,实施例#3步骤E)和DMF(13mL)的溶液中一次性全部加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.113g,2.83mmol)。在约30min后,一次性全部加入2-溴乙酰胺(0.391g,2.83mmol)。在约30min后,将该冰浴除去并将该溶液在环境温度下搅拌约2h。加入饱和NH_4Cl水溶液/水(1:1,100mL)。在搅拌约10min后,将该混合物过滤,使用水洗涤滤饼。将水相用EtOAc(50mL)萃取。将滤饼溶解在EtOAc中并加入到有机层中。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该物质用硅胶层析提纯,用20-100%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到2-氨基-2-氧代乙基(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[3,2-b]吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.980g,82%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.70min;MS m/z 446$(M+H)^+$。

[0494] 一般程序T:使用二硫杂磷杂环丁烷试剂的酮的环化

向酮(优选1当量)的有机溶剂例如THF或1,4-二噁烷(优选1,4-二噁烷)中加入硫醇化(thiolating)试剂例如劳森试剂或Belleau试剂(2,4-双(4-苯氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物)(0.5-2.0当量,优选劳森试剂,0.5-0.6当量)。将该反应在约30℃-120℃(优选约60-70℃)加热约0.5-10h(优选约1-2h)。任选地,可以将另外的硫醇化试剂(0.5-2.0当量,优选0.5-0.6当量)加入到该反应混合物中,并继续加热约0.5-10h(优选约1-2h)。将该反应混合物在减压下浓缩。

[0495] 一般程序T的说明

制备#T.1:N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺



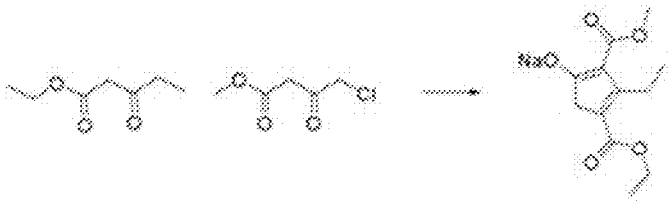
将1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮(5.32g,8.75mmol,制备#50)和劳森试剂(1.88g,4.64mmol)在1,4-二噁烷(60mL)中的混合物在约60℃加热约2h。加入劳森试剂(1.88g,4.64mmol)并在约60℃持续搅拌约1h。将溶剂在减压下除去并将残余物利用硅胶快速层析提纯,用0-8%MeOH/DCM的梯度洗脱,生成为褐色非晶质固体的N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(4.47g,87%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.99min;MS m/z 590$(M+H)^+$。

[0496] 一般程序U:Knoevenagel缩合形成被取代的环戊二烯

在圆底烧瓶中装入有机溶剂(例如THF或二乙二醇二甲基醚;优选THF),然后分批加入NaH(60%在矿物油中的分散体,优选1当量)。任选地加入有机溶剂。将该反应混合物冷却至约-15-5℃(优选约-10-0℃)。以使内温保持在约10℃之下的速率滴加β-酮酸酯(优选1当量)。将所得的混合物在约0-60℃(优选约25℃)搅拌约0.1-2h(优选约0.5h),然后滴加合适取代的α-卤代酮(优选0.45-0.55当量)。将所得的混合物加热至约40-80℃(优选约50℃)并保持约3-24h(优选约19h)。有机溶剂在减压下除去,将所得粗制物质用水搅拌,同时在冰浴中冷却。在约0.5-3h(优选约2h)后将该所得悬浮液过滤,将该滤饼用水洗涤并在真空下干燥约1-3h(优选约1h)。将所得的固体悬浮在有机溶剂(优选Et_2O)中,通过真空过滤收集,用有机溶剂(优选Et_2O)洗涤,并在真空下干燥,得到为烯醇化物的钠盐的期望产物。任选地,加入甲苯并将水共沸。将所得的固体重新悬浮在有机溶剂(优选Et_2O)中,通过真空过滤收集,用有机溶剂(优选Et_2O)洗涤,然后在真空下干燥。

[0497] 一般程序U的说明

制备#U.1:4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠



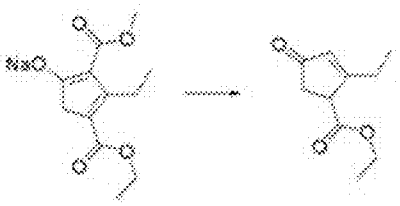
在圆底烧瓶中装入THF(1.5L),然后分批加入NaH(60%在矿物油中的分散体,70.0g,1.75mol)。加入另外的THF(500mL),并将所得的混合物冷却至约-10℃,且为了将内温保持在约10℃以下,用约1h滴加丙酰基乙酸乙酯(250mL,1.80mol)。将所得混合物在环境温度下搅拌约0.5h,得到澄清的黄色溶液,然后用约5min滴加4-氯乙酰乙酸甲酯(100mL,0.88mol)。将所得混合物在约50℃加热约19h,得到红橙色悬浮液。将该反应混合物冷却至环境温度,在减压下浓缩并将所得液体转移至烧杯,用水(350mL)稀释。将混合物在冰浴中搅拌约2h。将固体通过真空过滤收集并将滤饼用水(150mL)冲洗,在真空下干燥约1h。将该固体悬浮在Et_2O(1.5L)中,过滤,用Et_2O(1.5L)洗涤,在真空下干燥。将所得固体与甲苯(1L)共沸,得到重新悬浮在Et_2O(1L)中的固体,并通过真空过滤收集。将滤饼用Et_2O(500mL)洗涤,在真空下干燥,得到为淡棕色固体的4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠(204.2g,89%):^1H NMR(DMSO-d_6)δ3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.46(s,3H),3.04(q,J=7.2Hz,2H),2.66(s,2H),1.13(t,J=7.1Hz,3H),0.99(t,J=7.3Hz,3H)。

[0498] 一般程序V:β-酮酸酯烯醇化物的去碳酸基

在圆底烧瓶中,在具有或不具有水(优选具有水)的情况下装入合适的β-酮酸酯或其烯醇化钠(优选1当量),有机溶剂(例如二乙二醇二甲基醚或甲苯,优选甲苯),AcOH(2-5当量,优选3.5当量),NaI或KCl(1-5当量,优选1.4-1.5当量的KCl)。将该反应加热回流约1-10h(优选约3-6h)。将该反应冷却至环境温度并滴加到$NaHCO_3$水溶液中(优选8-10%$NaHCO_3$)。将所得的混合物用有机溶剂例如Et_2O或MTBE(优选MTBE)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩至干燥。

[0499] 一般程序V的说明

制备#V.1:2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙基酯



在5升圆底烧瓶中装入4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠(316g,1205mmol,制备#U.1),KCl(126g,1687mmol,JT-Baker),AcOH(241mL,4218mmol,JT-Baker),甲苯(1850mL)和水(130mL)。将该反应在回流下加热约6h,然后冷却至环境温度,并滴加到8%$NaHCO_3$水溶液(3.5L)中。将所得二相混合物用MTBE(2x 1.5L)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,得到191g的粗制物质,将其通过真空蒸馏(97-99℃,0.600mm Hg)提纯,得到2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(160g,69%):^1H NMR($CDCl_3$)δ6.04(m,1H),4.26-4.15(m,2H),3.76-3.69(m,1H),2.75-2.57(m,

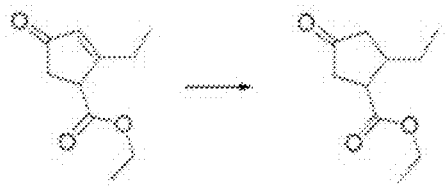
2H),2.56-2.44(m,2H),1.32-1.26(m,3H),1.23-1.18(m,3H)。

[0500] 一般程序W:烯烃的氢化

在圆底烧瓶中装入10wt%Pd/C(约0.005-0.05当量,优选0.02当量)。将该烧瓶排空,是用氮吹扫2-5次(优选3次),然后在氮气氛下、在加入有机溶剂或溶剂混合物(例如EtOAc,MeOH,乙醇或MeOH/AcOH,优选EtOAc或MeOH)之前任选地冷却至约-10-10℃(优选约0℃)。将冷却槽除去,向该混合物中加入烯烃(优选1当量)或任选加入其在有机溶剂或溶剂的混合物(例如EtOAc,MeOH,乙醇或MeOH/AcOH,优选EtOAc或MeOH)中的溶液。将氢气通过反应混合物鼓泡约1-20min(优选约5min)并将该混合物在氢气氛下搅拌约12-60h(优选约48h)。当通过TLC,LC/MS,或HPLC的监测发现反应没有进行至结束时,将氢源移去,将该反应混合物用氮鼓泡约1-20min(优选约5min),然后通过Celite®的垫过滤,将滤液在减压下浓缩。将粗制物质重新暴露于之前描述的反应条件中约2-20h(优选约5h)。移去氢源并将该混合物用氮鼓泡约1-20min(优选约5min),然后通过Celite®的垫过滤。将滤饼用有机溶剂(例如EtOAc,MeOH或乙醇,优选反应溶剂)冲洗,将滤液在减压下浓缩,得到粗制产物。

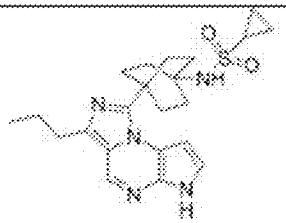
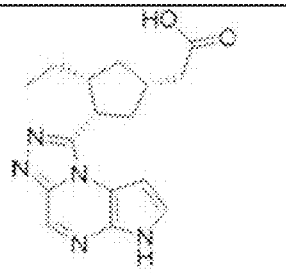
[0501] 一般程序W的说明

制备#W.1:2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯



在圆底烧瓶中装入10wt%Pd/C(10g,9.4mmol)。将该烧瓶冷却至约0℃,并在氮气氛下加入EtOAc(400mL)。将冷却槽移去,并加入2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(47.8g,263mmol,制备#V.1)。将氢气通过混合物进行鼓泡约5min,然后将该混合物在氢气氛下搅拌约48h。将氢源移去并将该混合物用氮鼓泡约5min,通过Celite®的垫进行过滤。将滤饼用EtOAc(400mL)冲洗。将滤液在减压下浓缩,得到为黄色液体的2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯(顺式:反式约9:1混合物)(48.0g,99%):^{1}H NMR($CDCl_3$)δ4.23-4.10(m,2H),3.22(m,1H),2.59-2.50(m,1H),2.44-2.28(m,3H),2.26-2.16(m,1H),1.58-1.46(m,1H),1.41-1.30(m,1H),1.30-1.23(m,3H),1.02-0.91(m,3H)。

[0502] 表W.1用一般程序W制备的例子

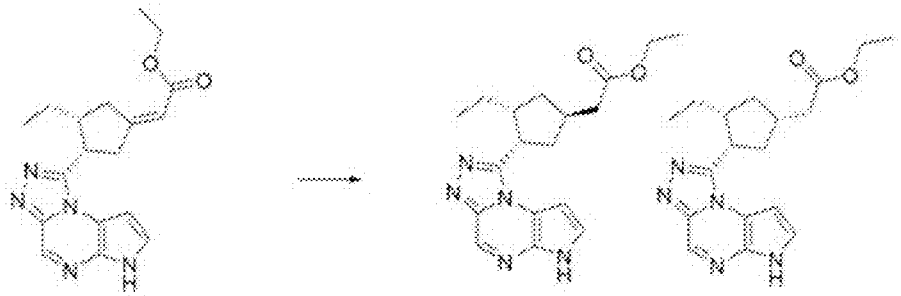
烯烃	产物	Ex.#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ (M+H)
N-(4-(3-烯丙基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺 (实施例#D.1.40)		W.1.1	1.95 (a)	428
2-((3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸 (由制备#25（使用III 用磷乙酸三乙基酯)，Z（用 NaOH），D（用NaOH)制备)		W.1.2	1.47	314

[0503] 一般程序W.1:烯烃的氢化

在圆底烧瓶中、在氮气氛下装入$Pd(OH)_2$/碳或Pd/C(约0.005-0.10当量，优选0.05当量)在有机溶剂或溶剂的混合物(例如THF，EtOAc，MeOH，乙醇或MeOH/AcOH，优选THF)中的浆液。将该混合物以纯的或任选作为有机溶剂或溶剂的混合物(例如THF，EtOAc，MeOH，乙醇或MeOH/AcOH，优选THF)中的溶液的方式加入到烯烃(优选1当量)中，或任选地将烯烃加入该Pd混合物中。将该反应混合物用氢喷射。在氢下、大气压-60psi(优选大气压)、在约20-60℃(优选环境温度)将该混合物搅拌或振摇(优选在使用大气压的氢时搅拌或使用更高压的氢时振摇)约0.5-5天(优选约3天)。将该反应混合物通过Celite®的垫过滤。将滤饼用有机溶剂(例如THF，EtOAc，DCM，MeOH，或乙醇，优选反应溶剂)冲洗，并将滤液在减压下浓缩，得到粗制产物。

[0504] 一般程序W.1的说明

制备#W.1.1和W.1.2:2-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯和2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸酯



向20wt%$PdOH_2$/碳(0.134g，0.192mmol)在THF(20mL)中的浆液中加入(E)-2-((顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸乙酯(1.3g，3.83mmol，实施例#38，步骤G)的THF(5mL)溶液。将该反应混合物用氢喷射，并通过气球保持氢气氛。在约3天后，将该反应混合物通过Celite®过滤，在减压下浓缩，在硅胶上利用

快速层析提纯，用EtOAc洗脱，得到茶褐色/黑色固体。将该化合物进一步利用手性层析提纯(表2，方法47)，得到为白色固体的2-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯[W.1.1](R_t=12.0min，or=负)(0.400g，31%)：LC/MS(表1，方法a)R_t=1.85min；MS m/z：342$(M+H)^+$和2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯[W.1.2](R_t=13.7min，or=负)(0.420g，32%)：LC/MS(表1，方法a)R_t=1.85min；MS m/z：342$(M+H)^+$。

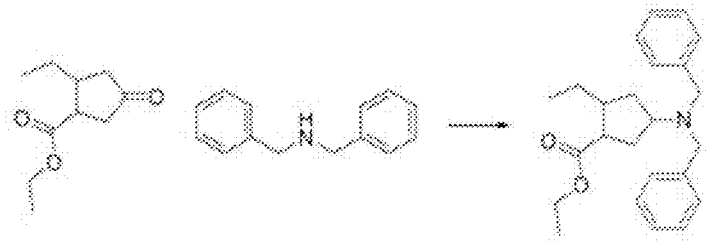
[0505] 一般程序X：酮或醛的还原性氨化

在圆底烧瓶中装入酮或醛(1-40当量；优选1当量)/有机溶剂(例如DCE，MeCN，MeOH，或MeCN/MeOH；优选DCE)。将该混合物任选地冷却至约-10-10℃(优选约0℃)，滴加AcOH(1-3当量；优选1.5当量)和胺(1-3当量，优选1当量)，然后分批加入合适的还原剂例如$NaBH(OAc)_3$，$Na(CN)BH_3$，$NaBH_4$，优选$NaBH(OAc)_3$(1-6当量，优选1.5当量)。备选地，向胺(1-3当量，优选1当量)的有机溶剂(例如DCE，MeCN，或MeOH；优选DCE)溶液中加入酮或醛(1-40当量；优选1当量)，随后分批加入合适的还原剂例如$NaBH(OAc)_3$，$Na(CN)BH_3$，$NaBH_4$，优选$NaBH(OAc)_3$(1-6当量，优选1.5当量)。将该混合物搅拌约5-20min(优选约15min)，然后滴加AcOH(1-3当量；优选1.5当量)。

[0506] 如果该反应混合物变得太粘而不能随意搅拌，则任选地加入另外的有机溶剂(例如DCE，MeCN，MeOH，或MeCN/MeOH混合物；优选DCE)以辅助搅拌。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1-48h(优选约20h)。将该反应混合物缓慢倒入碱的水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)中，然后任选地加入固体$NaHCO_3$，并搅拌约0.5-3h(优选约2h)。将层分离并将有机溶液用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩至干燥。

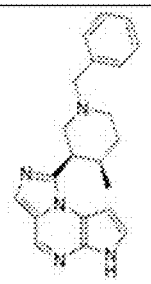
[0507] 一般程序X的说明

制备#X.1：4-(二苄基氨基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯



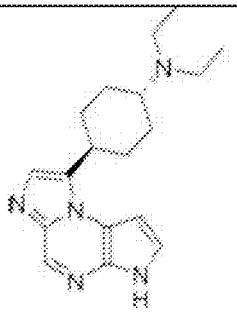
在圆底烧瓶中装入2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙基酯(95.9g，521mmol，制备#W.1)和DCE(1.8L)。将该溶液冷却至约0℃，并滴加AcOH(45mL，780mmol)和二苄基胺(120mL，625mmol)，导致浓的悬浮液的形成。将该反应混合物加热至约10℃，并添加另外的DCE(500mL)。分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(166g，781mmol)并将该反应混合物在环境温度下搅拌约20h。将该反应混合物缓慢倒入搅拌的饱和碳酸氢钠水溶液(1.5L)，然后分批加入固体$NaHCO_3$(175g)。将该混合物搅拌约2h并将有机层分离，用无水Na_2SO_4干燥，并在减压下浓缩至干燥。将该粗制黄色油通过硅胶层析提纯，用0-20%EtOAc/庚烷洗脱，生成为白色固体的4-(二苄基氨基)-2-乙基环戊烷甲酸酯(136.6g，72%)：LC/MS(表1，方法a)R_t=3.26min；MS m/z：366$(M+H)^+$。

[0508] 表X.1由1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(实施例#5，步骤J)使用一般程序X(用$NaBH_3CN$)制备的例子

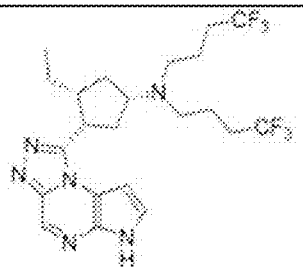
醛	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
苯甲醛		X.1.1*	1.51 (b)	346

[0509] 表X.2由乙醛使用一般程序X(用$NaBH_3CN$)制备的例子

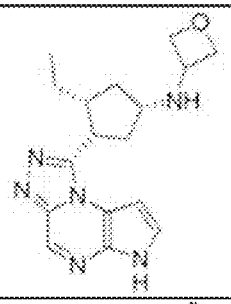
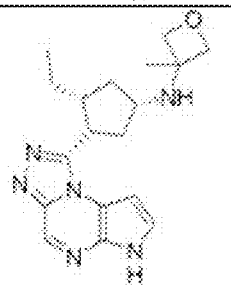
胺	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$

胺	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(反式)-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环己胺 (实施例#F.1.2)		X.2.1	0.97 (a)	312

[0510] 表X.3由4,4,4-三氟丁醛[Matrix]使用一般程序X(用$Na(OAc)_3BH$)制备的例子

胺	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺 (制备#44)		X.3.1	1.90 (a)	491

[0511] 表X.4由(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮(使用D(由制备#25使用D)制备)，和一般程序X(用$Na(OAc)_3BH$)制备的例子

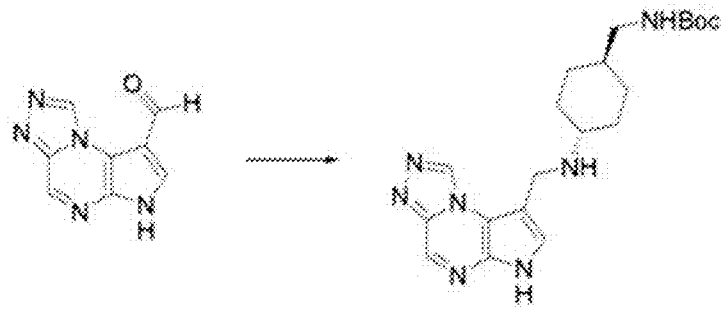
胺	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
氧杂环丁烷-3-胺 [Synthonix]		X.4.1	1.01 (a)	327
3-甲基氧杂环丁烷-3-胺 [Synthonix]		X.4.2	1.06 (a)	341

[0512] 一般程序X.1:酮或醛的还原性氨化

将酮或醛(1-40当量;优选1当量)任选地在有机溶剂或溶剂例如DCE,MeCN,MeOH,MeCN/MeOH,乙醇,THF,DMF,AcOH,或DCM(优选DCE)中溶解或形成浆液。将该混合物任选地冷却至约-10-10℃(优选约0℃)。任选地,加入AcOH(1-3当量;优选1.5当量)。加入胺(1-3当量,优选1当量)或其在有机溶剂或溶剂例如DCE,MeCN,MeOH,乙醇,THF,DMF,AcOH,或DCM(优选DCE)中的溶液。备选地,将酮或醛或酮或醛的溶液加入到胺或胺溶液中。可以任选地加入脱水剂例如分子筛或四异丙醇钛(IV),或可使用迪安-斯脱克分水器将水除去。将该溶剂任选地在减压下除去,可以加入有机溶剂或溶剂例如DCE,MeCN,MeOH,乙醇,THF,DMF,AcOH,或DCM。在搅拌约5min-24h(优选15min)后,在0℃－100℃(优选环境温度),分批加入合适的还原剂$NaBH(OAc)_3$,$Na(CN)BH_3$,$NaBH_4$,优选$NaBH(OAc)_3$(1-10当量,优选1.5当量)。如果该反应混合物变得太粘稠而不能自由地搅拌,则任选地加入另外的有机溶剂以帮助搅拌。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1-72h(优选约20h)。任选地,该反应混合物可以用水处理,然后过滤,或可以在减压下除去挥发成分。将该反应混合物缓慢倒入碱水溶液,水,或酸水溶液(优选饱和碳酸氢钠水溶液)中,或可选地将水溶液缓慢加入到该反应混合物中。任选地,可以加入另外的固体$NaHCO_3$。将该混合物剧烈地搅拌约0.5-20h(优选约2h)。将层分离并将该有机溶液用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩至干燥。

[0513] 一般程序X.1的说明

制备#X.1.1:(反式-4-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)甲基氨基)环己基)甲基氨基甲酸叔丁基酯



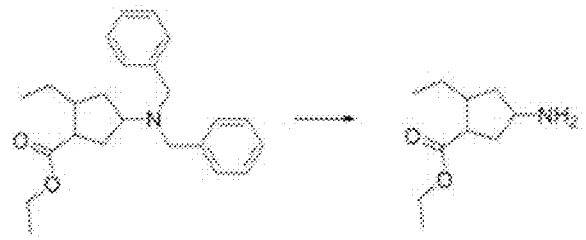
将反式-4-氨基环己基甲基氨基甲酸叔丁基酯(0.059g,0.258mmol,AMRI)加入到6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-甲醛(0.0403g,0.215mmol,制备#38)和THF(1.0mL)的混合物中。将该混合物在环境温度下搅拌约90min。加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.068g,0.32mmol)。在约3h后,加入DMF(0.500mL)。在约15h后,加入Na(OAc)$_3$BH(0.091g,0.43mmol)。在约24h后,加入Na(OAc)$_3$BH(0.091g,0.43mmol)。将该混合物加热至约40℃。在约22h后,使该混合物冷却至环境温度。加入饱和碳酸氢钠水溶液/水(1:1,2mL)。在剧烈搅拌约1h后,将该溶液用水(3mL)稀释,然后用EtOAc(6x 10mL)萃取。将合并的有机物用Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该残余物用硅胶层析提纯,用10-100%[(1%7N NH_3/MeOH)/10%MeOH/DCM]/DCM的梯度洗脱,得到(反式-4-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)甲基氨基)环己基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(0.0476g,53%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.24min;MS m/z 400$(M+H)^+$。

[0514] 一般程序Y:苄基-或Cbz-保护的胺的氢化

向装入了苄基-或Cbz-保护的胺(优选1当量)的容器中加入钯催化剂(例如Pd(OH)$_2$/C或Pd/C;优选Pd(OH)$_2$/C)(0.01-0.2当量,优选0.02-0.15当量)和有机溶剂(例如MeOH或乙醇,优选乙醇)。将该混合物振摇或在约25-60℃(优选约50℃)、在约15-60psi氢(优选约30-50psi氢)搅拌约1-96h(优选约1.5-3h)。当通过TLC,LC/MS,或HPLC的监测发现反应没有进行至结束时,将氢源除去,将该反应混合物用氮鼓泡约5-20min(优选约5min),然后通过Celite®的垫过滤,和将滤液在减压下浓缩。将该粗制物质重新暴露于前述的反应条件约2-20h(优选约3-5h)。当如TLC,LC/MS,或HPLC监测那样反应结束时,除去该氢源,引入氮气氛,并将该反应混合物通过Celite®的垫过滤。将滤液在减压下浓缩,得到期望的产物。

[0515] 一般程序Y的说明

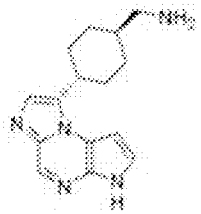
制备#Y.1:4-氨基-2-乙基环戊烷甲酸乙酯



向含有20wt%Pd(OH)$_2$/C(12.9g,18.4mmol)的乙醇(1.0L)浆液的容器中加入4-(二苄基氨基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯(129g,352mmol,制备#X.1)。在约50℃、在约30psi的氢下将该反应振摇约90min。在除去氢源后,引入氮气氛并将所得混合物通过Celite®的垫过滤,将滤液在减压下浓缩,得到为黄色糖浆的4-氨基-2-乙基环戊烷甲酸乙酯(64.5g,99%):

^{1}HNMR($CDCl_3$)δ4.03-3.88(m,2H),3.17(m,1H),2.68(m,1H),2.09-2.02(m,2H),2.02-1.94(m,2H),1.84(m,1H),1.58-1.48(m,1H),1.32-1.18(m,1H),1.09(m,3H),1.03(m,2H),0.78-0.69(m,3H)。

[0516] 表Y.1使用一般程序Y制备的例子

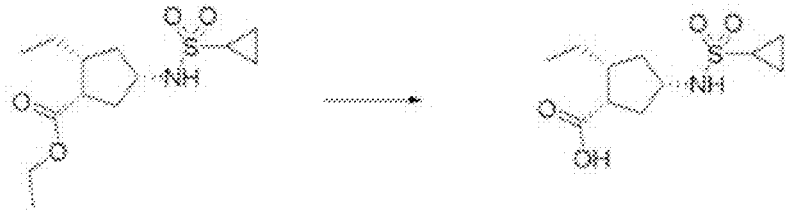
二苄基胺	产物	Ex #	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
反式-1-(4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环己基)-N,N-二苄基甲胺(使用S(由4-(氨基甲基)环己烷甲酸甲酯[如Molecules 2008，13，1111-1119中所述制备]和苄基溴)，Z(用NaOH)，R，S(用实施例#3步骤E)，E(用TFA)，KKKK(用PFPAA)，D(用NaOH)制备)		Y.1.x	1.27 (a)	270

[0517] 一般程序Z:酯向羧酸的碱性水解

向含有酯(优选1当量)或该酯/有机溶剂(例如1,4-二噁烷,MeOH,或THF/MeOH,优选1,4-二噁烷)的烧瓶中加入碱水溶液(例如NaOH或LiOH水溶液,1-10当量,优选2-6当量)。将该混合物在约0-100℃(优选环境温度)搅拌约1-48h(优选约4-8h)。然后将该反应混合物通过添加合适的酸溶液(例如HCl水溶液)进行酸化。将层分离并将水层任选地用另外的有机溶剂(例如EtOAc或DCM,优选DCM)萃取。将有机层任选地用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩至干燥,得到粗制目标化合物。备选地,将该反应混合物在减压下浓缩,得到粗制作为甲酸酯盐的目标化合物。

[0518] 一般程序Z的说明

制备#Z.1*:(1S,2R,4S)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基环戊烷甲酸



向含有(1S,2R,4S)-乙基4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基环戊烷-甲酸酯(11.1g,38.4mmol,使用K由制备#Y.1,环丙磺酰氯和TEA,AA[表2,方法1,R_t=9.5min,or=负])的烧瓶中加入NaOH水溶液(1N,210mL,210mmol)。在环境温度搅拌约8h后,使用6N HCl水溶液将该反应酸化至约pH 1并用DCM(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到具有25mol%DCM为赋形剂的(1S,2R,4S)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基环戊烷甲酸(10.7g,99%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.71min;MS m/z:260$(M-H)^-$。

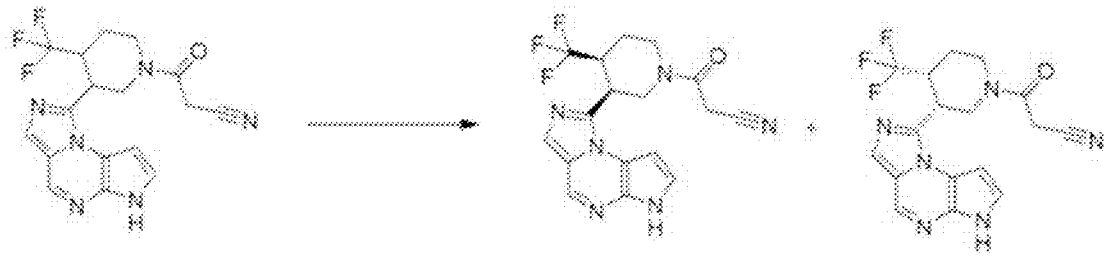
[0519] 一般程序AA:手性制备HPLC提纯

使用Varian 218LC泵,Varian CVM 500(具有用于自动溶剂的开关阀和加热器、柱和温

度控制)和Varian 701馏分收集器,进行手性提纯。检测方法包括Varian 210可变波长检测器,用于测量定性旋光度(+/-)的联机旋光计(PDR-手性先进激光旋光计,ALP2002型)和蒸发光散射检测器(ELSD)(PS-ELS 2100(Polymer Laboratories))(使用100:1分流)。ELSD设置如下:蒸发器:46℃,喷雾器:24℃和气流:1.1SLM。提纯的化合物的绝对立体化学任意分配,并如此画出。下述本发明的化合物在实施例号码后面用星号标记,所述本发明的化合物是其绝对立体化学已经通过使用商业上可获得的对映异构体纯的起始物质或立体化学上定义的中间体,或利用X射线衍射测定的化合物。

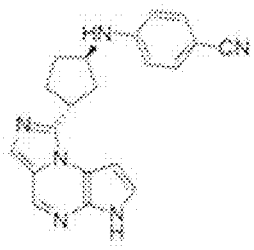
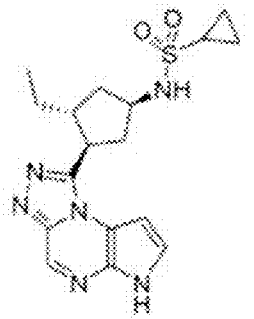
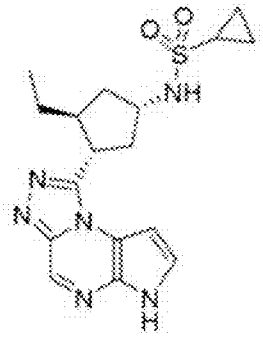
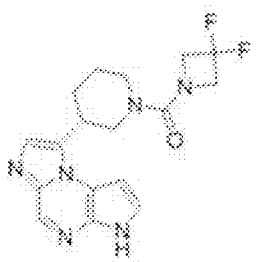
[0520] 一般程序AA的说明

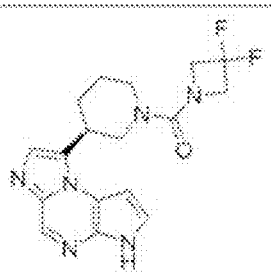
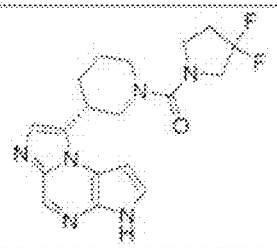
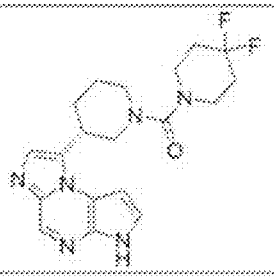
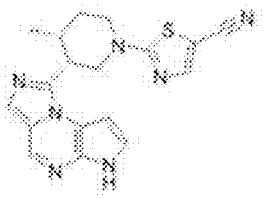
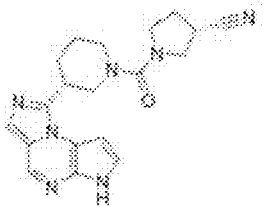
实施例#AA.1.1和AA.1.2:3-((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈和3-((3S,4S)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

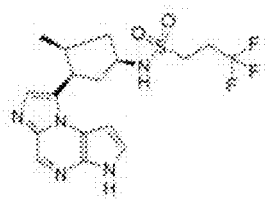
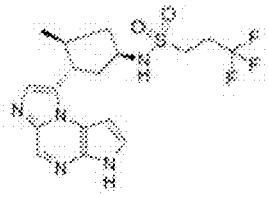
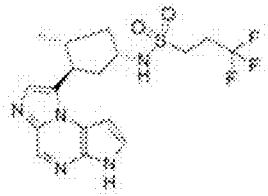
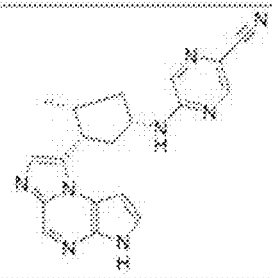
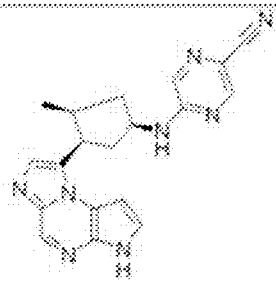
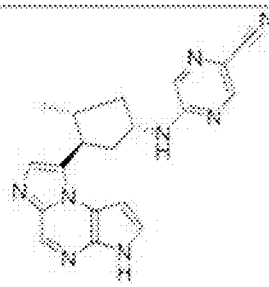


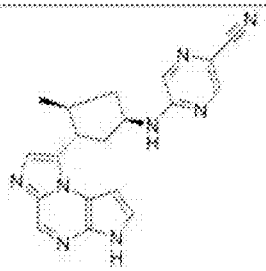
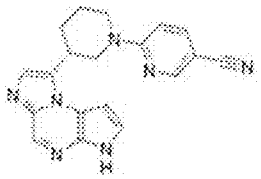
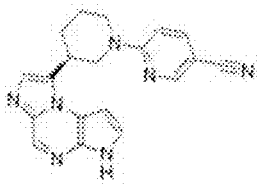
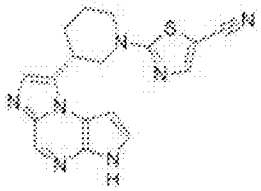
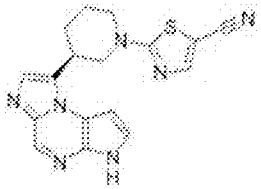
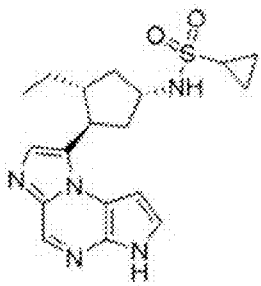
将3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈(0.067g,0.18mmol,使用O(由4-(三氟甲基)烟酸),N,H(用实施例#5,步骤c,HATU和DIEA),Q(用劳森试剂和三氟乙酸汞(II)),D(用NaOH),F,H(用2-氰基乙酸,HATU,和DIEA)制备)的混合物溶解在DMSO:MeOH(2:1,3mL)中。使用Varian 218LC泵,Varian CVM 500(具有用于自动溶剂的开关阀和加热器、柱和温度控制)和Varian 701馏分收集器,并使用方法4(表2)将该混合物分离,得到3-((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈(R_t=12.2min,or=正)(0.0284g,15%)[AA.1.1]和3-((3S,4S)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈(R_t=5.3min,or=负)(0.0282g,15%)[AA.1.2]:LC/MS(表1,方法b)R_t=1.55min;MS m/z:377$(M+H)^+$。

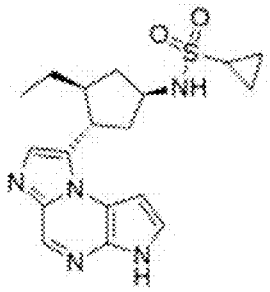
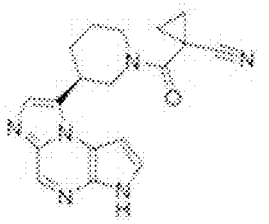
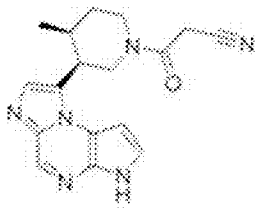
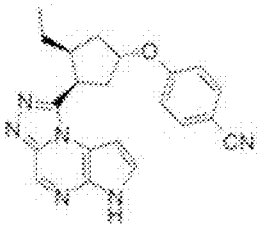
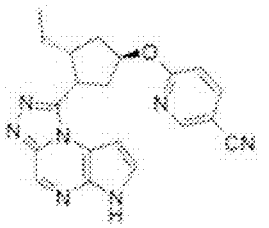
[0521] 表AA.1使用一般程序AA制备的例子

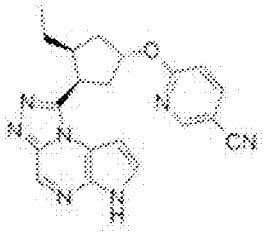
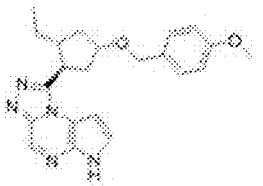
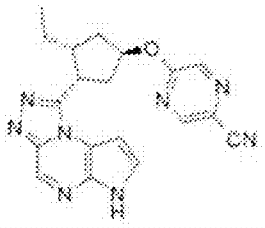
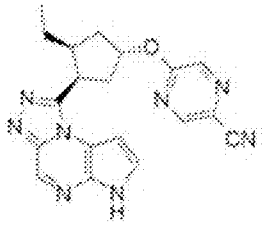
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R, min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
4-((1R,3R)-3-(6H-吡咯并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基氨基)苄腈和 4-((1R,3S)-3-(6H-吡咯并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基氨基)苄腈 (使用 H（由实施例#5，步骤 c 和(1R,3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)环戊烷甲酸[Acros]，HATU 和 DIEA）；Q（用旁森试剂和三氟乙酸来(II)）；E（用 HCl）；PP（由 4-氰基苯基硼酸）；D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 18，R_t = 14.5 min，or = ND]		AA.1.3*	1.84 (b)	343
N-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-(环戊基)环丙磺酰胺（使用 A（由实施例#1，步骤 D 和制备#Z.1 用 HATU 和 TEA），B（用 TEA），D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 2，R_t = 10.4 min，or =负]		AA.1.4*	1.76 (a)	375
N-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基)环丙磺酰胺（使用 A（由实施例#1，步骤 D 和制备#Z.1 用 HATU 和 TEA），B（用 TEA），D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 2，R_t = 11.3 min，or =正]		AA.1.5*	1.86 (a)	375
(3-(3H-吡咯并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)氮杂环-1-基)(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮（使用J（由实施例#3，步骤G 和3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐 用CDI)制备） [表2，方法12，R_t = 11.4 min，or =正]		AA.1.6*	1.58(b)	361

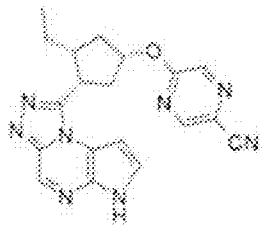
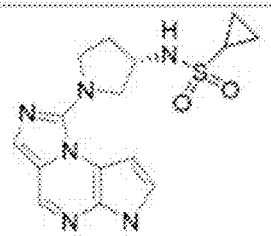
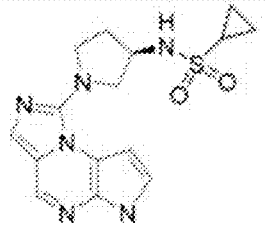
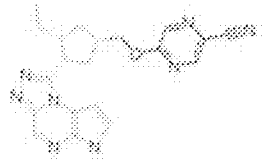
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮 (使用J（由实施例#3，步骤G 和3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐 用CDI)制备） [表2，方法12，R_t = 7.4 min，or=负]		AA.1.7*	1.58 (b)	361
(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲酮 (使用J（由实施例#3，步骤G 和3,3-二氟吡咯烷盐酸盐 用CDI)制备） [表2，方法 8，R_t = 11.5 min，or=正]		AA.1.8*	1.64 (b)	375
(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮 (使用J（由实施例#3，步骤G 和4,4-二氟哌啶盐酸盐 用CDI)制备） [表2，方法13，R_t = 15.6 min，or=正]		AA.1.9*	1.72 (b)	389
(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)((R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮 (使用J（由实施例#3，步骤G 和(R)-2-(三氟甲基)吡咯烷 用CDI)制备） [表2，方法 9，R_t = 10.4 min，or=正]		AA.1.10*	1.87 (b)	407
2-(-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)噻唑-5-甲腈 (使用L 由实施例#5，步骤J和2-氯噻唑-5-甲腈 [ArkPharm]制备） [表2，方法15，R_t = 13.4 min，or=正]		AA.1.11*	1.89 (b)	364
1-((R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)吡咯烷-3-甲腈 (使用J（由实施例#6，步骤H 和吡咯烷-3-甲腈 [Tyger] 用CDI)制备） [表2，方法14，R_t = 16.9 min，or=正]		AA.1.12*	1.41 (b)	364

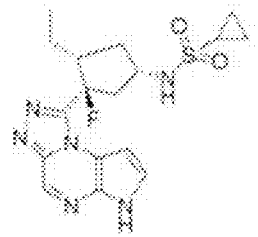
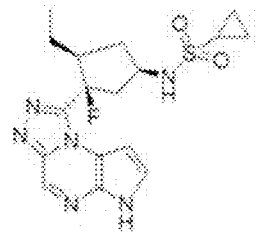
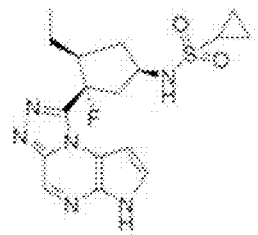
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺 (使用K由制备#53和3,3,3-三氟丙基磺酰氯 [Matrix]制备) [表2，方法9，R_t = 14.3 min，or =正]		AA.1.13	1.79 (a)	416
N-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺 (使用K由制备#53和3,3,3-三氟丙基磺酰氯 [Matrix]制备) [表2，方法9，R_t = 12.4 min，or =正]		AA.1.14	1.79 (a)	416
N-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺 (使用K（由制备#51和3,3,3-三氟丙基磺酰氯 [Matrix]）制备) [表2，方法9，R_t = 11.9 min，or =负]		AA.1.15	1.79 (a)	416
5-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3，-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈 (使用L（由制备#53和2-氯-5-氰基吡嗪 [ArkPharm]）制备) [表2，方法8，R_t = 18.6 min，or =负]		AA.1.16	1.69 (a)	359
5-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3，-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈 (使用L（由制备#51和2-氯-5-氰基吡嗪 [ArkPharm]）制备) [表2，方法8，R_t = 14.8 min，or =正]		AA.1.17	1.69 (a)	359
5-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3，-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈 (使用L（由制备#53和2-氯-5-氰基吡嗪 [ArkPharm]）制备) [表2，方法8，R_t = 11.5 min，or =正]		AA.1.18	1.69 (a)	359

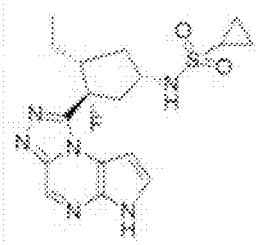
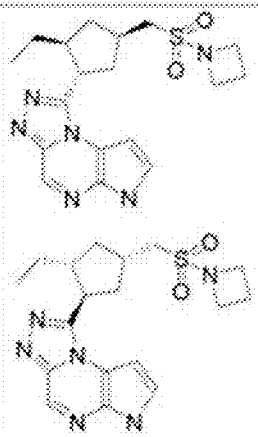
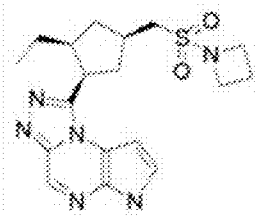
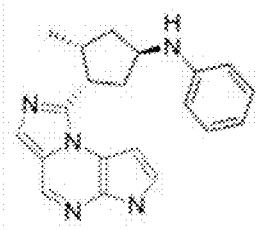
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
5-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3,-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基氨基)吡嗪-2-甲腈 (使用 L (由制备 #51 和 2-氯-5-氰基吡嗪 [ArkPharm]) 制备) [表 2, 方法 8, R_t = 9.5 min, or =负]		AA.1.19	1.69 (a)	359
6-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3,-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)烟腈 (使用 L (由实施例#3, 步骤 G 和 2-氯-5-氰基吡啶) 制备) [表 2, 方法 7, R_t = 14.9 min, or =正]		AA.1.20*	1.81 (a)	344
6-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3,-e] 吡嗪-8-基)哌啶-1-基)烟腈 (使用 L (由实施例#3, 步骤 G 和 2-氯-5-氰基吡啶) 制备) [表 2, 方法 7, R_t = 11.9 min, or =负]		AA.1.21*	1.81 (a)	344
2-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3,-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)噻唑-5-甲腈 (使用 L (由实施例#3, 步骤 G 和 2-氯-5-氰基噻唑 [ArkPharm]) 制备) [表 2, 方法 5, R_t = 12.5 min, or =正]		AA.1.22*	1.74 (a)	350
2-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3,-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)噻唑-5-甲腈 (使用 L (由实施例#3, 步骤 G 和 2-氯-5-氰基噻唑 [ArkPharm]) 制备) [表 2, 方法 5, R_t = 9.4 min, or =负]		AA.1.23*	1.74 (a)	350
N-(3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)环丙磺酰胺 (使用 TT (由制备 #X.1 用 HCl), R (用三甲基甲硅烷基重氮甲烷), S (用实施例#3, 步骤 E), E (用 4 N HCl/1,4-二噁烷), T (使用劳森试剂), D (用 NaOH), Y (用 $Pd(OH)_2$ /C), 和 K (由环丙基磺酰氯)制备) [表 2, 方法 6, R_t = 8.2 min, or =负]		AA.1.24	1.64 (a)	374

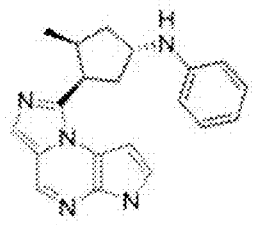
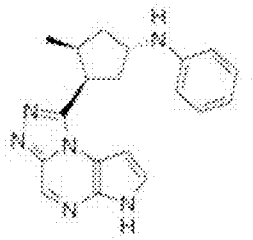
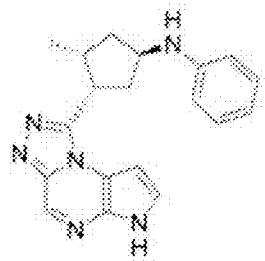
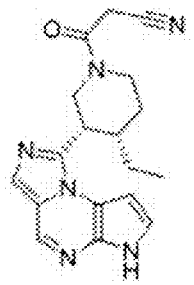
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-(3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)环丙磺酰胺 (使用 TT (由制备#X.1 用 HCl), R (用三甲基甲硅烷基重氮甲烷), S (用实施例#3, 步骤 E), E (用 4 N HCl/1,4-二噁烷), T (使用劳森试剂), D (用 NaOH), Y (用 $Pd(OH)_2$ /C), 和 K (由环丙基磺酰氯)制备) [表 2, 方法 6, R_t = 13.0 min, or = 正]		AA.1.25	1.64 (a)	374
1-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-羰基)环丙烷甲腈 (使用 H (由实施例#3, 步骤 G 和 1-氰基-1-环丙烷-甲酸)制备) [表 2, 方法 5, R_t = 7.3 min, or = 负]		AA.1.26*	1.46 (a)	335
3-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-氧代丙腈 (使用 N (由实施例#5, 步骤 D 用 N-(苄基氧基羰基氧基) 琥珀酰亚胺), R (用三甲基甲硅烷基重氮甲烷), S (用实施例#3, 步骤 E), E (用 4 N HCl/1,4-二噁烷), T (使用劳森试剂), D (用 NaOH), Y (用 Pd/C), 和 H (由氰基乙酸, EDC, 和 DIEA)制备) [表 2, 方法 4, R_t = 15.9 min, or = 负]		AA.1.27	1.36 (a)	323
4-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)-苄腈 (使用 H (由 4-羟基苄腈和制备#FF.1), D (用 Na_2CO_3)制备) [表 2, 方法 17, R_t 20.8 min, or = 正]		AA.1.28	2.12 (b)	373
6-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)-烟腈 (使用 H (由 6-羟基烟腈和制备#FF.1), D (用 Na_2CO_3)制备) [表 2, 方法 18, R_t 14.6 min, or = 负]		AA.1.29	2.07 (b)	374

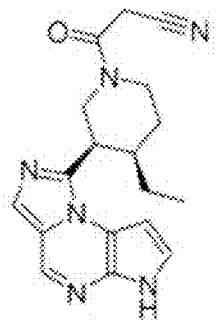
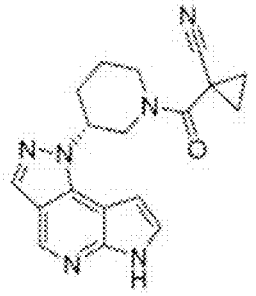
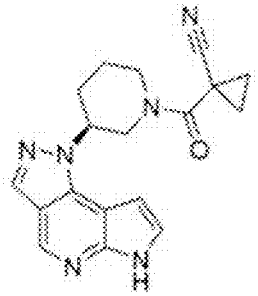
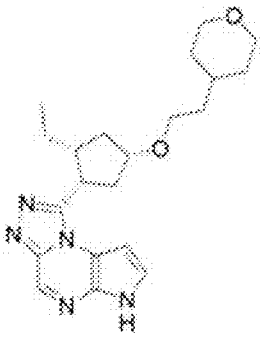
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R, min (方法)	m/z ESI+ (M+H)+
6-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)-烟腈 (使用 H（由 6-羟基烟腈和制备#FF.1），D（用 Na_2CO_3)制备） [表 2，方法 18，R, 16.9 min，or =正]		AA.1.30	2.04 (b)	374
1-(2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 Z（由制备#EE.1），A（由实施例#1，步骤 D，HATU，和 TEA），B（用 DIEA），D（用 Na_2CO_3)制备） [表 2，方法 19，R, 17.1 min，or =负]		AA.1.31	2.23 (b)	392
1-(2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 Z（由制备#EE.1），A（由实施例#1，步骤 D，HATU，和 TEA），B（用 DIEA），D（用 Na_2CO_3)制备） [表 2，方法 19，R, 19.1 min，or =正]		AA.1.32	2.22 (b)	392
5-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)吡嗪-2-甲腈 (制备#LL.1) [表 2，方法 20，R, 8.1 min，or =负]		AA.1.33	2.04 (b)	375
5-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)吡嗪-2-甲腈 (制备#LL.1) [表 2，方法 20，R, 13.9 min，or =正]		AA.1.34	2.04 (b)	375
6-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)烟腈甲腈 (使用 H（由 6-羟基烟腈和制备#FF.1），D（用 Na_2CO_3)制备） [表 2，方法 21，R, 10.9 min，or =负]		AA.1.35	2.03 (b)	374

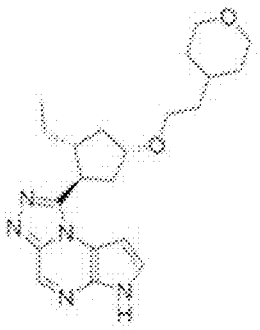
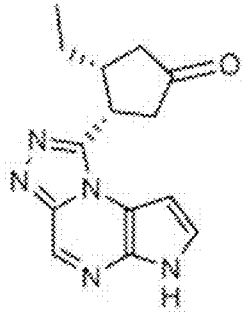
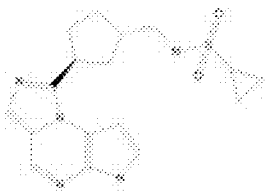
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
6-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)烟腈甲酸 (使用 II (由 6-羟基烟腈和制备#FF.1), D (用 Na_2CO_3)制备) [表 2, 方法 21, R_t 7.4 min, or =正]		AA.1.36	2.02 (b)	374
5-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)吡嗪-2-甲腈 (使用 LL (由制备#JJ.1) 制备) [表 2, 方法 22, R_t 15.5 min, or =负]		AA.1.37	1.99 (b)	375
5-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)吡嗪-2-甲腈 (使用 LL (由制备#JJ.1)制备) [表 2, 方法 22, R_t 16.4 min, or =正]		AA.1.38	1.97 (b)	375
N-(1-(6H-吡唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺 (实施例#15) [表 2, 方法 16, R_t = 15.3 min, or =负]		AA.1.39	1.42 (a)	347
N-(1-(6H-吡唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺 (实施例#15) [表 2, 方法 16, R_t = 12.5 min, or =正]		AA.1.40	1.42 (a)	347
5-((顺式-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲氧基)-吡嗪-2-甲腈 (使用 P (由制备#11 用 LAH), JJ (用 2-氯-5-氰基吡嗪 [ArkPharm]), TT (用 HCl), A (由实施例#1, 步骤 D, HATU 和 TEA), B (用 TEA), D (用 Na_2CO_3)制备) [表 2, 方法 11, R_t = 7.5 min, or = ND]		AA.1.41	1.99 (a)	389

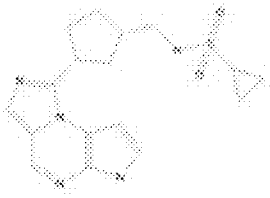
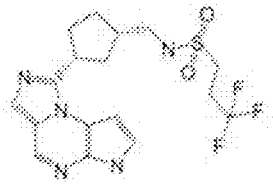
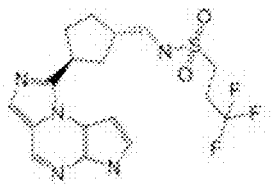
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
5-((顺式-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲氧基)-吡嗪-2-甲腈（使用 P（由制备#11 用 LAH），JJ（用 2-氯-5-氟基吡嗪 [ArkPharm]），TT（用 HCl），A（由实施例#1，步骤 D，HATU 和 TEA），B（用 TEA），D（用 Na_2CO_3)制备） [表 2，方法 11，R_t = 16.1 min，or = ND]		AA.1.42	1.99 (a)	389
N-(顺式-4-乙基-3-氟-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环-丙烷磺酰胺（使用 Z（由制备#7 用 NaOH），A（由实施例#1，步骤 D，HATU 和 TEA），B（用 TEA），D（用 Na_2CO_3)制备） [表 2，方法 10，R_t = 18.3 min，or = 负]		AA.1.43	1.71 (a)	393
N-(顺式-4-乙基-3-氟-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环-丙烷磺酰胺（使用 Z（由制备#7 用 NaOH），A（由实施例#1，步骤 D，HATU 和 TEA），B（用 TEA），D（用 Na_2CO_3)制备） [表 2，方法 10，R_t = 14.9 min，or = 正]		AA.1.44	1.74 (a)	393
N-(顺式-4-乙基-3-氟-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环-丙烷磺酰胺（使用 Z（由制备#7 用 NaOH），A（由实施例#1，步骤 D，HATU 和 TEA），B(用 TEA），D（用 Na_2CO_3)制备） [表 2，方法 10，R_t = 15.5 min，or = 正]		AA.1.45	1.73 (a)	393

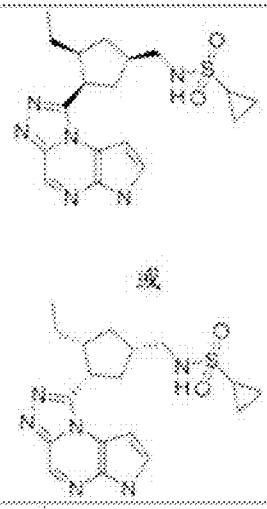
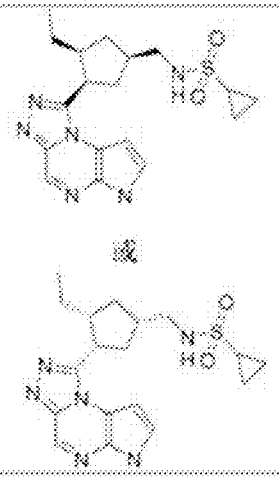
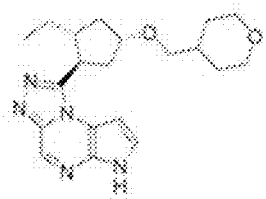
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R, min (方法)	m/z ESI+ (M+H)+
N-(顺式-4-乙基-3-氟-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-1-基)环戊基)环丙烷磺酰胺（使用 Z（由制备#7 用 NaOH），A（由实施例#1，步骤 D，HATU 和 TEA），B（用 TEA），D（用 Na_2CO_3）制备） [表 2，方法 10，R_t = 16.5 min，or = 负]		AA.1.46	1.75 (a)	393
1-(顺式-4-((氮杂环丁烷-1-基磺酰基)甲基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶（使用实施例#1 中所述的条件，用氮杂环丁烷代替二乙基胺的步骤 K，Z（用 NaOH），A（由实施例#1，步骤 D，HATU 和 TEA），B（用 TEA），D（用 NaOH）制备） [表 2，方法 27，R_t = 14.3 min，外消旋]		AA.1.47	1.70 (a)	389
1-(顺式-4-((氮杂环丁烷-1-基磺酰基)甲基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶（使用实施例#1 中所述的条件，用氮杂环丁烷代替二乙基胺的步骤 K，步骤，Z（用 NaOH），A（由实施例#1，步骤 D，HATU 和 TEA），B（用 TEA），D（用 NaOH）制备） [表 2，方法 27，R_t = 15.5 min，or = 正]		AA.1.48	1.70 (a)	389
N-(3-(6H-吡咯并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡啶-1-基)-4-甲基环戊基)苯胺（使用 TT（由制备#8 用 HCl），H（由实施例#5，步骤 c，HATU 和 TEA），Q（用芬森试剂和三氯乙酸汞(II)），D（用 NaOH）制备） [表 2，方法 25，R_t = 8.0 min，or = 负]		AA.1.49	2.27 (a)	332

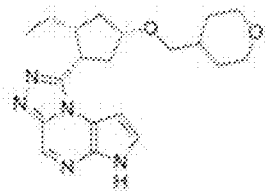
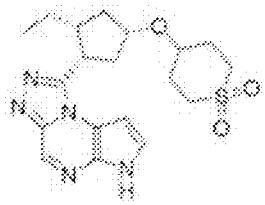
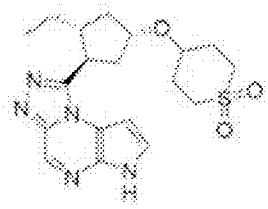
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-(3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基环戊基)苯胺 (使用 TT（由制备#8 用 HCl），H（由实施例#5，步骤 c，HATU 和 TEA），Q（用劳森试剂和三氟乙酸汞(II)），D(用 NaOH)制备） [表 2，方法 25，R_t = 7.1 min，or =正]		AA.1.50	2.24 (a)	332
N-(3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺 (使用 TT（由制备#8 用 HCl），A（由实施例#1，步骤 D，HATU 和 TEA），B（用 TEA），D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 19，R_t = 17.1 min，or =负]		AA.1.51	1.99 (a)	333
N-(3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺 (使用 TT（由制备#8 用 HCl），A（由实施例#1，步骤 D，HATU 和 TEA），B（用 TEA），D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 19，R_t = 18.7 min，or =正]		AA.1.52	2.02 (a)	333
3-(顺式-4-乙基-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙腈 (使用 W(由制备#9 用 $Pd(OH)_2$/C)，TT（用 HCl），M，H（由实施例#5，步骤 c，HATU 和 DIEA)，Q（用劳森试剂和三氟乙酸汞(II)），D（用 NaOH），E（用 HCl），H（由氰基乙酸，EDC，和 DIEA)制备） [表 2，方法 26，R_t = 8.9 min，or =负]		AA.1.53	1.73 (a)	337

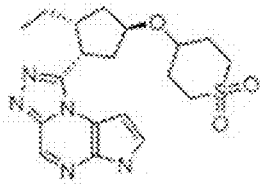
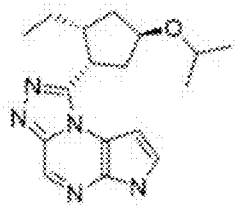
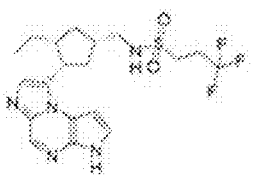
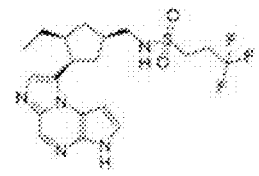
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-(顺式-4-乙基-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈（使用 W（由制备#9 用 $Pd(OH)_2$/C），TT（用 HCl），M，H（由实施例#5，步骤 c，HATU 和 DIEA），Q（用劳森试剂和三氟乙酸录(II)），D（用 NaOH），E（用 HCl），H（由氰基乙酸，EDC，和 DIEA)制备） [表 2，方法 26，R_t = 16.1 min，or =非]		AA.1.54	1.73 (a)	337
1-(3-(吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-羰基)环丙烷甲腈（使用 Y（由制备#10 用 $Pd(OH)_2$/C），H（由 1-氰基环丙烷甲酸，HATU，和 DIEA)制备） [表 2，方法 10，R_t = 18.6 min，or =负]		AA.1.55	1.81 (a)	335
1-(3-(吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)哌啶-1-羰基)环丙烷甲腈（使用 Y（由制备#10 用 $Pd(OH)_2$/C），H（用 1-氰基环丙烷甲酸，HATU，和 DIEA)制备） [表 2，方法 10，R_t = 21.6 min，or =非]		AA.1.56	1.83 (a)	335
1-(-2-乙基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪，使用 FFF（由实施例#22 步骤 D 用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醛(Biofine)），Z，A（用实施例#1，步骤 D，HATU，和 TEA），B（用 TEA），D（用 NaOH）制备 [表 2，方法 33，R_t = 11.2 min，or =负]		AA.1.57	1.85 (a)	384

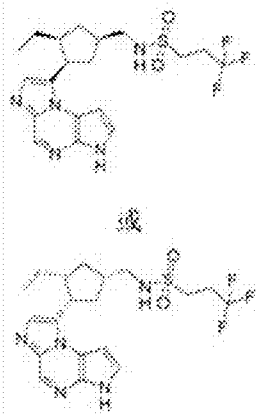
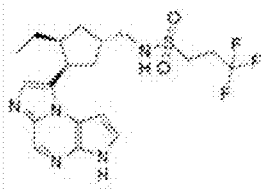
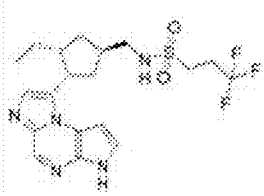
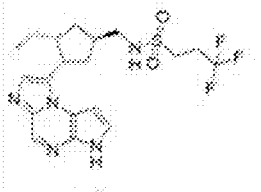
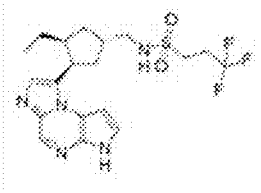
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-(-2-乙基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 使用 FFF（由实施例#22 步骤 D 用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醛 (Biofine)，Z，A（用实施例#1，步骤 D，HATU，和 TEA），B（用 TEA），D（用 NaOH）制备 [表 2，方法 33，R_t = 5.2 min，or = 负]		AA.1.58	1.90 (a)	384
3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮 使用 D（用制备#25 和 NaOH）制备 [表 2，方法 34，R_t = 9.7 min，or = 负]		AA.1.59	1.34 (a)	270
N-(((1S,3S)-3-(6H-吡咯并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)环丙磺酰胺 和 N-(((1S,3R)-3-(6H-吡咯并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)环丙磺酰胺 (使用 H（由实施例#5 步骤 c 和制备#M.1，HATU 和 DIEA）；Q（用劳森试剂和三氯乙酸汞(II)）；K（用环丙磺酰氯 [Matrix]）；D（用 NaOH)制备 [表 2，方法 21，R_t = 9.3 min，or = ND]		AA.1.60*	1.67 (a)	360

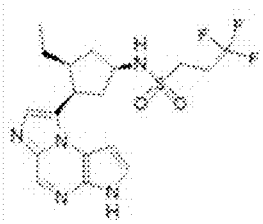
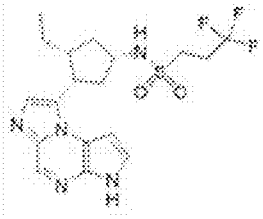
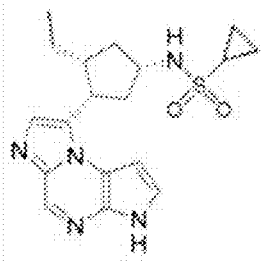
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((1S,3S)-3-(6H-吡唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)环丙磺酰胺和N-((1S,3R)-3-(6H-吡唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)环丙磺酰胺 (使用 H（由实施例#5 步骤 e 和制备#M.1，HATU 和 DIEA）；Q（用劳森试剂和三氯乙酸汞(II)）；K（用环丙磺酰氯 [Matrix]）；D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 21，R_t = 11.6 min，or = ND]		AA.1.61*	1.70 (a)	360
N-((1S,3R)-3-(6H-吡唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺和N-((1S,3S)-3-(6H-吡唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺 (使用 H（由实施例#5 步骤 e 和制备#M.1，HATU 和 DIEA）；Q（用劳森试剂和三氯乙酸汞(II)）；K（用 3,3,3-三氟丙基磺酰氯 [Matrix]）；D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 33，R_t = 11.8 min，or = 负]		AA.1.62*	1.90 (a)	416
N-((1S,3R)-3-(6H-吡唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺和N-((1S,3S)-3-(6H-吡唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺 (使用 H（由实施例#5 步骤 e 和制备#M.1，HATU 和 DIEA）；Q（用劳森试剂和三氯乙酸汞(II)）；K（用 3,3,3-三氟丙基磺酰氯 [Matrix]）；D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 33，R_t = 9 min，or =负]		AA.1.63*	1.93 (a)	416

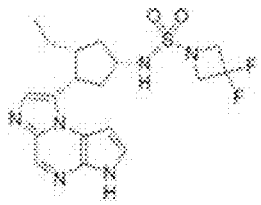
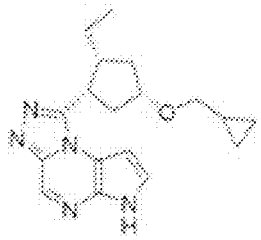
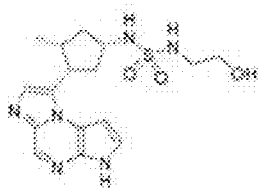
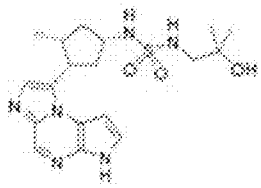
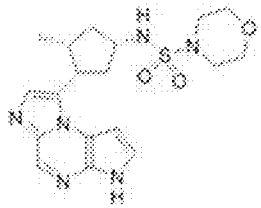
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)环丙磺酰胺 (使用 K(用制备#21 步骤 c 和环丙磺酰氯 [Matrix])；QQQ(用 TFA)；A(由实施例#1 步骤 D，HATU 和 TEA)；B(用 TEA)；D(用 NaOH)制备) [表 2，方法 5，R_t = 5.8 min，or =正]		AA.1.64	1.61 (a)	389
N-((3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)环丙磺酰胺 (使用 K(用制备#21 步骤 c 和环丙磺酰氯 [Matrix])；QQQ(用 TFA)；A(由实施例#1 步骤 D，HATU 和 TEA)；B(用 TEA)；D(用 NaOH)制备) [表 2，方法 5，R_t = 11.4 min，or =负]		AA.1.65	1.61 (a)	389
1-(2-乙基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 FFF(由实施例 22 步骤 D 和四氢-2H-吡喃-4-甲醛 [J & W PharmLab])；Z(用 NaOH)；A(由实施例#1 步骤 D，HATU 和 TEA)；B(用 TEA)；D(用 NaOH)制备) [表 2，方法 47，R_t = 8.7 min，or =负]		AA.1.66	1.83 (a)	370

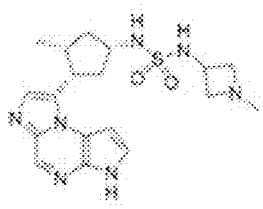
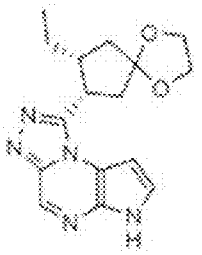
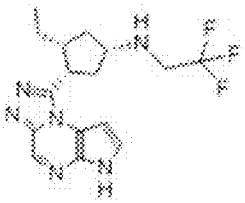
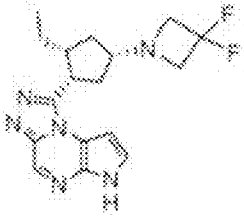
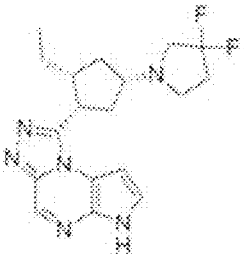
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-(2-乙基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 FFF (由实施例#22 步骤 D 和四氢-2H-吡喃-4-甲醛 [J & W PharmLab]); Z (用 NaOH); A (由实施例#1 步骤 D, HATU 和 TEA); B (用 TEA); D (用 NaOH)制备) [表 2, 方法 47, R_t = 13.8 min, or =负]		AA.1.67	1.79 (a)	370
1-(2-乙基-4-(四氢-2H-噻喃 1,1-二氧化物-4-基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 FFF (由实施例#22 步骤 D 和二氢-2H-噻喃-4(3H)-酮); LLL (用 mCPBA); Z (用 NaOH); A (由实施例#1 步骤 D, HATU 和 TEA); B (用 DIEA); D (用 NaOH)制备) [表 2, 方法 48, R_t = 17.1 min, or =负]		AA.1.68	1.67 (a)	404
1-(2-乙基-4-(四氢-2H-噻喃 1,1-二氧化物-4-基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 FFF (由实施例#22 步骤 D 和二氢-2H-噻喃-4(3H)-酮); LLL (用 mCPBA); Z (用 NaOH); A (由实施例#1 步骤 D, HATU 和 TEA); B (用 DIEA); D (用 NaOH)制备) [表 2, 方法 48, R_t = 11.6 min, or =负]		AA.1.69	1.69 (a)	404

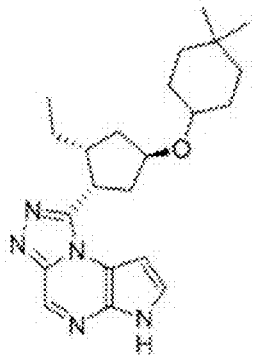
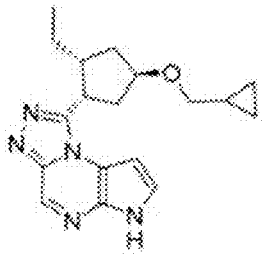
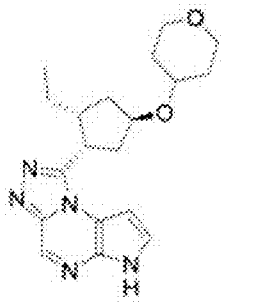
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-(2-乙基-4-(四氢-2H-噻喃 1,1-二氧化物-4-基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (使用 H（由 实施例 22 步骤 c 用 4-硝基苯甲酸）；SS；VV； FFF（用二氢-2H-噻喃-4(3H)-酮）； LLL（用 mCPBA）；Z（用 NaOH）；A（由实施例#1 步骤 D，HATU 和 TEA）；B（用 DIEA）；D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 32，R_t = 17.3 min，or = 负]		AA.1.70	1.66 (a)	404
1-(2-乙基-4-异丙氧基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (使用 H（由实施例 22 步骤 c 用 4-硝基苯甲酸）；SS；VV； FFF(用丙酮)；Z（用 NaOH）；A（由实施例#1 步骤D，HATU 和TEA）；B（用 DIEA）；D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 28，R_t = 7.1 min，or = 负]		AA.1.71	1.85 (a)	314
N-((3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺 (使用 X（由制备#22 步骤 c 用二苯基胺和 $NaBH(OAc)_3$）；TT（用 HCl）；R（用三甲基甲硅烷基重氮甲烷），S（用实施例#3 步骤 E）；E（用 TFA）；T（使用劳森试剂）；D（用 NaOH）；KK；Y（用 $Pd(OH)_2$/C）；K（用 3,3,3-三氟丙基磺酰氯 [Matrix]）；LL（用 NH_2OH)制备） [表 2，方法 49 R_t = 24.9 min 然后 50，R_t = 8.6 min，or = 负]	 或 	AA.1.72	1.96 (a)	444

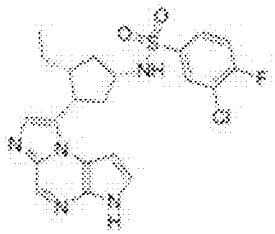
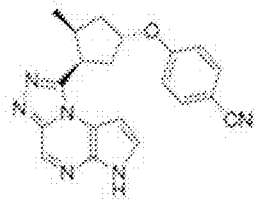
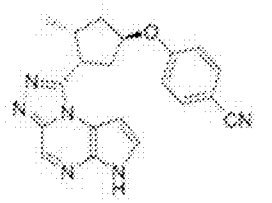
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺 (使用 X（由制备#22 步骤 c 用二苄基胺和 $NaBH(OAc)_3$）；TT（用 HCl）；R（用三甲基甲硅烷基重氮甲烷），S（用实施例#3 步骤 E）；E（用 TFA）；T（使用劳森试剂）；D（用 NaOH）；KK；Y（用 $Pd(OH)_2$/C）；K（用 3,3,3-三氟丙基磺酰氯[Matrix]）；LL（用 NH_4OH）制备） [表 2，方法 49 R_t = 15 min 然后 50 R_t = 8.7 min，or =正]	 或 	AA.1.73	1.96 (a)	444
N-((3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺 (使用 X（由制备#22 步骤 c 用二苄基胺和 $NaBH(OAc)_3$）；TT（用 HCl）；R（用三甲基甲硅烷基重氮甲烷），S（用实施例#3 步骤 E）；E（用 TFA）；T（使用劳森试剂）；D（用 NaOH）；KK；Y（用 $Pd(OH)_2$/C）；K（用 3,3,3-三氟丙基磺酰氯[Matrix]）；LL（用 NH_4OH）制备） [表 2，方法 49 R_t = 20.7 min 然后 50 R_t = 9.5 min，or =正]	 或 	AA.1.74	1.96 (a)	444
N-((3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺 (使用 X（由制备#22 步骤 c 用二苄基胺和 $NaBH(OAc)_3$）；TT（用 HCl）；R（用三甲基甲硅烷基重氮甲烷），S（用实施例#3 步骤 E）；E（用 TFA）；T（使用劳森试剂）；D（用 NaOH）；KK；Y（用 $Pd(OH)_2$/C）；K（用 3,3,3-三氟丙基磺酰氯[Matrix]）；LL（用 NH_4OH）制备） [表 2，方法 49 R_t = 26.5 min 然后 50 R_t = 9 min，or =负]	 或 	AA.1.75	1.97 (a)	444

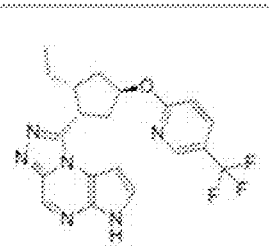
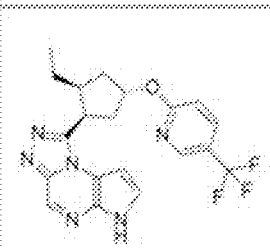
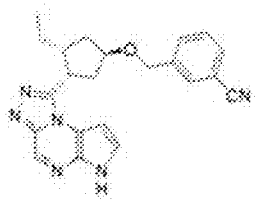
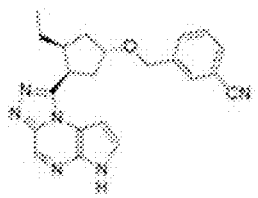
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-(3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺 (使用 X (由实施例#22 步骤 B 用二苄基胺), TT (用 HCl), R (用三甲基甲硅烷基重氮甲烷), S(用实施例#3 步骤 E), E(用 TFA), T (用劳森试剂), D (用 NaOH), Y, K (用 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 (Matrix)和 DIEA)制备) [表 2, 方法 31, R_t = 16.9 min, or =正]		AA.1.76	1.94 (a)	430
N-(3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺 (使用 X (由实施例#22 步骤 B 用二苄基胺), TT (用 HCl), R (用三甲基甲硅烷基重氮甲烷), S (用实施例#3 步骤 E), E (用 TFA, T (用劳森试剂), D (用 NaOH), Y, K (用 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 (Matrix) 和 DIEA) 制备) [表 2, 方法 31, R_t = 24 min, or =负]		AA.1.77	1.94 (a)	430
N-(3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)环丙磺酰胺 (使用 X (由实施例#22 步骤 B 用二苄基胺), TT (用 HCl), R (用三甲基甲硅烷基重氮甲烷), S (用实施例#3 步骤 E), E (用 TFA), T (用劳森试剂), D (用 NaOH), Y, K (用环丙磺酰氯 (Matrix)和 DIEA)制备) [表 2, 方法 12, R_t = 15 min, or =负]		AA.1.78	1.73 (a)	374

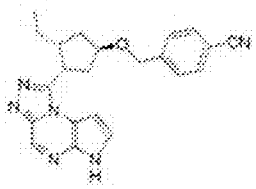
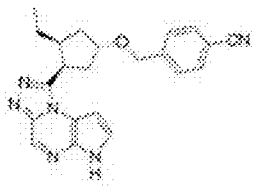
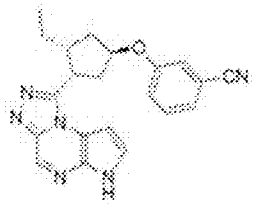
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-(3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺 (使用 X(由实施例#22 步骤 B 用二苄基胺)，TT（用 HCl），R（用三甲基甲硅烷基重氮甲烷），S（用实施例#3 步骤 E），E(用 TFA)，T（用劳森试剂），D（用 NaOH），Y，ZZ，AAA（用 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐和 TEA)制备） [表 2，方法 40，R_t = 15.8 min，or = 负]		AA.1.79	1.84 (a)	425
1-(4-(环丙基甲氧基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 FFF（由实施例#22 步骤 D 和环丙烷甲醛)，Z（用 NaOH），A（用实施例#1 步骤 D，HATU 和 TEA），B（用 DIEA），D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 38，R_t = 13.1 min，or = 负]		AA.1.80	1.90 (a)	326
N-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-2-羟基乙基氨基-1-磺酰胺 (使用 D（由实施例#25 步骤 R 用 NaOH），LL 制备) [表 2，方法 32，R_t =20.2 min，or = 负]		AA.1.81	1.21	379
N-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-2-甲基-2-羟基丙基氨基-1-磺酰胺 (使用 AAA（由实施例#25 步骤 R 和 2-甲基-2-羟基丙酸)，D（用 NaOH），LL 制备) [表 2，方法 36，R_t =12.4 min，or = 负]		AA.1.82	1.38	407
N-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)吗啉-4-磺酰胺 (使用 AAA（由实施例#25 步骤 R 和吗啉)，LL 制备) [表 2，方法 37，R_t =16.4 min，or = 负]		AA.1.83	1.53	405

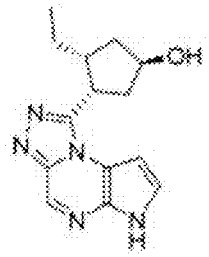
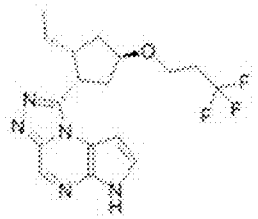
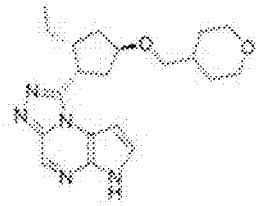
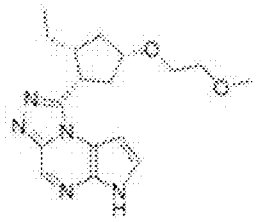
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3-氨基-1-N-甲基氮杂环丁烷-1-sulfonourea (使用 AAA（由实施例#25 步骤 R 和 3-氨基-1-N-甲基氮杂环丁烷），I.L 制备) [表 2，方法 37，R_t =16.9 min，or=负]		AA.1.84	1.14	404
1-(8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 D （由制备#25 步骤 D 和 NaOH)制备） [表 2，方法 12，R_t = 9.9 min，or=负]		AA.1.85	1.52 (a)	314
3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)环戊胺 (使用 X （由制备#25 和 2,2,2-三氟乙胺），D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 31，R_t = 16.9 min，or=负]		AA.1.86	1.62 (a)	353
1-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 X（由制备#25 和 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐 [Matrix]），D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 21，R_t = 9.4 min，or=负]		AA.1.87	1.57 (a)	347
1-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 X（由制备#25 和 3,3-二氟吡咯烷盐酸盐），D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 20，R_t = 9.5 min，or=负]		AA.1.88	1.60 (a)	361

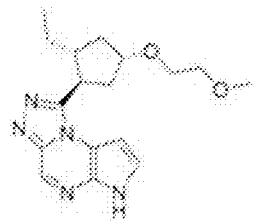
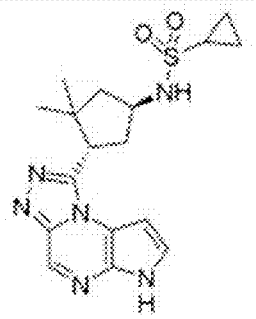
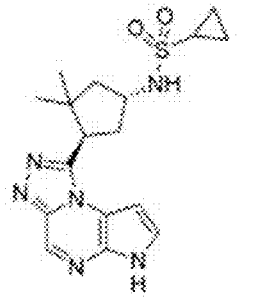
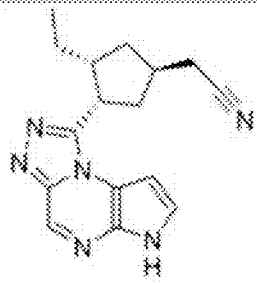
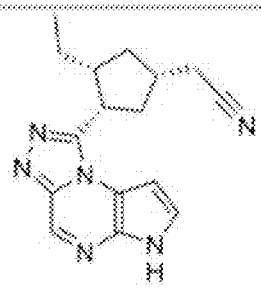
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R, min (方法)	m/z ESI+ (M+H)+
1-(4-(4,4-二甲基环己基氧基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用H(由实施例#22 步骤c 用4-硝基苯甲酸)、SS(用NaOH)、VV、FFF(用4,4-二甲基环己酸)、Z(用NaOH)、A(用实施例#1步骤D、HATU和TEA)、B(用DIEA)、D(用NaOH)制备) [表2，方法41，R_t = 10.5 min or =负]		AA.1.89	2.45 (b)	382
1-(4-(环丙基甲氧基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用H(由实施例#22 步骤c 用4-硝基苯甲酸)、SS(用NaOH)、VV、FFF(用环丙烷甲醛)、Z(用NaOH)、A(用实施例#1 步骤D、HATU和TEA)、B(用DIEA)、D(用NaOH)制备) [表2，方法42，R_t = 6.8 min，or =负]		AA.1.90	1.89 (b)	326
1-(2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用H(由实施例#22 步骤c 用4-硝基苯甲酸)、SS(用NaOH)，VV，FFF(用四氢-4H-吡喃-4-酮)、Z(用NaOH)、A(由实施例#1 步骤D，HATU和TEA)、B(用DIEA)、D(用NaOH)制备) [表2，方法33，R_t = 7.6 min，or =负]		AA.1.91	1.63 (b)	356

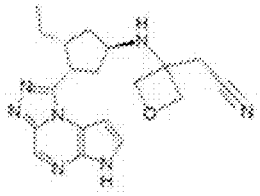
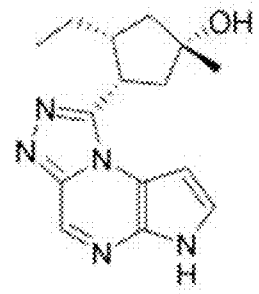
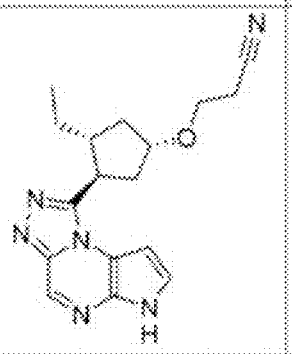
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-氯-N-(3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)-4-氟苯磺酰胺 (使用X（由实施例#22 步骤B 用二苄基胺），TT （用HCl），R（用三甲基甲硅烷基重氮甲烷），S（用实施例#3步骤 E），E（用TFA），T （用劳森试剂），D（用NaOH），Y，K（用3-氯-4-氟苯磺酰氯 [Lancaster] 和DIEA）制备) [表2，方法19，R_t = 24.2 min，or =负]		AA.1.92	2.11 (a)	462
4-(3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)苄腈 (使用 P（由实施例#7，步骤 G），EE（用4-甲氧基苄基-2,2,2-三氯亚氨基乙酸酯），Z （用 NaOH），A（用实施例#1 步骤 D，HATU，和 TEA），B（用 DIEA），FF（用2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌），H（用羟基苄腈），D（用 Na_2CO_3）制备） [表2，方法17，R_t = 25.7 min，or =正]		AA.1.93	1.94 (b)	430
4-(3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)苄腈 (使用 P（由实施例#7，步骤 G），EE（用 4-甲氧基苄基-2,2,2-三氯亚氨基乙酸酯），Z（用 NaOH），A（用实施例#1 步骤 D，HATU，和 TEA），B（用 DIEA），FF（用2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌），H（用羟基苄腈），D（用 Na_2CO_3）制备） [表2，方法17，R_t = 14.7 min，or =负]		AA.1.94	1.94 (b)	430

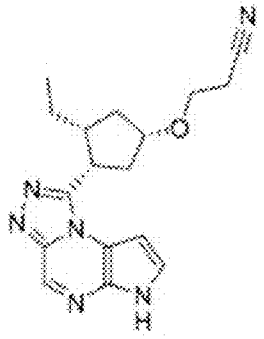
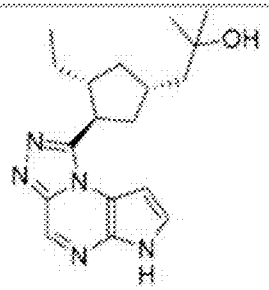
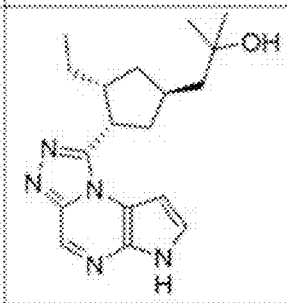
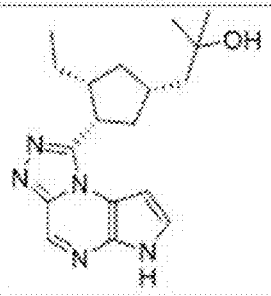
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-(2-乙基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用 H（由 5-(三氟甲基)吡啶-2-醇和制备#FF.1），D（用 NaOH）制备） [表 2，方法 21，R_t = 8 min，or =负]		AA.1.95	2.33 (b)	417
1-(2-乙基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用 H（由 5-(三氟甲基)吡啶-2-醇和制备#FF.1），D（用 NaOH）制备） [表 2，方法 21，R_t = 5.3 min，or =正]		AA.1.96	2.33 (b)	417
5-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)吡嗪-2-甲腈(使用 LL（由制备#JJ.1）制备） [表 2，方法 43，R_t = 19.9 min，or =负]		AA.1.97	1.99 (b)	375
5-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)吡嗪-2-甲腈(使用 LL（由制备#JJ.1)制备） [表 2，方法 43，R_t = 18.3 min，or =正]		AA.1.98	2.01 (b)	375
3-((3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)甲基)苄腈（使用 JJ（由 3-(溴甲基)苄腈和制备#SS.1），LL（用 TFA 和氢氧化铵）制备） [表 2，方法 34，R_t = 11.9 min，or =负]		AA.1.99	2.05 (b)	387
3-((3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)甲基)苄腈（使用 JJ（由 3-(溴甲基)苄腈和制备#SS.1），LL（用 TFA 和氢氧化铵）制备） [表 2，方法 34，R_t = 15.1 min，or =正]		AA.1.100	2.05 (b)	387

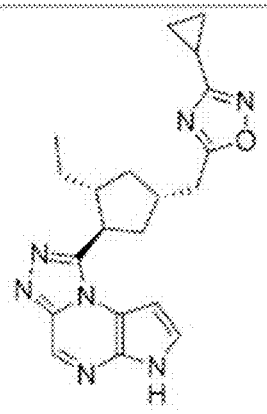
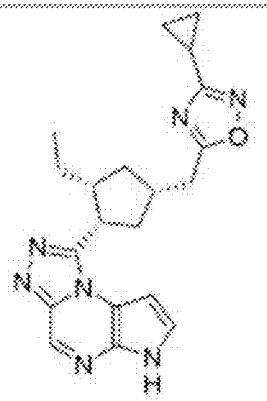
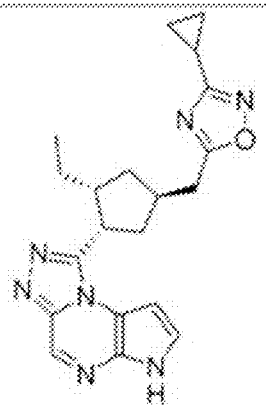
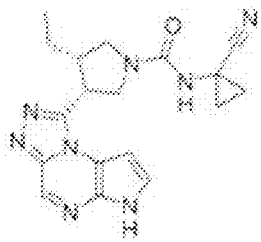
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
4-((3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)甲基)苄腈 (使用 JJ (由 4-(溴甲基)苄腈和制备#SS.1)，LL (用 TFA 和氢氧化铵)制备) [表 2，方法 34，R_t = 13.4 min，or = 负]		AA.1.101	2.04 (b)	387
4-((3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)甲基)苄腈 (使用 JJ (由 4-(溴甲基)苄腈和制备#SS.1)，LL (用 TFA 和氢氧化铵)制备) [表 2，方法 34，R_t = 16.9 min，or = 正]		AA.1.102	2.04 (b)	387
4-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)-2-氟苄腈 (使用 H (由 2-氟-4-羟基苄腈和实施例#4 步骤 J)，B (用 DIEA)，D (用 Na_2CO_3)制备) [表 2，方法 5，R_t = 7.7 min，or = 负]		AA.1.103	2.08 (b)	391
4-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)-3-氟苄腈 (使用 H (由 3-氟-4-羟基苄腈和实施例#4 步骤 J)，B (用 DIEA)，D (用 Na_2CO_3)制备) [表 2，方法 44，R_t = 12.5 min，or = 负]		AA.1.104	2.12 (b)	391
3-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)苄腈 (使用 H (由 3-羟基苄腈和实施例#4 步骤 J)，B (用 DIEA)，D (用 Na_2CO_3)制备) [表 2，方法 33，R_t = 12.1 min，or = 负]		AA.1.105	2.09 (b)	373

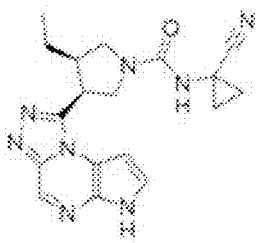
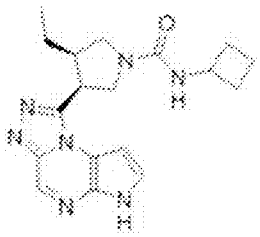
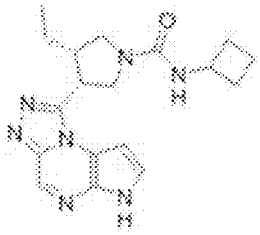
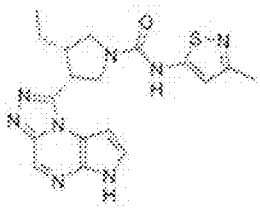
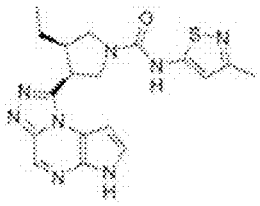
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R, min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇 (使用 II (由苯甲酸和实施例#4 步骤 J)，B (用 DIEA)，D (用 Na_2CO_3)制备) [表 2，方法 45，R_t = 9.1 min，or =负]		AA.1.106	1.46 (b)	272
1-(2-乙基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 EE (由制备#UU.1 用 3,3,3-三氟丙醇)，Z (用 NaOH)，A(由实施例#1 步骤 D，HATU，和 TEA)，B(用 DIEA)，D (用 NaOH)制备) [表 2，方法 46，R_t = 8.1 min]		AA.1.107	2.04 (b)	368
1-(2-乙基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 FFF (由实施例#22 步骤 D 和四氢-2H-吡喃-4-甲醛 [Pharmacore])，Z(用 NaOH)，A (由实施例#1 步骤 D，HATU，和 TEA)，B (用 DIEA)，D (用 NaOH)制备) [表 2，方法 47，R_t = 10 min，or =负]		AA.1.108	1.79 (b)	370
1-(2-乙基-4-(2-甲氧基乙氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 FFF (由实施例#22 步骤 D 和 2-甲氧基乙醛 [BBB Scientific])，Z (用 NaOH)，A (由实施例#1 步骤 D，HATU，和 TEA)，B (用 DIEA)，D (用 NaOH)制备) [表 2，方法 44，R_t = 11.7 min，or =负]		AA.1.109	1.67 (b)	330

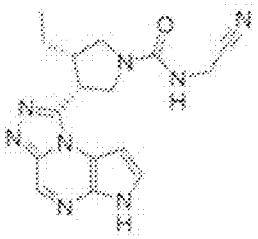
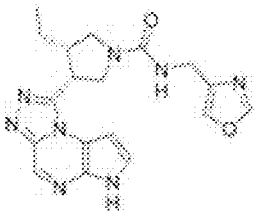
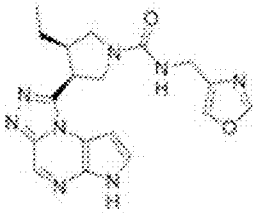
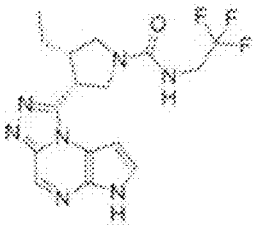
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-(2-乙基-4-(2-甲氧基乙氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 吡嗪 (使用 FFF（由实施例#22 步骤 D 和 2-甲氧基乙醛 [BBB Scientific]，Z（用 NaOH），A（由实施例#1 步骤 D，HATU，和 TEA），B（用 DIEA），D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 44，R_t = 5.6 min，or =负]		AA.1.110	1.70 (b)	330
N-((1R,4R)-3,3-二甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺和 N-((1S,4S)-3,3-二甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺（如 WO2009152133A1 中制备） [表 2，方法 54，R_t = 12.4 min，or =负]		AA.1.111	1.59 (b)	375
N-((1R,4R)-3,3-二甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺和 N-((1S,4S)-3,3-二甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺（如 WO2009152133A1 中制备） [表 2，方法 54，R_t = 16.9 min，or =正]		AA.1.112	1.59 (b)	375
2-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙腈 (使用 III（由制备#25，步骤 E 和氰基甲基膦酸二乙基酯；BBBB；W.1 制备） [表 2，方法 33，R_t = 9.6 min，or =负]		AA.1.113	1.58 (b)	295
2-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙腈 (使用 III（由制备#25，步骤 E 和氰基甲基膦酸二乙基酯；BBBB；W.1 制备） [表 2，方法 33，R_t = 11.8 min，or =负]		AA.1.114	1.58 (a)	295

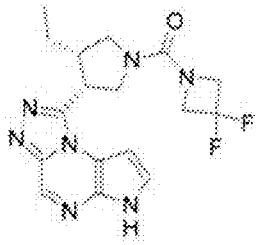
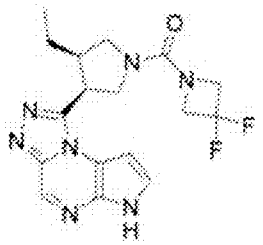
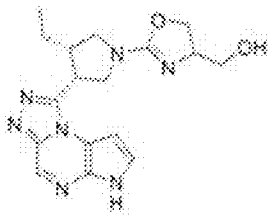
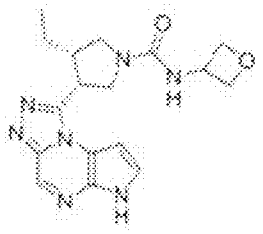
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺 (使用 D (由制备#25 和 NaOH), KK, P (用 $NaBH_4$), III, JJJ (用 NaN_3), UUUU, K (用环丙基磺酰氯 [Matrix]), LL 制备) [表 2, 方法 56, R_t = 12.2 min, or = 负]		AA.1.115	1.43 (a)	375
2-(3-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)氧杂环丁烷-3-基)乙腈 (使用 D (由制备#25 和 NaOH), KK, P (用 $NaBH_4$), III, JJJ (用 NaN_3), UUUU, YYY (用 2-(氧杂环丁-3-亚基)乙腈 [如 J.MeD.Chem., 2010,53(8) 3227-3246 中所述制备]), LL 制备) [表 2, 方法 5, R_t = 17.2 min, or = 负]		AA.1.116	1.27 (a)	366
3-乙基-1-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇 (使用 ZZZ (由实施例#35, 步骤 G 和 MeLi), LL 制备) [表 2, 方法 33, R_t = 7.6 min, or = 负]		AA.1.117	1.59 (a)	286
3-(3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)丙腈 (使用 YYY (由实施例#22, 步骤 c, 丙烯腈和 DBU), Z (用 NaOH), A (用实施例#1, 步骤 D), B (用 $SOCl_2$ 和 TEA), 和 D (用 NaOH)制备) [表 2, 方法 60, R_t = 10.9 min, or = 负]		AA.1.118	1.70 (a)	325

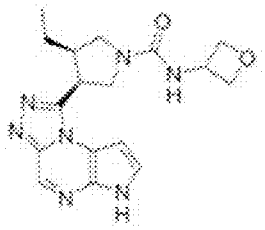
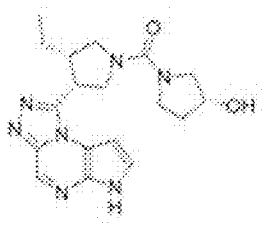
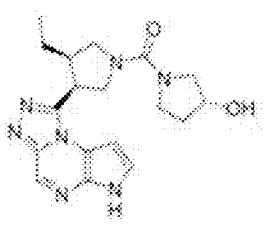
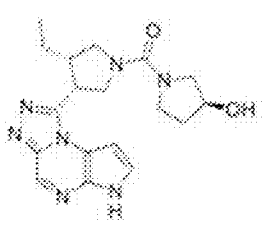
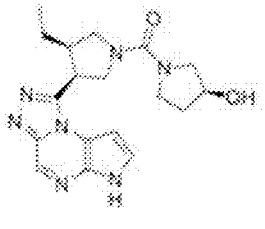
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-(3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)丙腈（使用 YYY（由实施例#22，步骤 c，丙烯腈和 DBU），Z（用 NaOH），A（用实施例#1，步骤 D），B（用 $SOCl_2$ 和 TEA），和 D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 60，R_t = 15.0 min，or = 负]		AA.1.119	1.69 (a)	325
2-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯（使用 W（由制备#AAAA.1 和 $Pd(OH)_2/C$），和 ZZZ（用 CH_3MgCl_2)制备） [表 2，方法 40，R_t = 6.0 min，or = 负]		AA.1.120	1.75 (a)	328
2-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(使用 W（由制备#AAAA.1 和 $Pd(OH)_2/C$），和 ZZZ（用 CH_3MgCl_2)制备） [表 2，方法 40，R_t = 10.3 min，or = 负]		AA.1.121	1.72 (a)	328
2-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯（使用 W（由制备#AAAA.1 和 $Pd(OH)_2/C$），和 ZZZ（用 CH_3MgCl_2)制备） [表 2，方法 40，R_t = 14.8 min，or = 负]		AA.1.122	1.72 (a)	328

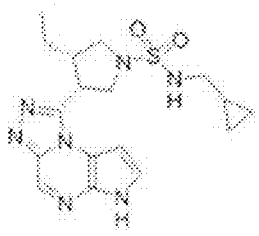
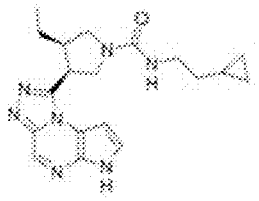
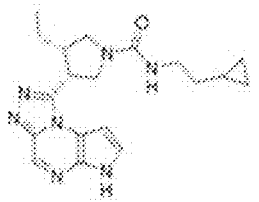
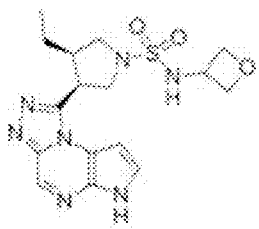
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(使用W(由制备#AAAA.1和$PdOH_2$/C)，和DDDD(用(Z)-N'-羟基环丙烷甲脒[Tyger Scientific])制备) [表2，方法61，R_t = 27.5 min，or = nd]		AA.1.123	1.95 (a)	378
2-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(使用W(由制备#AAAA.1和$PdOH_2$/碳)，和DDDD(用(Z)-N'-羟基环丙烷甲脒[Tyger Scientific])制备) [表2，方法61，R_t = 29.4 min，or = nd]		AA.1.124	1.95 (a)	378
2-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(使用W(由制备#AAAA.1和$PdOH_2$/C)，和DDDD(用(Z)-N'-羟基环丙烷甲脒[Tyger Scientific])制备) [表2，方法61，R_t = 32.8 min，or = nd]		AA.1.125	1.95 (a)	378
(顺式)-N-(1-氨基环丙基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺(使用J.1(由实施例#36，步骤F，CDI和1-氨基环丙烷甲腈-盐酸盐[Astatech])，和D(用Na_2CO_3)制备) [表2，方法62，R_t = 11.2 min，or = 负]		AA.1.126	1.47 (a)	365

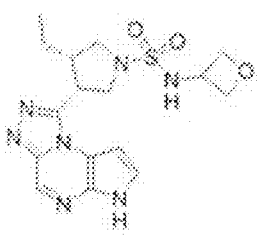
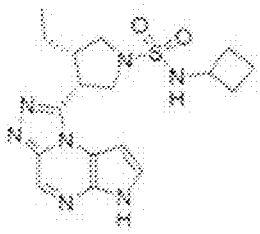
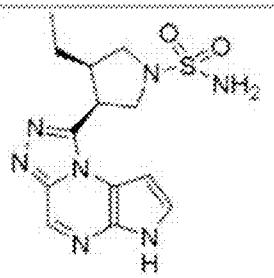
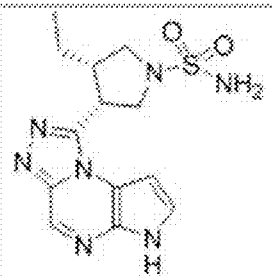
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(顺式)-N-(1-氰基环丙基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺 (使用 J.1 (由实施例#36, 步骤 F, CDI 和 1-氨基环丙烷甲腈-盐酸盐[Astatech]), 和 D (用 Na_2CO_3)制备) [表 2, 方法 62, R_t = 13.7 min, or = 正]		AA.1.127	1.45 (a)	365
(顺式)-N-环丁基-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺 (使用 J.1 (由实施例#36, 步骤 F, CDI 和环丁胺), 和 D(用 NaOH)制备) [表 2, 方法 34, R_t = 8.6 min, or = 正]		AA.1.128	1.58 (a)	354
(顺式)-N-环丁基-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺 (使用 J.1 (由实施例#36, 步骤 F, CDI 和环丁胺), 和 D(用 NaOH)制备) [表 2, 方法 34, R_t = 11.2 min, or = 负]		AA.1.129	1.60 (a)	354
(顺式)-3-乙基-N-(3-甲基异噻唑-5-基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺 (使用 J.1 (由实施例#36, 步骤 F, CDI 和 3-甲基异噻唑-5-胺 -盐酸盐), 和 D (用 NaOH)制备) [表 2, 方法 63, R_t = 10.5 min, or = 负]		AA.1.130	1.56 (a)	397
(顺式)-3-乙基-N-(3-甲基异噻唑-5-基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺 (使用 J.1 (由实施例#36, 步骤 F, CDI 和 3-甲基异噻唑-5-胺 -盐酸盐), 和 D (用 NaOH)制备) [表 2, 方法 63, R_t = 13.4 min, or = 正]		AA.1.131	1.56 (a)	397

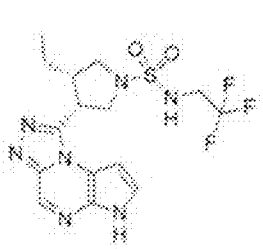
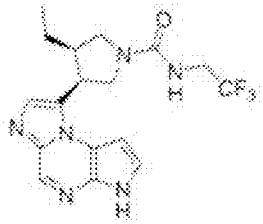
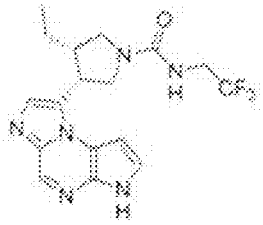
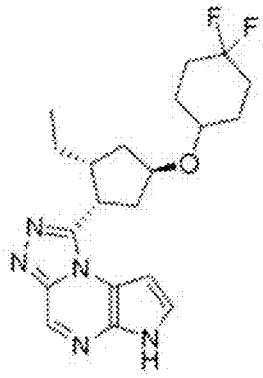
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(顺式)-N-(氰甲基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺（使用 J.1（由实施例#36，步骤 F，CDI 和 2-氨基乙腈），和 D.2（用 Na_2CO_3)制备） [表 2，方法 64，R_t = 11.0 min，or =负]		AA.1.132	1.42 (a)	339
(顺式)-N-(氰甲基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺（使用 J.1（由实施例#36，步骤 F，CDI 和 2-氨基乙腈），和 D.2（用 Na_2CO_3)制备） [表 2，方法 64，R_t = 13.3 min，or =正]		AA.1.133	1.42 (a)	339
(顺式)-3-乙基-N-(噁唑-4-基甲基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺（使用 J.1（由实施例#36，步骤 F，CDI 和噁唑-4-基甲胺 ·盐酸盐[J & W Pharmlab]），和 D（由 NaOH)制备） [表 2，方法 65，R_t = 10.6 min，or =负]		AA.1.134	1.44 (a)	381
(顺式)-3-乙基-N-(噁唑-4-基甲基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺（使用 J.1（由实施例#36，步骤 F，CDI 和噁唑-4-基甲胺 ·盐酸盐[J & W Pharmlab]），和 D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 65，R_t = 11.8 min，or =正]		AA.1.135	1.44 (a)	381
(顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺（使用 J.1（由实施例#36，步骤 F，CDI 和 2,2,2-三氟乙胺），和 D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 55，R_t = 14.5 min，or =负]		AA.1.136	1.62 (a)	382

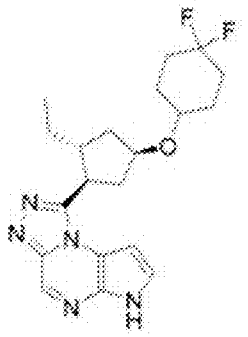
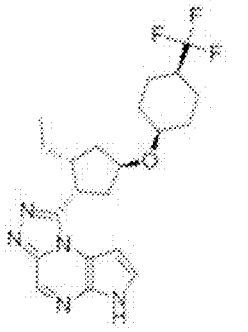
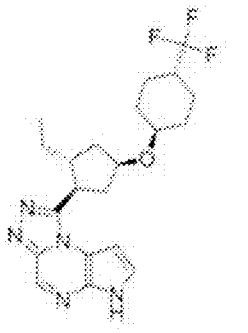
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺 (使用 J.1 (由实施例#36，步骤 F，CDI 和 2,2,2-三氟乙胺)，和 D (用 NaOH)制备) [表 2，方法 55，R_t = 17.3 min，or = 正]		AA.1.137	1.62 (a)	382
(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)((顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-基)甲酮 (使用 D (用制备#EEEE.1 和 NaOH)制备) [表 2，方法 64，R_t = 11.4 min，or = 负]		AA.1.138	1.65 (a)	376
(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)((顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-基)甲酮 (使用 D (用制备#EEEE.1 和 NaOH)制备) [表 2，方法 64，R_t = 12.9 min，or = 正]		AA.1.139	1.65 (a)	376
(顺式)-3-乙基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺 (使用 J.1 (由实施例#36，步骤 F，CDI 和氧杂环丁烷-3-胺 [Synthonix])，和 D (用 NaOH)制备) [表 2，方法 65，R_t = 7.1 min，or = 外消旋]		AA.1.140	1.34 (a)	356
(顺式)-3-乙基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺 (使用 J.1 (由实施例#36，步骤 F，CDI 和氧杂环丁烷-3-胺 [Synthonix])，和 D (用 NaOH)制备) [表 2，方法 65，R_t = 11.7 min，or = 负]		AA.1.141	1.43 (a)	356

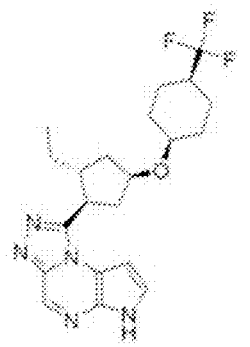
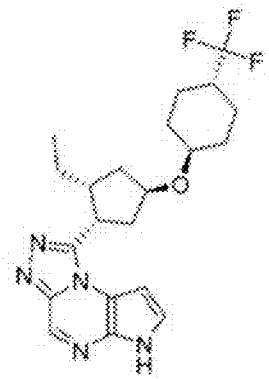
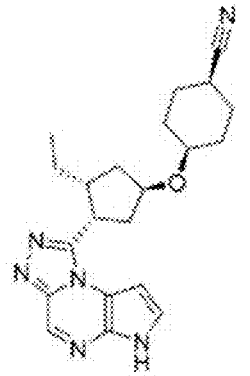
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(顺式)-3-乙基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺 (使用 J.1 (由实施例#36，步骤 F，CDI 和氧杂环丁烷-3-胺 [Synthonix])，和 D (用 NaOH)制备) [表 2，方法 65，R_t = 13.3 min，or =正]		AA.1.142	1.42 (a)	356
((顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-基)((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮 (使用 EEEE (由实施例#36，步骤 F，用 (R)-吡咯烷-3-醇)，和 D (用 NaOH)制备) [表 2，方法 64，R_t = 10.1 min，or =负]		AA.1.143	1.44 (a)	370
((顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-基)((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮 (使用 EEEE (由实施例#36，步骤 F，(R)-吡咯烷-3-醇)，和 D (用 NaOH) 制备) [表 2，方法 64，R_t = 11.8 min，or =正]		AA.1.144	1.42 (a)	370
((顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-基)((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮 (使用 EEEE (由实施例#36，步骤 F，用 (S)-吡咯烷-3-醇)，和 D (用 NaOH)制备) [表 2，方法 67，R_t = 11.9 min，or =负]		AA.1.145	1.40 (a)	370
((顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-基)((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲酮 (使用 EEEE (由实施例#36，步骤 F，(S)-吡咯烷-3-醇)，和 D (用 NaOH) 制备) [表 2，方法 67，R_t = 13.9 min，or =正]		AA.1.146	1.42 (a)	370

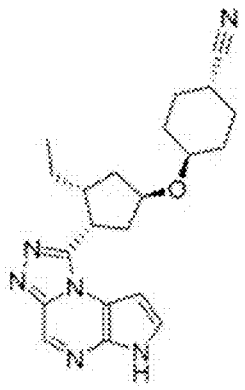
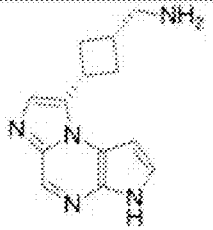
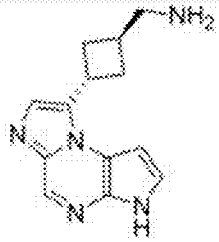
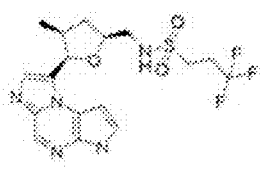
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(顺式)-N-(环丙基甲基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺 (使用 ZZ（由环丙基甲胺和 TEA），AAA（用实施例#36，步骤 F），和 D（用 NaOH）制备）。 [表 2，方法 33，R_t = 10.0 min，or = 正]		AA.1.147	1.80 (a)	390
(顺式)-N-(环丙基甲基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺 (使用 ZZ（由环丙基甲胺和 TEA），AAA（用实施例#36，步骤 F），和 D（用 NaOH）制备）。 [表 2，方法 33，R_t = 14.0 min，or = 负]		AA.1.148	1.78 (a)	390
(顺式)-N-(2-环丙基乙基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺 (使用 J.1（由实施例#36，步骤 F，CDI 和 2-环丙基乙胺[Oakwood]），和 D（用 NaOH）制备）。 [表 2，方法 33，R_t = 6.8 min，or = 正]		AA.1.149	1.69 (a)	368
(顺式)-N-(2-环丙基乙基)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酰胺 (使用 J.1（由实施例#36，步骤 F，CDI 和 2-环丙基乙胺[Oakwood]），和 D（用 NaOH）制备）。 [表 2，方法 33，R_t = 9.3 min，or = 负]		AA.1.150	1.70 (a)	368
(顺式)-3-乙基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺 (使用 ZZ（由氧杂环丁烷-3-胺 [Synthonix]和 TEA），AAA（用实施例#36，步骤 F），和 D（用 NaOH)制备）。 [表 2，方法 11，R_t = 6.6 min，or = 正]		AA.1.151	1.58 (a)	392

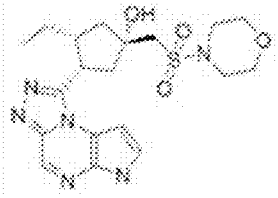
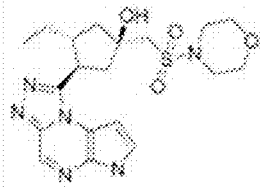
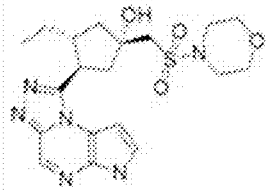
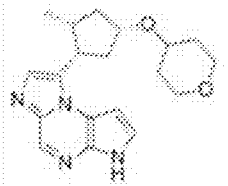
立体异构体 [下性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(顺式)-3-乙基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺（使用 ZZ（由氧杂环丁烷-3-胺 [Synthonix]和 TEA），AAA（用实施例836，步骤 F），和 D（用 NaOH)制备）。 [表 2，方法 11，R_t = 10.8 min，or =负]		AA.1.152	1.58 (a)	392
(顺式)-N-环丁基-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺（使用 ZZ（由环丁胺和 TEA），AAA（用实施例836，步骤 F），和 D（用 NaOH)制备）。 [表 2，方法 33，R_t = 9.5min，or =正]		AA.1.153	1.79 (a)	390
(顺式)-N-环丁基-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺（使用 ZZ（由环丁胺和 TEA），AAA（用实施例836，步骤 F），和 D（用 NaOH)制备）。 [表 2，方法 33，R_t = 12.7 min，or =负]		AA.1.154	1.79 (a)	390
(顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺(使用 ZZ（由 2-氨基乙腈和 TEA），AAA（用实施例836，步骤 F），和 D（用 NaOH)制备）。 [表 2，方法 68，R_t = 4.9 min，or =正]		AA.1.155	1.48 (a)	336
(顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺(使用 ZZ（由 2-氨基乙腈和 TEA），AAA（用实施例836，步骤 F），和 D（用 NaOH)制备）。 [表 2，方法 68，R_t = 10.4 min，or =负]		AA.1.156	1.48 (a)	336

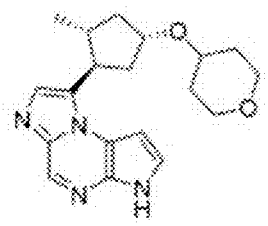
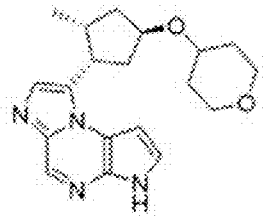
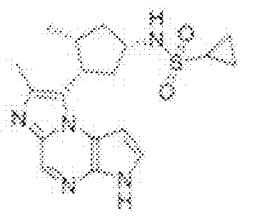
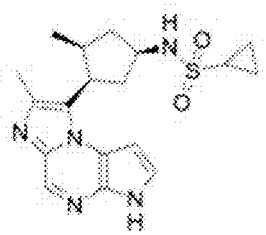
立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-磺酰胺 (使用 ZZ (由 2,2,2-三氟乙胺和 TEA)，AAA (用实施例#36，步骤 F)，和 D (用 NaOH)制备)。 [表 2，方法 66，R_t = 12.9 min，or = 负]		AA.1.157	1.85 (a)	418
(顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-磺酰胺 (使用 ZZ (由 2,2,2-三氟乙胺和 TEA)，AAA (用实施例#36，步骤 F)，和 D (用 NaOH)制备)。 [表 2，方法 66，R_t = 15.8 min，or = 正]		AA.1.158	1.85 (a)	418
(顺式)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺 (使用 JJ (用制备#F.1.1 和 2,2,2-三氟乙胺)，和 D (用 NaOH)制备)。 [表 2，方法 69，R_t = 11.2 min，or = 正]		AA.1.159	1.52 (a)	381
(顺式)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺 (使用 JJ (用制备#F.1.1 和 2,2,2-三氟乙胺)，和 D (用 NaOH)制备)制备)。 [表 2，方法 69，R_t = 15.5 min，or = 负]		AA.1.160	1.52 (a)	381
1-((1,2,4)-4-(4,4-二氟环己基氧基)-3-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 II (由实施例#22 步骤 c 用 4-硝基苯甲酸)，SS (用 NaOH)，VV，FFF (用 4,4-二氟环己酸[小分子])，Z (用 NaOH，A (用实施例#1 步骤 D，HATU 和 TEA)，B (用 DIEA)，D (用 NaOH)制备) [表 2，方法 28，R_t = 10.1 min，or = 负]		AA.1.161	2.07 (b)	390

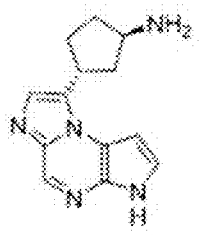
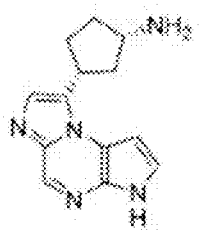
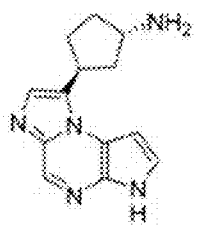
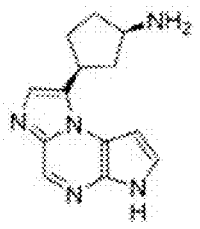
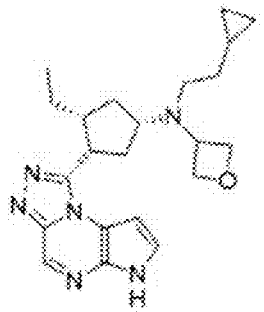
立体异构体 [于性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-((1,2,4)-4-(4,4-二氟环己基氧基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 H(由实施例#22 步骤 c 用 4-硝基苯甲酸), SS (用 NaOH), VV, FFF (用 4,4-二氟环己酮 [Small Molecule]), Z (用 NaOH), A(用实施例#1 步骤 D, HATU 和 TEA), B (用 DIEA), D (用 NaOH)制备) [表 2, 方法 28, R_t = 15.1 min, or =负]		AA.1.162	2.05 (b)	390
1-((1,2,4)-2-乙基-4-((1,4)-4-(三氟甲基)环己基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 H(由实施例#22 步骤 c 用 4-硝基苯甲酸), SS (用 NaOH), VV, FFF (用 4-三氟甲基环己酮 [Matrix]), Z (用 NaOH), A (用实施例#1 步骤 D, HATU 和 TEA), B (用 DIEA), D (用 NaOH)制备) [表 2, 方法 58, R_t = 7.8 min, or =负]		AA.1.163	2.34 (b)	422
1-((1,2,4)-2-乙基-4-((1,4)-4-(三氟甲基)环己基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 H(由实施例#22 步骤 c 用 4-硝基苯甲酸), SS (用 NaOH), VV, FFF (用 4-三氟甲基环己酮 [Matrix]), Z (用 NaOH), A (用实施例#1 步骤 D, HATU 和 TEA), B (用 DIEA), D (用 NaOH)制备) [表 2, 方法 51, R_t = 14.6 min, or =负]		AA.1.164	2.22 (b)	422

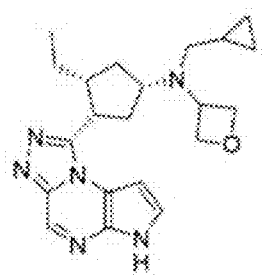
立体异构体 [于性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-((1,2,4)-2-乙基-4-((1,4)-4-(三氟甲基)环己基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 H(由实施例#22 步骤 c 用 4-硝基苯甲酸), SS (用 NaOH), VV, FFF (用 4-三氟甲基环己酮 [Matrix]), Z (用 NaOH), A (用实施例#1 步骤 D, HATU 和 TEA), B (用 DIEA), D (用 NaOH)制备) [表 2, 方法 58, R_t = 14.6 min, or=负]		AA.1.165	2.29 (b)	422
1-((1,2,4)-2-乙基-4-((1,4)-4-(三氟甲基)环己基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (使用 H(由实施例#22 步骤 c 用 4-硝基苯甲酸), SS (用 NaOH), VV, FFF (用 4-三氟甲基环己酮 [Matrix]), Z (用 NaOH), A (用实施例#1 步骤 D, HATU 和 TEA), B (用 DIEA), D (用 NaOH)制备) [表 2, 方法 51, R_t = 15.8 min, or=负]		AA.1.166	2.22 (b)	422
(1,4)-4-((1,3,4)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)环己烷甲腈 (使用 H(由实施例#22 步骤 c 用 4-硝基苯甲酸), SS (用 NaOH), VV, FFF (用 4-氰代环己烷甲腈 [Beta Pharma]), Z (用 NaOH), A(用实施例#1 步骤 D, HATU 和 TEA), B (用 DIEA), D (用 NaOH)制备) [表 2, 方法 57, R_t = 14.3 min, or=负]		AA.1.167	1.80 (b)	379

立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
(1,4)-4-((1,3,4)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)环己烷甲腈 (使用 H(由实施例#22 步骤 c 用 4-硝基苯甲酸)，SS（用 NaOH），VV，FFF（用 4-氰代环己烷甲腈 [Beta Pharma]），Z（用 NaOH），A(用实施例#1 步骤 D，HATU 和 TEA），B（用 DIEA），D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 57，R_t = 19.5 min，or =负]		AA.1.168	1.80 (b)	379
(顺式-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环丁基)甲胺 (由制备#36（使用 N），R（用三甲基甲硅烷基重氮甲烷），S（用实施例#3 步骤 E），E（用 TFA），KKKK（用 2,2,3,3,3-五氟丙酸酐），D（用 NaOH），F.1 （用 HBr/AcOH)制备） [表 2，方法 71，R_t = 29.8 min]		AA.1.169	2.10 (r)	242
(反式-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环丁基)甲胺 (由制备#36（使用 N），R（用三甲基甲硅烷基重氮甲烷），S（用实施例#3 步骤 E），E（用 TFA），KKKK（用 2,2,3,3,3-五氟丙酸酐），D（用 NaOH），F.1 （用 HBr/AcOH)制备） [表 2，方法 71，R_t = 27.9 min]		AA.1.170	2.10 (r)	242
N-((5-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺 (使用 E（用 HCl 由制备#43），K（用 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 (Matrix)），Z（用 NaOH），H（用 N，O-二甲基羟基胺，盐酸），MMMM（用甲基溴化镁），M.1，LLLL，S（由实施例#3 步骤 E），E（用 TFA），KKKK（用 TFA & TFAA），D（用 Na_2CO_3)制备） [表 2，方法 51，R_t = 46.2 min，or =正]		AA.171	1.72 (a)	432

立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((5-(3H-吡唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺 (使用 E (用 HCl 由制备#43), K(用 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯 (Matrix)), Z (用 NaOH), H (用 N, O-二甲基异羟胺, 盐酸), MMMM (用甲基溴化镁), M1, LLLL, S (由实施例#3 步骤 E), E (用 TFA), KKKK (用 TFA & TFAA), D (用 Na_2CO_3)制备) [表 2, 方法 51, R_t = 41.2 min, or = 负]		AA.172	1.72 (a)	432
3-乙基-1-(吗啉代磺酰基甲基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇 (使用 NNNN (用制备#41 和实施例 35 步骤 G), LL 制备) [表 2, 方法 52, R_t = 12 min, or = 负]		AA.173	1.63 (a)	435
3-乙基-1-(吗啉代磺酰基甲基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇 (使用 NNNN (用制备#41 和实施例 35 步骤 G), LL 制备) [表 2, 方法 52, R_t = 8.9 min, or = 负]		AA.174	1.60 (a)	435
3-乙基-1-(吗啉代磺酰基甲基)-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇 (使用 NNNN (用制备#41 和实施例 35 步骤 G), LL 制备) [表 2, 方法 53, R_t = 18.7 min, or = 负]		AA.175	1.56 (a)	435
8-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊基)-3H-吡唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪 (使用 P (由实施例#24 步骤 H), VV, FFF(用二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮), Z (用 NaOH), R, S (由实施例#3 步骤 E), E(用 TFA), KKKK (用 PFPAA), D (用 NaOH)制备) [表 2, 方法 21, R_t = 17.6 min, or = 负]		AA.176	1.60 (a)	341

立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
8-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪（使用 P（由实施例#24 步骤 H，VV，FFF（用二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮），Z（用 NaOH），R，S（由实施例#3 步骤 E），E（用 TFA），KKKK（用 PFPAA），D（用 NaOH）制备） [表 2，方法 21，R_t = 5.1 min，or = 负]		AA.177	1.65 (a)	341
8-(2-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪（使用 P（由实施例#24 步骤 H），H（用 4-硝基苯甲酸），SS，VV，FFF（用二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮），Z（用 NaOH），R，S（由实施例#3 步骤 E），E（用 TFA），KKKK（用 PFPAA），D（用 NaOH)制备） [表 2，方法 28，R_t = 18.6 min，or = 负]		AA.178	1.85 (a)	341
N-(3-甲基-4-(7-甲基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)环丙磺酰胺（使用 LLLL（由制备#M.1.1），S（由实施例#3 步骤 E），E（用 TFA），T（用劳森试剂），D（用 NaOH）制备） [表 2，方法 6，R_t = 14.2 min，or = 负]		AA.179	1.66 (a)	374
N-(3-甲基-4-(7-甲基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)环丙磺酰胺（使用 LLLL（由制备#M.1.1），S（由实施例#3 步骤 E），E（用 TFA），T（用劳森试剂），D（用 NaOH）制备） [表 2，方法 6，R_t = 9.3 min，or = 正		AA.180	1.66 (a)	374

立体异构体 [手性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺 (使用 X（由 3-氧代环戊烷甲酸和二苄基胺），FFFFF，GGGGG（用制备#E.1.1），KKKK（用 PFPAA），D（用 NaOH），Y（用 $Pd(OH)_2$）制备） [表 2，方法 59，R_t = 10.5 min，or = ND]		AA.1.181	1.18 (b)	242
N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺 (使用 X（由 3-氧代环戊烷甲酸和二苄基胺），FFFFF，GGGGG（用制备#E.1.1），KKKK（用 PFPAA），D（用 NaOH），Y（用 $Pd(OH)_2$）制备） [表 2，方法 59，R_t = 12.0 min，or = ND]		AA.1.182	1.17 (b)	242
N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺 (使用 X（由 3-氧代环戊烷甲酸和二苄基胺），FFFFF，GGGGG（用制备#E.1.1），KKKK（用 PFPAA），D（用 NaOH），Y（用 $Pd(OH)_2$）制备） [表 2，方法 59，R_t = 13.5 min，or = ND]		AA.1.183	1.11 (b)	242
N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺 (使用 X（由 3-氧代环戊烷甲酸和二苄基胺），FFFFF，GGGGG（用制备#E.1.1），KKKK（用 PFPAA），D（用 NaOH），Y（用 $Pd(OH)_2$）制备） [表 2，方法 59，R_t = 17.1 min，or = ND]		AA.1.184	1.17 (b)	242
N-(2-环丙基乙基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)氧杂环丁烷-3-胺（使用 X（由制备#25 和氧杂环丁烷-3-胺 [Synthonix]），X（使用 2-环丙基乙醛 [Anichem]），和 D（用 NaOH）制备） [表 2，方法 55，R_t = 22.7 min，or = 2]		AA.1.185*	1.38 (a)	395

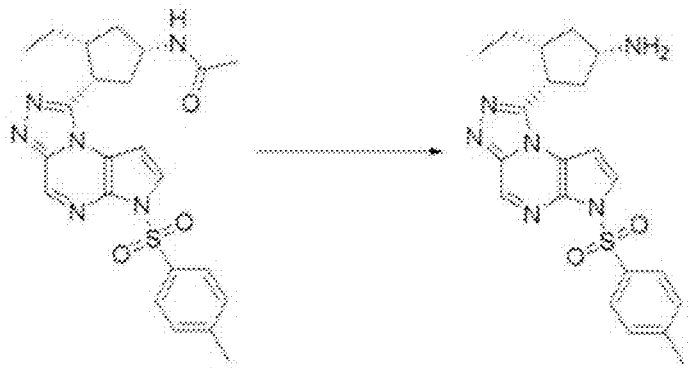
立体异构体 [于性制备方法]	结构	Ex.#	R_t min (方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-(环丙基甲基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)氧杂环丁烷-3-胺 (使用 X (由制备#25 和氧杂环丁烷-3-酸 [Synthonix]), X (使用环丙烷甲醛), 和 D (用 NaOH) 制备) [表 2, 方法 6, R_t = 15.9 min, or=外]		AA.1.186*	1.21 (a)	381

[0522] 一般程序BB:乙酰基保护的胺的酸性水解

向N-乙酰胺(优选1当量)的有机溶剂(例如1,4-二噁烷)溶液中加入酸,如6N HCl水溶液(3-100当量,优选当量)。将该反应混合物在约60-100℃(优选约90-100℃)加热约1-24h(优选约16h)。使该反应混合物冷却至环境温度,然后将其在有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和碱水溶液(例如$NaHCO_3$,Na_2CO_3或NaOH,优选$NaHCO_3$)之间分配,且将水层任选地用另外的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)萃取。有机层用无水$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0523] 一般程序BB的说明

制备#BB.1*:(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺



向N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酰胺(6.0g,12.86mmol,实施例#8,步骤L)的1,4-二噁烷(78mL)溶液中加入HCl水溶液(6N,75mL,450mmol)。将该反应混合物在约95℃加热约16h。将该反应冷却至环境温度且将溶剂在减压下除去。将该残余物用DCM(50mL)稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)洗涤。将水性部分用另外的DCM(3x 50mL)萃取且将该合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-100%DCM/MeOH/NH_4OH(950:45:5)/DCM的梯度洗脱,得到为黄褐色固体的(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(3.05g,56%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.85min;MS m/z:425$(M+H)^+$。

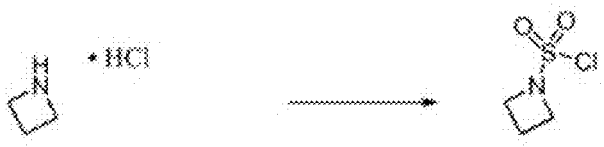
[0524] 一般程序CC:氨磺酰氯的形成

在圆底烧瓶中装入胺或胺盐(优选1当量)/有机溶剂(例如,DCM或甲苯或甲苯/DCM)。如果使用胺盐,则添加碱,例如TEA或DIEA,优选DIEA(1-10当量,优选2.5当量),并将反应搅拌

约1-20min，(优选约5min)。然后将该反应混合物冷却至约-50-20℃，(优选约-30℃)并保持约1-10min(优选约5min)。向该反应混合物中滴加硫酰氯或硫酰氯的溶液(例如在DCM中为1M)，优选滴加硫酰氯(1-10当量，优选3.5当量)。将该反应混合物在约-50-0℃(优选约-30℃)搅拌约0.5-4h(优选约1h)，然后使其加热至环境温度并搅拌约1-24h(优选约5h)。然后将该反应用有机溶剂(例如DCM，EtOAc或甲苯)稀释，并用HCl水溶液(例如0.1-6M，优选1M)洗涤。任选地，将该反应倾倒在碎冰上并将层分离。将有机萃取物任选地用水和/或盐水洗涤，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，过滤或倾析，并在减压下浓缩。

[0525] 一般程序CC的说明

制备#CC.1:氮杂环丁烷-1-磺酰氯



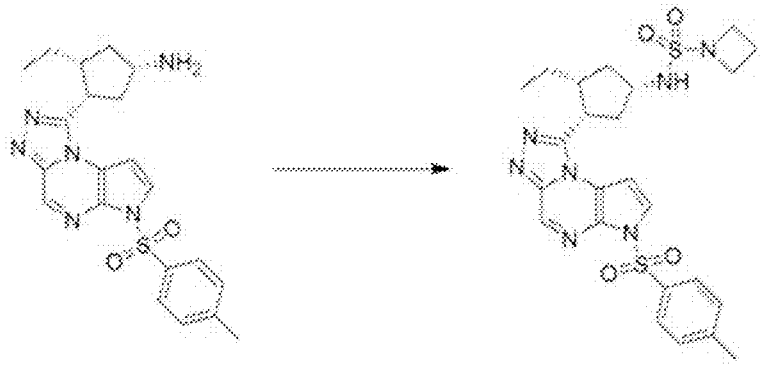
在烘箱干燥了的烧瓶中装入氮杂环丁烷盐酸盐(2.00g，21.38mmol)，DIEA(5.60mL，32.10mmol)和DCM(50mL)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约5min，然后在干冰/MeCN浴中冷却至约-30℃并保持约5min。用约5min滴加硫酰氯(4.30mL，53.60mmol，Acros)。将该反应混合物在约-30℃搅拌约1h，然后在环境温度搅拌约5h。将该反应混合物用HCl水溶液(1N，15mL)稀释。将层分离且将水层用DCM(10mL)萃取。将合并的有机层用HCl水溶液(1N，10mL)和盐水(20mL)洗涤。有机层用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且将溶剂在减压下除去，得到氮杂环丁烷-1-磺酰氯(1.86g，56％)：^{1}H NMR($CDCl_3$)δ4.25-4.01(m，4H)，2.51-2.29(m，2H)。

[0526] 一般程序DD:磺酰基脲的形成

在约-10℃～环境温度(优选约0℃)向胺(优选1当量)和碱例如TEA，DIEA，Na_2CO_3，或K_2CO_3(1-20当量，优选2.5当量的TEA)的有机溶剂(例如DMF，DMA，DCM，THF，或1，4-二噁烷，优选DMF)溶液中加入氨磺酰氯(1-5当量，优选2.2当量)。将该反应混合物在环境温度搅拌约1-48h(优选约2-4h)。当如TLC，LC/MS，或HPLC监测的那样，该反应未进行至完成时，每约12-72h(优选每约24h)向该反应混合物中分批加入另外的氨磺酰氯(总计1-20当量，优选每次添加3当量)，并将该反应混合物在环境温度下搅拌，直至如TLC，LC/MS，或HPLC所监测的那样，反应的进程停止。将该反应混合物在减压下浓缩至干燥和/或用有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水稀释。将合并的有机萃取物任选地用水和/或盐水洗涤，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，过滤，或倾析，并在减压下浓缩。任选地，将该反应用水稀释，并通过真空过滤收集固体，用另外的水洗涤，并在真空下干燥。

[0527] 一般程序DD的说明

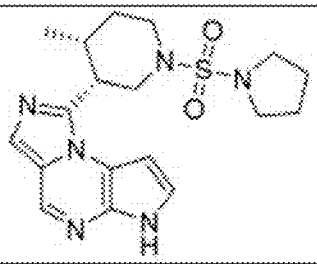
制备#DD.1*:N-((1S，3R，4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2，3-e][1，2，4]三唑并[4，3-a]吡嗪-1-基)环戊基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺



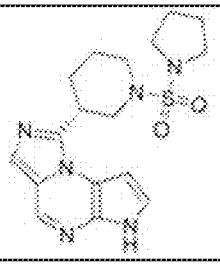
在烧瓶中装入(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(0.200g,0.471mmol,实施例#8,步骤M)和DMF(4mL)。将该溶液冷却至约0℃,然后添加TEA(0.16mL,1.2mmol)和氮杂环丁烷-1-磺酰氯(0.165g,1.06mmol,制备#CC.1)。将该反应混合物加热至环境温度并搅拌约2h。将溶剂在减压下除去,将DCM(10mL)添加到得到的残余物中。将有机溶液用水和盐水(各5mL)洗涤。将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到褐色油。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-70%EtOAc/DCM的梯度洗脱,得到为白色固体的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-环戊基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.20g,77%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.39min;MS m/z:544$(M+H)^+$。

[0528] 表DD.1由1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(实施例#5,步骤J)使用一般程序DD制备的例子

磺酰氯	产物	实施例#	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+(M+H)+

磺酰氯	产物	实施例#	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+(M+H)+
吡咯烷-1-磺酰氯[ChemBridge-BB]		DD.1.1*	1.79(b)	389

[0529] 表DD.2由(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(实施例#6,步骤H)使用一般程序DD制备的例子

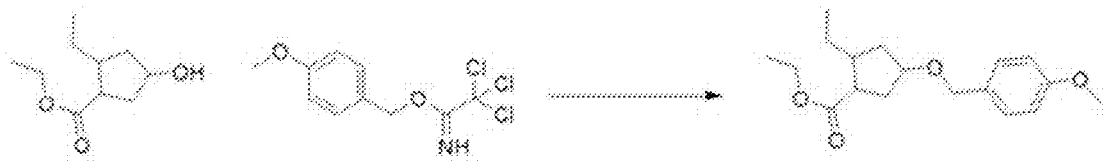
磺酰氯	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+(M+H)+
吡咯烷-1-磺酰氯 [ChemBridge-BB]		DD.2.1*	1.67(b)	375

[0530] 一般程序EE:由三氯亚氨逐乙酸酯衍生物形成醚

在约-10-5℃(优选约0℃)向醇(优选1当量)/有机溶剂的混合物、例如DCM和环己烷(1:1～1:5,优选1:2)中添加2,2,2-三氯亚氨逐乙酸酯衍生物(1-3当量,优选1.6当量),然后缓慢加入酸,如对甲苯磺酸或三氟甲磺酸(0.05-1当量,优选0.08-0.1当量)。将该反应混合物在约-10-5℃(优选约0℃)搅拌约5-60min(优选约30min)。除去冰浴并将该反应混合物在环境温度下搅拌约2-24h(优选约16h)。将该悬浮液倒入冰水中,并搅拌约5-60min(优选约30min)。将该悬浮液过滤,同时用有机溶剂例如DCM洗涤或用有机溶剂例如DCM稀释。将层分离且将水层用有机溶剂如DCM萃取。将合并的有机层用水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。

[0531] 一般程序EE的说明

制备#EE.1:2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊烷甲酸乙酯



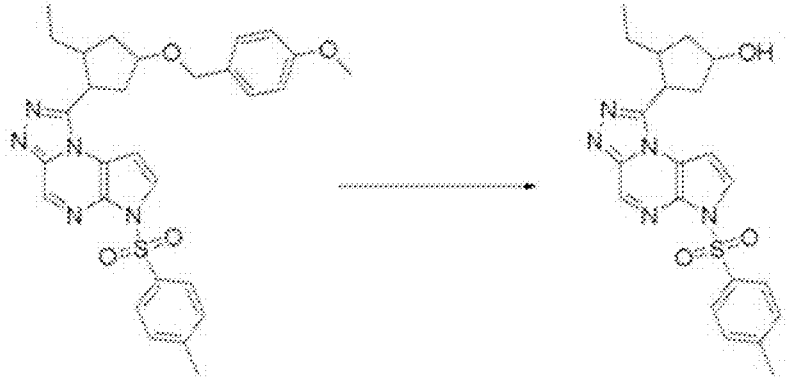
在约0℃向2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸乙酯(37.78g,203mmol,制备#P.1)在DCM(100mL)和环己烷(200mL)中的混合物中加入4-甲氧基苄基2,2,2-三氯亚氨逐乙酸酯(93.58g,331mmol),然后用约35min滴加三氟甲磺酸(1.6mL,18.0mmol)。将该反应混合物在约0℃搅拌约30min。除去冰浴并将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。将该悬浮液倒入冰水(500mL)中,并搅拌约30min。将固体通过过滤除去,同时用DCM(100mL)洗涤。将滤液中的层分离,并将水层用DCM(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用水(200mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质使用硅胶层析提纯,用0-100%DCM:EtOAc(95:5)/DCM的梯度洗脱,得到2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊烷甲酸乙酯(39.80g,64%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.90min;MS m/z:307$(M+H)^+$。

[0532] 一般程序FF:PMB保护的醇的去保护

向PMB保护的醇(优选1当量)/溶剂的混合物如DCM和水(1:1～7:1,优选5:1)中加入2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌(1-2当量,优选1.2当量)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约8-24h(优选约16h)。通过过滤除去固体,同时用有机溶剂如DCM洗涤。将滤液中的层分离并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0533] 一般程序FF的说明

制备#FF.1:3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇



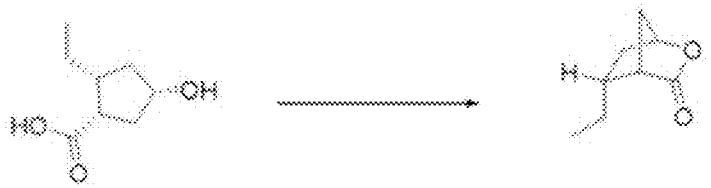
向2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(1.153g,2.11mmol,使用Z(由制备#EE.1),A(由实施例#1,步骤D,HATU,和TEA),B(用DIEA)制备)/DCM(18mL)和水(3.5mL)中加入2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌(0.576g,2.54mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。将固体通过过滤除去,同时用DCM(150mL)洗涤。将有机层分离并用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 40mL)和盐水(40mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物用硅胶层析(40g)提纯,用30-100%EtOAc/DCM的梯度洗脱,得到3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇(0.672g,75%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.09min;MS m/z:426$(M+H)^+$。

[0534] 一般程序GG:内酯的形成

向γ-醇羧酸(优选1当量)/有机溶剂如DCM中加入碱(例如TEA,3-5当量,优选3当量)和BOP-Cl(1-2当量,优选1.2当量)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1-5h(优选约2h)。将该反应混合物倒入有机溶剂(优选Et_2O)中。通过过滤除去该固体,同时用有机溶剂如Et_2O洗涤。将滤液在减压下浓缩。备选地,将该滤液用饱和碳酸氢钠水溶液,1N柠檬酸水溶液,和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0535] 一般程序GG的说明

制备#GG.1*:(1S,4S,5R)-5-乙基-2-氧杂双环[2.2.1]庚-3-酮



向(1S,2R,4S)-2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸(0.943g,5.96mmol,实施例#4,步骤H)/DCM(60mL)中加入TEA(2.5mL,18mmol)和BOP-Cl(1.82g,7.15mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约2h,然后倒入Et_2O(350mL)中。通过过滤除去固体,同时用Et_2O(50mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,生成溶于DCM(5mL)中的黄色油,并加入Et_2O,生成固体。将该上清液倾析并用另外的Et_2O洗涤固体。将合并的有机萃取物在减压下浓缩,得到含有约15mol%TEA的(1S,4S,5R)-5-乙基-2-氧杂双环[2.2.1]庚-3-酮(0.912g,99%粗品):^1H NMR($CDCl_3$)δ4.85

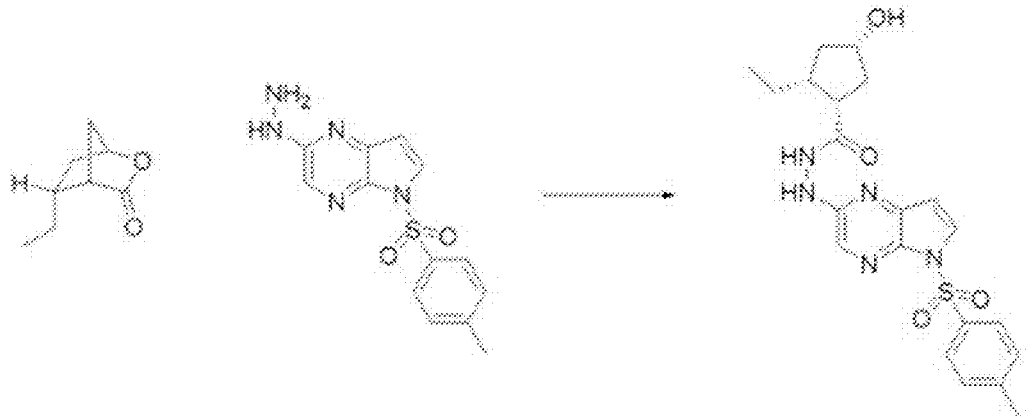
(s,1H),2.88(s,1H),2.19(m,2H),2.08(m,1H),1.69(m,1H),1.41(m,3H),0.97(t,J=5.4,3H)。

[0536] 一般程序HH:内酯的开环(用胺或肼)

向内酯(优选1当量)/有机溶剂如1,4-二噁烷或DCM(优选1,4-二噁烷)中加入肼(1-1.5当量,优选1当量)。备选地,将内酯(优选1当量)添加到胺的HCl盐和DIEA(1-1.5当量,优选1当量)在有机溶剂或溶剂的混合物(例如1,4-二噁烷,DCM,或DCM/DMF,优选DCM)中的溶液中。将该反应混合物在环境温度下搅拌或在约40-100℃(当使用1,4-二噁烷时,优选约80℃,当使用DCM时回流)加热约1-24h(优选约16h)。如果加热,则将反应混合物冷却至环境温度。当如TLC,LC/MS,或HPLC监测的那样,该反应未进行至完成时,在另外加入有机溶剂(例如1,4-二噁烷,DCM,或DMF,优选1,4-二噁烷)后,滴加三甲基铝(1-8当量,优选3当量)或其溶液(例如在氯苯中为2M,在庚烷中为2M,或在甲苯中为2M,优选在甲苯中为2M),并将该反应混合物在环境温度下搅拌约0.25-16h(优选约0.5h)。任选地,上述三甲基铝或其溶液可以从反应开始起添加。滴加HCl水溶液(1N,3-10当量,优选8当量)并将反应混合物搅拌约10-60min(优选约30min)。将层分离并用有机溶剂如EtOAc或DCM(优选EtOAc)萃取水层。将合并的有机部分用水、饱和$NaHCO_3$水溶液、盐水洗涤,并用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0537] 一般程序HH的说明

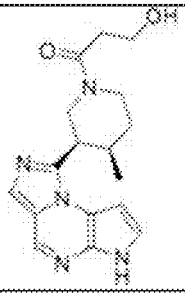
制备#HH.1*:(1S,2R,4S)-2-乙基-4-羟基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼



向(1S,4S,5R)-5-乙基-2-氧杂双环[2.2.1]庚-3-酮(0.835g,5.96mmol,制备#GG.1)/1,4-二噁烷(12mL)中加入2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(实施例#1,步骤D,1.81g,5.96mmol)。将该反应混合物在约80℃加热约16h,然后冷却至环境温度。依次加入1,4-二噁烷(25mL)和三甲基铝(在甲苯中2N,9mL,18mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约30min。滴加HCl水溶液(1N,50mL)并将该反应混合物搅拌约30min。将层分离。将水性部分用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(10mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)、盐水(15mL)洗涤,并用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物用硅胶层析(40g)提纯,用100%EtOAc洗脱,得到(1S,2R,4S)-2-乙基-4-羟基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷-碳酰肼(1.887g,53%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.05min;MS m/z:444$(M+H)^+$。

[0538] 表HH.1由1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪

盐酸盐(实施例#5,步骤J)使用一般程序HH(用DIEA)制备的例子

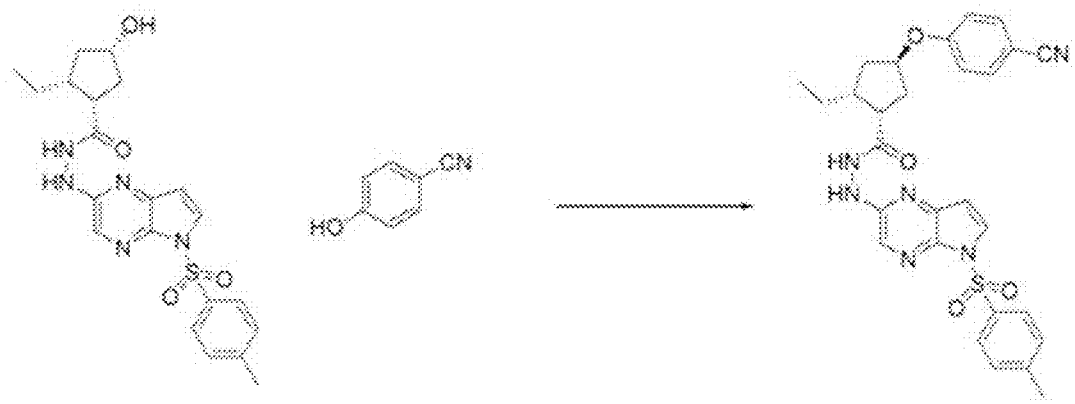
内酯	产物	实施例#	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+(M+H)+
内酯	产物	实施例#	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+(M+H)+
β-丙内酯		HH.1.1*	1.02(b)	328

[0539] 一般程序II:醇的Mitsunobu反应

向醇(优选1当量)/有机溶剂如THF,苯,甲苯或1,4-二噁烷(优选THF)中加入合适的酸性反应物(例如羧酸,苯酚或杂芳基醇,1-3当量,优选1.5当量),然后加入三正丁基膦,三苯基膦或结合了聚合物的三苯基膦(优选结合了聚合物的三苯基膦,1-3当量,优选1.5当量),并滴加TEA(1-6当量,优选4.5当量)。TMAD,1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶,DIAD或DEAD(优选DEAD,1-3当量,优选1.5当量)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约5-48h(优选约16h)。备选地,在约0.1-24h(优选约1h)后,添加另外的膦试剂(0.2-2当量,优选0.75当量)和TMAD,1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶,DIAD或DEAD(0.2-1当量,优选0.75当量),以使反应完成。当使用结合了聚合物的试剂时,将该反应混合物过滤并用溶剂,例如DCM,EtOAc和MeOH(优选DCM,然后MeOH)的混合物洗涤。将滤液在减压下浓缩。当没有使用结合了聚合物的试剂时,将该反应混合物用例如DCM或EtOAc的有机溶剂稀释,然后用水、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,并用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0540] 一般程序II的说明

制备#II.1*:(1S,2R,4R)-4-(4-氰基苯氧基)-2-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼



向(1S,2R,4S)-2-乙基-4-羟基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环

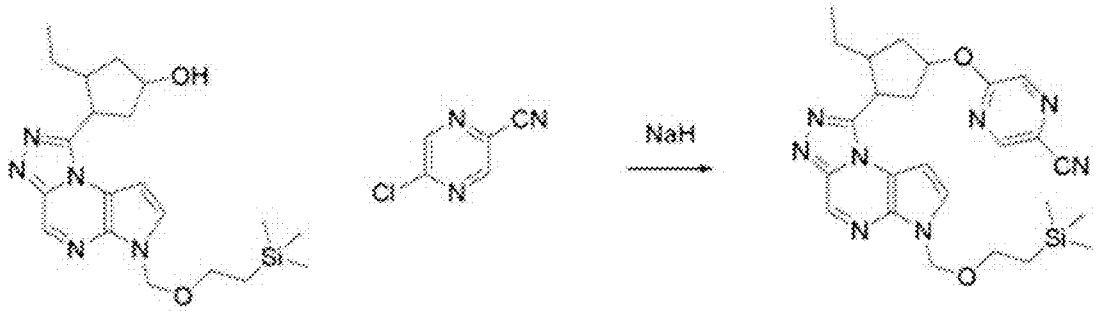
戊烷-碳酰肼(0.885g,1.99mmol,实施例#4,步骤J)/THF(15mL)中加入4-羟基苄腈(0.357g,2.99mmol),三苯基膦(0.998g,2.99mmol,结合聚合物,3mmol/g),并滴加TEA(1.3mL,9mmol)。DEAD(0.47mL,2.99mmol)。将该反应混合物搅拌约1h,然后加入另外的三苯基膦(0.50g,1.50mmol,结合聚合物,3mmol/g)和DEAD(0.2mL,1.3mmol),并将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。将固体通过过滤除去,同时用DCM(5x 5mL)洗涤,然后用MeOH(4x 5mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,并将残余物用硅胶层析(40g)提纯,用0-40%EtOAc/DCM的梯度洗脱,得到为黄色泡沫的(1S,2R,4R)-4-(4-氰基苯氧基)-2-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼(0.958g,88%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.56min;MS m/z:545$(M+H)^+$。

[0541] 一般程序JJ:卤化物与醇的置换

在约0-25℃(优选环境温度)向醇(优选1当量)/有机溶剂如DMF,THF或1,4-二噁烷(优选DMF)中分批加入NaH(60%在矿物油中的分散体,1-4当量,优选1.2当量)。在约2-60min(优选约5min)后,加入卤化物(1-30当量,优选1.1当量)。将该反应混合物在约60-80℃(优选约70℃)加热约1-16h(优选约2h)。在冷却至环境温度后,将冰水加入到反应混合物中,或将反应混合物倒入冰水中,然后用有机溶剂,如DCM或EtOAc(优选DCM)萃取。将合并的有机部分在减压下浓缩。备选地,将合并的有机部分用水、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,并用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0542] 一般程序JJ的说明

制备#JJ.1:5-(3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)吡嗪-2-甲腈



向3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇(0.098g,0.24mmol,使用FF(由制备#KK.1)制备)/DMF(1mL)中分批加入NaH(0.012g,0.29mmol,60%在矿物油中的分散体)。在约5min后,加入2-氯-5-氰基吡嗪(0.039g,0.28mmol,ArkPharm)。将该反应混合物在约70℃加热约2h。在冷却至环境温度后,加入冰水(2mL),并用DCM(3x 5mL)萃取该混合物。将有机层合并,并将溶剂在减压下除去。将残余物用硅胶层析(12g)提纯,并用20-80%EtOAc/DCM的梯度洗脱,得到5-(3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)吡嗪-2-甲腈(0.085g,69%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.84min;MS m/z:505$(M+H)^+$。

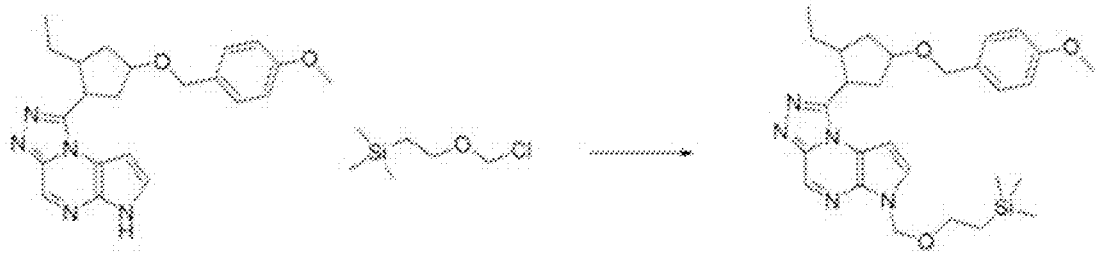
[0543] 一般程序KK:SEM-保护

在约0-40℃(优选环境温度)向吡咯衍生物(优选1当量)/有机溶剂(例如THF,1,4-二噁烷,或DMF,优选1,4-二噁烷)中分批加入NaH(60%在矿物油中的分散体)(1-3当量,优选

1.05当量)。将该反应混合物搅拌约1-60min(优选约30min)。然后加入SEM-Cl(1-3当量,优选1.5当量)。在约15min-24h(优选约30min)后,除去溶剂,并将残余物在有机溶剂如EtOAc和水之间分配。将层分离且在减压下除去有机溶剂,得到目的化合物。备选地,将该反应混合物在搅拌下缓慢倒入冰水中,得到悬浮液。可以通过过滤和干燥收集固体,得到目的化合物。同样,滤液可以在有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液或饱和硫酸钠水溶液,优选饱和碳酸氢钠水溶液)中分配。将该有机部分分离且在减压下浓缩,得到目的化合物。

[0544] 一般程序KK的说明

制备#KK.1:1-(2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



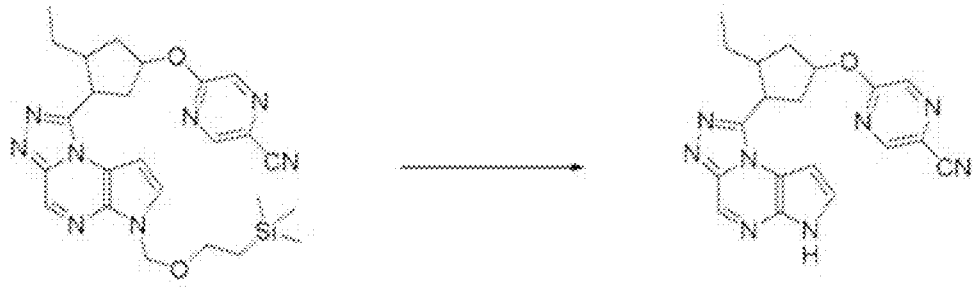
向1-(2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]-三唑并[4,3-a]吡嗪(0.323g,0.825mmol,使用Z(由制备#EE.1),A(由实施例#1,步骤D,HATU,和TEA),B(用DIEA),D(用NaOH)制备)在1,4-二噁烷(2.5mL)中的悬浮液中分批加入NaH(0.035g,0.866mmol,60%在矿物油中的分散体)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约30min。加入SEM-Cl(0.15mL,0.83mmol)。在约30min后,将溶剂除去并使残余物在EtOAc(12mL)和水(2mL)之间分配。将有机层分离并在减压下浓缩。将残余物用硅胶层析(40g)提纯,用0-60%EtOAc/DCM的梯度洗脱,得到1-(2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.372g,86%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.96min;MS m/z:522$(M+H)^+$。

[0545] 一般程序LL:SEM-去保护

向N-SEM-保护的化合物(优选1当量)在有机溶剂(例如DMF,1,4-二噁烷,或DCM,优选DCM)中的溶液中加入TFA(5-70当量,优选50当量),并将该反应混合物在约0-40℃(优选环境温度)搅拌约1-20h(优选约1-4h)。可以加入额外的TFA(5-20当量,优选10当量)。将得到的混合物在减压下浓缩,并将残余物溶解在有机溶剂,例如1,4-二噁烷,MeOH或乙醇(优选1,4-二噁烷)中。加入碱水溶液(例如NaOH或NH_4OH,优选NH_4OH,30-200当量,优选120当量),并将该反应混合物在约30-100℃(优选约60℃)加热约30min-10h(优选约30min)。将该反应混合物冷却至环境温度,加入水,并通过过滤分离产物。备选地,将混合物在有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液或饱和硫酸钠水溶液,优选饱和碳酸氢钠水溶液)之间分配。将该有机部分分离且在减压下浓缩,得到目的化合物。有些情况下,中间体羟基甲基磺酰胺可以被分离。

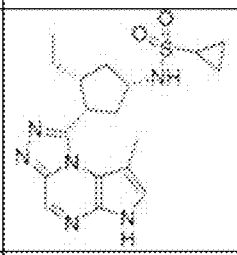
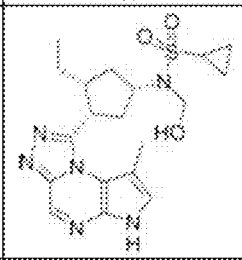
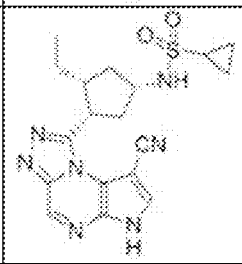
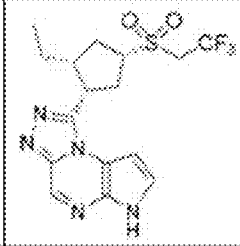
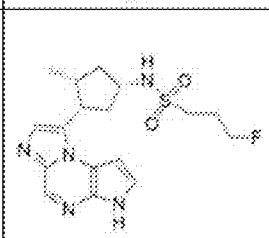
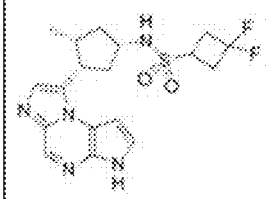
[0546] 一般程序LL的说明

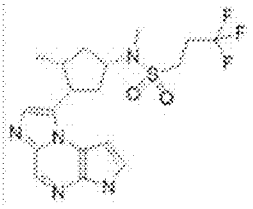
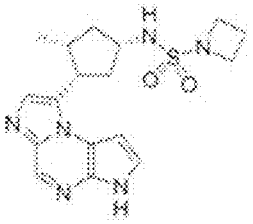
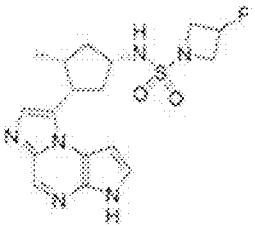
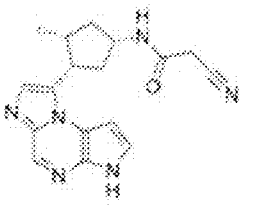
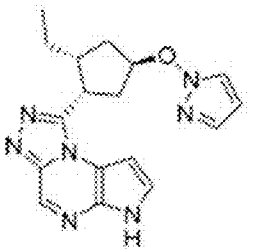
制备#LL.1:5-(-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)吡嗪-2-甲腈

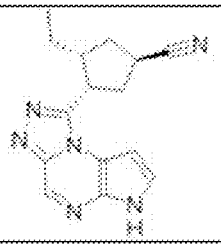
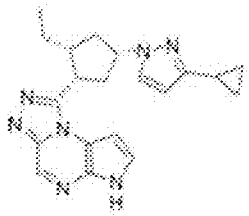
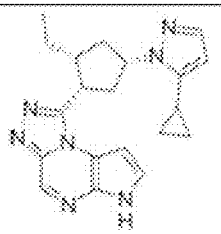
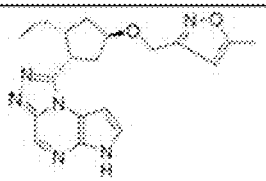
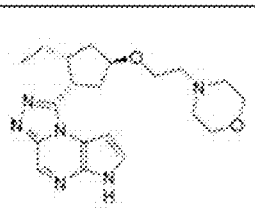
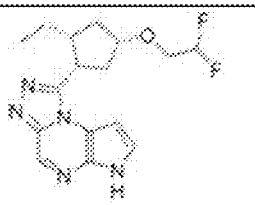
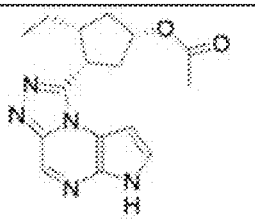


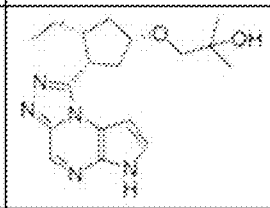
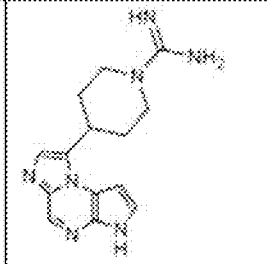
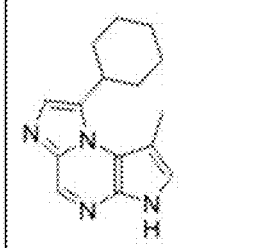
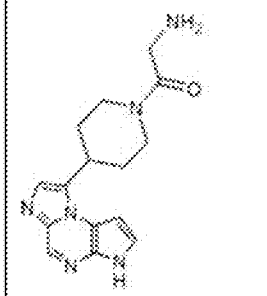
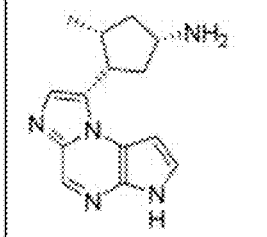
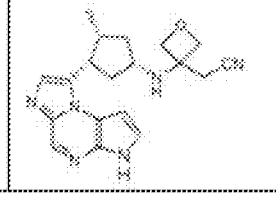
向5-(3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)吡嗪-2-甲腈(0.097g,0.19mmol,制备#JJ.1)/DCM(2.5mL)中加入TFA(0.7mL,10mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1.5h。将溶剂在减压下除去,并将残余物溶解在1,4-二噁烷(1.3mL)中。加入氢氧化铵(28-30%氨水,2.5mL,24mmol),将该反应混合物在约60℃加热约30min,然后冷却至环境温度。加入水(4mL),通过过滤收集沉淀,得到5-(-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)吡嗪-2-甲腈(0.0628g,87%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.99min;MS m/z:375$(M+H)^+$。

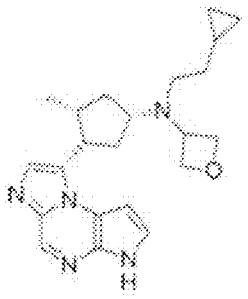
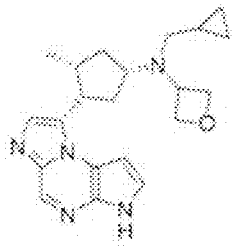
[0547] 表LL.1使用一般程序LL制备的例子

甲硅烷基保护的吡咯	产物	Ex #	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+(M+H)+
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(8-甲基-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)环丙磺酰胺(制备#23)		LL.1.1*	1.71(a)	389
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(8-甲基-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)环丙磺酰胺(制备#23)		LL.1.2*	1.96(a)	419
N-((1S,3S,4R)-3-(8-氯基-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(制备#HHH.1)		LL.1.3*	1.64(b)	400
1-((1S,2R,4R)-2-乙基-4-(2,2,2-三氟乙基磺酰基)环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(制备#LLL.1)		LL.1.4	1.81(a)	402
3-氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)丙烷-1-磺酰胺(使用FFFFF(由制备#33，GGGGG用制备#E.1.1)，KKKK(用PFPAA)，D(用NaOH)，KK，Y，K(用3-氟丙烷-1-磺酰氯[Hande])制备)		LL.1.5*	1.53(b)	380
3,3-二氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)环丁烷-1-磺酰胺(使用FFFFF(用制备#33)，GGGGG(用制备#E.1.1)，KKKK(用PFPAA)，D(用NaOH)，KK，Y，K(用制备#34和DIEA)制备)		LL.1.6*	1.84(a)	410

甲硅烷基保护的吡咯	产物	Ex #	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+(M+H)+
3,3,3-三氟-N-甲基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)丙烷-1-磺酰胺(使用 FFFFF (用制备#33)，GGGGG (用制备#E.1.1)，KKKK (用 PFPAA)，D (用 NaOH)，KK，Y，K (用 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯(Matrix))，S (用碘代甲烷)制备)		LL.1.7*	2.04	429
N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺(使用 FFFFF (用制备#33)，GGGGG (用制备 #E.1.1)，KKKK (用 PFPAA)，D (用 NaOH)，KK，Y，ZZ，AAA (用氮杂环丁烷)制备)		LL.1.8*	1.53	375
3-氟-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺(使用 FFFFF (用制备#33)，GGGGG (用制备#E.1.1)，KKKK (用 PFPAA)，D (用 NaOH)，KK，Y，ZZ，AAA (用 3-氟氮杂环丁烷盐酸盐 [Parkway])制备)		LL.1.9*	1.73	393
2-氰基-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)乙酰胺(使用 FFFFF (用制备#33)，GGGGG (用制备#E.1.1)，KKKK (用 PFPAA)，D (用 NaOH)，KK，Y，H (用氰基乙酸)制备)		LL.1.10*	1.61	323
1-((1S,2R,4R)-4-(1H-吡唑-1-基氧基)-2-乙基环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(由实施例# 35，步骤 H，使用 IIII 和 JJJ (用 N-羟基吡唑(根据 Journal of the Chemical Society，Perkin Transactions 1: Organic 和 Bio-Organic Chemistry (1995)，(3)，243-7 制备)制备)。		LL.1.11	1.87	338

甲硅烷基保护的吡咯	产物	Ex #	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+(M+H)+
(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊烷甲腈(由实施例# 35，步骤H，使用IIII和JJJJ（用氰化钠）制备）		LL.1.12	1.75	281
1-((1S,2R,4S)-4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-2-乙基环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用JJJJ（由实施例#35 步骤I，用氢化钠和5-环丙基-1H-吡唑(ChemBridge))制备）		LL.1.13	1.98	362
1-((1S,2R,4S)-4-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-2-乙基环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(由实施例#35 步骤I，使用JJJJ用氢化钠和5-环丙基-1H-吡唑(ChemBridge))制备）		LL.1.14	2.02	362
3-(-3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)甲基)-5-甲基异噁唑(制备#HHHH.1)		LL.1.15	1.71(b)	367
4-(2-(3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)乙基)吗啉(使用HHHH（由实施例#35，步骤H和4-(2-氯乙基)吗啉[Beta Pharma]用KOH)制备）		LL.1.16	1.16(b)	385
1-(4-(2,2-二氟乙氧基)-2-乙基环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用HHHH（由实施例#35 步骤H和2-溴-1,1-二氟乙烷[Lancaster]用KOH)制备）		LL.1.17	1.78(b)	336
1-(4-(2,2-二氟乙氧基)-2-乙基环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(使用HHHH（由实施例#35，步骤H和2-溴-1,1-二氟乙烷[Lancaster]用KOH)制备）		LL.1.18	1.62(b)	314

甲硅烷基保护的吡咯	产物	Ex #	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+(M+H)+
1-(3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)-2-甲基丙-2-醇(使用 HHHH （由实施例#35，步骤 H 和 1-氯-2-甲基-2-丙醇 用 KOH)制备）		LL.1.19	1.61(b)	344
4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲脒(使用 R（由 1-(苄基氧基羰基)哌啶-4-甲酸(Matrix)），S （用实施例#3 步骤 E），E （用 TFA），KKKK （用 PFPAA），D（用 NaOH），KK，DDDDD，EEEEE)制备）		LL.1.20	2.04(r)	284
8-环己基-1-甲基-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(使用 GGG（用 8-环己基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(WO2009152133A1)），KK，VVV （用 2,4,6-三甲基-1,3,5，2,4,6-三氧杂硼环己烷（trioxatriborinane）)制备）		LL.1.21	2.21(a)	255
2-氧代-2-(4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)乙基氨基甲酸叔丁酯(使用 R（由 1-(苄基氧基羰基)哌啶-4-甲酸(Matrix)），S （由实施例#3 步骤 E），E （用 TFA），KKKK （用 PFPAA），D（用 NaOH），KK，DDDDD，H （由 2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酸)制备）		LL.1.22	2.84(r)	299
(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(使用 X （由实施例#24 步骤 H 和二苄基胺），FFFFF，GGGGG （由制备#E.1.1），KKKK （用 PFPAA），D（用 NaOH），KK，Y)制备）		LL.1.23	1.39(a)	256
2-(3-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基氨基)氧杂环丁烷-3-基)乙腈(制备 YYY.1)		LL.1.24	1.49(a)	351

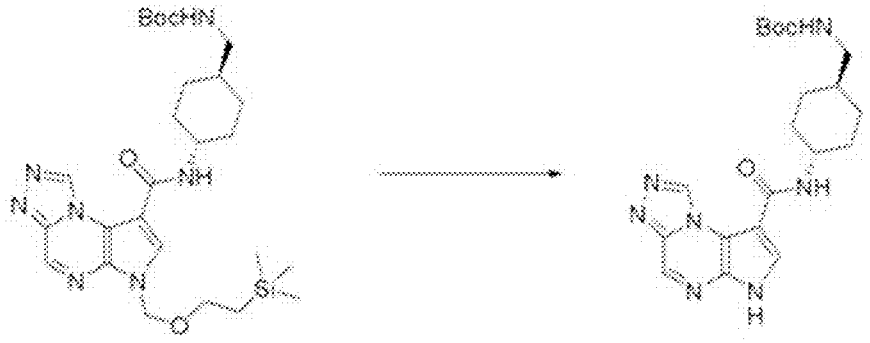
甲硅烷基保护的吡咯	产物	Ex #	R_t min(表 I，方法)	m/z ESI+(M+H)+
N-(2-环丙基乙基)-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)氧杂环丁烷-3-胺(使用 X（由实施例#24 步骤 H 和二苄基胺），FFFFF，GGGGG（由制备#E.1.1），KKKK（用 PFPAA），D（用 NaOH），KK，Y，X（用氧杂环丁烷-3-酮[PharmaBlock]），X（用 2-环丙基乙醛 [Anichem])制备）		LL.1.25	1.55(a)	380
N-(环丙基甲基)-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)氧杂环丁烷-3-胺(使用 X（由实施例#24 步骤 H 和二苄基胺），FFFFF，GGGGG（由制备#E.1.1），KKKK（用 PFPAA），D（用 NaOH），KK，Y，X（用氧杂环丁烷-3-酮[PharmaBlock]），X（环丙烷甲醛）制备）		LL.1.26	1.40(a)	366

[0548] 一般程序LL.1:SEM-去保护

将N-SEM-保护的化合物溶解或悬浮在有机溶剂(例如DMF,1,4-二噁烷,THF,MeOH,或DCM,优选DCM)中。可以加入TFA,樟脑磺酸,或HCl,优选加入TFA(5-70当量,优选50当量),并将该反应混合物在约0-40℃(优选环境温度)搅拌约1-20h(优选约1-4h)。任选地,可以加入额外的TFA(5-20当量,优选10当量)。将得到的混合物在减压下浓缩。备选地,SEM-保护的物质的溶液或悬浮液可以用氟化物源如TBAF或$LiBF_4$,优选TBAF(1-20当量,优选6当量)处理。任选地,可以加入碱例如NaOH水溶液,乙二胺,或NH_4OH水溶液(1-200当量,优选乙二胺,2当量)。将该反应混合物在约30-100℃(优选约60℃)加热约30min-72h(优选约24h)。将该反应混合物冷却至环境温度。任选地将该挥发成分在减压下除去。将反应混合物使用下述方法之一进行后处理。方法1:将残余物溶解在有机溶剂如1,4-二噁烷,MeOH或乙醇(优选1,4-二噁烷)中。加入碱,例如NaOH水溶液,乙二胺,或NH_4OH水溶液(优选NH_4OH水溶液,1-200当量,优选120当量),并将该反应混合物在约30-100℃(优选约60℃)加热约5min-10h(优选约30min)。将该反应混合物冷却至环境温度,加入水并通过过滤分离产物。方法2:将混合物在有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液或饱和硫酸钠水溶液,优选饱和碳酸氢钠水溶液)之间分配。将该有机部分分离并在减压下浓缩,得到目的化合物。方法3:任选地,加入水,$NaHCO_3$水溶液,或NH_4Cl水溶液(优选水)。可以通过过滤分离产物或用有机溶剂(例如EtOAc或DCM)萃取该混合物。将有机物用Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到目的化合物。在一些情况下,可以将中间体羟基甲基磺酰胺分离。

[0549] 一般程序LL.1的说明

制备#LL.1.1:(反式-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-甲酰氨基)环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯

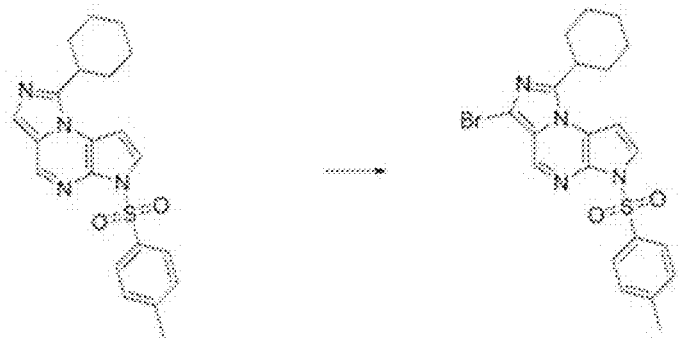


将乙二胺(0.011mL,0.16mmol)加入到(反式-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-甲酰氨基)环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯(0.043g,0.079mmol,使用Z(由制备#AAAAA.1和KOH),H(用反式-4-氨基环己基甲基氨基甲酸叔丁酯[AMRI],HATU,和TEA)制备)的THF(1mL)溶液中。一次性全部加入TBAF(在THF中的1.0M溶液,0.470mL,0.470mmol)。将该混合物在约60℃加热。在约24h后,使该溶液冷却至环境温度,并搅拌约40h。在减压下将该挥发成分除去。将残余物在水(10mL)中形成料浆,并用EtOAc(4x 20mL)萃取。将合并的有机部分用盐水(10mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用2-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到(反式-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-甲酰氨基)环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯(0.0094g,29%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.55min;MS m/z:414$(M+H)^+$。

[0550] 一般程序MM:咪唑的卤化

向咪唑(优选1当量)的有机溶剂(例如DCM,MeOH或THF,优选THF)溶液中加入卤代试剂(例如溴,吡啶氢溴酸盐高溴化物,NCS,NBS,或NIS)(0.9-1.1当量,优选1当量)。将该反应在约-20-150℃(优选约0-60℃)搅拌约10min-48h(优选约30min)。然后该反应混合物在有机溶剂(例如EtOAc,DCM或1,4-二噁烷,优选EtOAc)和碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液或饱和碳酸钠水溶液,优选饱和碳酸氢钠水溶液)之间分配。将水层任选地用另外的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)萃取。该合并的有机层可以任意地用盐水洗涤并在真空中浓缩或用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,然后在减压下浓缩之前倾析或过滤,得到目的物,并将乙酸汞(II))/THF(10mL)在约0℃添加到NBS(0.12g,0.672mmol)的THF(2mL)溶液中。在约30min后,将该反应混合物用EtOAc(20mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释。将有机层分离,在真空中浓缩,并利用硅胶(40g)层析提纯,用EtOAc:DCM:庚烷(1:1:2)洗脱,得到为黄褐色固体的3-溴-1-环己基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.27g83%):LC/MS(表1,方法a)R_t=3.12min;MS m/z 473,475(1:1)$(M+H)^+$。

[0551] 制备#MM.1:3-溴-1-环己基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪



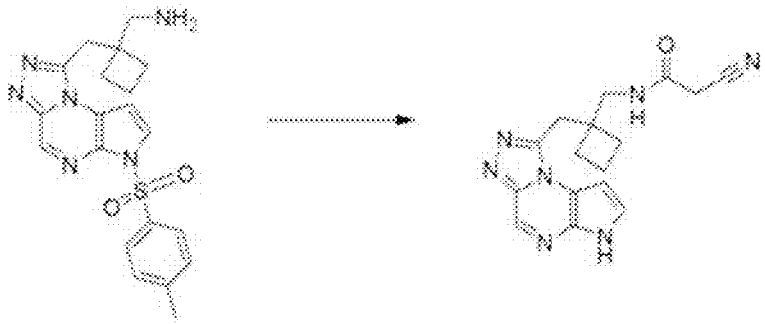
在约0℃向1-环己基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.27g,0.67mmol,使用Q(由制备#13,劳森试剂,和乙酸汞(II))制备)的THF(10mL)溶液中加入NBS(0.12g,0.672mmol)的THF(2mL)溶液。在约30min后,将该反应混合物用EtOAc(20mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释。将有机层分离,在真空中浓缩,并利用硅胶(40g)层析提纯,用EtOAc:DCM:庚烷(1:1:2)洗脱,得到为黄褐色固体的3-溴-1-环己基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.27g 83%):LC/MS(表1,方法a)R_t=3.12min;MS m/z473,475(1:1)$(M+H)^+$。

[0552] 一般程序NN:由羧酸和胺形成酰胺,伴随磺酰胺保护基的损失

向具有侧氨基的1-取代的6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(优选1当量)和羧酸(1-2当量,优选1.5当量)在溶剂(例如DMF或THF,优选DMF)中的混合物中加入偶联剂如EDC·HCl或HATU(1.0-2.0当量,优选1.2当量)和有机碱(例如TEA或DIEA,1-5当量,优选2当量)。如果使用EDC·HCl作为偶联剂,则加入HOBT(1-3当量,优选1.2当量)。在约1-72h(优选约18h)后,在约20-60℃(优选环境温度),加入水且将水层用有机溶剂如EtOAc或DCM萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤或倾析,并在减压下浓缩。通过该一般程序制备的中间体和最终化合物可以任选地使用一种或更多种上述提纯方法进行提纯。

[0553] 一般程序NN的说明

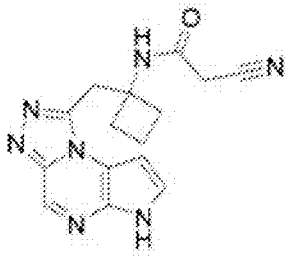
实施例#NN.1.1:N-((1-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)环丁基)甲基)-2-氰基乙酰胺



向(1-((6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)-环丁基)甲胺(0.225g,0.548mmol)(使用A(由实施例#1,步骤D,2-(1-(叔丁氧基羰基氨基)环丁基)乙酸[如WO9921824A1中记载的那样制备],EDC·HCl),B(用TEA),E(用4.0M HCl/1,4-二噁烷)制备)的DMF(10mL)溶液中加入氰基乙酸(0.070g,0.822mmol),HOBt(0.101g,0.658mmol),EDC·HCl(0.126g,0.658mmol)和DIEA(0.190mL,1.096mmol),得到褐色的溶

液。将该混合物在环境温度下搅拌约18h。加入水(20mL),并将该混合物用EtOAc(3x 25mL)萃取。将该合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在真空中浓缩。将粗制物质在硅胶上利用快速层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为灰白色固体的N-((1-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)环丁基)甲基)-2-氰基乙酰胺(0.030g,17%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.48min;MS m/z:324$(M+H)^+$。

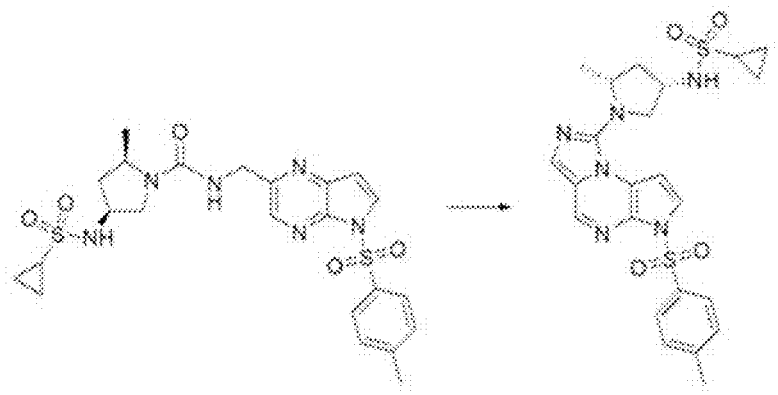
[0554] 表NN.1使用一般程序NN(用氰基乙酸)制备的例子

胺	产物	Ex.#	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+(M+H)+
1-((6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)环丁胺(使用A(由实施例#1,步骤D和2-(1-(叔丁氧基羰基氨基)环丁基)乙酸[如Eur.J.Med.Chem,1999,34,363中所述制备]EDC·HCl),B(用TEA),E(用HCl)制备)		NN.1.2	1.40(a)	310

[0555] 一般程序OO:用$POCl_3$环化

向脲,酰胺,或酰肼的溶液(1-3当量,优选2当量)或其在有机溶剂(例如,1,4-二噁烷)中的溶液中加入$POCl_3$(10-200当量,优选100当量)。将该混合物在约25-100℃(优选约60℃)加热约1-16h(优选约1-3h)。将该反应混合物冷却至环境温度并加入冰。溶解后,将混合物的pH用碱,例如NaOH水溶液调节至约7。如果产物从反应混合物中沉淀,则可以通过过滤收集。备选地,可以将产物萃取到有机溶剂(例如EtOAc或DCM)中,且可以将有机层任选地用碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)和/或盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,然后在减压下浓缩之前倾析或过滤。

[0556] 制备#OO.1:N-((3S,5R)-5-甲基-1-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺



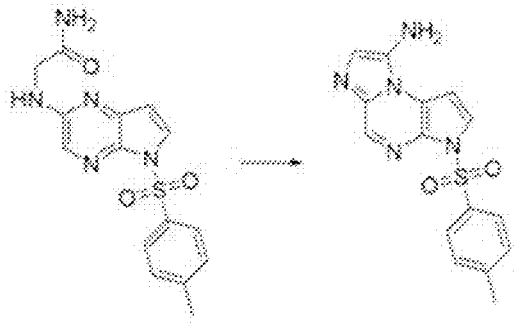
在烧瓶中装入(2R,4S)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-N-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基)吡咯烷-1-甲酰胺(0.11g,0.207mmol,使用E(由制备#14)和J(由实施例#5步骤c和CDI)制备)和$POCl_3$(1.9mL,21mmol)。将该反应混合物加热至约60℃,生成

同相混合物。在约2h后，将该反应混合物冷却至环境温度并加入碎冰。在冰融化后，加入2NNaOH水溶液，直至得到约为7的pH值。通过过滤收集所得的沉淀并在真空中干燥，得到为黄褐色固体的N-((3S,5R)-5-甲基-1-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙烷-磺酰胺(0.10g,94%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.14min;MS m/z:515$(M+H)^+$。

[0557] 一般程序OO.1:用$POCl_3$环化

向脲，酰胺或酰肼纯品或其在有机溶剂(例如1,4-二噁烷，DCE，或甲苯)中的溶液中添加$POCl_3$(3-200当量，优选100当量)。将该混合物在约25-110℃(优选约100℃)加热约1-16h(优选约1-3h)。使该反应混合物冷却至环境温度。该反应混合物可以添加到冰中，或可以在该反应混合物中添加冰。备选地，可以在减压下除去挥发成分。任选地，加入DCM，然后缓慢加入MeOH，然后将该混合物在减压下浓缩。加入水层例如水或HCl水溶液，且可以加入有机溶剂如1,4-二噁烷，将该溶液加热至约30-110℃(优选约100℃)并保持约0.5-6h(优选约3h)。接着在减压下浓缩，用碱如NaOH或$NaHCO_3$水溶液调节混合物的pH(优选调节至约pH 7)，并加入有机溶剂如EtOAc或DCM。该产物可以通过过滤收集或萃取到有机溶剂(例如EtOAc或DCM)中。有机层可以任选地用碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)和/或盐水洗涤，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，然后在减压下浓缩之前倾析或过滤。

[0558] 制备#OO.1.1:3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-胺



在氮下向2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[3,2-b]吡嗪-2-基氨基)乙酰胺(0.845g，2.45mmol，使用E(由制备#S.1.1和HCl)制备)中加入$POCl_3$(5.0mL,54mmol)。在约15min后，附上回流冷凝器且将该混合物加热至约100℃。在约2h后，使该溶液冷却至环境温度。将该混合物在减压下浓缩。将该残余物在DCM(10mL)中形成料浆，且缓慢地用MeOH(10mL)处理。将该反应混合物搅拌约5min，然后在减压下浓缩。将该残余物溶解在MeOH(20mL)中，然后在减压下浓缩。将该残余物溶解在1,4-二噁烷(5mL)和2N HCl水溶液(5mL)中。将该溶液加热至约100℃并保持约3h。使该溶液冷却至环境温度且在减压下将该挥发成分除去。将该混合物水溶液在饱和碳酸氢钠水溶液/水(1:1,100mL)和DCM(50mL)中形成料浆。通过过滤收集固体，用水和DCM冲洗，并干燥，得到3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-胺(0.343g,43%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.56min;MS m/z:328$(M+H)^+$。

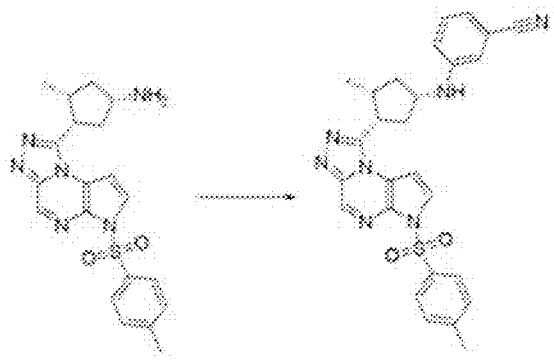
[0559] 一般程序PP:胺与芳基硼酸的反应

向硼酸(优选1-3当量)的有机溶剂(例如DCM或MeCN)溶液中加入有机碱、例如DIEA(1-5当量，优选1当量)，无机催化剂(例如乙酸铜(II)一水合物(0.1－0.5当量，优选0.25当量)，胺(优选1当量)和干燥剂(例如4 Å分子筛)。将该反应混合物用氧清洗(1-5次，优选3次)并在氧气氛下、在约20-60℃(优选约40-50℃)加热约1-24h(优选约18h)。如果反应没有完成，

可以加入额外的无机催化剂(例如乙酸铜(II)一水合物(0.1—0.5当量,优选0.25当量)。使该反应混合物在减压下浓缩之前冷却至环境温度。

[0560] 一般程序PP的说明

制备#PP.1*:3-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)苄腈



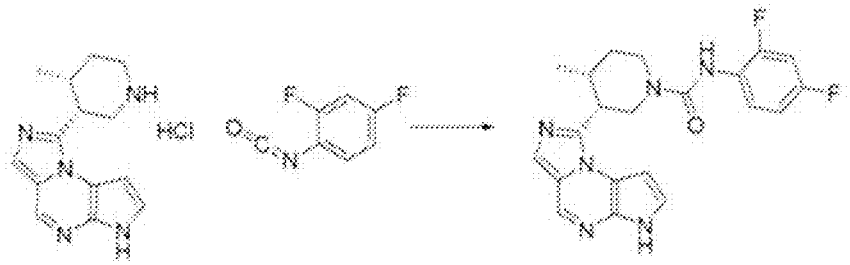
向3-氰基苯基硼酸(0.143g,0.974mmol)的DCM(4mL)溶液中加入乙酸铜(II)一水合物(0.013g,0.122mmol)和4 Å分子筛。将该反应混合物用氧清洗3次。加入(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]-三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(0.20g,0.48mmol,制备#19.2)和DIEA(0.085mL,0.487mmol)的MeCN(1mL)溶液,并将该反应混合物在约45℃加热约18h。加入额外的乙酸铜(II)一水合物(0.013g,0.122mmol),并将该反应混合物搅拌约4h。将该反应混合物通过Celite®的垫进行过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-60%EtOAc/DCM的梯度洗脱,得到为茶褐色固体的3-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)苄腈(0.16g,48%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.54min;MS m/z:512$(M+H)^+$。

[0561] 一般程序QQ:由胺和异氰酸酯形成脲

向含有胺或胺盐(1当量)/有机溶剂(例如THF,DCM,或MeCN,优选DCM)的烧瓶中任选地加入碱(例如DIEA或TEA,优选DIEA,1-3当量,优选1当量),并将反应混合物在环境温度下搅拌约0-30min(优选约5min)。加入异氰酸酯(1-5当量,优选1当量),并将该混合物在约10-60℃(优选环境温度)搅拌约1-24h(优选约18h)。将有机溶剂任选地在减压下除去,除非在优选将溶剂在减压下除去的情况下使用MeCN。该粗制物质可以在有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水,碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)或盐水之间分配。将层分离且将水层任选地用有机溶剂(例如EtOAc或DCM)洗涤。将合并的有机萃取物用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到目的化合物。

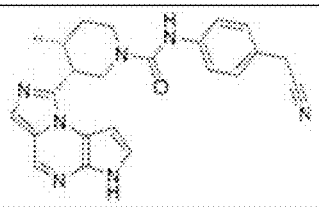
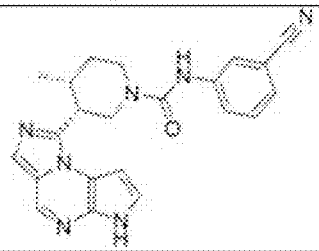
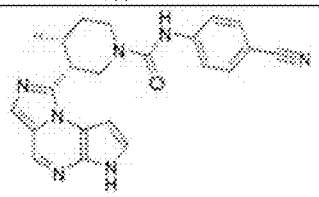
[0562] 一般程序QQ的说明

实施例#QQ.1.1*:(3R,4R)-N-(2,4-二氟苯基)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺



在圆底烧瓶中装入1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(0.05g,0.17mmol,实施例#5步骤J)和DIEA(0.03mL,0.17mmol)/DCM(1.6mL)。将该反应混合物在环境温度搅拌约5min,然后加入2,4-二氟-1-异氰酸酯基苯(0.02mL,0.17mmol),并将该反应混合物在环境温度下搅拌约18h。将该反应混合物用DCM(5mL)稀释并用水(2mL)洗涤。将水层用DCM(2mL)萃取。将该合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该物质通过RP-HPLC提纯(表1,方法e),得到(3R,4R)-N-(2,4-二氟苯基)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺(0.014g,20%):LC/MS(表1,方法j)R_t=1.77min;MS m/z 411$(M+H)^+$。

[0563] 表QQ.1由1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(实施例#5步骤J)使用一般程序QQ制备的例子

异氰酸酯	产物	实施例#	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+(M+H)+
2-(4-异氰酸苯酯基)乙腈		QQ.1.2*	1.69(b)	414
3-异氰酸酯基苄腈		QQ.1.3*	1.76(b)	400
4-异氰酸酯基苄腈		QQ.1.4*	1.74(b)	400

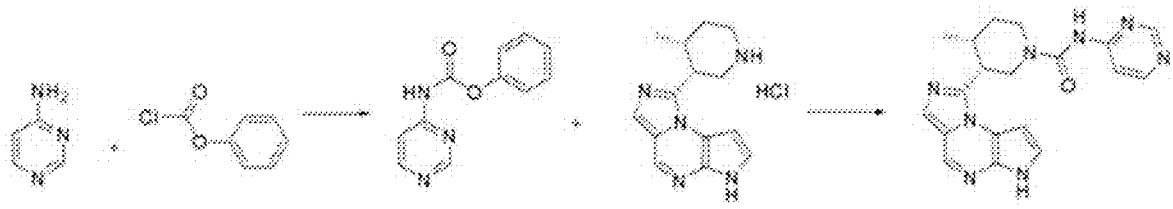
[0564] 一般程序RR:由胺,杂芳基胺和氯甲酸苯基酯形成脲

在约-5-25℃(优选约0℃),向含有杂芳基胺(1-6当量,优选2.1当量)/有机溶剂或溶剂的混合物(例如THF/MeCN,THF,DCM,或MeCN,优选MeCN),碱、如吡啶、DIEA或TEA,优选TEA(1-6当量,优选2当量)和DMAP(0.1-0.6当量,优选0.2当量)的烧瓶中加入氯甲酸苯基酯(1-6当量,优选2.0当量)。将该反应混合物加热至环境温度并搅拌约1-4h(优选约3h)。任选地在减压下除去有机溶剂。粗制物质可以在如EtOAc,DCM或Et_2O(优选Et_2O)的有机溶剂和水或盐水

之间分配。将层分离且将有机层任选地用水或盐水洗涤，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到氨基甲酸酯粗品。将该氨基甲酸酯粗品溶解在有机溶剂如MeCN，THF或DMF(优选MeCN)中，并加入到胺或胺盐(1-2当量，优选1当量)，和碱例如吡啶，TEA或DIEA(优选DIEA，1-2当量，优选1当量)的有机溶剂例如MeCN，THF或DMF(优选MeCN)溶液中，并在约25-80℃(优选约70℃)搅拌约0.5-48h(优选约2-18h)。将该溶剂任选地在减压下除去。该粗制物质可以在有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水，碱水溶液(例如$NaHCO_3$水溶液)或盐水之间分配。将层分离并将有机层任选地用水，碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)和/或盐水洗涤，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到目的化合物。

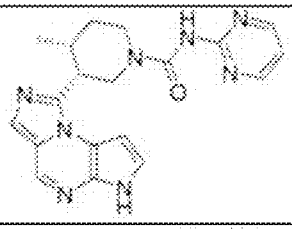
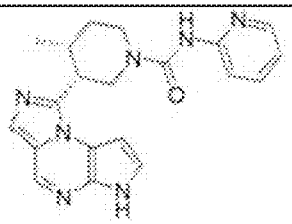
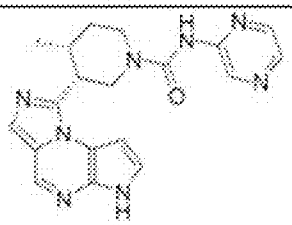
[0565] 一般程序RR的说明

实施例#RR.1.1*:(3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基-N-(嘧啶-4-基)哌啶-1-甲酰胺



在约0℃向4-氨基嘧啶(0.04g，0.43mmol)，TEA(0.07mL，0.47mmol)和DMAP(0.006g，0.05mmol)在MeCN(1mL)中的溶液中加入氯甲酸苯基酯(0.05mL，0.41mmol)。将该反应混合物加热至环境温度并搅拌约3h。向该反应混合物中加入水(2mL)和Et_2O(5mL)。将有机层分离，用水(2mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到氨基甲酸酯粗品。将该氨基甲酸酯溶解在MeCN(1mL)中，并向其中添加1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(0.06g，0.21mmol，实施例#5步骤J)和DIEA(0.04mL，0.21mmol)的MeCN(1mL)溶液。用约2h将该反应混合物加热至约70℃。将溶剂在减压下除去。将该粗制残余物溶解在DCM(5mL)中，并用水(2mL)，盐水(3mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。将粗制物质用RP-HPLC提纯(表1，方法e)，得到(3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基-N-(嘧啶-4-基)哌啶-1-甲酰胺(0.007g，9％)：LC/MS(表1，方法b)R_t＝1.40min；MS m/z 377$(M+H)^+$。

[0566] 表RR.1由1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(实施例#5步骤J)使用一般程序RR制备的例子

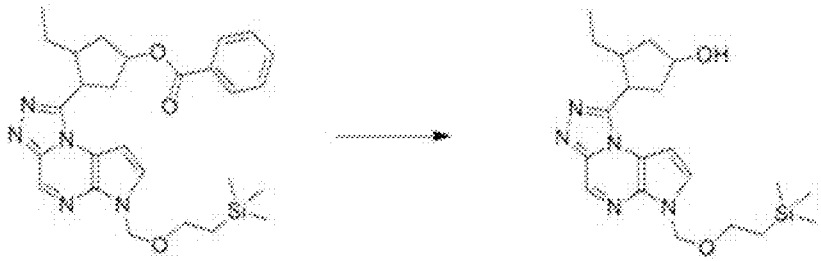
杂芳基 胺	产物	实施例#	R_t min(表 1，方法)	m/z ESI+(M+H)
嘧啶-2-胺		RR.1.2*	1.29(b)	377
吡啶-2-胺		RR.1.3*	1.95(b)	376
吡嗪-2-胺		RR.1.4*	1.41(b)	377

[0567] 一般程序SS:由酯向醇的水解

将酯(优选1当量)在有机溶剂如THF,MeOH或乙醇(优选MeOH)中的溶液加入到碱/有机溶剂(例如NaOH/MeOH)或碱水溶液(例如Na_2CO_3或NaOH)(1-20当量,优选2-10当量)中。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1-16h(优选约3h)。该混合物在有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液或饱和碳酸钠水溶液,优选饱和碳酸氢钠水溶液)之间分配。将有机层分离,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到目的化合物。

[0568] 一般程序SS的说明

制备#SS.1:3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇



向NaOH(0.088g,2.20mmol)的MeOH(8mL)溶液中加入3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基苯甲酸酯(0.158g,0.312mmol,使用KK(由制备#20.2)制备)的MeOH(2mL)溶液。将该反应混合物在环境温度下搅拌约3h。将溶剂在减压下除去,并加入DCM(150mL)。将有机层用水(5mL),饱和碳酸氢钠水溶液(15mL),盐水(15mL)洗涤,并用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到为澄清油的3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,

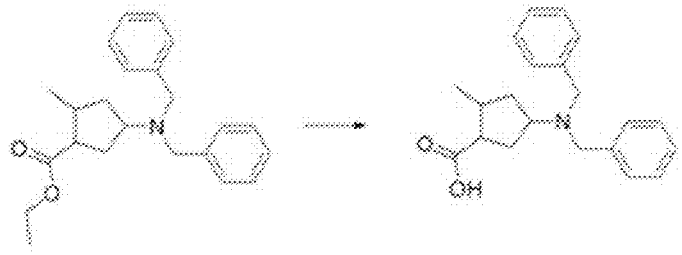
4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇(0.123g,98%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.34min;MS m/z:402$(M+H)^+$。

[0569] 一般程序TT:酯向羧酸的酸—介导的转化

向酯(优选1当量)在有机溶剂如1,4-二噁烷或THF(优选1,4-二噁烷)中的溶液中加入HCl(0.5-12N,优选1-6N水溶液;5-100当量,优选10-20当量)。该反应在约30-120℃(优选约60℃)加热约12-120h(优选约36-72h)。当另外的酸性不稳定基团存在时(例如,Boc基),该基团也可以在反应期间分裂。将该反应混合物在减压下浓缩并用无机碱水溶液例如$NaHCO_3$或Na_2CO_3(优选饱和碳酸氢钠水溶液)将pH调节至约8,将水相用有机溶剂如DCM或EtOAc(优选EtOAc)萃取。将该有机萃取物任选地用盐水洗涤,用干燥剂如无水$MgSO_4$或Na_2SO_4(优选无水$MgSO_4$)干燥且在减压下浓缩,生成目的化合物。

[0570] 一般程序TT的说明

制备#TT.1:4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸



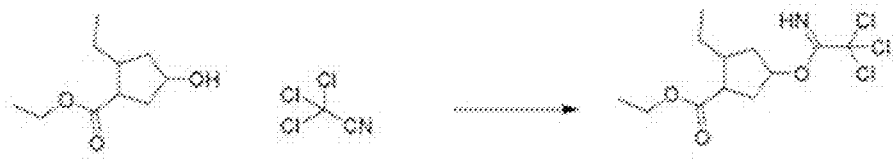
将4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸乙酯(3.65g,10.38mmol,实施例#7,步骤H)溶解在HCl(6N水溶液,20mL)和1,4-二噁烷(50mL)中,并将所得混合物在约60℃加热约72h。将溶剂在减压下除去,通过加入饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)将残余物中和,并用EtOAc(50mL)萃取。将有机相用盐水(40mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,生成为白色非晶质固体的4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸(3.3g,98%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.66min;MS m/z 324$(M+H)^+$。

[0571] 一般程序UU:2,2,2-三氯亚氨逐乙酸酯的形成

在约-20℃—30℃(优选约0℃)向醇(优选1当量)在有机溶剂(例如Et_2O,庚烷或DCM,优选DCM)中的混合物中添加碱水溶液(例如氢氧化钠或氢氧化钾水溶液,优选氢氧化钾水溶液,1-20当量,优选10当量)。添加催化量的相转移剂(优选四丁基硫酸氢铵,0.01-0.5当量,优选0.1当量),然后加入2,2,2-三氯乙腈(1-10当量,优选5当量)。使该反应混合物加热至环境温度并在约15-60℃(优选环境温度)搅拌约5-48h(优选约14h)。将层分离并将水层用有机溶剂(例如Et_2O,EtOAc或DCM,优选DCM)萃取。将合并的有机层用水,碱水溶液(例如饱和碳酸钠水溶液或$NaHCO_3$)或盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。备选地,有机碱(例如DBU)可以用作该反应的碱。该情况下,在约-20℃～30℃(优选约0℃)向醇(优选1当量)在有机溶剂(例如Et_2O,庚烷或DCM,优选DCM)中的混合物中加入2,2,2-三氯乙腈(1-10当量,优选5当量),然后加入有机碱,优选DBU(0.2-1当量,优选约0.4当量)。将该反应混合物在约-20-30℃(优选约0℃)搅拌约0.5-10h(优选约1h),然后浓缩。

[0572] 一般程序UU的说明

制备#UU.1:2-乙基-4-(2,2,2-三氯-1-亚氨基乙氧基)环戊烷甲酸乙酯



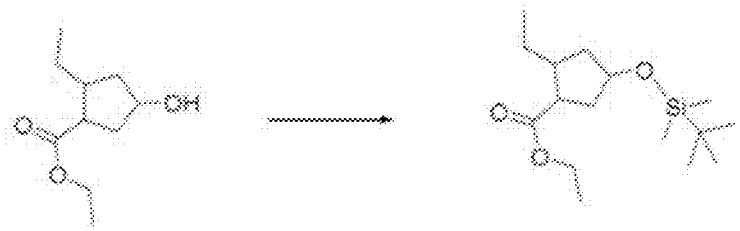
在约0℃向2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸乙酯(3.52g,18.9mmol,制备#P.1)/DCM(21mL)中加入氢氧化钾水溶液(50%,21mL,189mmol),四丁基硫酸氢铵(0.64g,1.891mmol)和2,2,2-三氯乙腈(9.5mL,95mmol)。使该反应混合物加热至环境温度并在环境温度下搅拌约14h。将层分离,并将水层用DCM(4x 60mL)萃取。将合并的有机层用水(2x 50mL),盐水(60mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将该物质用硅胶层析提纯,用15-50%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为无色油的2-乙基-4-(2,2,2-三氯-1-亚氨基乙氧基)环戊烷甲酸乙酯(2.80g,45%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.91min;MS m/z:330$(M+H)^+$。

[0573] 一般程序VV:醇的TBDMS-保护

向醇(优选1当量)在有机溶剂(优选DMF)中的混合物中添加TBDMS-Cl(1-5当量,优选1.2当量)和咪唑(1-10当量,优选2.5当量)。将该反应混合物在约10-60℃(优选环境温度)搅拌约1-24h(优选约3h)。添加有机溶剂(例如庚烷,己烷或戊烷,优选庚烷)。将层分离并将底层(DMF层)用有机溶剂(例如戊烷,己烷或庚烷,优选庚烷)萃取。将该合并的萃取物用水,碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)或盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0574] 一般程序VV的说明

制备#VV.1:4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯



向2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸乙酯(4.97g,26.7mmol,使用II(由制备#P.1),SS(用NaOH)制备)的DMF(9mL)溶液中加入TBDMS-Cl(4.83g,32.1mmol)和咪唑(4.55g,66.8mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约3h。加入庚烷(30mL)。将层分离并将底层(DMF层)用庚烷(3x 30mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(2x 30mL),盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将该物质用硅胶层析提纯,用0-15%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为无色油的4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯(5.16g,64%):^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.45(m,1H),4.11(m,2H),3.08(m,1H),2.34(m,1H),2.18(m,1H),1.75(m,2H),1.57(m,1H),1.41(m,1H),1.25(m,3H),1.10(m,1H),0.90(m,3H),0.87(s,9H),0.03(s,6H)。

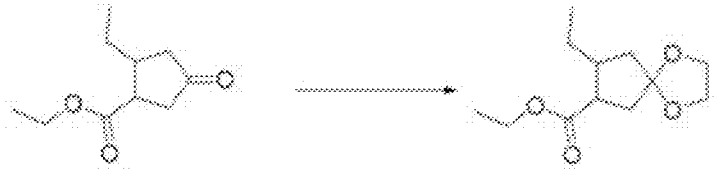
[0575] 一般程序WW:缩酮的形成

向酮(优选1当量)、有机溶剂(例如DCM,DCE,或甲苯,优选DCM),二醇例如乙二醇(1-3当量,优选2当量)和酸例如对甲苯磺酸一水合物(0.1-0.5当量,优选0.2当量)的溶液中任选地加入脱水剂,例如原甲酸三乙酯或原甲酸三甲酯(优选原甲酸三乙酯,1-4当量,优选1.5当量),将该反应混合物在室温～约110℃搅拌(在存在脱水剂如原甲酸三乙酯的情况下优

选室温，或在不存在脱水剂的情况下优选约110℃）约16-96h（优选约24h）。如果加热，将该反应混合物冷却至室温。将该反应混合物使用下述方法之一进行后处理。方法1：将水加到该反应混合物中，将层分离，并将该有机溶液任选地用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，然后在减压下浓缩之前倾析或过滤。方法2：将该反应混合物直接在减压下浓缩并提纯。

[0576] 一般程序WW的说明

制备#WW.1：2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯



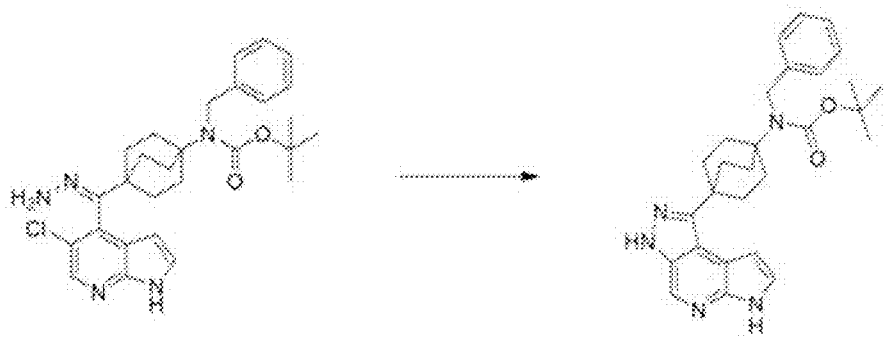
在圆底烧瓶中装入2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯（1.5g，8.1mmol，实施例#22，步骤B）/DCM（22mL）。向该烧瓶中加入乙二醇（0.91mL，16mmol），原甲酸三乙酯（2.0mL，12mmol），和对甲苯磺酸一水合物（0.31g，1.6mmol）。将该反应混合物在室温下搅拌约24h。将该溶液在减压下浓缩，得到溶解在极少EtOAc中的褐色油，并利用硅胶层析（Silicycle 25g柱）提纯，用0-50％EtOAc/庚烷的梯度洗脱，得到为淡黄色油的2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯（1.6g，83％）：LC/MS（表1，方法c）MS m/z 229 $(M+H)^+$；^1H NMR（$CDCl_3$）δ4.14（q，2H），3.90（m，4H），2.99（q，1H），2.32-2.27（m，1H），2.26-2.11（m，1H），2.05-1.99（m，1H），1.96-1.91（m，1H），1.83-1.78（m，1H），1.46-1.39（m，1H），1.31-1.24（m，1H），1.26（t，3H），0.90（t，3H）。

[0577] 一般程序XX：脲的钯催化的偶联

向取代的5-氯-4-（亚联氨基甲基）-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（1当量）在有机溶剂（优选NMP）中的混合物中添加碱（例如K_2CO_3或叔丁醇钠，优选叔丁醇钠[1-4当量，优选2.5当量]）钯催化剂（优选乙酸钯[0.01-0.2当量，优选0.1当量]）和配体（优选（R）-1-[（S）-2-（二环己基膦基）二茂铁基]乙基-二叔丁基膦[0.01-0.2当量，优选0.1当量]）。将该反应混合物以热的方式或微波中（优选在微波中）在约100-165℃（优选150℃）加热约10min-6h（优选约2h））。将该反应混合物通过Celite®的垫过滤，用有机溶剂（例如EtOAc或DCM，优选EtOAc）洗涤，且在减压下浓缩以除去洗涤溶剂。将该粗制物质重新置于反应条件下。然后该粗制物质在有机溶剂（例如EtOAc或DCM，优选EtOAc）和水之间分配，且将水相用有机溶剂（例如EtOAc或DCM，优选EtOAc）萃取，用水和/或盐水洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下浓缩。

[0578] 一般程序XX的说明

制备#XX.1：苄基（4-（3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基）双环[2.2.2]辛-1-基）氨基甲酸叔丁酯



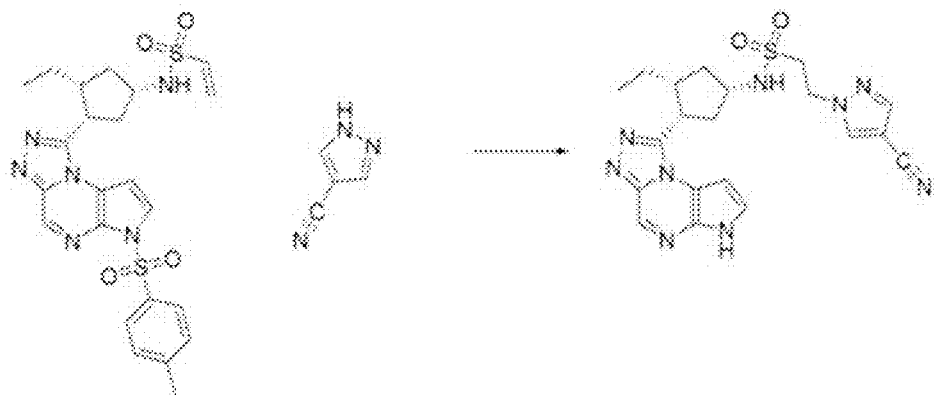
在微波反应瓶中装入苄基(4-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-)(亚联氨基)甲基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.700g,1.38mmol,实施例#29步骤G)和NMP(11mL)。依次分别加入叔丁醇钠(0.331g,3.44mmol),乙酸钯(0.031g,0.138mmol)和(R)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基-二叔丁基膦(0.076g,0.138mmol)。将该反应混合物在约150℃在Biotage微波中加热约2h(250psi最高压力,1min匀变,最大值150瓦特)。将该反应混合物通过Celite®的垫过滤,用EtOAc(约15mL)洗涤,并将该EtOAc在减压下除去。将剩余物质转移至微波瓶,并加入叔丁醇钠(0.331g,3.44mmol),乙酸钯(0.031g,0.138mmol)和(R)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]-乙基-二叔丁基膦(0.076g,0.138mmol)。将该反应混合物在约160℃、在Biotage微波中加热约2h(250psi最大压力,1min匀变,最大值150瓦特)。将该反应混合物通过Celite®的垫,用EtOAc(约20mL)洗涤。加入水(15mL)并将层分离。用EtOAc(2x 10mL)萃取水层并将合并的有机物用水(3x 10mL)和盐水(5x 15mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将剩余的黑色残余物利用硅胶层析提纯,用10-100%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为淡褐色固体的苄基(4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯,具有0.5当量EtOAc作为赋形剂(0.281g,39.5%).:LC/MS(表1,方法b)R_t=2.57min;MS m/z:472$(M+H)^+$。

[0579] 一般程序YY:胺,胺盐或杂环向α,β-不饱和磺酰胺的Michael加成

向α,β-不饱和磺酰胺(1-3当量,优选1.0当量)和胺,胺盐或杂环(1-10当量,优选4当量)在有机溶剂或溶剂的混合物(例如THF,N-PrOH,水,乙醇,THF/PrOH,THF/乙醇,优选n-PrOH)中的混合物中任选地加入碱(例如DIEA或TEA0-25当量,优选DIEA10-20当量)。将该混合物在约25-100℃(优选约60-80℃)搅拌约2-72h(优选约18-20h)。当如LC/MS,HPLC,和/或TLC监测的那样,该反应未进行至完成时,可以添加另外的胺,胺盐或杂环(1-10当量,优选2当量)和/或助溶剂(例如乙醇)。该反应在约25-100℃(优选约80℃)持续约1-24h(优选约1-2h)。当存在碱不稳定的保护基团时(例如,甲苯磺酰基),该化合物可以去保护。使该反应混合物达到环境温度,并将有机溶剂任选地在减压下除去。粗制物质可以在有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水,碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)或盐水之间分配。将层分离并将有机层任选地用水,碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)或盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到目的化合物。

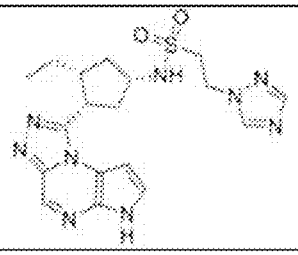
[0580] 一般程序YY的说明

实施例#YY.1.1*:2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙烷磺酰胺



将N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)次乙基磺酰胺(0.065g,0.13mmol,使用K.1(由实施例#8步骤M和2-氯乙烷磺酰氯用TEA)制备),DIEA(0.30mL,1.7mmol)和1H-吡唑-4-甲腈(0.047g,0.51mmol,American Custom Chemicals Corp)在n-PrOH(2.0mL)中的混合物在约60℃搅拌约2h,然后在约80℃搅拌约18h。使该反应混合物冷却至环境温度并在减压下浓缩。将该粗制残余物溶解在DCM(10mL)中,用饱和$NaHCO_3$(5mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到2-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙烷磺酰胺(0.024g,42%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.63min;MS m/z:454$(M+H)^+$。

[0581] 表YY.1由N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙烷磺酰胺(使用K.1(由实施例#8步骤M和2-氯乙烷磺酰氯使用TEA)制备)使用一般程序YY制备的例子

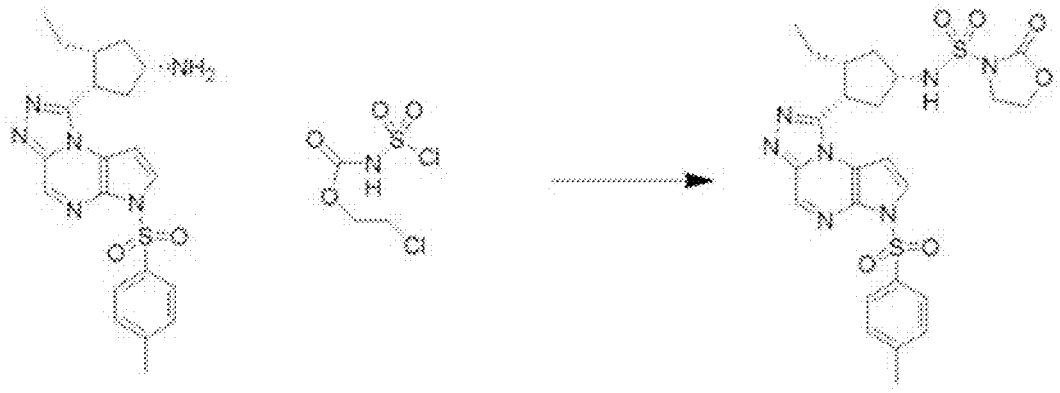
胺	结构	Ex.#	(表1,方法)R_t min(方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1H-1,2,4-三唑		YY.1.2*	1.41 (b)	430

[0582] 一般程序ZZ:噁唑烷酮磺酰脲(sulfonourea)的形成

向胺或胺盐(1当量)和氯磺酰基氨基甲酸2-氯乙基酯(具体如Bioorg.Med.Chem.Lett.,200616,3367-3370中制备)(1-3当量,优选1当量)在有机溶剂(优选DCM)中的混合物中加入碱(例如DIEA或TEA,优选TEA[2-5当量,优选3当量])且任选地加入DMAP(1-3当量,优选1当量),并在环境温度下搅拌约10min-6h(优选约1h)。将该溶剂在减压下除去。当使用DMAP时,粗制物质可以在有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水或盐水之间分配,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。

[0583] 一般程序ZZ的说明

制备#ZZ.1*:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-氧代噁唑烷-3-磺酰胺



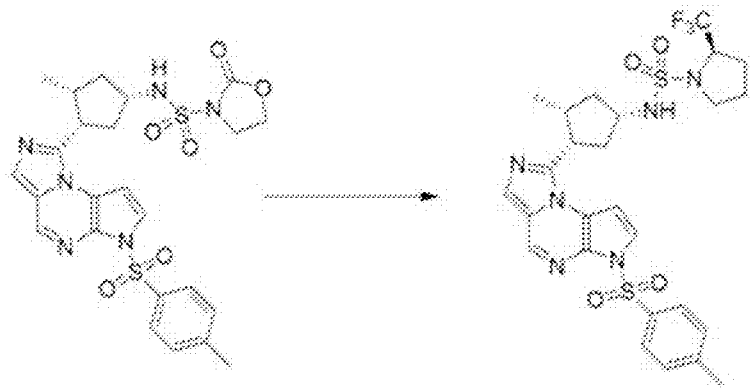
向氯磺酰基氨基甲酸2-氯乙基酯(具体如Bioorg.Med.Chem.Lett.,2006 16,3367-3370中所述制备;0.052g,0.236mmol)和(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(0.100g,0.236mmol,实施例#8步骤M)在DCM(2.4mL)中的混合物中加入TEA(0.098mL,0.71mmol),并将该反应混合物在环境温度下搅拌约1h。将该反应混合物在减压下浓缩,得到为淡褐色固体的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-氧代噁唑烷-3-磺酰胺(0.098g,65%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.18min;MS m/z 574$(M+H)^+$。

[0584] 一般程序AAA:由噁唑烷酮磺酰脲形成磺酰基脲

向噁唑烷酮(优选1当量)的有机溶剂(优选MeCN)溶液中加入胺或胺的盐酸盐(1-2当量,优选1.5当量)和有机碱,如TEA或DIEA(1-4当量,优选2当量)。将该反应在约100-150℃(优选120℃)在微波下照射约0.5-1h(优选0.5h)。将该反应混合物冷却至环境温度,且任选地在减压下浓缩,得到残余物。该反应混合物或残余物任选地在有机溶剂(例如DCM或EtOAc,优选EtOAc),水,水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液或饱和氯化铵水溶液(优选饱和氯化铵水溶液)或盐水之间分配。将层分离且将有机层用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到磺酰基脲。

[0585] 一般程序AAA的说明

制备#AAA.1*:(R)-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-磺酰胺



向N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)-2-氧代噁唑烷-3-磺酰胺(0.200g,0.261mmol,由5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(WO2009152133)和(1S,2R,4S)-4-乙酰氨基-2-甲基环戊烷甲酸[由4-氨基-2-甲基-环戊烷甲酸乙酯(WO2009152133)使用G,AA,和Z制备]使用H,OO,

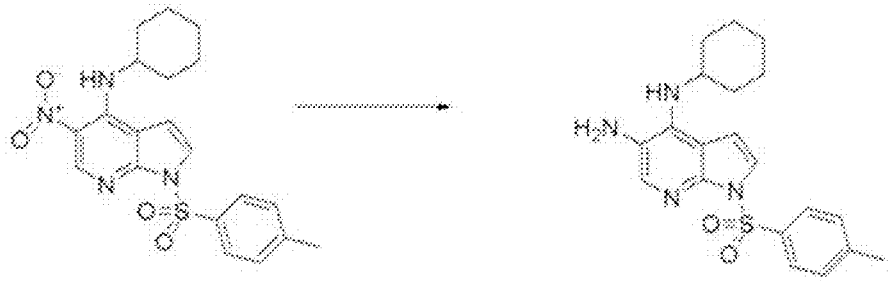
BB，和ZZ制备）和(R)-2-三氟甲基吡咯烷(0.055g，0.392mmol)的MeCN(1.4mL)溶液中加入TEA(0.073mL，0.523mmol)。将该反应在约120℃、在CEM微波中照射约0.5h。将该反应混合物冷却至环境温度且在减压下浓缩，得到残余物。将该粗制物质用硅胶层析提纯，用0-70％EtOAc/DCM的梯度洗脱，得到为灰白色固体的(R)-N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-磺酰胺(0.12g，75％，72％纯度)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝2.79min；MS m/z：611$(M+H)^+$。

[0586] 一般程序BBB：硝基的还原

向含硝基的化合物(优选1当量)的有机溶剂(优选乙醇)溶液中加入氯化锡(II)二水合物(1-3当量，优选1当量)，且将该反应在约25-80℃(优选约75℃)搅拌约0.5-24h(优选约1-2h)。任选地，可以向该反应混合物中加入另外的氯化锡(II)二水合物(1-5当量，优选2当量)，且加热可以继续约0.5-24h(优选约5-14h)。将该反应混合物在减压下浓缩。该粗制混合物可以用有机溶剂(例如，EtOAc或DCM)和碱水溶液(例如1N NaOH或饱和碳酸氢钠水溶液)稀释。将层分离且将水层用有机溶剂(例如EtOAc和/或DCM)萃取。将合并的有机层任选地用盐水洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下浓缩。

[0587] 一般程序BBB的说明

制备#BBB.1：N-4-环己基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4,5-二胺



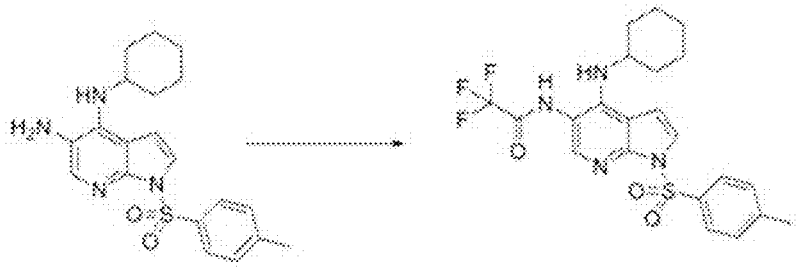
向N-环己基-5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.111g，0.268mmol，使用K.1(由实施例#21步骤D用4-甲基苯-1-磺酰氯)，L(用环己基胺)制备)在乙醇(2.5mL)中的混合物中加入氯化锡(II)二水合物(0.060g，0.268mmol)。将该反应混合物在约75℃加热约75min。加入氯化锡(II)二水合物(0.030g，0.134mmol)并将该反应混合物在约75℃加热约5h。加入另外的氯化锡(II)二水合物(0.060g，0.268mmol)并将该反应混合物在约75℃加热约14h。将溶剂在减压下除去。将该残余物用EtOAc(25mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)和盐水(25mL)洗涤。将有机部分分离。将水性部分用EtOAc(3x 25mL)萃取。将有机萃取物合并，用$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到为褐色油的N-4-环己基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4,5-二胺(0.081g，79％)：LC/MS(表1，方法n)R_t＝0.82min；MS m/z 385$(M+H)^+$。

[0588] 一般程序CCC：酰胺的形成

在约0-25℃(优选0℃)向胺或胺盐(1当量)在有机溶剂(例如，DCM或THF，优选DCM)中的混合物中加入有机碱(TEA或DIEPA，优选TEA)(纯品或作为有机溶剂(优选DCM)的溶液)1-3当量(优选1当量)和酰化剂(例如，酐或酰氯)(优选酐)(纯品或作为有机溶剂(优选DCM)的溶液)1-3当量(优选1当量)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约5min-6h(优选约10min)。将该反应混合物任选地用饱和碳酸氢钠水溶液、水或盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。

[0589] 一般程序CCC的说明

制备#CCC.1:N-(4-(环己基氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,2,2-三氟乙酰胺



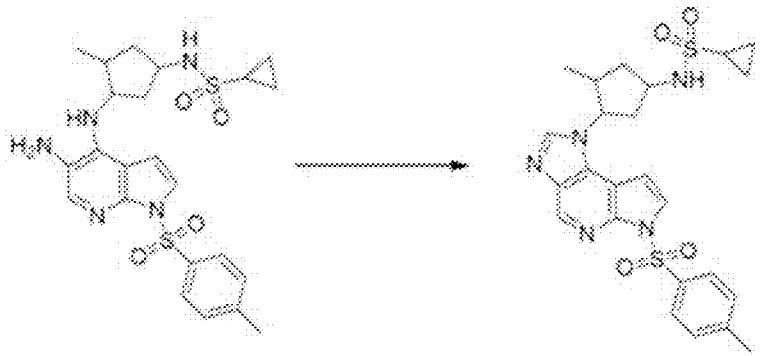
向N-4-环己基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4,5-二胺(制备#BBB.1,0.080g,0.208mmol)的DCM(2.0mL)0℃溶液中加入TEA(在DCM为2M,0.104mL,0.208mmol)和TFAA(在DCM为2M,0.104mL,0.208mmol)。将该反应混合物搅拌约10min。将该反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)和水(2mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤且在减压下浓缩,得到为褐色固体的N-(4-(环己基氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,2,2-三氟乙酰胺,具有40mol%二氯甲烷作为赋形剂(0.089g,83%,90%纯度):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.88min;MS m/z 481$(M+H)^+$。

[0590] 一般程序DDD:环化而形成稠合的咪唑

向二胺(优选1当量)的有机溶剂如DMF,DCM,1,4-二噁烷,或MeOH(优选MeOH)溶液中加入相应的环化试剂如TMOF(1-10当量,优选1-2当量.)。(当使用TMOF时,将催化量的酸、如TsOH(0.005-0.5当量,优选0.01当量)任选地加入到该反应混合物中)。备选地,使用脱水剂如TPP,$POCl_3$或HCl(5-100当量,优选10当量的TPP),将原位取代的酰氨基氨基芳基或杂芳基化合物(优选1当量)的溶液在有机溶剂如DMF或THF中环化。将该反应混合物在约25-120℃(优选约65℃)加热约1-24h(优选约12-16h),冷却至环境温度并任选地在减压下浓缩,得到残余物。该残余物在有机溶剂(例如DCM或EtOAc,优选EtOAc),水,碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)和/或盐水之间分配。将层分离并将有机层任选地用水,碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)和/或盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0591] 一般程序DDD的说明

制备#DDD.1:N-(3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺



向N-(3-(5-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.095g,75%纯度,0.142mmol,使用L(由制备#27和制备#000.1用DIEA),K.1

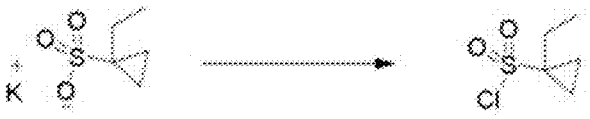
(用TsCl和NaH)，和BBB制备)和TMOF(0.016mL，0.147mmol)的MeOH(3.09mL)溶液中加入甲苯-4-磺酸水合物(0.0003g，0.0015mmol)。将该反应在约65℃加热约14h。将该反应冷却至环境温度且在减压下浓缩，得到粗制固体。将该固体溶解在EtOAc(10mL)中且用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)，水(5mL)，和盐水(5mL)洗涤。将有机部分分离并用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到为黄色固体的N-(3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.075g，99％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝2.15min；MS m/z:514$(M+H)^+$。

[0592] 一般程序EEE:磺酰氯的形成

向磺酸或磺酸酯的钾盐(优选1当量)的亚硫酰氯(2-30当量，优选20-25当量)溶液中加入DMF(0.01-0.10当量，优选0.09当量)。将该反应在约50-100℃(优选约80℃)加热约8-24h(优选约12-16h)。将该反应混合物冷却至0-25℃(优选约0℃)，并用水稀释。该反应混合物在有机溶剂(例如DCM或EtOAc)和水或盐水之间分配。将层分离且将有机层任选地用水和/或盐水洗涤，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。

[0593] 一般程序EEE的说明

制备#EEE.1:1-乙基环丙烷-1-磺酰氯



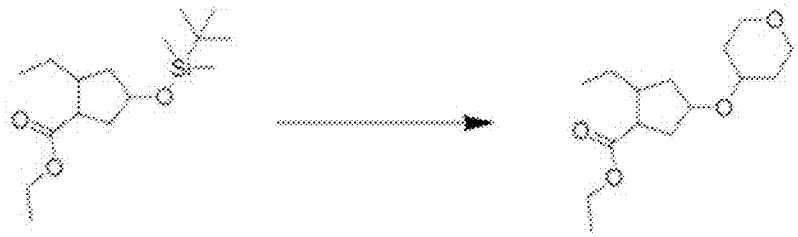
向1-乙基环丙烷-1-磺酸钾(0.420g，2.23mmol，制备#JJJ.1)在亚硫酰氯(3.58mL，49.1mmol)中的混合物中添加DMF(0.016mL，0.20mmol)。将该反应在约80℃加热约16h。将该反应冷却至0℃，然后缓慢加入水(10mL)。将该反应混合物用DCM(20mL)稀释。将层分离且将水性部分用DCM(3x 10mL)萃取。将合并的有机层分离，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到为橙色油的粗制1-乙基环丙烷-1-磺酰氯(0.52g，83％收率，60％纯度)：1H NMR(400MHz，DMSO)d 2.09(q，J＝7.4，2H)，1.62-1.60(m，2H)，1.45-1.39(m，2H)，0.91(t，J＝7.5，3H)。

[0594] 一般程序FFF:在还原的条件下的醚的产生

在环境温度向TBDMS醚(1.0当量)的MeCN溶液中加入三乙基硅烷(1-2当量优选1.5当量)，和溴化铋(III)(0.05-0.2当量，优选0.06当量)。将该反应在约25-60℃(优选约25℃)搅拌约0.5-5min(优选1-3min)。向该反应混合物加入可任选地用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥的醛或酮(1-6当量，优选1.5当量)。当如TLC的监测那样，反应没有进行至结束时，可以添加另外的三乙基硅烷(1-2当量优选1.5当量)和/或溴化铋(III)(0.05-0.2当量，优选0.06当量)和/或醛或酮(1-6当量，优选1.5当量)。该反应在约25-60℃(优选约25℃)继续约15min-24h(优选约1h)。将该反应使用下述方法之一进行后处理。方法1:将该反应混合物通过Celite®的垫过滤。Celite®的垫可以用另外的有机溶剂(优选庚烷或MeCN)清洗，并将滤液在减压下浓缩。方法2:将该反应混合物通过Acrodisc®过滤，并将滤液在减压下浓缩。

[0595] 一般程序FFF的说明

制备#FFF.1:2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊烷甲酸乙酯



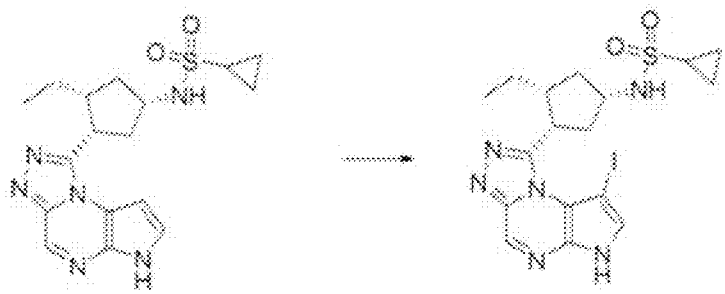
向4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯(0.200g,0.666mmol,实施例#22步骤D)的MeCN(4.5mL)溶液中加入三乙基硅烷(0.160mL,1.00mmol)和溴化铋(III)(0.020g,0.045mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1min,然后滴加二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(0.100g,0.998mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约15min。将该反应通过Acrodisc®过滤,且将溶剂在减压下除去。将粗制物质用硅胶层析提纯,使用10-100%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为无色油的2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊烷甲酸乙酯(0.253g,94%);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.13(q,J=7.1,2H),4.05-3.98(m,1H),3.98-3.88(m,2H),3.58-3.47(m,1H),3.46-3.36(m,2H),2.80(q,J=8.5,1H),2.16(dt,J=13.3,7.7,1H),2.09-1.93(m,3H),1.90-1.81(m,2H),1.62-1.49(m,3H),1.43(ddd,J=11.1,7.4,5.2,1H),1.33-1.22(m,4H),0.92-0.83(m,3H)。

[0596] 一般程序GGG:基于杂环的吡咯的碘化

在约0℃-40℃(优选在环境温度)向基于杂环的吡咯(优选1当量)/有机溶剂如DMF中加入碱例如KOH(1-10当量,优选3当量),且将该混合物搅拌约2-45min(优选约5min)。加入少量的碘(0.95-1.2当量,优选1.0当量)并将该混合物搅拌10-100min。(优选约30min)。将该混合物滴加到饱和氯化铵水溶液(相对于每1mL使用的DMF为10mL)中,并通过过滤收集目的化合物,用另外的水洗涤并干燥。

[0597] 一般程序GGG的说明

制备#GGG.1:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(8-碘-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺



向N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.396g,1.06mmol,如WO2009152133中所述制备)的DMF(20mL)溶液中加入KOH(0.190g,3.38mmol)。将该混合物在室温下搅拌5min。少量加入碘(0.268g,1.058mmol)并将该反应混合物在室温搅拌30min。将该混合物滴加到饱和氯化铵水溶液(200mL)中。通过过滤收集沉淀,用水洗涤,并干燥,得到为灰白色固体的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(8-碘-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.494g,93%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.83min;MS m/z 501$(M+H)^+$。

[0598] 一般程序GGG.1:基于杂环的吡咯的碘化,氯化或溴化

在约0-40℃(优选在0℃)向基于杂环的吡咯(优选1当量)/有机溶剂如DMF,THF,MeCN,MeOH,AcOH,$CHCl_3$,或DCM(优选DMF)中任选地加入碱例如TEA,NaOAc,K_2CO_3,或KOH(1-10当量),并将该混合物搅拌约2-45min(优选约5min)。分批加入或滴加卤素源例如I_2,Br_2,NBS,三溴化吡啶鎓,NCS,或NIS(0.95-1.2当量,优选1.0当量),其在溶剂例如DMF中的溶液。如果冷却,移去冰浴,将该混合物在室温搅拌约0.1-2h(优选约40min)。任选地,可以加入试剂例如硫代硫酸钠或重亚硫酸钠的水溶液,或将该反应混合物加入到该溶液中,并将该反应混合物搅拌约5-60min(优选约30min)。该混合物可以用水或饱和NH_4Cl水溶液(优选使用10mL的水/1mL DMF)稀释或加入到该水或饱和NH_4Cl水溶液(优选使用10mL的水/1mL DMF)中。可以通过过滤收集该目标化合物或用有机溶剂例如EtOAc或DCM萃取,用Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0599] 一般程序GGG.1的说明

制备#GGG.1.1:8-碘-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



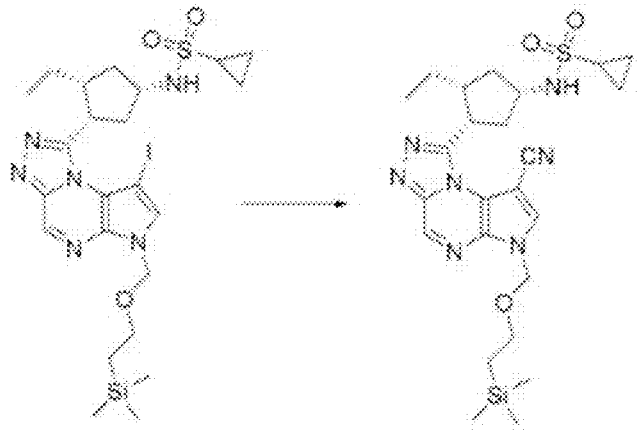
在氮下将6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.500g,3.14mmol,使用D(由制备#BBBBB.1和NaOH)制备)和DMF(16mL)的溶液冷却至约0℃。将该混合物搅拌约5min。加入N-碘代琥珀酰亚胺(0.707g,3.14mmol)。在约40min后,加入5%aq.硫代硫酸钠(10mL)。除去冷浴。在搅拌约30min后,加入水(15mL)。通过过滤收集该固体。将滤饼用水(2x 5mL)洗涤。将水层用EtOAc(4x 50mL)萃取。将合并的有机物用Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物在水(10mL)中形成浆液,然后过滤,用水(2x 1mL)清洗。将该固体在真空中干燥,得到含有大约为4:1比率的单:双碘化物质的褐色固体(0.689g)。8-碘-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.506g,57%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.39min;MS m/z 286 $(M+H)^+$。

[0600] 一般程序HHH:杂环的氰化

向杂芳基卤(优选1当量)的有机溶剂(例如1,4-二噁烷,NMP或DMF,优选DMF)溶液中加入氰化钾(1-4当量,优选2.5当量),碘化铜(I)(1-4当量,优选2.5当量),四(三苯基膦)钯(0)(0.01-0.05当量,优选0.01当量)和18-冠醚-6(0.01-1.0当量,优选0.06-0.07当量)。将该反应在约25-120℃(优选约110℃)加热约0.5-10h(优选约4h)。将该反应冷却至室温,且将有机溶剂任选地在减压下除去。该粗制物质可以在有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水,碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)或盐水之间分配。将层分离且将水层任选地用有机溶剂(例如EtOAc或DCM)洗涤。将合并的有机萃取物用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0601] 一般程序HHH的说明

制备#HHH.1*:N-((1S,3S,4R)-3-(8-氰基-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺



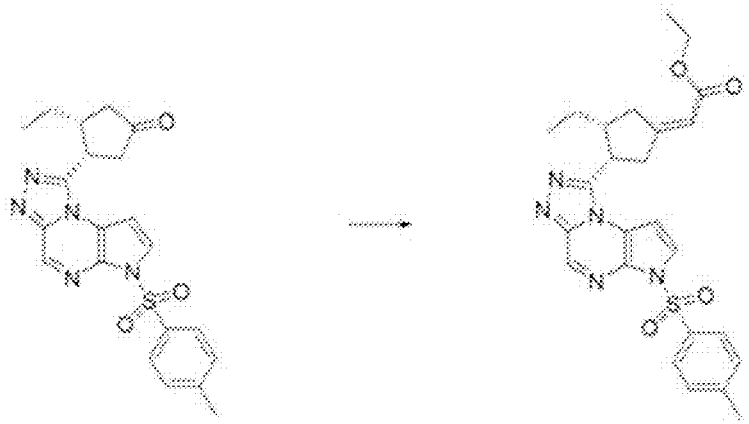
向N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(8-碘-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.1g,0.16mmol,使用KK(由制备#GGG.1)制备)的DMF(1.2mL)溶液中加入氰化钾(0.03g,0.40mmol),碘化铜(I)(0.076g,0.40mmol),四(三苯基-膦)钯(0)(0.002g,0.002mmol)和18-冠醚-6(0.003g,0.01mmol)。将该反应混合物在约110℃搅拌约4h且冷却至环境温度。将溶剂在减压下除去。该残余物在EtOAc(15mL)和水(8mL)之间分配。将水层进一步用EtOAc(15mL)萃取。合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到N-((1S,3S,4R)-3-(8-氰基-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.069g,82%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.50min;MS m/z:530$(M+H)^+$。

[0602] 一般程序III:酮的Horner-Wadsworth-Emmons反应

在约0-50℃(优选室温)向装入了碱(优选NaH)(1-5当量,优选1.2当量)/有机溶剂(优选THF)的烧瓶中加入β-酮膦酸酯(1-5当量,优选1.25当量)。在停止氢气的放出后,加入酮(优选1当量)的有机溶剂(优选THF)溶液。在约1-20h(优选约4h)后,该反应混合物在有机溶剂(例如DCM或EtOAc,优选EtOAc)和水相例如饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层分离且,任选地用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0603] 一般程序III的说明

制备#III.1:(E)-乙基2-((3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸酯



在室温向NaH(0.034g,0.85mmol)在THF(5mL)中的浆液中加入2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(0.177mL,0.886mmol)。在约30min后,加入(3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-

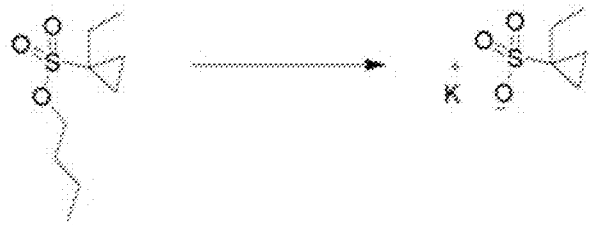
吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮(0.300g,0.708mmol,制备#25)的THF(1mL)溶液。在约4h后,加入EtOAc(20mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)。将有机层分离,在真空中浓缩,且在硅胶(40g)上利用层析进行提纯,用EtOAc/庚烷/DCM(2:1:1)洗脱,得到(E)-乙基2-((3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸酯(0.260g,74%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=2.54min;MS m/z:494$(M+H)^+$。

[0604] 一般程序JJJ:磺酸钾的形成

向磺酸酯(优选1当量)的有机溶剂(优选1,4-二噁烷)和水溶液中加入硫氰酸钾(1-3当量,优选1当量)。将该反应在约80-100℃(优选约100℃)加热约5-24h(优选约16h)。将该反应混合物冷却至环境温度并在减压下浓缩。

[0605] 一般程序JJJ的说明

制备#JJJ.1:1-乙基环丙烷-1-磺酸钾



向1-乙基环丙烷-1-磺酸丁基酯(0.46g,2.23mmol,由制备#6步骤a和碘代乙烷使用KKK制备)的1,4-二噁烷(2.79mL)和水(2.79mL)溶液中加入硫氰酸钾(0.12mL,2.23mmol)。将该反应加热至约100℃并保持约16h。将该反应混合物冷却至环境温度,并在减压下浓缩,得到为白色晶质固体的1-乙基环丙烷-1-磺酸钾(0.42g,100%):1H NMR(400MHz,DMSO)d 1.70-1.58(m,2H),0.89(t,J=7.5,3H),0.80(q,J=3.8,2H),0.32(q,J=3.8,2H)。

[0606] 一般程序KKK:磺酸酯的烷化

向冷却至约-78-0℃(优选-78℃)的磺酸酯(优选1当量)的有机溶剂(优选THF)溶液中加入有机碱如n-BuLi,KHMDS,或LDA(优选n-BuLi)(1-3当量,优选1当量)和烷基化剂比如碘代甲烷,碘代乙烷,或三氟乙基碘化物(1-5当量,优选1.2当量)。将该反应在约-78-25℃(优选-78℃)搅拌约1-24h(优选2h)。任选地,将该反应加热至环境温度并搅拌约1-24h(优选2h)。将该反应混合物通过添加饱和氯化铵水溶液来猝灭。该反应混合物在有机溶剂(例如DCM或EtOAc)和水或盐水之间分配。将层分离且将有机层任选地用水和/或盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0607] 一般程序KKK的说明

制备#KKK.1:1-甲基环丙烷-1-磺酸丁酯



在约-78℃向环丙烷磺酸丁酯(1.5g,8.4mmol,制备#6步骤a)的THF(8mL)溶液中同时加入n-BuLi(在己烷中为1.6M,5.26mL,8.42mmol)和碘代甲烷(0.684mL,10.9mmol)。将所得的混合物在约-78℃搅拌约2h,然后在环境温度下搅拌约2h。将该反应通过添加饱和氯化铵水溶液(7mL)来猝灭,将层分离。将水层用EtOAc(15mL)萃取,并将合并的有机萃取物用无水

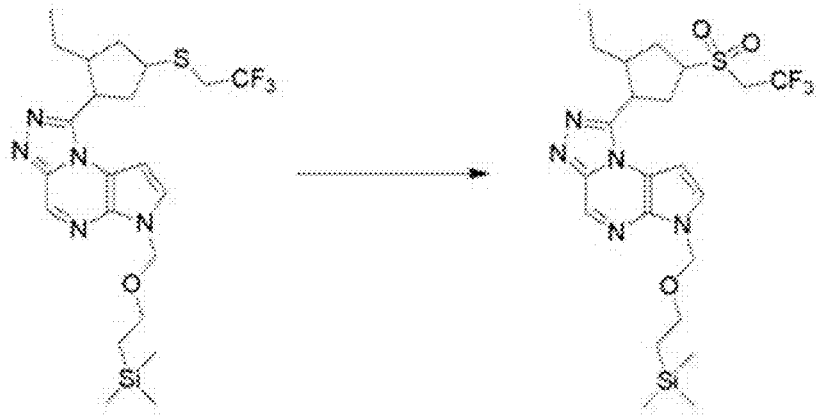
$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。将该残余物通过硅胶柱层析进行提纯，用5-25％EtOAc/庚烷洗脱，生成为无色油的1-甲基环丙烷-1-磺酸丁酯(0.8g,49％)。^1H NMR(DMSO-d_6)δ4.17(t,2H),1.62(m,2H),1.43(s,3H),1.35(m,2H),1.22(m,2H),0.94(m,2H),0.88(t,3H)。

[0608] 一般程序LLL:硫醚向砜的氧化

向硫醚(优选1当量)的有机溶剂(优选DCM)溶液中加入氧化剂(例如m-CPBA,oxone,优选m-CPBA)(1-4当量,优选2当量)。将该反应在环境温度下搅拌约0.25-24h(优选约0.5h)。将该反应混合物任选地过滤，用另外的DCM洗涤，并将滤液在减压下浓缩。将该反应混合物任选地用碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)的加入来猝灭，并在有机溶剂(例如DCM或EtOAc,优选DCM)之间分配。将层分离，且任选地用水和/或盐水洗涤，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到砜。

[0609] 一般程序LLL的说明

制备#LLL.1:1-(2-乙基-4-(2,2,2-三氟乙基磺酰基)环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



向1-(2-乙基-4-(2,2,2-三氟乙硫基)环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.100g,0.200mmol,制备#MMM.1)在DCM(0.667mL)中的混合物中加入m-CPBA(0.090g,0.400mmol)。将该反应在环境温度下搅拌约0.5h。通过添加饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)将该反应混合物猝灭。将水性部分用DCM(2x10mL)萃取。将合并的有机层分离，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯，用0-60％EtOAc/DCM的梯度洗脱，得到为澄清油的1-2-乙基-4-(2,2,2-三氟乙基磺酰基)环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.095g,89％,93％纯度):LC/MS(表1,方法a)R_t＝2.63min;MS m/z:532$(M+H)^+$。

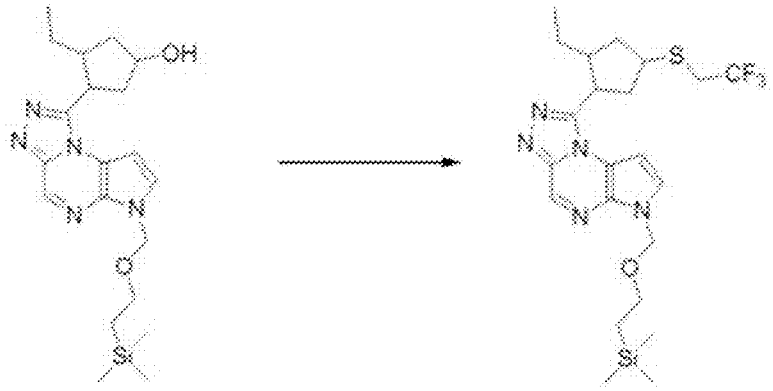
[0610] 一般程序MMM:使用硫醇的Mitsunobu反应

向偶氮二甲酸酯如DIAD,DEAD,或TMAD(优选DIAD)(1-2当量,优选1.2当量)的有机溶剂(优选THF)溶液中加入膦试剂如PPh_3或$P(n\text{-}Bu)_3$(优选$P(n\text{-}Bu)_3$)(1-2当量,优选1.2当量)，醇(优选1当量)，TEA(1-2当量,优选1.2当量)和硫醇(1-1.5当量,优选1.2当量)。将该反应在环境温度下搅拌约1-24h(优选16h)。将该反应混合物任选地在减压下浓缩，得到残余物。该反应混合物或残余物在有机溶剂(例如DCM或EtOAc,优选EtOAc)和水，碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)或盐水之间分配。将层分离且将有机层任选地用水，碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)和/或盐水洗涤，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得

到硫醚。

[0611] 一般程序MMM的说明

制备#MMM.1:1-(2-乙基-4-(2,2,2-三氟乙基硫基)环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



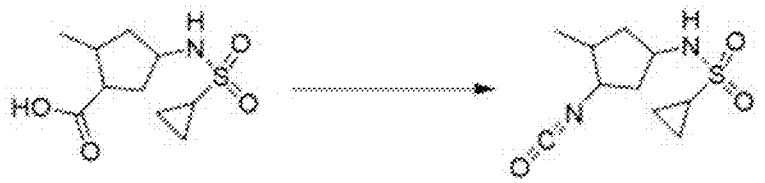
在烘箱干燥了的烧瓶中装入DIAD(0.177mL,0.896mmol)和THF(3.74mL)。将该反应烧瓶冷却至0℃,然后加入P(n-Bu)$_3$(0.221mL,0.896mmol),3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇(0.300g,0.747mmol,由制备#20使用KK和SS制备),TEA(0.125mL,0.896mmol)和2,2,2-三氟乙烷硫醇(0.080mL,0.896mmol)。将该反应在环境温度下搅拌约16h。该反应混合物在水(10mL)和EtOAc(10mL)之间分配。将水层用EtOAc(3x 10mL)萃取。将该合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到粗制油。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-60%EtOAc/DCM的梯度洗脱,得到为橙色固体的1-(2-乙基-4-(2,2,2-三氟乙硫基)环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.165g,44%):LC/MS(表1,方法a)R_t=3.02min;MS m/z:500$(M+H)^+$。

[0612] 一般程序NNN:Curtius重排来形成异氰酸酯

向羧酸(优选1当量)的有机溶剂如t-BuOH或甲苯(优选t-BuOH)溶液中加入DPPA(1-3当量,优选1-1.1当量)和有机碱如TEA(2-4当量,2.2当量)。将该反应在约25-110℃(优选对于t-BuOH为约70℃,对于甲苯为110℃)搅拌约0.5-16h(优选约2h)。将该反应混合物冷却至环境温度且任选地在减压下浓缩,得到残余物。该反应混合物或残余物任选地在有机溶剂(例如DCM或EtOAc)和水,碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)或盐水之间分配。将层分离并将该有机层用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0613] 一般程序NNN的说明

制备#NNN.1:N-(3-异氰酸酯基-4-甲基环戊基)环丙磺酰胺



向4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基环戊烷甲酸(4.10g,16.58mmol,由实施例#24步骤I使用Y,K,和Z制备)和DPPA(3.58mL,16.58mmol)的t-BuOH(55mL)溶液中加入TEA(5.0mL,36.5mmol)。将该反应加热至约70℃并保持约2h,然后冷却至环境温度且在减压下浓缩,得

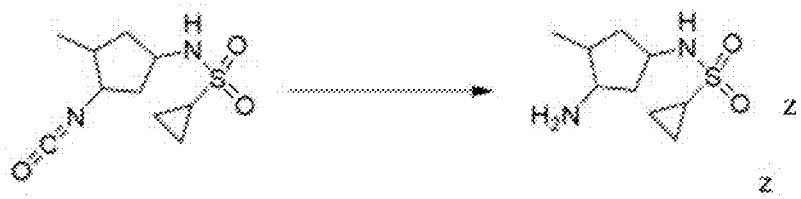
到粗制残余物。将粗制物质用硅胶层析提纯，用0-10％MeOH/DCM的梯度洗脱，得到为白色固体的N-(3-异氰酸酯基-4-甲基环戊基)环丙磺酰胺(3.25g,80％)：LC/MS(表1,方法n)R_t＝0.49min;MS m/z:245$(M+H)^+$。

[0614] 一般程序OOO:异氰酸酯的水解

向异氰酸酯(优选1当量)在有机溶剂(优选THF)中的混合物中加入碱或酸水溶液(例如NaOH,LiOH,或HCl水溶液)(10-50当量,优选20当量)。将该反应在约30-100℃加热约5-36h(优选在约50℃加热约16h)。将该反应冷却至环境温度,且该反应混合物在有机溶剂(例如DCM或EtOAc)和水,碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液)或盐水之间分配。将层分离,且将有机层任选地用水和/或盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0615] 一般程序OOO的说明

制备#OOO.1:N-(3-氨基-4-甲基环戊基)环丙磺酰胺



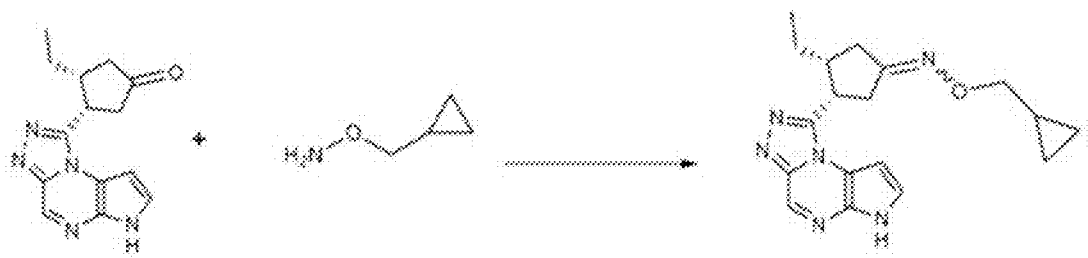
向N-(3-异氰酸酯基-4-甲基环戊基)环丙磺酰胺(1.00g,4.09mmol,制备#NNN.1)在THF(2.0mL)中的混合物中加入LiOH水溶液(4N,20.5mL,82mmol)。将该反应加热至约50℃并保持约16h,冷却至环境温度并在水(5mL)和EtOAc(10mL)之间分配。将有机部分分离并将水性部分用DCM(3x 20mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到为白色固体的粗N-(3-氨基-4-甲基环戊基)环丙磺酰胺(0.66g,74％):LC/MS(表1,方法n)R_t＝0.020min;MS m/z:219$(M+H)^+$。

[0616] 一般程序PPP:由酮形成肟醚

向酮(优选1当量)的有机溶剂(优选乙醇)溶液中加入O-烷基羟胺(1-10当量,优选约1当量)。如果该O-烷基羟胺是盐酸盐,则加入有机碱如TEA或DIEA(优选TEA,1-5当量,优选约1.5当量)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约12-24h(优选约18h)。当通过TLC,LC/MS,或HPLC的监测发现反应没有进行至结束时,可以加入另外的O-烷基羟胺(1-10当量,优选约1当量)。将该反应在环境温度下搅拌约1-24h(优选约5h)。将该溶剂在减压下除去。

[0617] 一般程序PPP的说明

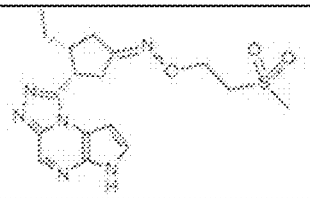
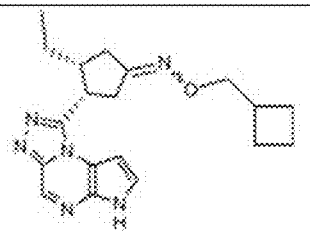
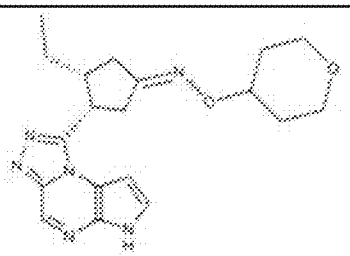
实施例#PPP.1.1:(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮O-环丙基甲基肟



向(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮(0.05g,0.19mmol,实施例#AA.1.59)的乙醇(1mL)溶液中加入TEA(0.04mL,0.28mmol)和O-(环丙基甲基)羟胺盐酸盐(0.02g,0.19mmol,Huhu Technologies)。将该反应混合物在环境

温度搅拌约18h。加入另外的O-(环丙基甲基)羟胺盐酸盐(0.02g,0.19mmol,Huhu Technologies)。将该反应在环境温度下搅拌约5h。将溶剂在减压下除去。将粗制物质用硅胶层析提纯,用1-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮O-环丙基甲基肟(0.051g,80%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.94min;MS m/z:339$(M+H)^+$。

[0618] 表PPP.1使用PPP和(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮制备的例子(实施例#AA.1.59)

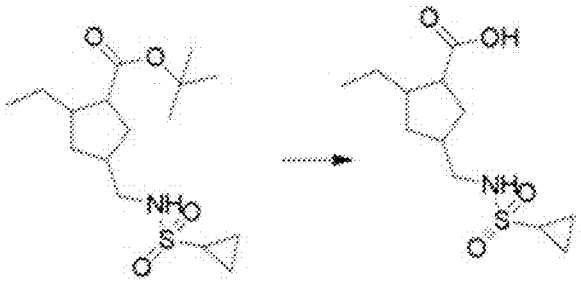
羟胺	结构	Ex.#	R_t min(表1方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
O-(2-(甲基磺酰基)乙基)羟胺(Huhu Technologies)		PPP.1.2	1.63 (a)	391
O-(环丁基甲基)羟胺(Huhu Technologies)		PPP.1.3	2.15-2.12 (a)	353
O-(四氢-2H-吡喃-4-基)羟胺(Huhu Technologies)		PPP.1.4	1.72 (a)	369

[0619] 一般程序QQQ:叔丁基酯向羧酸的酸一介导的转化(用TFA)

向叔丁基酯(优选1当量)中加入TFA(10-400当量,优选200-250当量)。将该反应在约-20-60℃(优选约25℃)保持约0.5-16h(优选约1h)。当另外的酸性不稳定基团存在时(例如,Boc基),该基团也可以在反应期间分裂。将该反应混合物在减压下浓缩。该所得的残余物可以在没有进一步提纯的情况下使用或溶解在有机溶剂如DCM或EtOAc(优选DCM)中,并用无机碱水溶液例如$NaHCO_3$或Na_2CO_3(优选饱和碳酸氢钠水溶液)洗涤。将有机层任选地用盐水洗涤,用无水$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥,且在减压下浓缩,生成目的化合物。

[0620] 一般程序QQQ的说明

制备#QQQ.1:4-(环丙烷磺酰胺基甲基)-2-乙基环戊烷甲酸



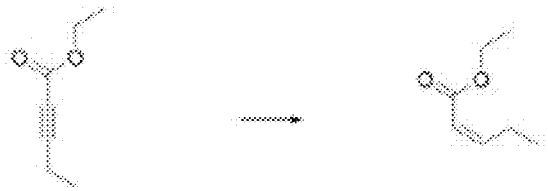
将4-(环丙烷磺酰胺基甲基)-2-乙基环戊烷甲酸叔丁基酯(0.080g,0.241mmol,使用K由制备#21和环丙基磺酰氯)/TFA(4mL,51.9mmol)在约25℃搅拌约1h。将有机溶剂在减压下除去,生成粗制4-(环丙烷磺酰胺基甲基)-2-乙基环戊烷甲酸(0.066g,100%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.81min;MS m/z:276$(M+H)^+$。

[0621] 一般程序RRR:炔向烯烃的还原

向装入了氢化催化剂(优选Lindlar催化剂)(0.001～1当量,优选0.01当量)的烧瓶中以5:1－20:1(优选10:1)的比率加入溶剂(优选THF)和添加剂,以阻止过度还原(例如吡啶或喹啉,优选吡啶),然后加入炔(1当量)。将该反应混合物用氢喷射约5-30min(优选约10min),通过气球保持氢气氛。在约1-40h(优选约15h)后,将该反应混合物过滤,用有机溶剂(优选Et_2O)稀释并用饱和$CuSO_4$水溶液洗涤,然后用水洗涤。将有机层分离,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0622] 一般程序RRR的说明

制备#RRR.1:(Z)-乙基戊-2-烯酸酯



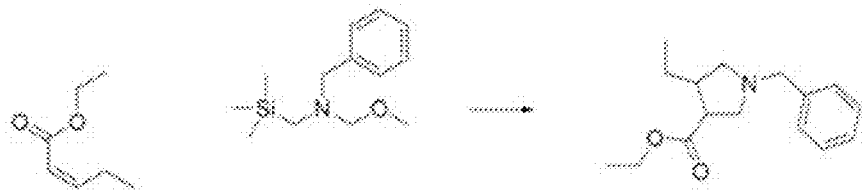
向Lindlar催化剂(0.844g,0.396mmol)在THF(100mL)和吡啶(10.00mL)中的浆液中加入戊-2-炔酸乙基酯(5.22mL,39.6mmol)。将该反应混合物用氢喷射约10min,并通过气球保持氢气氛。在约15h后,将该反应混合物通过Celite®的垫过滤,用Et_2O(30mL)稀释,并用饱和$CuSO_4$水溶液(40mL)洗涤,然后用水(40mL)洗涤。将有机层分离,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到粗制(Z)-乙基戊-2-烯酸酯(5g,98%)。^1H NMR(DMSO-d_6)δ1.05(t,3H),1.28(t,3H),2.65(m,2H),4.18(q,2H),5.72(m,1H),6.21(m,1H)。

[0623] 一般程序SSS:1,3-偶极环加成,以形成吡咯烷

在约0-45℃(优选室温)向1,3-偶极前体(0.5-3当量,优选1当量)和亲偶极物(0.5-3当量,优选1当量)的有机溶剂(优选DCM)溶液中加入酸(优选TFA)(0.001-1当量,优选0.01当量)。在约1-60h(优选约48h)后,将该混合物在真空中浓缩,得到粗制环-加成物。

[0624] 一般程序SSS的说明

制备#SSS.1:顺式-乙基1-苄基-4-乙基吡咯烷-3-甲酸酯



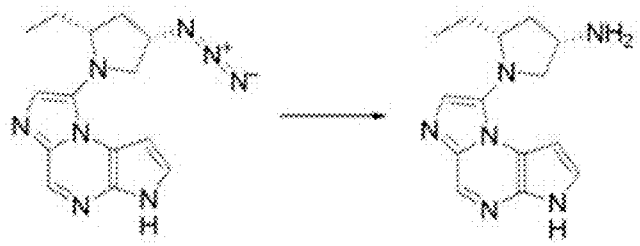
在室温下向N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基)甲基)甲胺(9.98mL,39.0mmol,)和(Z)-乙基戊-2-烯酸酯(5g,39.0mmol,制备#RRR.1)的DCM(50mL)溶液中加入TFA(0.030mL,0.390mmol)。在约2d后,将该反应混合物在真空中浓缩,得到为油的粗顺式-乙基1-苄基-4-乙基吡咯烷-3-甲酸酯(9.8g,96%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=0.51min;MS m/z:262$(M+H)^+$。

[0625] 一般程序TTT:叠氮化物向胺的氢化

向叠氮化物(优选1当量)/乙醇,MeOH,EtOAc或THF(优选乙醇)中加入催化剂如20wt%氢氧化钯/碳或10%wt钯/碳(优选氢氧化钯/碳,0.05-0.5eq.,优选0.15当量),并将该混合物在环境温度下、在大气压的氢下搅拌1-24h,优选约2h。将该催化剂利用过滤并通过Celite®的垫来除去,将滤液在减压下浓缩,得到期望的产物。

[0626] 一般程序TTT的说明

制备#TTT.1:(3S,5R)-5-乙基-1-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)吡咯烷-3-胺



向8-((2R,4S)-4-叠氮基-2-乙基吡咯烷-1-基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.136g,0.459mmol,使用S(由实施例#3步骤E和溴乙酸叔丁基酯),E(用HCl),H(用(2R,4S)-4-叠氮基-2-甲基吡咯烷(由(2R,4S)-叔丁基4-叠氮基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸酯、具体如Rosen,T.;Chu,D.T.W.;Lico,I.M.;Fernandes,P.B.;Marsh,K.;Shen,L.;Cepa,V.G.;Pernet,A.G.J.Med.Chem.1988,31,1598-1611中所述来制备),然后E(用HCl),OO,D(用NaOH)制备)的乙醇(15mL)溶液中,加入20%氢氧化钯/碳(0.05g,0.071mmol),将该反应混合物在氢的大气压下搅拌2h。利用Celite®的垫通过过滤除去该催化剂,并将溶剂在减压下除去,得到为灰白色非晶质固体的(3S,5R)-5-乙基-1-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)吡咯烷-3-胺(0.11g,89%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=1.00min;MS m/z 271$(M+H)^+$。

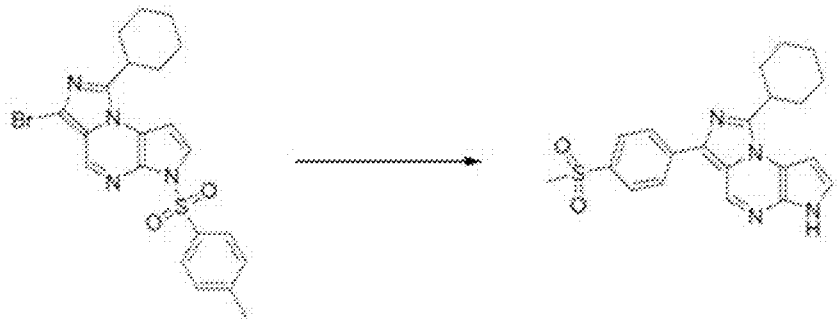
[0627] 一般程序UUU:芳基或杂芳基卤与硼酸或硼酸酯反应,然后甲苯磺酰基去保护

向芳基卤(优选1当量),硼酸或硼酸酯(1-1.75当量,优选1.1当量),和无机碱(例如氟化钾,碳酸钠或碳酸铯,优选碳酸铯(2-16当量,优选2.5当量)在溶剂(例如THF,DME,DMF,1,4-二噁烷,DME/水,1,4-二噁烷/水,甲苯/乙醇/水,1,4-二噁烷/乙醇/水,水;优选1,4-二噁烷/乙醇/水)中的混合物中加入钯催化剂(例如三(亚苄基丙酮)二钯(0),四(三苯基膦)钯(0),双(醋酸合)三苯基膦钯(II),聚合物结合的FibreCat ™ 1032,(1,1'-双(二苯基膦基)

二茂铁)二氯化钯(II)与DCM的络合物,或双(三苯基膦)二氯化钯(II);优选双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.01-0.20当量,优选0.1当量))。将该反应混合物用热的方式在约40-120℃(优选约60℃)加热约1-24h(优选约6h),或在微波(优选5min匀变时间,最大功率300瓦特,250psi最高压力)中在约100-200℃(优选约120℃加热约5-60min(优选约20min)。使该反应混合物冷却至环境温度并使用下述方法之一进行后处理。方法1.对于含有水的反应,该反应混合物可以用有机溶剂(例如DCM或EtOAc)稀释。将层分离,将有机溶液任选地用水和/或盐水洗涤,用无水$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥,过滤,并将该溶剂在减压下除去,得到中间体。方法2.将该反应混合物在减压下浓缩,任选地使用一种或更多种上述提纯方法进行提纯,得到中间体。向该中间体中加入有机溶剂(例如1,4-二噁烷,MeOH,或THF/MeOH,优选1,4-二噁烷)和碱水溶液(例如Na_2CO_3水溶液或NaOH水溶液,1-30当量,优选2-3当量NaOH水溶液,优选15-20当量Na_2CO_3水溶液)。将该混合物用热的方式在约25-100℃(优选约60℃)搅拌约1-72h(优选约1-16h)或在微波(优选5min匀变时间,最高功率300瓦特,250psi最高压力)中、在约80-200℃(优选约100℃)加热约10-60min(优选约15min)。当通过TLC,LC/MS,或HPLC的监测发现反应没有进行至结束时,加入另外的碱水溶液(例如Na_2CO_3水溶液,10-20当量,优选10当量或NaOH水溶液,1-5当量,优选1-2当量)和/或助溶剂(例如乙醇)。该反应以热的方式在约25-100℃(优选约60℃)继续约0.25-3h(优选约1-2h)或在微波中在约80-100℃(优选约100℃)继续约10-60min(优选约15min)。当另外的碱不稳定性基团存在时(例如,酯或氰基),该基团也可以被水解。将该反应使用下述方法之一进行后处理。方法1.将有机溶剂任选地在减压下除去,将该水溶液通过合适的酸水溶液(例如HCl水溶液)的加入中和。加入合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水,将层分离,和有机溶液用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,在减压下浓缩至干燥,得到目的化合物。方法2.将有机溶剂任选地在减压下除去,加入合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水,将层分离,且将有机溶液用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,在减压下浓缩至干燥,得到目的化合物。方法3.将该反应混合物在减压下浓缩并直接利用下述方法中的一种来提纯,得到目的化合物。

[0628] 一般程序UUU的说明

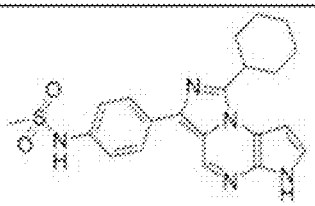
实施例#UUU.1:1-环己基-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪



在微波瓶中装入3-溴-1-环己基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.050g,0.11mmol,制备#MM.1),4-(甲基磺酰基)苯基硼酸(0.023g,0.12mmol,Acros),碳酸铯(0.086g,0.26mmol),双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.0066g,0.0000094mmol)和1,4-二噁烷(0.42mL),乙醇(0.42mL),和水(0.21mL)。将该瓶盖上盖子,并在微波中将混合物加热至约120℃并保持约20min(5min匀变时间,最大功率300瓦特,250psi最高压力)。将该反

应混合物在减压下浓缩，得到固体，其溶解在1,4-二噁烷(1.0mL)中并转移至微波瓶中。加入2N NaOH水溶液(0.11mL,0.21mmol)并将该瓶盖上盖子。在微波中将该溶液加热至约100℃并保持约15min(300W最大功率，250psi最高压力，5min匀变时间)。将DCM(10mL)和饱和NH_4Cl水溶液(5mL)加入到反应溶液中。将层分离并将水溶液用另外的DCM(5mL)萃取。将合并的萃取物用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩至干燥，得到淡褐色固体。加入DCM(1mL)时，通过真空过滤收集形成的黄色沉淀物，并在布氏漏斗干燥过夜，得到1-环己基-3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.017g,41％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝2.39min；MS m/z:395$(M+H)^+$。

[0629] 表UUU.1由3-溴-1-环己基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(制备#MM.1)使用一般程序UUU制备的例子

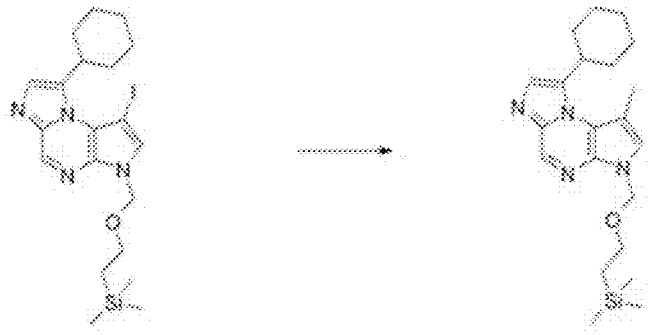
硼酸或硼酸酯	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)甲烷磺酰胺		UUU.1.1	2.25 (a)	410

[0630] 一般程序VVV:芳基或杂芳基卤与硼酸或硼酸酯的反应

向芳基卤(优选1当量)，硼酸或硼酸酯(1-1.75当量，优选1.1当量)，和无机碱(例如，氟化钾，碳酸钠或碳酸铯，优选碳酸铯)(1.1-16当量，优选2当量)在溶剂(例如THF，DME，DMF，1,4-二噁烷，DME/水，1,4-二噁烷/水，甲苯/乙醇/水，1,4-二噁烷/乙醇/水或水；优选1,4-二噁烷)中的混合物中任选地加入钯催化剂(例如三(亚苄基丙酮)二钯(0)，四(三苯基膦)钯(0)，双(醋酸合)三苯基膦钯(II)，聚合物结合的FibreCat ™ 1032，(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)与DCM的络合物，或双(三苯基膦)二氯化钯(II)；优选三(亚苄基丙酮)二钯(0)，0.01-0.20当量，优选0.1当量)和配体(例如三环己基膦，三叔丁基-磷烷；优选三环己基膦(0.01-1.0当量，优选0.16当量))。将该反应混合物以热的方式在约40-120℃(优选约85℃)加热约1-24h(优选约2h)，或在微波(优选5min匀变时间，最大功率300瓦特，250psi最高压力)中在约100-200℃(优选约120℃)加热约5-60min(优选约20min)。使该反应混合物冷却至环境温度并使用下述方法之一进行后处理。方法1.对于含有水的反应，可将该反应混合物用有机溶剂(例如DCM或EtOAc)稀释。将层分离，将有机溶液任选地用水和/或盐水洗涤，用无水$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥，过滤，并将该溶剂在减压下除去，以得到期望的化合物。方法2.将该反应混合物在减压下浓缩，并任选地使用上述一种或多种提纯方法进行提纯，得到期望的化合物。方法3.通过过滤除去催化剂，滤液在减压下浓缩。

[0631] 一般程序VVV的说明

制备#VVV.1:8-环己基-1-甲基-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪



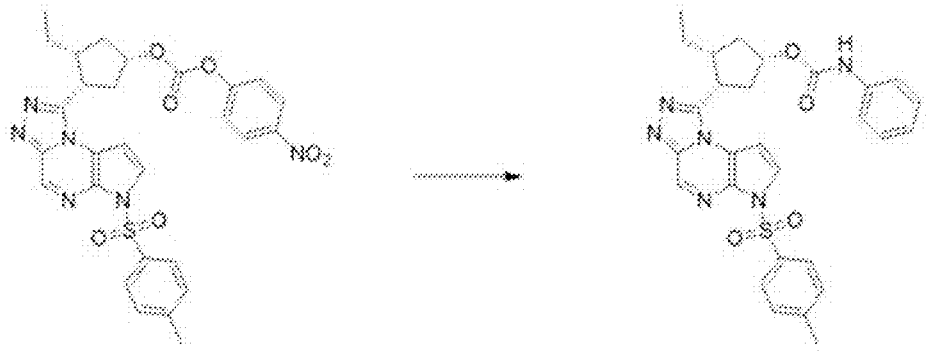
向8-环己基-1-碘-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.100g,0.201mmol,使用GGG(由8-环己基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪[WO2009152133A1]),KK制备)的1,4-二噁烷(1mL)溶液中加入碳酸铯(0.131g,0.403mmol),三环己基膦(在甲苯中的20wt%溶液,0.045g,0.032mmol),$Pd_2(dba)_3$(0.018g,0.020mmol)和硼酸三甲基酯(0.033g,0.262mmol)。将该混合物脱气,并在约85℃加热约2h。滤去催化剂。将滤液浓缩并用RP-HPLC提纯(表1,方法),得到为澄清油的8-环己基-1-甲基-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.032g,41%):LC/MS(表1,方法b)R_t=3.41min;MS m/z:385$(M+H)^+$。

[0632] 一般程序WWW:氨基甲酸酯的形成

在约-20℃～80℃(优选约40℃)向胺(2-10当量,优选5当量)和DMAP(0-5当量,优选2当量)/有机溶剂(例如THF或1,4-二噁烷,优选1,4-二噁烷)中加入碳酸酯或碳酸酯(优选1当量)的有机溶剂(例如THF或1,4二噁烷,优选1,4-二噁烷)溶液。在约1-16h(优选约2h)后,将该反应混合物在减压下浓缩或任选地用有机溶剂(例如Et_2O,EtOAc或DCM,优选EtOAc)稀释,用水和碱水溶液(例如饱和碳酸钠水溶液或$NaHCO_3$和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0633] 一般程序WWW的说明

制备#WWW.1:(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基苯基氨基甲酸酯



在约40℃向苯胺(0.063g,0.677mmol)和DMAP(0.033g,0.271mmol)/1,4-二噁烷(1mL)中加入(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基4-硝基苯基碳酸酯(0.080g,0.135mmol,由实施例#42步骤N制备)的1,4-二噁烷(1mL)溶液。在约2h后,将溶剂除去并将残余物利用硅胶层析提纯(12g),用0-40%EtOAc/DCM洗脱,得到(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基苯基氨基甲酸酯(0.0468g,63%):LC/MS(表1,方法b)R_t=

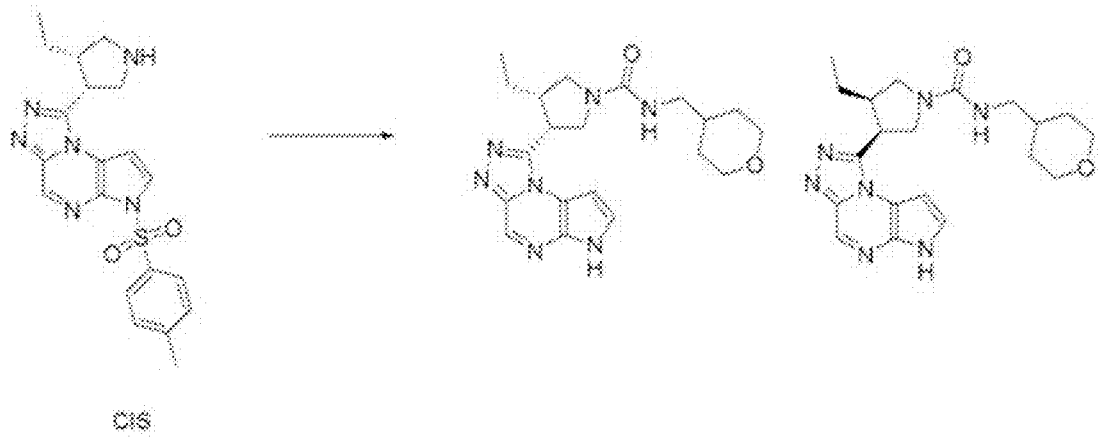
2.58min;MS m/z:545(M+H)$^+$。

[0634] 一般程序XXX:脲形成,伴随保护基的损失

在约20-80℃(优选约20℃)向胺或胺盐(1-3当量,优选1-2当量)的有机溶剂如DCM,THF,或DMF(优选THF)的溶液或浆液中任选地加入有机碱,如TEA,DIEA,吡啶(优选DIEA)(1-10当量,优选1-5当量),然后加入CDI(1-5当量,优选1当量)。在约0.5-24h(优选约1-3h)后,加入仲胺或胺盐(1-10当量,优选1-3当量)或其在有机溶剂例如DCM,THF,或DMF(优选THF)中的溶液或浆液。将该反应在约20-80℃保持约2-24h(优选约16h)。如果该反应没有结束,则可将该反应在约40-80℃(优选55℃)加热。另外,可加入另外的胺或胺盐(1-50当量,优选20当量),和/或DMAP(1-10当量,优选1当量)。将该反应在约20-80℃保持约24-96h(优选72h)。如果根据TLC,LC/MS,或HPLC,反应没有结束,则可以重复上述过程。将该反应混合物冷却至环境温度。该反应混合物任选地在有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和碱水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液或饱和碳酸钠水溶液,优选饱和碳酸氢钠水溶液)之间分配。备选地,将该反应混合物在减压下浓缩并将该残余物如上述分配。在任一情况下,然后将水层任选地用另外的有机溶剂如EtOAc或DCM萃取。该合并的有机层可以任意地用盐水洗涤并在真空中浓缩或用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,然后在减压下浓缩之前倾析或过滤。任选地,将该反应混合物在减压下浓缩并将残余物直接提纯。

[0635] 一般程序XXX的说明

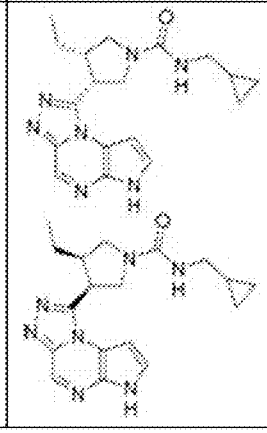
制备#XXX.1:(顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡咯烷-1-甲酰胺



CIS

向1-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪·盐酸盐(0.075g,0.168mmol,实施例#36,步骤F)的THF(1.00mL)溶液中加入DIEA(0.150mL,0.861mmol)和CDI(0.027g,0.168mmol)。在约1h后,加入4-氨基甲基四氢吡喃(0.020g,0.17mmol,Acros)并将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。将该反应混合物在约55℃加热约24h。加入DMAP(0.021g,0.168mmol)并继续在约55℃搅拌约48h。加入4-氨基甲基四氢吡喃(0.400g,3.47mmol,Acros)并继续在约55℃搅拌约24h。将溶剂在减压下除去。将粗制物质用RP-HPLC提纯(表1,方法m),得到为产物的(顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)吡咯烷-1-甲酰胺(0.007g,10%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.32min;MS m/z:398(M+H)$^+$。

[0636] 表XXX.1脲形成,伴随保护基的损失(由实施例#36,步骤F制备)(使用一般程序XXX)

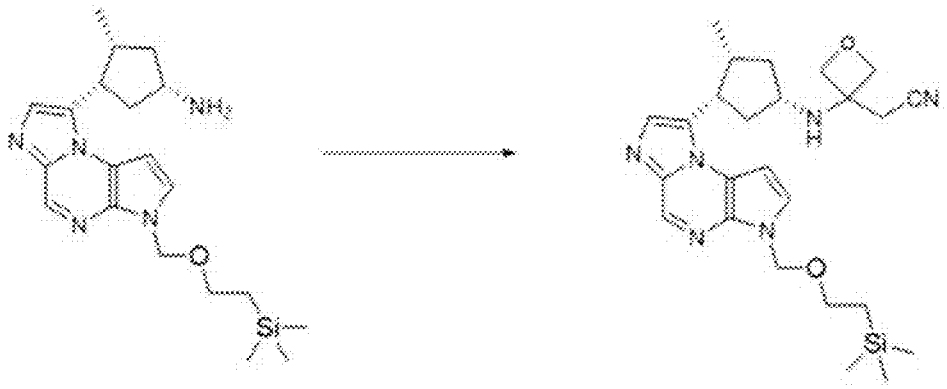
起始物质 胺	产物	Ex #	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
环丙基甲胺		XXX.1	1.62 (a)	354

[0637] 一般程序YYY:Michael加成

向亲核试剂(例如胺或醇,优选1当量)和任选的Michael受体(Michael acceptor)(0.5-30当量,优选2-5当量)在有机溶剂(例如DMF,乙醇或MeCN,优选DMF)中的混合物中任选地加入有机碱(例如TEA,DIEA,或DBU,优选DBU,1-5当量,优选1-2当量)。将该反应混合物在约20-120℃(优选约80℃)加热约2-60h(优选约12-16h)。任选地加入另外的Michael受体(0.5-30当量,优选2-5当量),然后任选加入有机碱(例如TEA,DIEA,或DBU,优选DBU,1-5当量,优选1-2当量),并将该反应混合物在约20-120℃(优选约80℃)加热约2-60h(优选约2-5h)。当如TLC,LC/MS,或HPLC检测那样,反应没有完成时,将该反应混合物重新暴露于之前记载的条件中。然后将该反应混合物冷却至环境温度。任选地加入DCM并将悬浮液过滤。将该反应混合物或任选的滤液在减压下浓缩。

[0638] 一般程序YYY的说明

制备#YYY.1:2-(3-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基氨基)氧杂环丁烷-3-基)乙腈



向(1S,3R,4S)-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(0.605g,1.569mmol,使用FFFFF(由制备#33),GGGGG(用制备#E.1.1),KKKK(用PFPAA),D(用NaOH),KK,Y制备)的DMF(6mL)溶液中加入2-(氧杂环丁-3-亚基)乙腈(0.298g,3.14mmol,J.Med.Chem.2010,53(8),3227),并将该反应混合物在约80℃加热约15h。加入2-(氧杂环丁-3-亚基)乙腈(0.149g,1.569mmol)并将该反应混合物

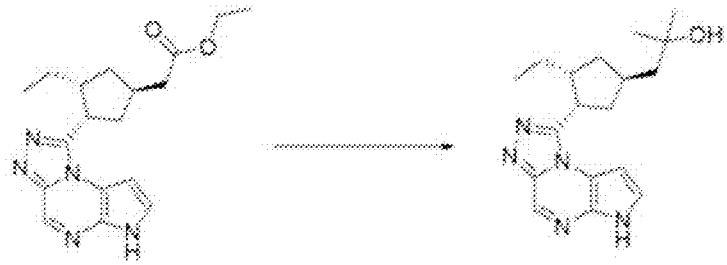
在约80℃加热约3.5h。将该反应混合物冷却至环境温度，在真空中浓缩，并将残余物利用硅胶层析提纯，用0%-10%MeOH/DCM洗脱。利用硅胶层析进行第二次提纯，用50%-100%EtOAc/庚烷、然后用10%MeOH/DCM洗脱，生成为粘稠褐色固体的2-(3-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基氨基)氧杂环丁烷-3-基)乙腈(0.262g,33%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.75min;MS m/z 481$(M+H)^+$。

[0639] 一般程序ZZZ:将格里纳德或烷基锂加入到含羰基的化合物中

将含有羰基的化合物(优选1当量)的有机溶剂(例如THF,1,4-二噁烷,Et_2O,优选THF)溶液冷却至约-78℃-50℃(优选约0℃)，然后任选加入添加剂例如氯化锂(1-10当量，优选4当量)/有机溶剂(例如THF或Et_2O,优选THF)。向反应溶液中加入格里纳德试剂或烷基锂的有机溶剂(例如THF或Et_2O,优选Et_2O)溶液，且将所得的混合物在约-78℃-50℃搅拌约15min-2h(优选在约0℃搅拌约20min)，然后任选地加热至环境温度并搅拌约2-16h(优选约4h)。当反应没有结束时，加入额外部分的格里纳德试剂或烷基锂的有机溶剂(例如THF或Et_2O,优选Et_2O)溶液，以使反应结束。然后将该反应混合物任选地冷却至约-78℃-0℃(优选约-78℃)，并加入饱和NH_4Cl水溶液进行猝灭。将该混合物任选地搅拌约5-30min(优选约5min)，随后加入有机溶剂(例如EtOAc或DCM)。将层分离，且将有机溶液用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。

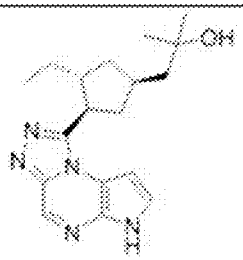
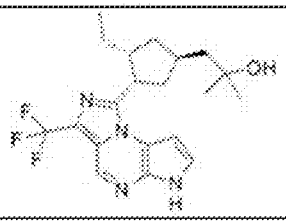
[0640] 一般程序ZZZ的说明

实施例#ZZZ.1:1-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-甲基丙-2-醇



在约0℃向2-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(0.166g,0.486mmol,实施例#38,步骤H)的THF(4mL)溶液中加入氯化锂/THF(0.5M,3.9mL)，然后加入甲基溴化镁/Et_2O(3.0M,0.65mL)。在约20min后，使该反应混合物加热至室温。在约4h后，将该反应混合物冷却至约-78℃并加入饱和NH_4Cl水溶液(约5mL)。在约5min后，使该反应混合物加热至室温，并加入EtOAc(约10mL)。将层分离，且将有机溶液用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯，用EtOAc/MeOH洗脱，得到为泡沫的1-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-2-甲基丙-2-醇(0.118g,74%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.64min;MS m/z 328$(M+H)^+$。

[0641] 表ZZZ.1使用一般程序ZZZ(用甲基溴化镁)制备的例子

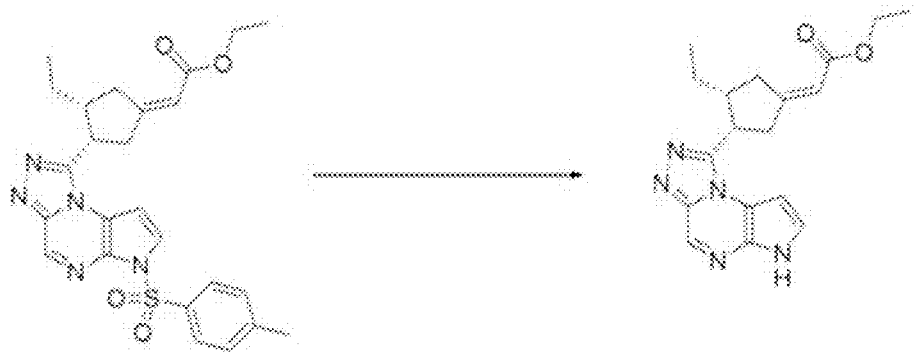
酯	产物	Ex #	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ (M+H)
2-((1S,3R,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(由制备#BBBB.1*，使用W.1，由制备#BBBB.1，AA，表2，方法3制备)		ZZZ.1.1*	1.63 (a)	328
2-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(3-(三氟甲基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯 (实施例#BBBB.1.1*)		ZZZ.1.2*	2.33 (a)	395

[0642] 一般程序AAAA:磺酰胺的去保护(用DBU)

向含有磺酰胺，例如，磺酰基-保护的吡咯，(优选1当量)/有机溶剂(例如1,4-二噁烷，MeOH，或THF/MeOH，MeCN，优选MeCN)的烧瓶中加入DBU(1-30当量，优选5-6当量)。将该混合物在约20-100℃(优选约室温)搅拌约1-72h(优选约24h)。当通过TLC，LC/MS，或HPLC的监测发现反应没有进行至结束时，将该反应在约30-100℃(优选约45℃)加热约1-48h(优选约12-24h)。当如TLC，LC/MS，或HPLC检测那样，反应没有完成时，加入另外的DBU(1-20当量，优选1当量)。如果通过TLC，LC/MS，或HPLC，反应没有完成，则可以重复该过程。将该反应冷却至室温并使用下述方法之一进行后处理。方法1.任选地将有机溶剂在减压下除去，加入合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水或盐水，将层分离，且将有机溶液用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，过滤，在减压下浓缩至干燥，得到目的化合物。方法2.将该反应混合物在减压下浓缩，并直接用下述的方法之一提纯。

[0643] 一般程序AAAA的说明

制备#AAAA.1:(E/Z)-乙基2-((3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸酯



向(E/Z)-乙基2-((3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸酯(2.00g,4.05mmol，制备#III.1)的MeCN(20mL)溶液中加入DBU(3.70mL,24.51mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌约16h。将该反应混合物在约45℃加热约24h。加入DBU(1.00mL,6.63mmol)并继续在约45℃加热约24h。加入另外的DBU

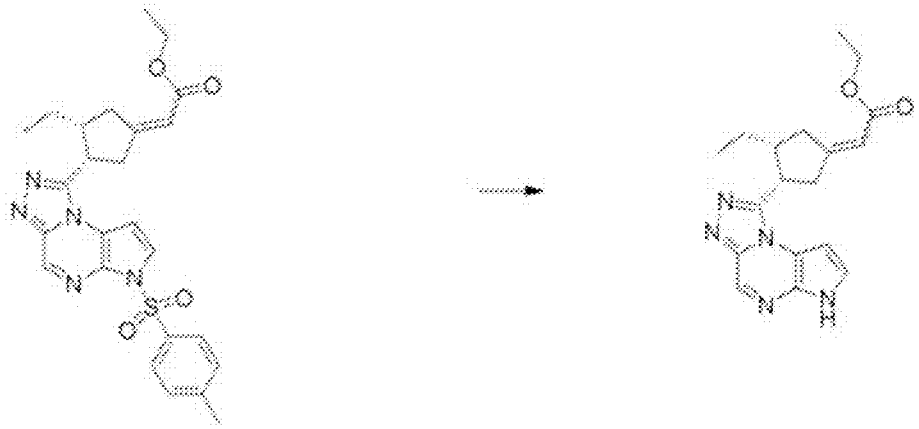
(1.00mL,6.63mmol)并在约45℃继续加热约24h。将该反应混合物冷却至室温,并将溶剂在减压下除去。将粗制物质在硅胶上通过快速层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为褐色泡沫的(E/Z)-乙基2-((3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸酯(0.70g,51%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.90-1.95min;MS m/z:340$(M+H)^+$。

[0644] 一般程序BBBB:磺酰胺的去保护(用TBAF)

在约-30-65℃(优选0℃)向磺酰胺(优选1当量)的有机溶剂(优选THF)溶液中加入TBAF(1-10当量,优选3当量)。可以加入另外的TBAF(1-10当量,优选3当量),以使反应完成。一旦该反应进行至可接受的水平,该反应混合物在有机溶剂(例如DCM或EtOAc,优选EtOAc)和水相(例如水或盐水)之间分配。将有机层分离,且任选地用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,和/或在减压下浓缩之前过滤。

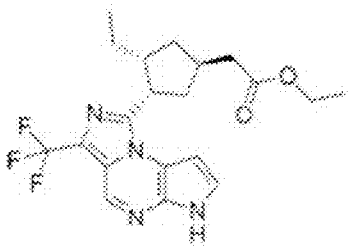
[0645] 一般程序BBBB的说明

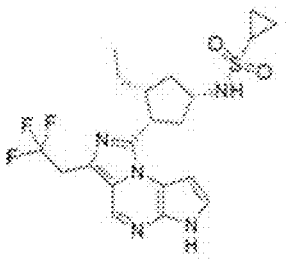
制备#BBBB.1*:2-((3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸乙酯



在约0℃向2-((3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸乙酯(1.9g,3.85mmol,制备#III.1)的THF(30mL)溶液中加入TBAF(11.55mL,11.55mmol,在THF中为1M)的溶液。在约30min后加入另外的TBAF(7.70mL,7.70mmol,在THF中为1M)。在约1h后,向该反应混合物中加入EtOAc和盐水。将有机层分离,在真空中浓缩,在硅胶上利用层析提纯,用EtOAc洗脱,得到为立体异构体的混合物的2-((3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)甲酸乙酯(1.3g,100%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=1.86和1.90min.;MS m/z:340$(M+H)^+$。

[0646] 表BBBB.1使用一般程序BBBB的例子

磺酰胺	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-3-(三氟甲基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(使用H(用制备#32制备#31 HATU，和DIEA)，和OO制备)		BBBB.1.1	2.62 (a)	409

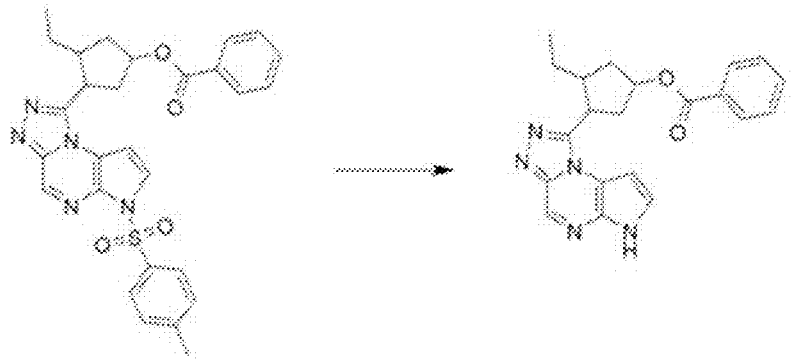
磺酰胺	产物	实施例#	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-3-(2,2,2-三氟乙基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺(使用H(用制备#30和制备#Z.1)，和OO制备)		BBBB.1.X	2.04 (a)	456

[0647] 一般程序CCCC:磺酰胺的去保护(用KCN)

向含有磺酰胺，例如磺酰基-保护的吡咯，(优选1当量)/有机溶剂(例如1,4-二噁烷，MeOH,或THF,优选MeOH)的烧瓶中加入KCN(1-3当量,优选2.2当量)的有机溶剂(例如1,4-二噁烷,MeOH,或THF,优选MeOH)溶液或作为固体的KCN(1-3当量,优选2.2当量)。将该混合物在环境温度下搅拌约1-18h(优选约16h)。将有机溶剂任选地在减压下除去，并加入合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水。将层分离，并将有机溶液用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，过滤或倾析，在减压下浓缩至干燥，并直接利用下述方法中的一种进行提纯。

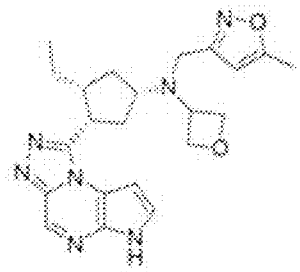
[0648] 一般程序CCCC的说明

制备#CCCC.1:3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基苯甲酸酯



向3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基苯甲酸酯(5.00g,7.84mmol,使用II(由实施例#4步骤J用苯甲酸)和B制备)在MeOH(16mL)中的混合物中加入氰化钾(0.74mL,17mmol)的MeOH(16mL)溶液。将该反应在环境温度下搅拌约16h。将该反应混合物在减压下浓缩,得到残余物。该残余物在水(20mL)和DCM(20mL)之间分配。将层分离并将水层用DCM(3x 10mL)萃取。然后将该萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到粗制油。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为固体的3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基苯甲酸酯(2.30g,78%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=2.08min;MS m/z:376 $(M+H)^+$。

[0649] 表CCCC.1使用一般程序D(用KCN)制备的例子

磺酰胺	产物	Ex #	R_t min(表1,方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)氧杂环丁烷-3-胺(使用X(由实施例#8步骤M用氧杂环丁烷-3-酮[PharmaBlock]),和X(用5-甲基异噁唑-3-甲醛)制备)		CCCC.1.1*	1.57 (a)	422

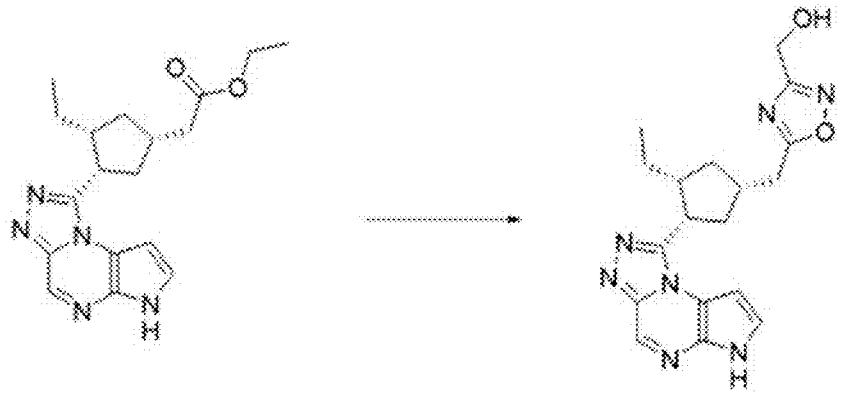
[0650] 一般程序DDDD:噁二唑的形成

向羧酸酯(优选1当量)的有机溶剂(例如DMF,NMP,THF,MeOH/甲苯,p-二噁烷,或MeOH,优选MeOH/甲苯)溶液中加入碱(例如K_2CO_3或Cs_2CO_3,2-10当量,优选2-4当量)和乙脒(acetimidamide)(1-20当量,优选4-10当量)。将该反应混合物在微波照射下、在约100-160℃(优选约130℃)加热约15min～2h(优选约45min)。当如TLC,LC/MS,或HPLC检测那样,反应没有完成时,可以加入另外的乙脒(1-20当量,优选3-10当量)和/或碱(例如K_2CO_3或Cs_2CO_3,2-10当量,优选2-4当量)。将该反应混合物在微波照射下、在约100-160℃(优选约130-140℃)加热约15min～2h(优选约45min)。任选地重复进行在加入或不加入乙脒和/或碱的情况下的额外的加热。备选地,将乙脒(1-20当量,优选4-10当量)的有机溶剂(例如THF或p-二噁烷,优选THF)溶液添加到碱(例如NaH,1-5当量,优选3当量)中。在约0.5-2h(优选约0.5h)

后，加入羧酸酯(优选1当量)。在约0.25-3h(优选约0.25h)后，将该反应混合物在约40-120℃(优选约70℃)加热约1-48h(优选约4h)。如果该反应被加热，则将该反应混合物冷却至环境温度。将该反应使用下述方法之一进行后处理。方法1.将有机溶剂任选地在减压下除去，加入合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水，盐水或饱和NH_4Cl，将层分离。将有机溶液用水，盐水或饱和NH_4Cl洗涤，并将有机溶液用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，过滤，在减压下浓缩至干燥，得到目的化合物。方法2.将该反应混合物在减压下浓缩并直接提纯。

[0651] 一般程序DDDD的说明

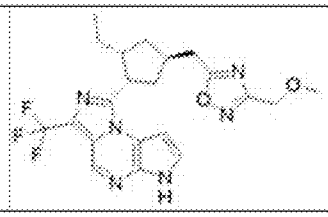
制备#DDDD.1:(5-(((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲醇



向2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(0.195g,0.571mmol,实施例#38,步骤H)的甲苯(1.00mL)和MeOH(1.000mL)溶液中加入(Z)-N',2-二羟基乙脒(0.515g,5.71mmol,Tyger)和K_2CO_3(0.195g,1.41mmol)。将该反应在CEM微波中在约130℃加热两次，每次约45min(250psi最大压力，1min匀变，最大值300瓦特)。加入(Z)-N',2-二羟基乙脒(0.200g,2.22mmol,Tyger)，并将该反应混合物在CEM微波中在约140℃加热约45min(250psi最大压力，1min匀变，最大值300瓦特)。加入(Z)-N',2-二羟基乙脒(0.200g,2.22mmol,Tyger)和K_2CO_3(0.100g,0.725mmol)，并将该反应混合物在CEM微波中、在约140℃加热约45min(250psi最大压力，1min匀变，最大值300瓦特)。将溶剂在减压下除去。将残余物用水(20mL)和EtOAc(50mL)溶解。将水层用EtOAc(5x 50mL)萃取。将该合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩，得到黄色残余物。将粗制物质在硅胶上通过快速层析提纯，用0-10%MeOH/EtOAc的梯度洗脱，得到为黄色固体的(5-(((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲醇(0.042g,20%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.67min;MS m/z:368$(M+H)^+$。

[0652] 表DDDD.1使用一般程序DDDD(用(Z)-N'-羟基-甲氧基乙脒)制备的例子

酯	产物	Ex #	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$

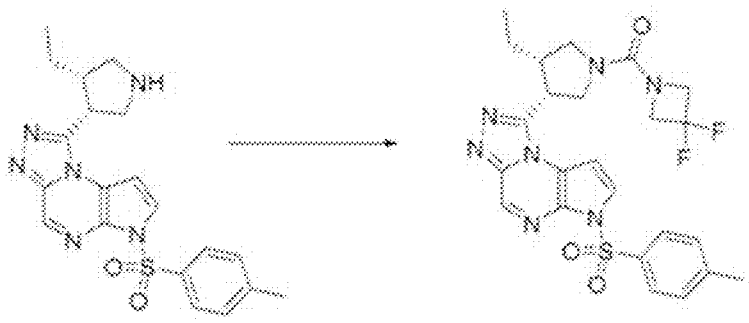
酯	产物	Ex #	R_t min(表1，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-3-(三氟甲基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(实施例#BBBB.1.1*)		DDDD.1.1*	2.41 (a)	449

[0653] 一般程序EEEE:使用光气形成脲

在惰性气氛下在约0℃向光气(1-1.5当量,优选1.2当量,20％的甲苯溶液)的有机溶液(例如DCM)中加入胺或胺盐(优选1当量)的有机溶剂(例如DCM,THF,或1,4-二噁烷,优选DCM)和有机碱(例如TEA,DIEA,吡啶,1-10当量,优选5当量,优选TEA)的溶液或浆液。在约0.5-24h(优选约40min)后、在约0℃,加入仲胺或胺盐(1-10当量,优选1-3当量)纯品或其在有机溶剂(例如DCM,THF,或DMF,优选DCM)和有机碱(例如TEA,DIEA,吡啶,1-10当量,优选5当量,优选TEA)的溶液或浆液。将该反应混合物在约0℃搅拌0.5-24h(优选45min)。加入碱水溶液(例如NH_4OH水溶液或饱和碳酸钠水溶液)和任选添加的有机溶剂如EtOAc或DCM。然后将水层任选地用另外的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)萃取。该合并的有机层可以任意地用水或盐水洗涤并在真空中浓缩或用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,然后在减压下浓缩之前倾析或过滤,得到目的化合物。

[0654] 一般程序EEEE的说明

制备#EEEE.1:(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)((顺式)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-基)甲酮



在N_2的气球下、在约0℃向光气(0.400mL,0.761mmol,在甲苯中为20％)的DCM(1.5mL)溶液中加入1-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.250g,0.609mmol,实施例#36,步骤F)的DCM(5.0mL)和TEA(0.430mL,3.08mmol)溶液。在约40min后,在约0℃,滴加3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(0.095g,0.731mmol,Matrix)和TEA(0.430mL,3.08mmol)的DCM(5.0mL)溶液,并在约0℃搅拌约45min。加入饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)并将层分离。将水层用DCM(2x 30mL)萃取。将合并的有机层用水(25mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩而得到褐色残余物。将粗制物质在硅胶上通过快速层析提纯,用0-10％MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为褐色残余物的(3,3-二氟

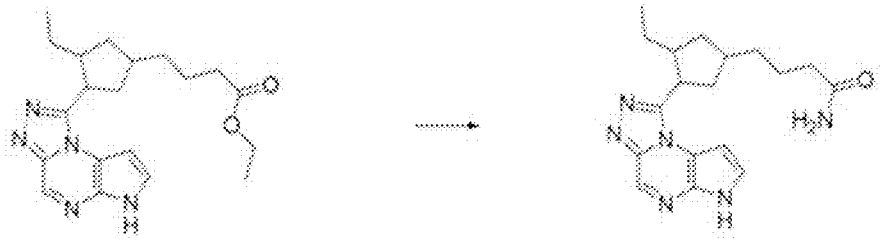
氮杂环丁烷-1-基)((顺式)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)吡咯烷-1-基)甲酮(0.208g,65%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.17min;MS m/z:530$(M+H)^+$。

[0655] 一般程序FFFF:由酯形成酰胺

在装入了酯(优选1当量)的压力反应器中加入氨的质子溶剂(例如乙醇,甲醇或水,优选甲醇)溶液。将该反应器密封并将温度保持在约环境温度～约200℃(优选约85℃)。在约1～10天(优选约2天)后,将该反应混合物冷却至室温并将该反应混合物在真空中浓缩,得到粗制酰胺。

[0656] 一般程序FFFF的说明

实施例#FFFF.1:4-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丁酰胺



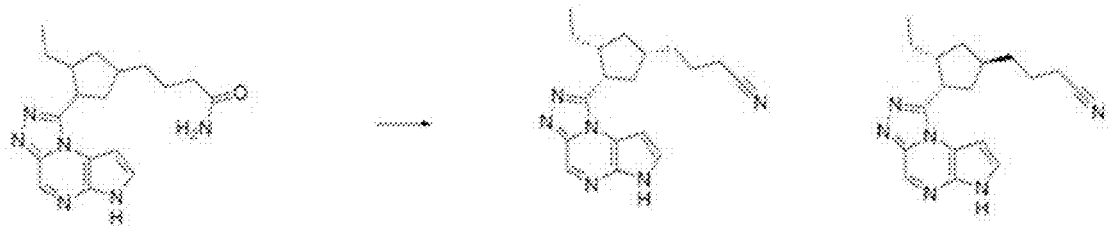
4-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丁酸乙酯(0.080g,0.217mmol,使用III(由制备#25和(E)-乙基4-(二乙氧基磷酰基)丁-2-烯酸酯),W制备)和氨(在MeOH中为7N,6.2mL,43.3mmol)。将反应容器密封并加热至约85℃。在约2天后将管冷却至室温并将该反应混合物在真空下浓缩,得到为固体的4-((3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丁酰胺(0.074g,100%),其在没有进一步提纯的情况下使用:LC/MS(表1,方法c)R_t=0.50min.;MS m/z:341$(M+H)^+$。

[0657] 一般程序GGGG:由伯酰胺形成腈

向伯酰胺(优选1当量)的有机溶剂(例如DCM,THF,DCE,优选DCM)溶液中加入脱水剂(例如TFAA或$SOCl_2$,优选TFAA)(1-20当量,优选10当量)。在约1-20h(优选约4h)后、在10～60℃(优选环境温度)将该反应混合物在真空中浓缩。

[0658] 一般程序GGGG的说明

实施例#GGGG.1:4-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丁腈和4-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丁腈



向4-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丁酰胺(0.090g,0.264mmol,实施例#FFFF.1)的DCM(3mL)溶液中加入TFAA(0.373mL,2.64mmol)。

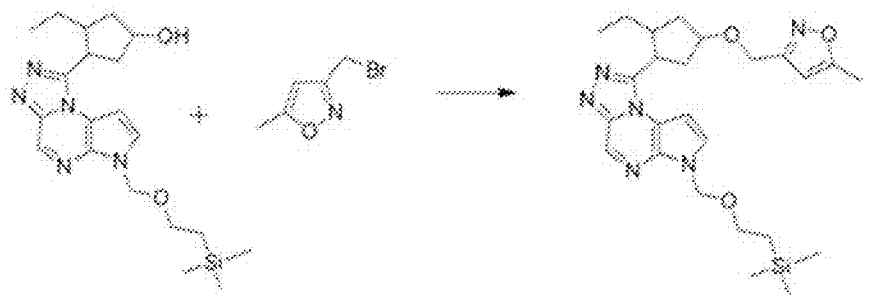
在约4h后、在环境温度将该反应混合物在真空中浓缩，并用手性制备HPLC提纯(表2，方法33)，得到为固体的4-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丁腈(0.013g，15%)(rt＝16.1min，or＝neg)LC/MS(表1，方法a)R_t＝1.79min；MSm/z:323$(M+H)^+$和4-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)丁腈(0.010g，12%)(rt＝13.7min，or＝neg)LC/MS(表1，方法a)R_t＝1.79min；MS m/z:323$(M+H)^+$。

[0659] 一般程序HHHH:用KOH或NaOH和TBAB的O-烷基化

向醇(优选1当量)中加入碱水溶液(例如50%w/v KOH或50%w/v NaOH，1-60当量，优选11-24当量)和溶剂(例如1,4-二噁烷或THF，优选1,4-二噁烷)，并将该反应混合物加热至约45-100℃(优选约70℃)。向该反应混合物中加入烷基卤或甲磺酸酯(1-30当量，优选8-16当量)，和TBAB(0.05-2当量，优选0.08-1.6当量)，并搅拌约8-48h(优选约24h)。备选地，添加的顺序可以颠倒。当通过TLC，LC/MS，或HPLC的监测发现反应没有进行至结束时，可以使该反应与任选加入的更多的碱(例如50%w/w KOH水溶液或50%w/w NaOH水溶液，1-60当量，优选11-24当量)，溶剂(例如1,4-二噁烷或THF优选1,4-二噁烷)，烷基卤或甲磺酸酯(1-30当量，优选8-16当量)，和/或TBAB(0.05-2当量，优选0.08-1.5当量)重新在约25-100℃(优选约70℃)加热约2-48h(优选约8-24h)。重复该过程，直至反应不再进一步进行。在冷却至环境温度后，将该反应使用下述方法之一进行后处理。方法1:加入有机溶剂如EtOAc或DCM和任选加入的水或盐水，并将层分离。然后将水层任选地用另外的有机溶剂如EtOAc或DCM萃取。将合并的有机层任选地用盐水或水洗涤，用无水$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥，过滤或倾析，并在减压下浓缩。方法2:可以将含有沉淀物的反应混合物过滤。向滤液中加入有机溶剂如EtOAc或DCM和任选加入的水或盐水，并将层分离。然后将水层任选地用另外的有机溶剂如EtOAc或DCM萃取。将合并的有机层任选地用盐水或水洗涤，用无水$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥，过滤或倾析，并在减压下浓缩。

[0660] 一般程序HHHH的说明

制备#HHHH.1:3-(((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)甲基)-5-甲基异噁唑



将3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇(0.072g，0.179mmol，实施例#35，步骤H)，KOH水溶液(50%w/v 0.118g，2.10mmol)和1,4-二噁烷(0.1mL)加热至约70℃。向该反应混合物中加入3-(溴甲基)-5-甲基异噁唑(0.063g，0.359mmol，Maybridge)和TBAB(0.004g，0.01mmol)，并将该反应混合物搅拌约24h。向该反应混合物中加入3-(溴甲基)-5-甲基异噁唑(0.063g，0.36mmol，Maybridge)和KOH水溶液(50%w/v 0.118g，2.10mmol)，并持续搅拌约24h。将该反应冷却至环境温度，加入EtOAc(10mL)和水(5mL)。将层分离并将水层用EtOAc(10mL)萃

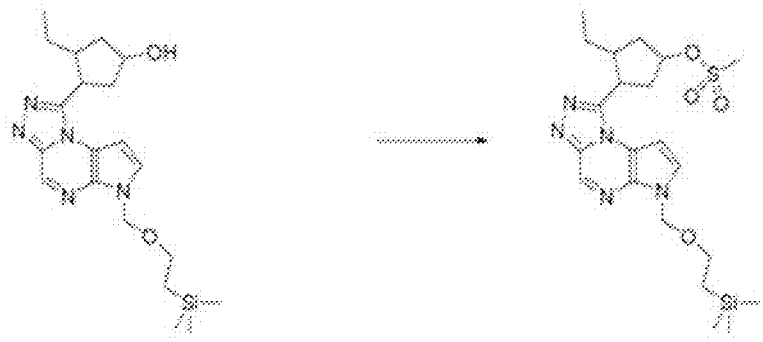
取。将该合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯，用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱，得到3-(((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)甲基)-5-甲基异噁唑(0.064g,72%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.58min;MS m/z:497$(M+H)^+$。

[0661] 一般程序IIII:甲磺酸酯的形成

在约0-40℃(优选室温)向醇(优选1当量)的有机溶剂如DCM溶液中加入有机碱如TEA或Hunig碱(1-4当量，优选2当量)，然后滴加该温度的甲磺酰氯(1-2当量优选1.1当量)。当将该反应混合物冷却至室温以下时，将其在该温度下搅拌约1-3h(优选约2h)，然后任选地加热至环境温度，同时搅拌过夜。该产物可以利用下述方法之一进行后处理。1)将该反应混合物浓缩。2)将该反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并浓缩。

[0662] 一般程序IIII的说明

制备#IIII.1:3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基甲磺酸酯



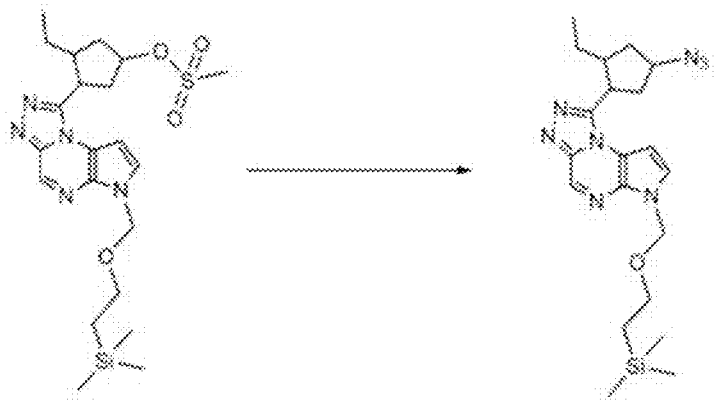
将甲磺酰氯(0.067mL,0.866mmol)滴加到3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮(0.316g,0.787mmol,实施例#35步骤H)和TEA(0.219mL,1.57mmol)的DCM(8mL)溶液中，并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂在减压下除去，并将该残余物通过硅胶柱层析(0～60%EtOAc/DCM)进行提纯，生成为白色非晶质固体的3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基甲磺酸酯(0.29g,77%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.53min;MS m/z 480$(M+H)^+$。

[0663] 一般程序JJJJ:烷基甲磺酸酯，甲苯磺酸酯，或卤化物与亲核试剂的置换

在圆底烧瓶中装入甲磺酸烷基酯，甲苯磺酸酯，或卤化物(优选1当量)和有机溶剂如DMF,DMA,NMP或DMSO(优选DMF)。向该反应烧瓶中分批加入亲核试剂例如但不限于叠氮化物，氰化物，硫代乙酸盐，吡唑和三唑的钠或钾盐(优选钠盐)(1-10当量，优选5.0当量)。当该亲核试剂不是钠或钾盐时，加入碱，例如60%NaH/矿物油(1-10当量，优选对于使用的亲核试剂为等摩尔量)。将该混合物在约10-100℃(优选环境温度)搅拌约1-24h(优选约20h)。如果通过HPLC,LC/MS,或TLC的监测发现反应没有结束，则可以加入另外的所用的亲核试剂和/或碱(所用原始量的5-300%，优选10%)，并将该反应持续约0.5-24h(优选约2h)。该反应在有机溶剂如EtOAc或DCM(优选EtOAc)和水之间分配。将层分离并将有机溶液用无水$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥，过滤，并在减压下浓缩，得到目的化合物。

[0664] 一般程序JJJJ的说明

制备#JJJJ.1:1-((1S,2R,4R)-4-叠氮基-2-乙基环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



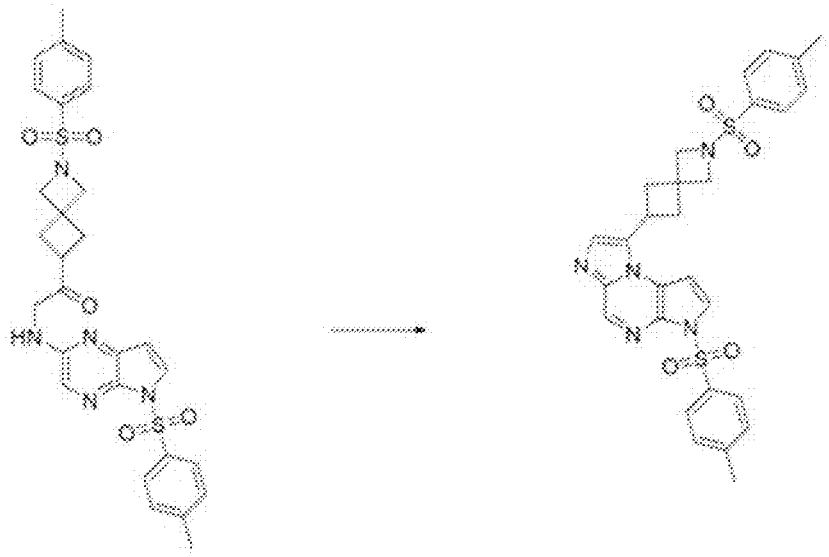
在圆底烧瓶中装入3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基甲烷磺酸酯(0.83g,1.7mmol,制备#IIII.1)和DMF(7.0mL)。向该反应烧瓶中加入叠氮化钠(0.56g,8.6mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌约20h。加入另一部分的叠氮化钠(0.056g,0.86mmol),并将该反应搅拌约2h。该反应在EtOAc(20mL)和水(20mL)之间分配。将层分离,并将有机溶液用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到为褐色油的1-(-4-叠氮基-2-乙基环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.65g,88%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.85min;MS m/z:427$(M+H)^+$。

[0665] 一般程序KKKK:使用TFAA或PFPAA的酮的环化

在约0℃～50℃(优选环境温度)向任选溶解在有机溶剂如乙腈或DCM(优选乙腈)中的酮(优选1当量)中加入TFA/TFAA(2-100当量/10-60当量,优选2当量/10当量)或PFPAA(2-30当量,优选10当量)或2,2,3,3,3-五氟丙酸/PFPAA(1-10当量/5-50当量,优选2当量/10当量)。将该反应加热并在约0℃～约80℃(优选约60℃)搅拌约0.5-48h(优选约2-4h)。可以加入另外的TFAA或PFPAA(2-10当量)以结束反应。任选地加入MeOH以猝灭该反应。将该反应混合物在减压下浓缩。备选地,该粗制混合物可以任选地进行浓缩,然后在无机碱的水溶液(例如$NaHCO_3$或K_2CO_3水溶液)和有机溶剂(例如EtOAc或DCM)之间分配。将层分离且将水层用有机溶剂(例如EtOAc和/或DCM)进一步萃取。将合并的有机层任选地用盐水洗涤,用无水$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩至干燥。

[0666] 一般程序KKKK的说明

制备#KKKK.1:3-甲苯磺酰基-8-(2-甲苯磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪



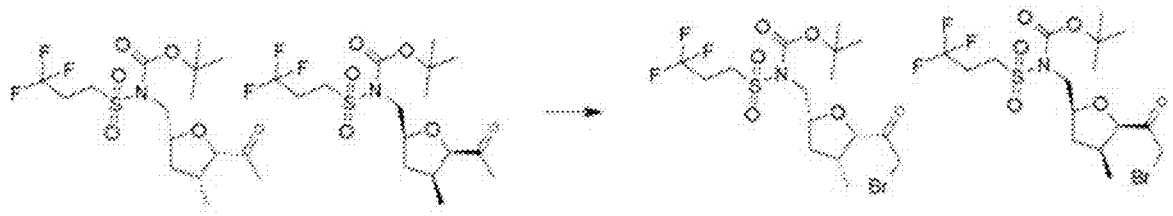
向2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)-1-(2-甲苯磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙酮(0.631g,1.089mmol,使用R(用2-甲苯磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酸[如J.Org.Chem,2010,75,5941中所述制备]和三甲基甲硅烷基重氮甲烷),S(用实施例#3步骤E),E(用TFA)制备)的MeCN(5mL)溶液中加入PFPAA(2.15mL,10.9mmol)。将该混合物在约60℃加热约2h。该反应混合物在DCM(30mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)之间分配。将层分离并将水层进一步用DCM(2x 30mL)萃取。将该合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩至干燥。粗制物质使用硅胶快速层析进行提纯,用50-100%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为白色固体的3-甲苯磺酰基-8-(2-甲苯磺酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.467g,76%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.53min;MS m/z 562$(M+H)^+$。

[0667] 一般程序LLLL:由酮或醛形成溴酮

在约-20～20℃(优选约0℃),向酮或醛(优选1当量)/有机溶剂(DCM或DCE,优选DCM)中加入有机碱如TEA或DIEA(优选DIEA,1-20当量,优选5-10当量),然后加入三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(1-8当量,优选4.5当量)。将该反应在相同温度下搅拌约0.5～6h(优选约1h)。任选加入合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)。加入水溶液(例如饱和$NaHCO_3$水溶液或水)。将层分离,将水层任选地用另外的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)萃取,并将该有机层或合并的有机层用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到TMS-保护的烯醇中间体。在约-20～60℃(优选室温),将该中间体溶解在有机溶剂(DCM或DCE,优选DCM)中,并加入无机碱例如$NaHCO_3$或Na_2CO_3(优选$NaHCO_3$,1-20当量,优选4当量)和NBS(1-3当量,优选1当量)。将该反应在相同温度下搅拌约1-48h(优选约18h)。加入合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液或水),将层分离,并将有机溶液用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0668] 一般程序LLLL的说明

制备#LLLL.1:(顺式-5-(2-溴乙酰基)-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基(3,3,3-三氟丙基磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯



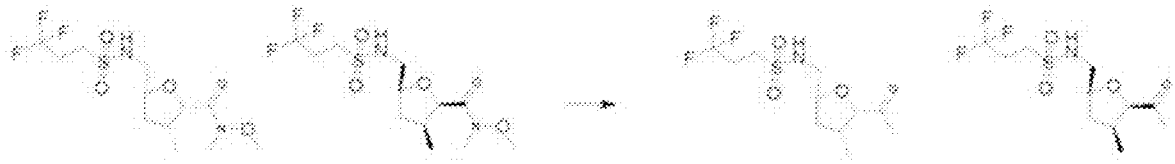
在约0℃向(顺式-5-乙酰基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基(3,3,3-三氟丙基磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(0.54g,1.3mmol,使用M.1(由制备#MMMM.1)制备)的DCM(5mL)溶液中加入DIEA(2.03mL,11.6mmol)和三甲基甲硅烷基三氟甲烷磺酸酯(1.06mL,5.82mmol)。将该反应在约0℃搅拌约1h。加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)并将层分离。将水层用DCM(2x10mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该残余物溶解在DCM(5mL)中,并加入$NaHCO_3$(0.435g,5.17mmol)和NBS(0.230g,1.294mmol)。将该反应在环境温度下搅拌约18h。该反应混合物在水(30mL)和DCM(30mL)之间分配。将水层用DCM(2x 30mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将产物利用硅胶层析提纯,用0-30%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为黄色固体的(顺式-5-(2-溴乙酰基)-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基(3,3,3-三氟丙基磺酰基)氨基甲酸叔丁基酯(0.472g,73%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.76min;MS m/z:494,496$(M-H)^-$。

[0669] 一般程序MMMM:由Weinreb酰胺形成酮

在约-30～40℃(优选约-10℃)向Weinreb酰胺(优选1当量)/有机溶剂(例如DCM,MeCN,1,4-二噁烷或THF,优选THF)中加入格里纳德或烷基锂试剂(1-10.0当量,优选6当量)。将该反应混合物在约-30-40℃(优选约-10℃)搅拌约1-24h(优选约5h)。将该反应混合物用酸水溶液(例如HCl水溶液)猝灭,然后用水猝灭,在有机溶剂(例如Et_2O,EtOAc或DCM)和水之间分配。将层分离且将水层用另外的有机溶剂萃取,该合并的有机层可以任选地用盐水洗涤。将该有机层任选地用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,然后在减压下浓缩之前倾析或过滤。

[0670] 一般程序MMMM的说明

制备#MMMM.1:N-((顺式-5-乙酰基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺



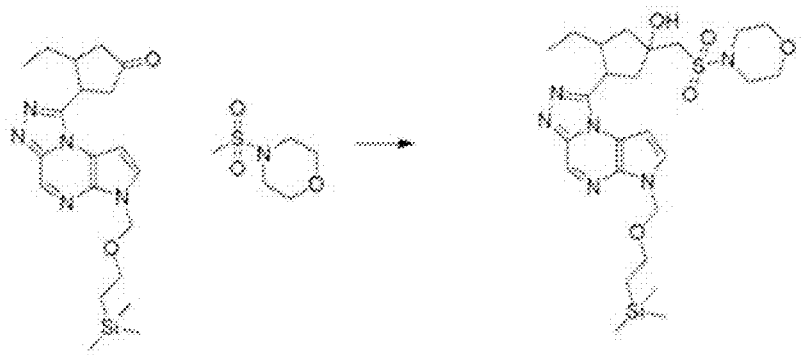
在约-10℃向顺式-N-甲氧基-N,3-二甲基-5-((3,3,3-三氟丙基磺酰胺基)甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺(0.70g,1.9mmol,使用E(由制备#43用HCl),K(用3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯(Matrix)),Z(用NaOH),H(用N,O-二甲基羟胺盐酸)制备)的THF(5mL)溶液中滴加甲基溴化镁(在Et_2O中为3N,3.86mL,11.6mmol)。将该反应混合物在约-10℃搅拌约5h。加入HCl水溶液(1N,9.66mL,9.66mmol),以猝灭该反应。将该反应混合物在水(10mL)和DCM(20mL)之间分配。将层分离并将水层用DCM(2x 20mL)萃取。将合并的有机萃取物在减压下浓缩。将该产物利用硅胶层析提纯,用0-100%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为澄清油的N-((顺式-5-乙酰基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺(0.57g,93%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.02min;MS m/z:318$(M+H)^+$。

[0671] 一般程序NNNN:由酮形成β-羟基磺酰胺

在约-20-20℃(优选约0℃)向任选被取代的甲基磺酰胺(1-8当量,优选1.5当量)/有机溶剂(DCM或THF,优选THF)中,加入烷基锂试剂(例如n-BuLi,t-BuLi或LDA(优选n-BuLi,1-20当量,优选1-2当量)。将该反应在约-20-20℃(优选约0℃)搅拌约0.5-72h(优选约1h)。在约-20～20℃(优选约0-5℃)将所得的溶液滴加到酮(优选1.0当量)的有机溶剂(DCM或THF,优选THF)溶液中。将该反应在约-20-20℃(优选约0-5℃)搅拌约1-72h(优选约48h)。加入合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水溶液(例如饱和碳酸氢钠水溶液或水),将层分离,且将有机溶液用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0672] 一般程序NNNN的说明

制备#NNNN.1:3-乙基-1-(吗啉代磺酰基甲基)-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇



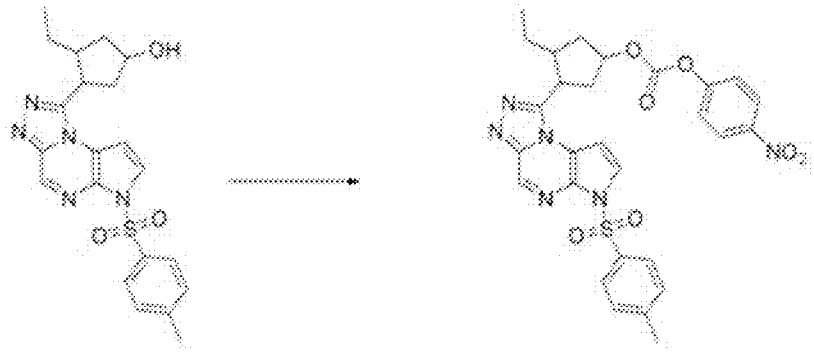
在约0℃向4-(甲基磺酰基)吗啉(0.217g,1.314mmol,制备#41)的THF(4mL)溶液中加入n-BuLi(在己烷中为2.5M,0.53mL,1.3mmol)。将该反应混合物在约0℃搅拌约1h。在约0℃将所得的溶液滴加到3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮(0.350g,0.876mmol,实施例#35步骤G)的THF(4mL)溶液中。将该反应混合物在电冰箱中在约4℃保持约48h。该反应混合物在水(5mL)和DCM(5mL)之间分配。将层分离并将水溶液用DCM(2x 5mL)萃取。将合并的有机萃取物在减压下浓缩。将该产物利用硅胶层析提纯,用0-2%MeOH/DCM的梯度洗脱,然后利用RP-HPLC提纯(表1,方法l),得到为黄色油的3-乙基-1-(吗啉代磺酰基甲基)-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇(0.17g,34%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.32&2.42min;MS m/z:565$(M+H)^+$。

[0673] 一般程序0000:碳酸酯的形成

在约-20℃～80℃(优选环境温度)向醇(优选1当量)/有机溶剂(优选吡啶)中加入DMAP(0.1-5当量,优选0.3当量)和氯甲酸酯(1-10当量,优选2当量)。将该反应混合物在约-20℃～80℃(优选环境温度)搅拌约1-16h(优选约1h)。将该反应混合物在减压下浓缩或任选地进行过滤,用有机溶剂(优选EtOAc)稀释,用水和碱水溶液(例如饱和碳酸钠水溶液或$NaHCO_3$)或饱和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0674] 一般程序0000的说明

制备#0000.1:(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基4-硝基苯基碳酸酯

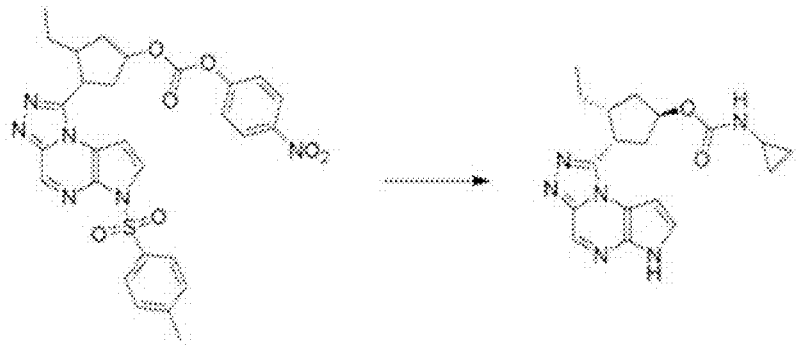


向富含(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇的呈比例混合物(1.20g,2.82mmol,实施例#41,步骤N)/吡啶(10mL)中加入DMAP(0.103g,0.846mmol)和4-硝基氯甲酸苯基酯(0.853g,4.23mmol)。将所得的混合物在环境温度下搅拌约1h。将该反应混合物浓缩并使用以0-30%EtOAc/DCM洗脱的硅胶层析提纯,得到富含(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基4-硝基苯基碳酸酯的呈比例混合物(0.72g。43%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.64min;MS m/z:591$(M+H)^+$。

[0675] 一般程序PPPP:氨基甲酸酯的形成,然后磺酰胺水解

在约-20～60℃(优选在环境温度)向碳酸酯(优选1当量)/有机溶剂(优选1,4-二噁烷)中加入胺(2-10当量,优选5当量)且任选地加入DMAP(0-5当量,优选0当量)。在约1-16h(优选约1h)后,加入氢氧化钠水溶液(1-2N,优选1N;1-10eq,优选4当量)。将该反应混合物在约25-100℃(优选约60℃)搅拌约10min-5h(优选约30min)且如果该反应被加热,则冷却至环境温度。将该反应混合物在减压下浓缩或将层分离,且将水层用有机溶剂(优选DCM)萃取。将合并的有机萃取物用水,碱水溶液(例如饱和碳酸钠水溶液或$NaHCO_3$),或饱和盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,然后在减压下浓缩。

[0676] 制备#PPPP.1:(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基环丙基氨基甲酸酯

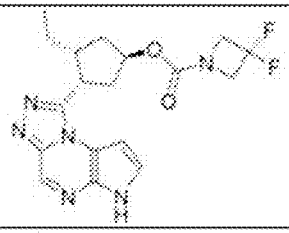
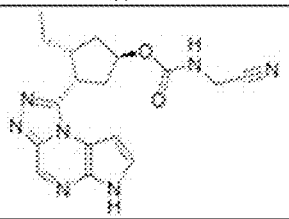
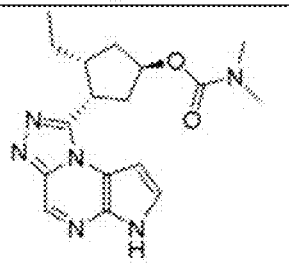
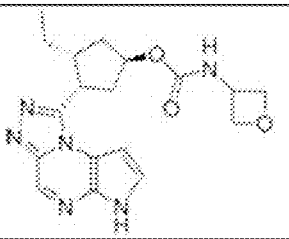
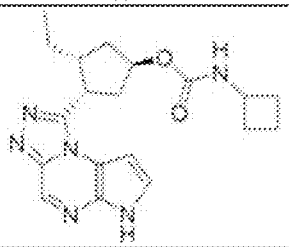
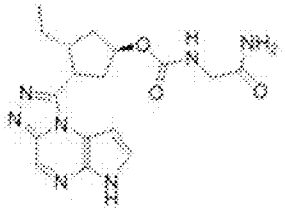
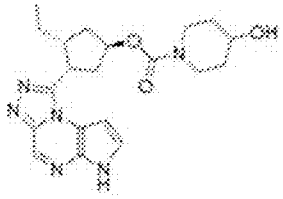


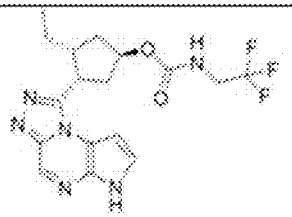
向富含(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基4-硝基苯基碳酸酯的呈比例混合物(实施例#41步骤O,0.211g,0.357mmol)/1,4-二噁烷(1.5mL)中加入环丙基胺(0.102g,1.79mmol)。在约1h后,添加1N氢氧化钠水溶液(1.5mL,1.5mmol)并将该反应混合物在约60℃加热约30min,然后冷却至环境温度。将层分离并将水层用DCM(3x 5mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用0-10%MeOH/EtOAc洗脱,得到(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基环丙基氨基甲酸酯(0.085g,67%):LC/MS(表

1,方法b)R_t=1.73min;MS m/z:355(M+H)$^+$。

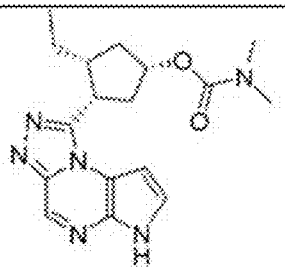
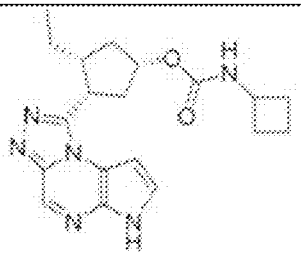
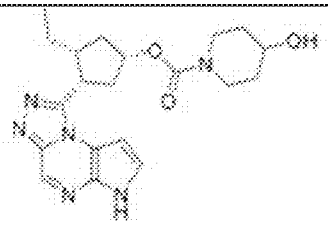
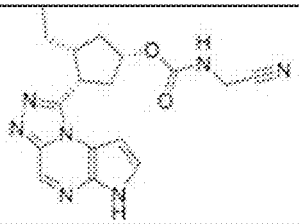
[0677] 表PPPP.1由富含(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基4-硝基苯基碳酸酯的呈比例混合物(实施例#41步骤O)制备的例子

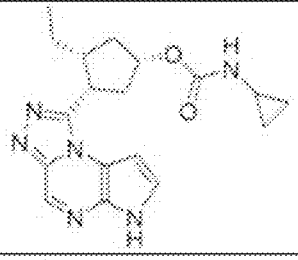
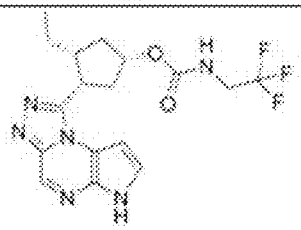
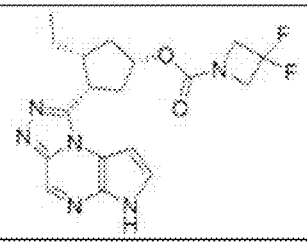
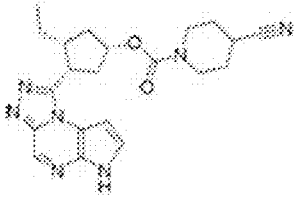
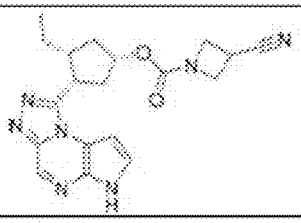
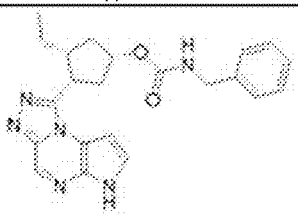
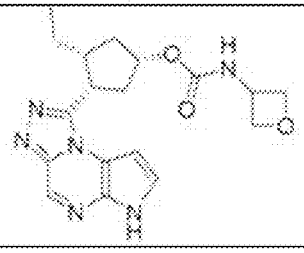
胺	产物	实施例#	R_t min(表2,方法)	m/z ESI+ (M+H)$^+$

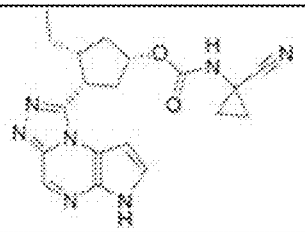
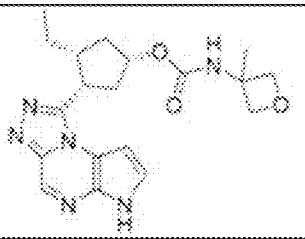
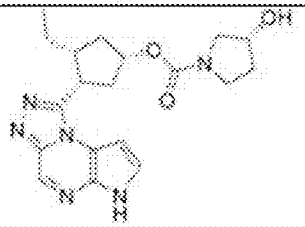
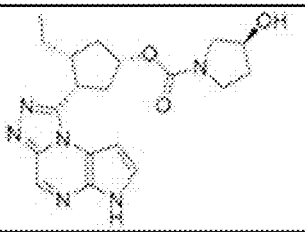
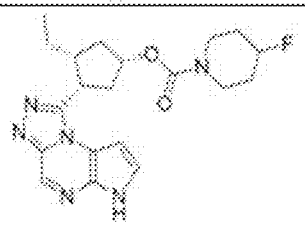
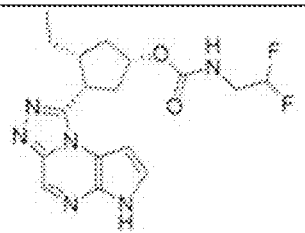
胺	产物	实施例#	R_t min(表 2，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐 [Matrix]		PPPP.1.1	1.94 (b)	391
2-氨基乙腈		PPPP.1.2	1.64 (b)	354
二甲基胺		PPPP.1.3	1.75 (b)	343
氧杂环丁烷-3-胺		PPPP.1.4	1.54 (b)	371
环丁胺		PPPP.1.5	1.89 (b)	369
2-氨基乙腈		PPPP.1.6	1.42 (b)	372
哌啶-4-醇		PPPP.1.7	1.39 (b)	399

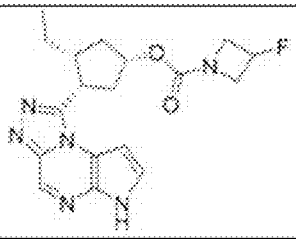
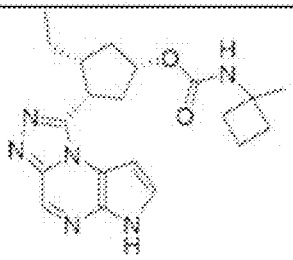
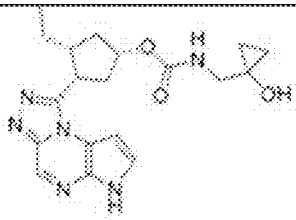
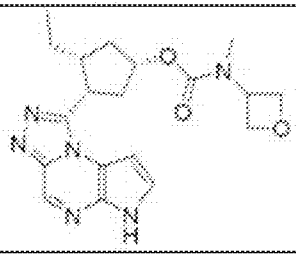
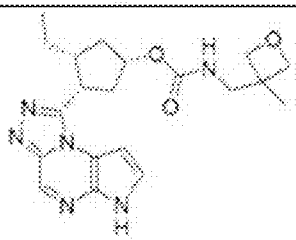
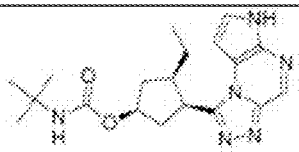
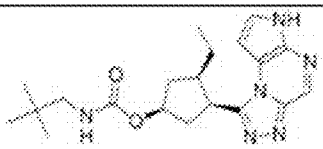
胺	产物	实施例#	R_t min(表 2，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2,2,2-三氟乙胺		PPPP.1.8	1.80 (b)	397

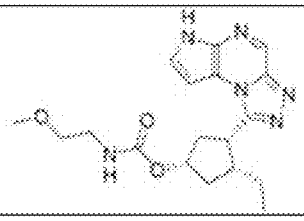
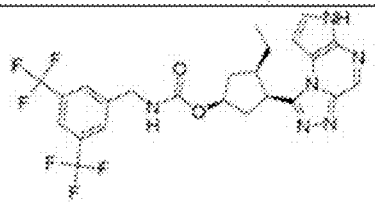
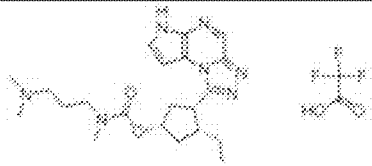
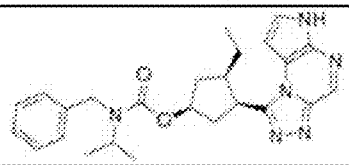
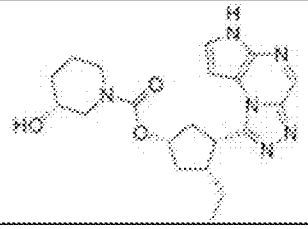
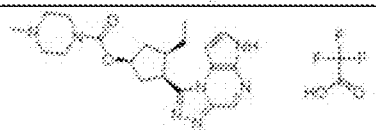
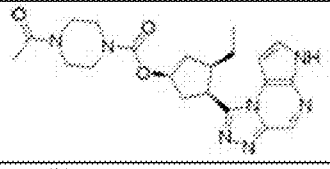
[0678] 表PPPP.2由富含(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基环丁基氨基甲酸酯的呈比例混合物(实施例#42步骤N)制备的例子

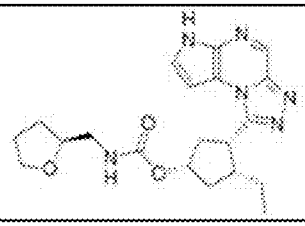
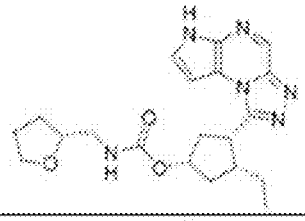
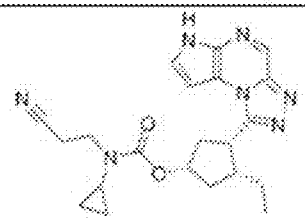
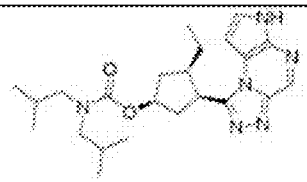
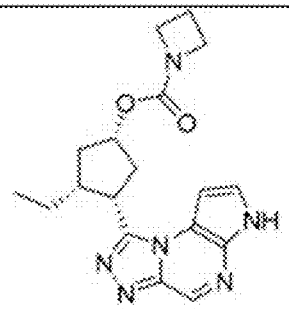
胺	产物	实施例#	R_t min(表 2，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
二甲基胺		PPPP.2.1	1.66 (b)	343
环丁胺		PPPP.2.2	1.17 (c)	369
哌啶-4-醇		PPPP.2.3	1.63 (b)	399
2-氨基乙腈		PPPP.2.4	1.67 (b)	354

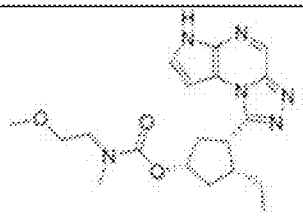
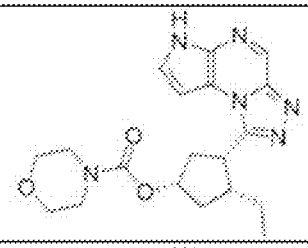
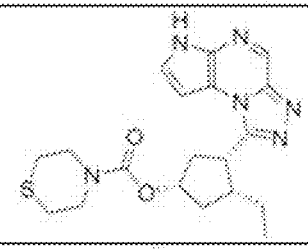
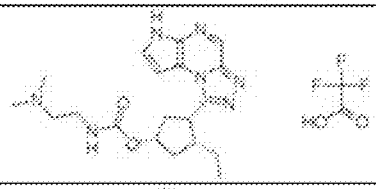
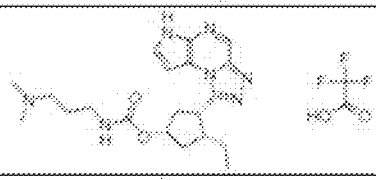
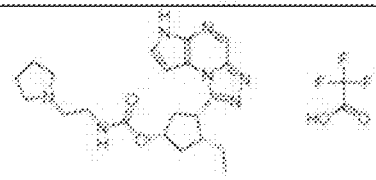
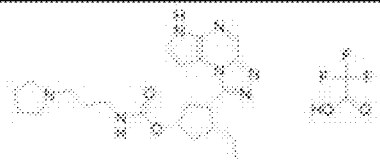
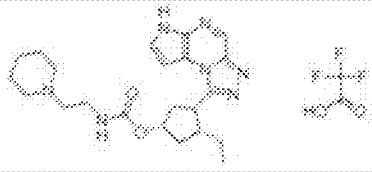
胺	产物	实施例#	R_t min(表2，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
环丙胺		PPP P.2.5	1.75 (b)	355
2,2,2-三氟乙胺		PPP P.2.6	1.90 (b)	397
3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐[Matrix]		PPP P.2.7	1.91 (b)	391
哌啶-4-甲腈		PPP P.2.8	1.81(b)	408
氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐[Astatech]		PPP P.2.9	1.76 (b)	380
苯基甲胺		PPP P.2.10	2.01 (b)	405
氧杂环丁烷-3-胺		PPP P.2.11	1.62 (b)	371

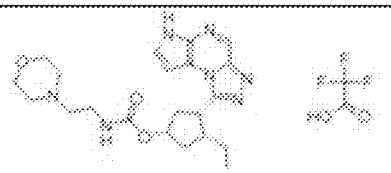
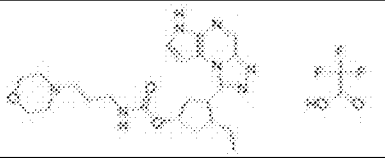
胺	产物	实施例#	R_t min(表2，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
1-氨基环丙烷甲腈盐酸盐[Astatech]		PPP P.2. 12	1.77 (b)	380
3-甲基氧杂环丁烷-3-胺[Synthonix]		PPP P.2. 13	1.69 (b)	385
(R)-吡咯烷-3-醇		PPP P.2. 14	1.62 (b)	385
(S)-吡咯烷-3-醇		PPP P.2. 15	1.61 (b)	385
4-氟哌啶盐酸盐		PPP P.2. 16	1.92 (b)	401
2,2-二氟乙胺[Matrix]		PPP P.2. 17	1.82 (b)	379
哌啶		PPP P.2. 18	1.41 (v)	383

胺	产物	实施例#	R_t min(表2，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-氟氮杂环丁烷盐酸盐 [Acesys]		PPP P.2. 19	1.81 (b)	373
1-甲基环丁胺 [Matrix]		PPP P.2. 20	1.98 (b)	383
1-(氨基甲基)环丙醇 [ChemPacific]		PPP P.2. 21	1.72 (b)	385
N-甲基氧杂环丁烷-3-胺 [Synthonix]		PPP P.2. 22	1.68 (b)	385
(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲胺 [Synthonix]		PPP P.2. 23	1.68 (b)	399
2-甲基丙-2-胺		PPP P.2. 24	0.81 (u)	371
2,2-二甲基丙-1-胺		PPP P.2. 25	0.84 (u)	385

胺	产物	实施例#	R_t min(表2，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-甲氧基乙胺		PPP P.2. 26	0.66 (u)	373
(3,5-双(三氟甲基)苯基)甲胺		PPP P.2. 27	0.96 (u)	541
N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺		PPP P.2. 28	0.56 (u)	400
N1,N1,N3-三甲基丙烷-1,3-二胺		PPP P.2. 29	0.59 (u)	414
N-苄基丙-2-胺		PPP P.2. 30	0.92 (u)	447
(R)-哌啶-3-醇		PPP P.2. 31	0.70 (u)	399
1-甲基哌嗪		PPP P.2. 32	0.53 (u)	398
1-(哌嗪-1-基)乙酮		PPP P.2. 33	0.66 (u)	426
1-(2-氟苯基)哌嗪		PPP P.2. 34	0.89 (u)	478
吡啶-2-基甲胺		PPP P.2. 35	0.54 (u)	406

胺	产物	实施例#	R_t min(表2，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
吡啶-3-基甲胺		PPP P.2. 36	0.54 (u)	406
吡啶-4-基甲胺		PPP P.2. 37	0.54 (u)	406
2-甲基丙-1-胺		PPP P.2. 38	0.80 (u)	371
(S)-(四氢呋喃-2-基)甲胺		PPP P.2. 39	0.71 (u)	399
(R)-(四氢呋喃-2-基)甲胺		PPP P.2. 40	0.71 (u)	399
3-(环丙基氨基)丙腈		PPP P.2. 41	0.72 (u)	408
二异丁基胺		PPP P.2. 42	0.97 (u)	427
氮杂环丁烷		PPP P.2. 43	0.72 (u)	355

胺	产物	实施例#	R_t min(表2，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
2-甲氧基-N-甲基乙胺		PPP P.2. 44	0.72 (u)	387
吗啉		PPP P.2. 45	0.70 (u)	385
硫代吗啉		PPP P.2. 46	0.78 (u)	401
N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺		PPP P.2. 47	0.53 (u)	386
N1,N1-二甲基丙烷-1,3-二胺		PPP P.2. 48	0.54 (u)	400
2-(吡咯烷-1-基)乙胺		PPP P.2. 49	0.55 (u)	412
3-(吡咯烷-1-基)丙-1-胺		PPP P.2. 50	0.56 (u)	426
2-(哌啶-1-基)乙胺		PPP P.2. 51	0.57 (u)	426

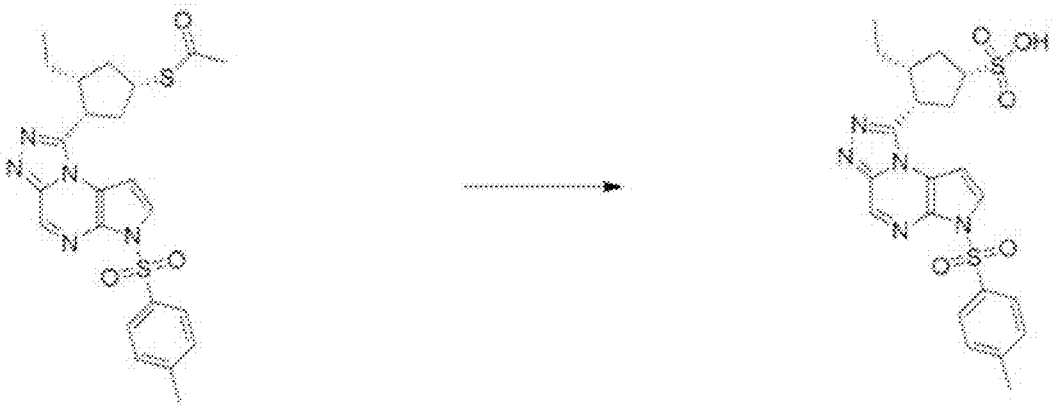
胺	产物	实施例#	R_t min(表2，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-(哌啶-1-基)丙-1-胺		PPP P.2. 52	0.58 (u)	440
2-吗啉代乙胺		PPP P.2. 53	0.54 (u)	428
3-吗啉代丙-1-胺		PPP P.2. 54	0.55 (u)	442

[0679] 一般程序QQQQ:硫代乙酸烷基酯向烷基磺酸的氧化

向硫代乙酸烷基酯(优选1当量)和甲酸(30-100当量,优选36当量)的混合物中滴加H_2O_2水溶液(～30％,3-10当量,优选5当量)。将该反应在环境温度下搅拌约1-8h(优选约2h)。将该反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液猝灭,且用有机溶剂如DCM萃取。将有机萃取物在减压下浓缩。所得残余物任选地在有机溶剂如EtOAc和盐水之间分配。将水溶性萃取物在减压下浓缩,将所得的残余物任选地在有机溶剂或有机溶剂的混合物、如MeOH,DCM或MeOH/DCM(优选MeOH/DCM)中粉碎并过滤。将滤液在减压下浓缩并任选地进行提纯。

[0680] 一般程序QQQQ的说明

制备#QQQQ.1:(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊烷-1-磺酸



向S-(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基硫醇乙酸酯(0.28g,0.58mmol,使用P(由制备#25,步骤E和DIBAL-H);IIII,和JJJJ(用硫代乙酸钾)制备)和甲酸(0.80mL,20.8mmol)的混合物中滴加H_2O_2水溶液(～30％,0.30mL,2.9mmol)。将该反应在环境温度下搅拌约2h。将该反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(25mL)猝灭,并用DCM(2x 25mL)萃取。将合并的萃取物在减压下浓缩。所得残余物在EtOAc和盐水(各25mL)之间分配。将水溶性萃取物在减压下浓缩。将所得残余物部分地溶解

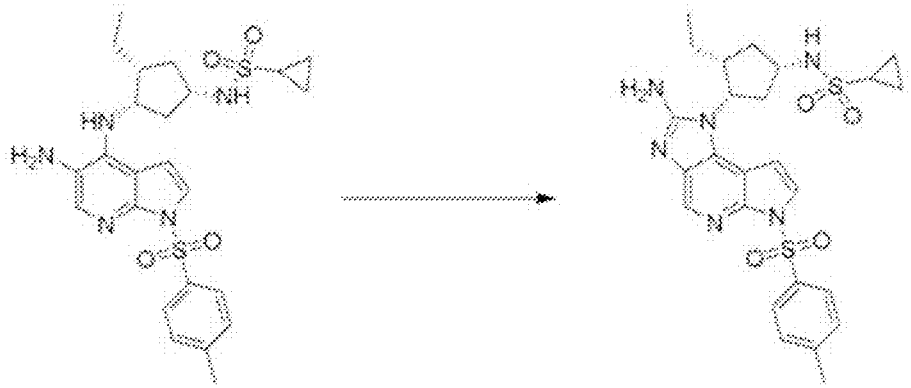
在MeOH/DCM(1:1,50mL)中,过滤并在减压下浓缩。将所得的残余物利用RP-HPLC提纯(表1,方法y),得到为灰白色固体的(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊烷-1-磺酸(0.058g,20%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.60min;MS m/z:490$(M+H)^+$。

[0681] 一般程序RRRR:用溴化氰进行二胺的环化

向被取代的二胺(1当量)在有机溶剂(例如,MeOH或乙醇,优选MeOH)中的混合物中加入溴化氰或溴化氰/MeCN(1-10当量,优选8.0当量)。将该混合物在环境温度下搅拌约1-24h(优选约16h)并将该溶剂在减压下除去。

[0682] 一般程序RRRR的说明

制备#RRRR.1*:N-((1S,3S,4R)-3-(2-氨基-6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺



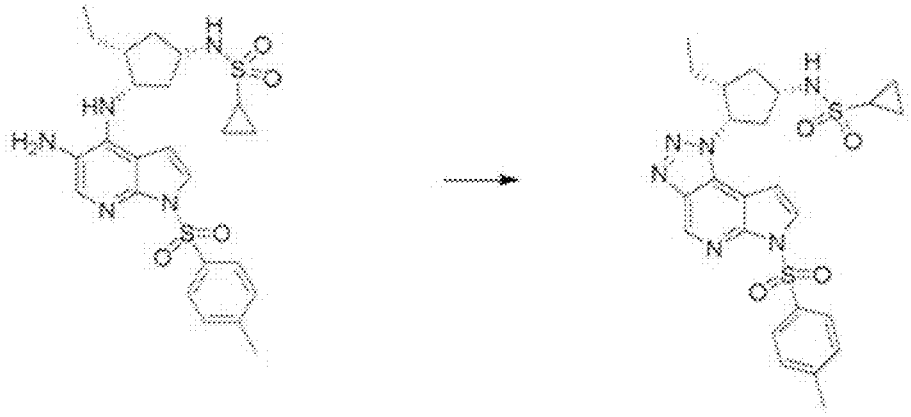
向N-((1S,3S,4R)-3-(5-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.200g,0.301mmol,实施例#23步骤I)的MeOH(3.0mL)溶液中滴加溴化氰(在MeCN中为5M,0.482mL,2.41mmol)。将该反应在环境温度下搅拌约16h。将溶剂在减压下除去并将残余物利用硅胶层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为褐色固体的N-((1S,3S,4R)-3-(2-氨基-6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)-4-乙基环戊基)环丙烷-磺酰胺(0.11g,67%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.00min;MS m/z:543$(M+H)^+$。

[0683] 一般程序SSSS:用$NaNO_2$进行二胺的环化

将二胺(优选1当量)和酸性水溶液(例如6M HCl/水)的混合物冷却至约0℃。然后加入$NaNO_2$水溶液(1-5当量,优选1-2当量)且将该反应在约0℃保持约1-6h(优选约2-3h),然后缓慢加热至室温,或在加入后立即缓慢加热至室温。在约1-18h(优选约12-16h)后,过滤该反应,同时用水洗涤,收集固体。

[0684] 一般程序SSSS的说明

制备#SSSS.1*:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基吡咯并[2,3-b][1,2,3]三唑并[4,5-d]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺



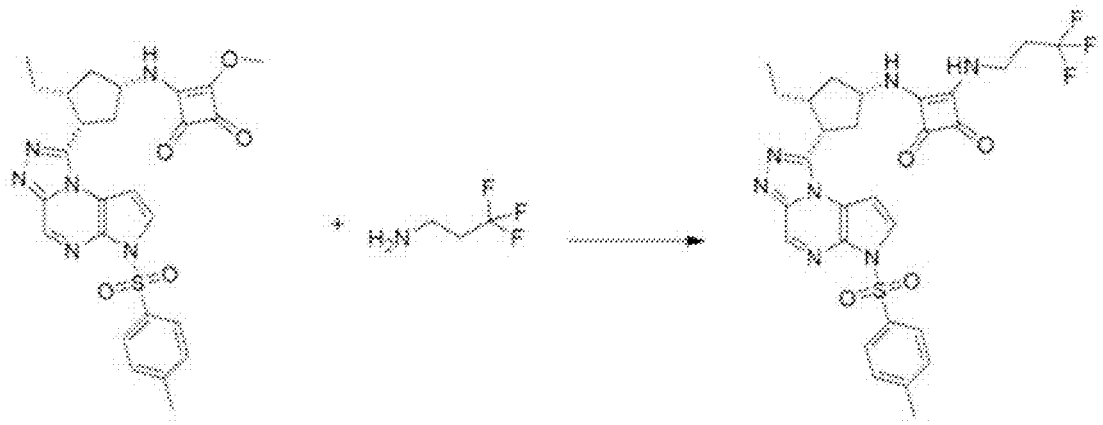
将N-((1S,3S,4R)-3-(5-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.15g,0.23mmol,实施例#23步骤I)和HCl水溶液(6N,1.0mL,6.00mmol)的混合物冷却至约0℃。加入$NaNO_2$(0.022g,0.32mmol)的水(0.2mL)溶液,并将该反应在约0℃搅拌。在约3h后,将该反应加热至室温。在约15.5h后,将该反应过滤,通过真空过滤收集黄色固体,同时用水(10mL)洗涤。将该粗制固体通过硅胶层析提纯,用0-20%EtOAc/DCM洗脱,得到N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基吡咯并[2,3-b][1,2,3]三唑并[4,5-d]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.088g,74%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.44min;MS m/z:529$(M+H)^+$。

[0685] 一般程序TTTT:方酰胺的形成

将3-氨基-4-甲氧基环丁-3-烯-1,2-二酮(优选1当量),胺(1-5当量,优选2当量),有机碱如DIEA或TEA(1-10当量,优选5-6当量的DIEA),和合适的有机溶剂如MeOH或DCE(优选MeOH)的混合物在约40-65℃(优选约50℃)加热。在约1-24h(优选约12-18h)后,将该反应过滤,同时用水洗涤,以收集固体。

[0686] 一般程序TTTT的说明

制备#TTTT.1*:3-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-4-(3,3,3-三氟丙基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮



将3-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-4-甲氧基环丁-3-烯-1,2-二酮(0.090g,0.17mmol,制备#29),3,3,3-三氟丙-1-胺盐酸盐(0.050g,0.337mmol,Fluorochem Limited),DIEA(0.18mL,1.0mmol)和MeOH(1.2mL)的混合物在约50℃加热。在约18h后,将该反应冷却至室温。通过真空过滤收集该固体,同时用MeOH(约3-5mL)洗涤,然后在真空箱中、在约60℃干燥,得到为灰

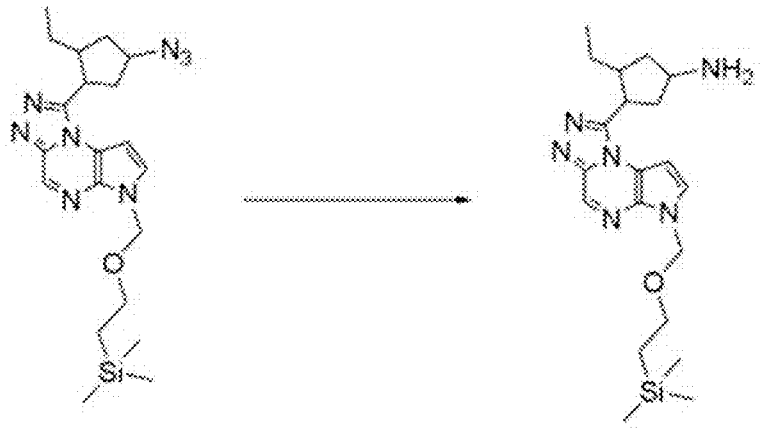
白色固体的3-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-4-(3,3,3-三氟丙基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮(0.083g,79%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.27min;MS m/z:616$(M+H)^+$。

[0687] 一般程序UUUU:叠氮化物向胺的还原

向叠氮化物(优选1当量)在合适的有机溶剂(例如THF或1,4-二噁烷,优选THF)和水中的溶液中加入三苯基膦(1-2当量,优选1.2当量)。将该反应混合物在大约室温-80℃(优选约45℃)下搅拌约1-24h(优选约7h)。如果加热,将该反应混合物冷却至室温。将该反应混合物使用下述方法之一进行后处理。方法1.将该反应混合物在有机溶剂(例如DCM或EtOAc)中稀释,并加入水。将层分离,且将有机溶液任选地用水和/或盐水洗涤,用无水$MgSO_4$或Na_2SO_4干燥,过滤,并将该溶剂在减压下除去。方法2.将该反应混合物在减压下浓缩。

[0688] 一般程序UUUU的说明

制备#UUUU.1:3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺



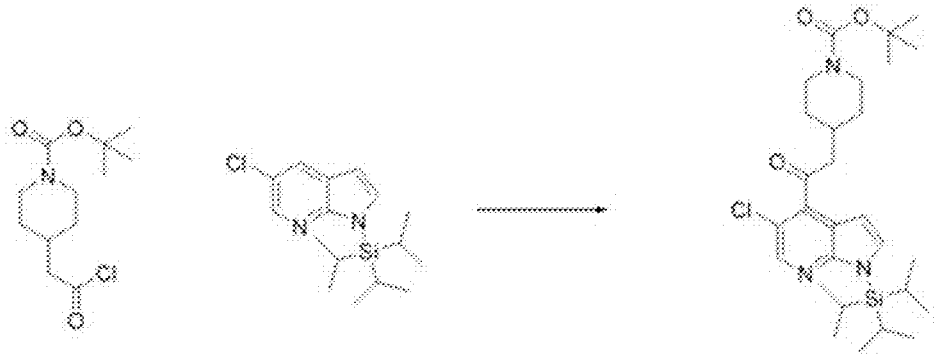
在圆底烧瓶中装入1-(-4-叠氮基-2-乙基环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.650g,1.52mmol,使用D(由制备#25用NaOH),KK,P(用$NaBH_4$),IIII,JJJJ(用NaN_3)制备),THF(8.0mL),和水(1.6mL)。向该烧瓶中加入三苯基膦(0.480g,1.83mmol)。将该反应混合物加热至约45℃并保持约7h。将该反应混合物冷却至室温,并加入EtOAc(20mL)和水(15mL)。将层分离,且将有机溶液用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到油,其一旦保持即固化。将粗制物质通过快速硅胶层析提纯,用1-10%DCM/MeOH/DEA(900:90:10)/DCM的梯度洗脱。将含有级分的该产物合并并在减压下浓缩,得到油,然后将该油用真空泵干燥一夜,得到为粘稠油的3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(0.49g,80%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.85min;MS m/z 401$(M+H)^+$。

[0689] 一般程序VVVV:由杂芳基卤形成酮

在约-100℃-0℃(优选约-78℃)向杂芳基卤(优选1当量)的有机溶剂(例如THF)溶液中滴加烷基锂碱(1-2当量)(优选仲丁基锂,1.3当量)。将该反应混合物在约-100℃～0℃(优选约-78℃)搅拌约15min～5h(优选约1h)。酰化剂的溶液(例如酰氯,Weinreb酰胺或酰基咪唑,优选酰氯,1-3当量,优选1.5当量)。使该反应混合物达到环境温度并加入水。将层分离,然后将水层用有机溶剂如DCM或EtOAc萃取。然后将合并的有机层用水和/或盐水洗涤,用无水$MgSO_4$或$NaSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。

[0690] 一般程序VVVV的说明:

制备#VVVV.1:4-(2-(5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



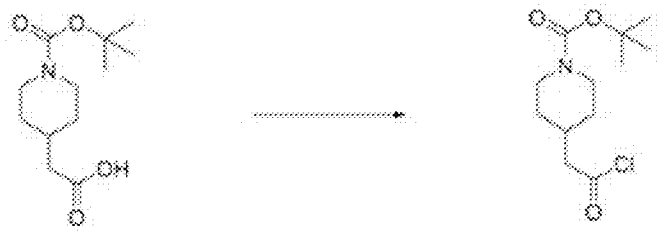
在约-78℃向5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.338g,1.09mmol,Adesis)的THF(5.5mL)溶液中滴加仲丁基锂(1.015mL,1.421mmol)。将该反应混合物在约-78℃搅拌约1h,然后添加4-(2-氯-2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(0.429g,1.64mmol,制备#WWWW.1)在THF(2mL)中的悬浮液。将该反应混合物在约-78℃搅拌约1h,然后使其达到环境温度。加入水(5mL),并将产物萃取到DCM(3x 10mL)中。将合并的有机萃取物用盐水洗涤并用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-30%EtOAc/庚烷洗脱,得到为无色油的4-(2-(5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(0.147g,25%):LC/MS(表1,方法r)R_t=3.97min;MS m/z:534/536$(M+H)^+$

一般程序WWWW:酰氯的形成

向羧酸(优选1当量)的有机溶剂(例如DCM或DCE,优选DCM)溶液中加入草酰氯(1-5当量,优选1-2当量)和N,N-二甲基甲酰胺(0.05-0.5当量,优选0.1当量)。将该反应混合物在约0-50℃(优选环境温度)搅拌约30min-15h(优选3h)。将该溶剂在减压下除去,并将残余物在没有进一步提纯的情况下用于下一步骤。

[0691] 一般程序WWWW的说明:

制备#WWWW.1:4-(2-氯-2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



在环境温度下向2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)乙酸(3.84g,15.78mmol)(使用M(由2-(哌啶-4-基)乙酸乙酯(Oakwood)),Z制备)的DCM(79mL)溶液中加入草酰氯(1.658mL,18.94mmol)和DMF(0.115g,1.58mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约3h。将溶剂在减压下除去,得到为淡黄色固体的4-(2-氯-2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(4.13g,100%)。将该产物在没有进一步提纯的情况下用于下一步骤。

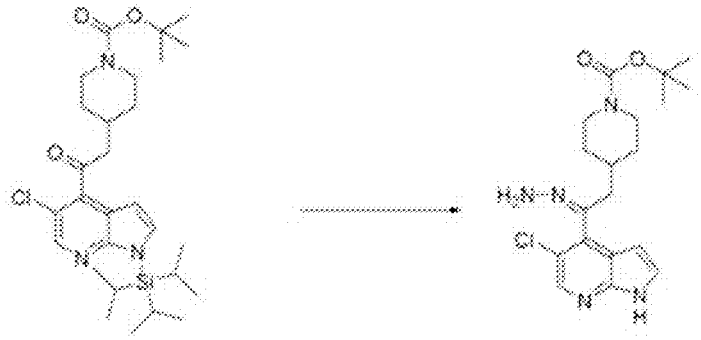
[0692] 一般程序XXXX:腙的形成

向酮(优选1当量)在有机溶剂(优选乙醇)中的混合物中加入肼(5-100当量,优选45-55

当量)和乙酸(1-10当量,优选4-6当量)。将该反应混合物在环境温度下或在回流下(优选在回流下)搅拌约1-24h(优选约16h)。将该溶剂在减压下除去,并将粗制物质吸收到有机溶剂(例如DCM)中,用无水$MgSO_4$或$NaSO_4$干燥。将该溶剂在减压下除去。

[0693] 一般程序XXXX的说明:

制备#XXXX.1:4-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-亚联氨基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯



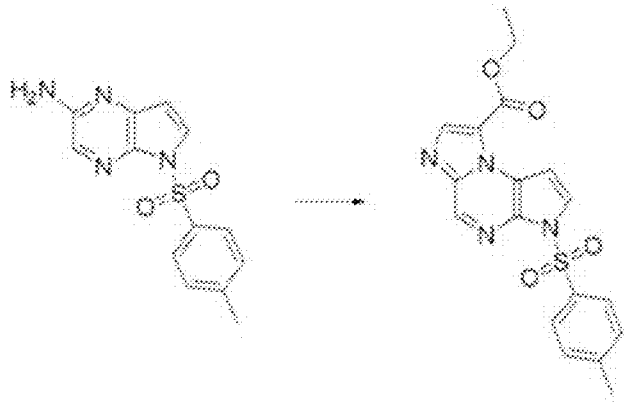
向4-(2-(5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(1.00g,1.87mmol)在乙醇(6.4mL)中的悬浮液中加入无水肼(2.94mL,94.0mmol)和AcOH(0.536mL,9.36mmol)。将该反应混合物在回流下搅拌约16h。将溶剂在减压下除去,将该粗制物质吸收到DCM中,用无水$MgSO_4$干燥。将溶剂除去并加入DCM(3mL)。通过过滤除去固体,并利用硅胶层析将滤液提纯,用0-10%MeOH/DCM洗脱,得到由E/Z异构体的1/1混合物构成的、为白色固体的4-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-亚联氨基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(0.324g,44%):LC/MS(表1,方法r)R_t=1.46和1.53min;MSm/z:392/394和392/394$(M+H)^+$。

[0694] 一般程序YYYY:用α-卤代醛环化

在具有或不具有酸催化剂例如TsOH或磺酸(0.05-0.2当量)的情况下,向α-卤代醛(1-20当量,优选1.5当量)和保护的2-氨基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(优选1当量)中任选地加入有机溶剂如DCE,DMF,1,4-二噁烷,乙醇,正丁醇,或甲苯(优选正丁醇或1,4-二噁烷)。将该反应混合物在大约室温-150℃(优选约90℃)搅拌约30min-72h(优选约48h)。该反应混合物可以任选地暴露于微波下,在约100-150℃(优选约130℃)加热约30min-15h(优选约9h)。当通过TLC,LC/MS,或HPLC的监测发现反应没有进行至结束时,在任选加入下该反应可以重新在约25-100℃(优选约70℃)加热约2-48h(优选约8-24h)。当通过TLC,LC/MS,或HPLC的监测发现反应没有进行至结束时,可以加入另外的部分或α-卤代醛(1-20当量,优选2.5当量)/例如1,4-二噁烷的有机溶剂部分,该反应可以在约室温-150℃(优选约125℃)进行后处理。在减压下将挥发成分除去。任选地将该粗制混合物用水,NH_4Cl水溶液,或$NaHCO_3$水溶液稀释。可以通过过滤分离产物或可以加入有机溶剂(例如,EtOAc或DCM)。将层分离,且水层可以进一步用有机溶剂(例如EtOAc和/或DCM)萃取。将合并的有机层任选地用另外的水溶液例如NH_4Cl水溶液,$NaHCO_3$水溶液,水,和/或盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩至干燥。

[0695] 一般程序YYYY的说明

制备#YYYY.1:3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-甲酸乙酯

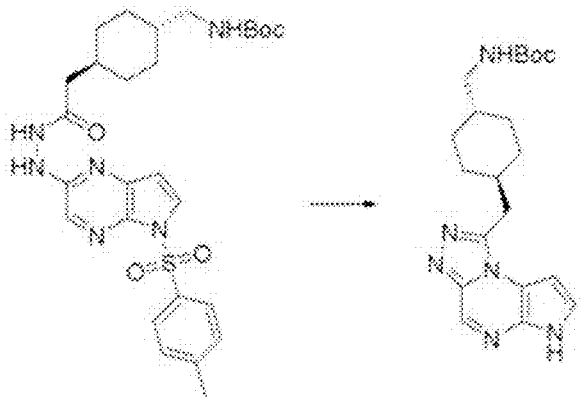


在氮下，向2-氯-3-氧代丙酸乙酯(1.60g,7.65mmol，如US2009005359A1中所述制备)和1,4-二噁烷(10.0mL)的溶液中加入5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[3,2-b]吡嗪-2-胺(1.45g,5.03mmol，制备#E.1.1)。加入无水丁-1-醇(30.0mL)，附上回流冷凝器，并将系统密封。在约30min后，将混合物加热至约80℃。使该溶液冷却至环境温度。加入2-氯-3-氧代丙酸乙酯(2.78g,13.3mmol)和1,4-二噁烷(5mL)的溶液。在约30min后，将该反应混合物加热至约80℃。在约30min后，将该混合物加热至约125℃。在约48h后，使该褐色的溶液冷却至环境温度。在减压下将挥发成分除去。将残余物利用硅胶层析提纯，用5-50％EtOAc/庚烷的梯度洗脱，得到3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-甲酸乙酯(1.16g,60％)：LC/MS(表1，方法b)R_t＝2.52min;MS m/z 385$(M+H)^+$。

[0696] 一般程序ZZZZ:用$SOCl_2$环化

向酰胺，脲，酰肼，或酮(优选1当量)(纯品或在有机溶剂如1,4-二噁烷，DCE，或甲苯(优选1,4-二噁烷)中的溶液)，任选地和缓冲共溶剂如吡啶或TEA(优选TEA)中，以纯品或在有机溶剂如1,4-二噁烷，DCE，或甲苯中的溶液的方式滴加$SOCl_2$(1.3-200当量，优选3当量)。任选地，在添加期间将反应容器冷却至约-10-25℃(优选约0℃)。备选地，添加的顺序可以颠倒。将该反应混合物加热至约30-100℃(优选约80℃)并保持约0.5-24h(优选约2h)。使该反应混合物冷却至环境温度。将挥发成分任选地在减压下除去，并加入有机溶剂如DCM,1,4-二噁烷，或EtOAc(优选EtOAc)。用水溶液例如HCl水溶液，NaOH水溶液，$NaHCO_3$水溶液，NH_4Cl水溶液，Na_2CO_3水溶液，或水(优选Na_2CO_3水溶液)洗涤有机层，并任选地冷却，使用一种或更多种上述的提纯方法将该产物分离。任选地，后来的保护基的除去可以使用上述所列出的一般程序来进行。

[0697] 制备#ZZZZ.1:(反式-4-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)环己基)甲基氨基甲酸叔丁基酯



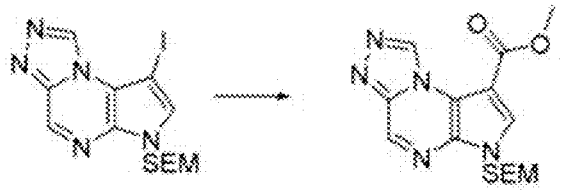
在氮下将亚硫酰氯(0.030mL,0.41mmol)滴加到(反式-4-(2-氧代-2-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼基)乙基)环己基)甲基-氨基甲酸叔丁基酯(0.127g,0.228mmol,使用M(由反式-(4-氨基甲基环己基)乙酸盐酸盐[AstaTech]),H(由实施例#1,步骤D,HATU,TEA)制备),TEA(0.160mL,1.15mmol),和1,4-二噁烷(2.3mL)的溶液中。附上回流冷凝器并将该反应混合物加热至约80℃。在约2h后,将该溶液冷却至环境温度并加入Na_2CO_3水溶液(2M,3.4mL,6.8mmol),将该二相混合物加热至约80℃。在约2h后,由于去保护的缓慢速度,加入NaOH水溶液(2M,0.570mL,1.14mmol)。在约17h后,使该混合物冷却至环境温度。将该反应溶液用水(5mL)稀释,然后用EtOAc(2x 10mL)萃取。将合并的有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用2-8%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到(反式-4-((6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)甲基)环己基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(0.0565g,63%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.85min;MS m/z:385$(M+H)^+$。

[0698] 一般程序AAAAA:由芳基卤形成羧酸或酯

将芳基或杂芳基卤(优选1当量)溶解或悬浮在有机溶剂如DMF,1,4-二噁烷,THF,Et_2O,或甲苯(优选DMF或THF)中。该卤化物可以使用碱例如正,叔,或仲丁基锂(1-3当量)或格里纳德试剂例如异丙基溴化镁(1-3当量)进行金属转移,然后用CO_2捕获,得到羧酸,然后进行酸后处理。备选地,可将芳基或杂芳基卤的溶液用碱例如Cs_2CO_3,K_2CO_3,或TEA(1-10当量,优选TEA,2当量)处理。任选地,加入MeOH,(1-200当量,优选50当量)。添加钯源例如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)-CH_2Cl_2加成物,[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II),双(三苯基膦)二氯化钯,或四(三苯基膦钯(0)(0.02-1当量,优选[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)-CH_2Cl_2加成物,0.1当量)。将该混合物在CO气氛下放置,然后加热至约40-120℃(优选约100℃)并保持约0.5-24h(优选约4.5h)。任选地使用甲醇钠或NaOH水溶液(1-100当量)将该反应猝灭,并加入有机溶剂(例如,EtOAc或DCM)。将层分离,且可将水层进一步用有机溶剂(例如EtOAc和/或DCM)萃取。将合并的有机层任选地用另外的水溶液例如盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩至干燥。

[0699] 一般程序AAAAA的说明

制备#AAAAA.1:6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-甲酸甲酯



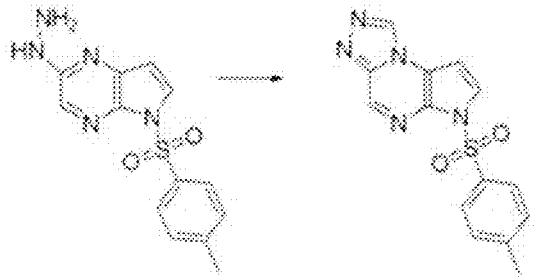
向用氮清洗的8-碘-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.050g,0.12mmol,使用KK(由制备#GGG.1.1和NaH)制备),TEA(0.034mL,0.24mmol),MeOH(0.25mL,6.2mmol),和DMF(0.6mL)的溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.0098g,0.012mmol)。将该混合物用CO清洗,并将CO的气球附在反应容器上。将该混合物加热至约100℃。在约4.5h后,使该溶液冷却至环境温度。加入水(5mL)并将混合物用EtOAc(2x 10mL)萃取。将合并的有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用在30min中25-75%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-甲酸甲酯(0.0311g,74%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.74min;MS m/z:348$(M+H)^+$。

[0700] 一般程序BBBBB:用原酸酯环化

在具有或不具有酸催化剂如TsOH或TFA(0.05-0.2当量)的情况下,向原酸酯(1-20当量,优选10当量)和保护的2-肼基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(优选1当量)中任选地加入有机溶剂如DCE,DMF,1,4-二噁烷,或甲苯(优选DMF)。可将该混合物保留在环境温度或在约30-100℃(优选约100℃)加热约0.5-24h(优选约17h)。可将挥发成分在减压下除去。任选地,可将该粗制混合物用水,NH_4Cl水溶液,或$NaHCO_3$水溶液稀释。可以通过过滤分离产物,并可以加入有机溶剂(例如,EtOAc或DCM)。备选地,可将有机溶剂直接加入到混合物水溶液。将层分离,且可将水层进一步用有机溶剂(例如EtOAc和/或DCM)萃取。将合并的有机层任选地用另外的水溶液例如NH_4Cl水溶液,$NaHCO_3$水溶液,水,和/或盐水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩至干燥。

[0701] 一般程序BBBBB的说明

制备#BBBBB.1:6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



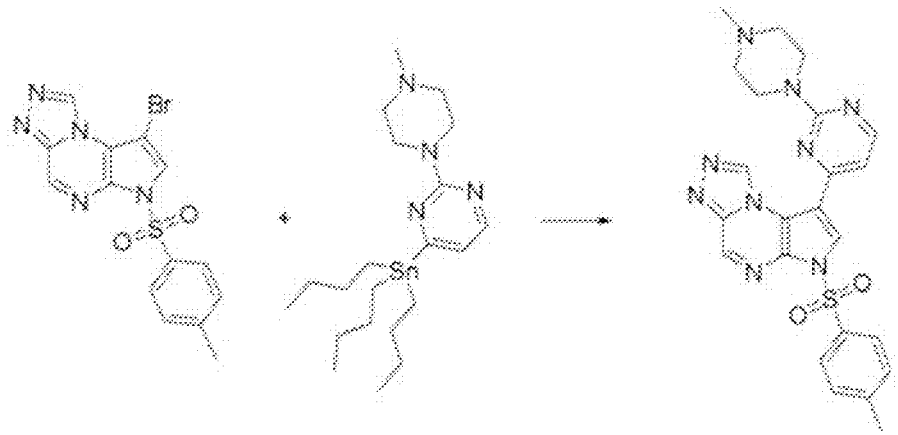
在氮下将原甲酸三乙基酯(76.0mL,456mmol)加入到2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(13.8g,45.4mmol,实施例#1,步骤D)和DMF(45mL)的混合物中。附上回流冷凝器并将该混合物加热至约100℃。在约17h后,使该溶液冷却至环境温度。在减压下将挥发成分除去。将该残余物在水(100mL)中形成料浆,然后过滤,用水清洗。将水相用EtOAc(200mL)萃取。将有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。将该物质与沉淀物合并,然后利用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(10.4g,73%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.59min;MS m/z 314$(M+H)^+$。

[0702] 一般程序CCCCC:芳基或杂芳基卤的Stille偶联

向芳基,杂芳基,或乙烯基锡烷(优选1.3当量)和芳基,杂芳基或烯基卤(优选1当量)在有机溶剂如DMF,1,4-二噁烷,或甲苯(优选DMF)中的脱气溶液中加入碱例如Cs_2CO_3,K_2CO_3,或TEA(1-10当量)。任选地,可以加入添加剂如LiCl(1-10当量,优选3当量),CsF(1-10当量,优选1.5当量),和/或CuI(0.05-0.5当量,优选0.2当量)。添加钯(0)源如四(三苯基膦)钯(0),双(二亚苄基丙酮)钯或钯(II)源如双(三苯基膦)氯化钯(II)或乙酸钯(0.01-0.2当量,优选四(三苯基膦)钯(0),优选0.1当量)。将该混合物利用热的方式或用微波在约40-150℃(优选约80℃)加热约0.5--72h(优选约4h)。将该溶液冷却至室温并在减压下将挥发成分除去,将该粗制混合物用水,NH_4Cl水溶液,$NaHCO_3$水溶液和有机溶剂如EtOAc或DCM稀释。如果存在固体,则将所得的反应混合物过滤以除去固体。将所得的滤液层分离且可将水层用另外的有机溶剂萃取。将合并的有机层任选地用另外的水溶液例如盐水洗涤,然后用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩至干燥。

[0703] 一般程序CCCCC的说明

制备#CCCCC.1:8-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



将含有8-溴-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.030g,0.076mmol,使用D(由制备#BBBBB.1和NaOH),GGG.1(用NBS),K.1(用TsCl和NaH)制备),2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-(三丁基甲锡烷基)嘧啶(0.054g,0.12mmol,制备#39),LiCl(0.010g,0.24mmol),CuI(0.003g,0.02mmol),CsF(0.017g,0.12mmol),和四(三苯基膦)钯(0)(0.009g,0.008mmol)的瓶子在氮下排空,然后用氮回填。加入1,4-二噁烷(0.5mL),并用氮通过混合物进行鼓泡约30min。将反应容器密封,且将该混合物加热至约80℃。在约4h后,使该混合物冷却至环境温度。将该反应物用水(5mL)和EtOAc(5mL)稀释,然后通过注射过滤器过滤。将层分离,且将水相用EtOAc(5mL)萃取。将合并的有机物在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用在40min中0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到8-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.026g,69%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.56min;MS m/z 490$(M+H)^+$。

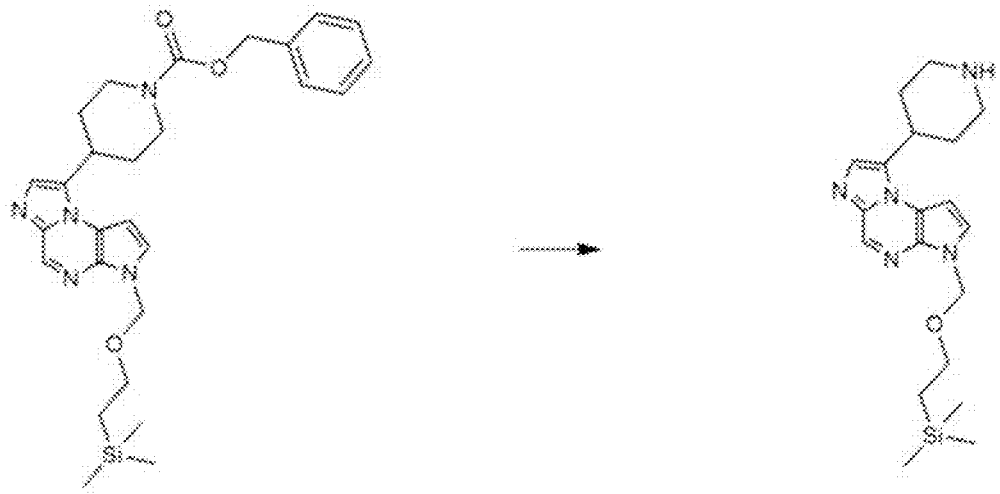
[0704] 一般程序DDDDD:使用硅烷的Cbz-保护胺的去保护

向Cbz-保护的胺(优选1当量)和硅烷(例如三乙基硅烷,t-$BuMe_2SiH$(优选三乙基硅烷,10-500当量,优选100当量))的溶液中加入有机碱如TEA或DIEA(优选TEA,0.1-10当量,优选

0.2当量)，和钯催化剂(例如氯化钯(II)，乙酸钯(II)，三(亚苄基丙酮)二钯(0)，双(醋酸合)三苯基膦钯(II)，或双(三苯基膦)二氯化钯(II)；优选氯化钯(II)，0.01-0.20当量，优选0.1当量)。将该反应在约40-180℃(优选约120℃)加热约1-48h(优选约8h)。通过过滤除去催化剂，将滤液在减压下浓缩。将该反应混合物任选地通过加入合适的有机溶剂(例如EtOAc或DCM)和水来进行后处理。将层分离，且将有机溶液用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到目的化合物。

[0705] 一般程序DDDDD的说明

制备#DDDDD.1:8-(哌啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪



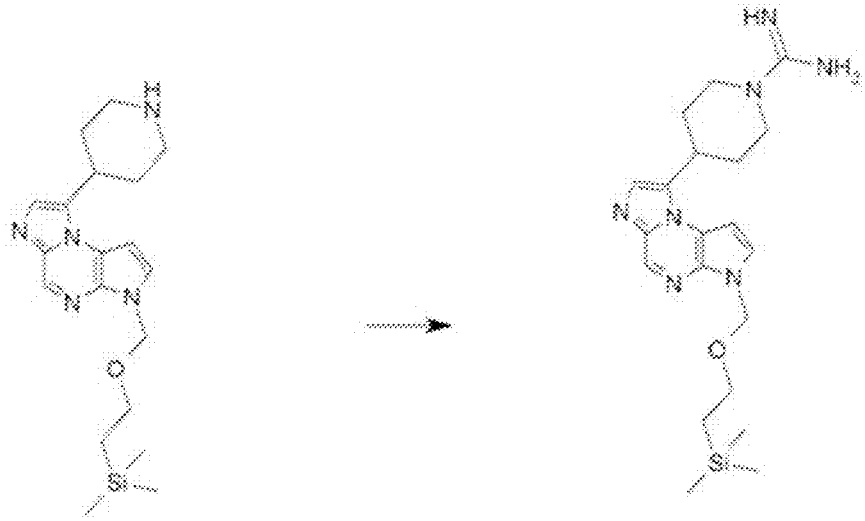
将4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲酸苄基酯(0.580g，1.15mmol，使用R(由1-(苄基氧基羰基)哌啶-4-甲酸(Matrix))，S(由实施例#3步骤E)，E(用TFA)，KKKK(用PFPAA)，D(用NaOH)，KK制备)，TEA(0.03mL，0.229mmol)，氯化钯(II)(0.020g，0.115mmol)在三乙基硅烷(18.3mL，115mmol)中的溶液在约120℃加热约8h。通过过滤除去催化剂，将滤液在减压下浓缩。将该产物利用硅胶层析提纯，用0-10％(90:9:1)(MeOH/DCM/DEA)/DCM的梯度洗脱，得到为褐色油的8-(哌啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.234g，55％)：LC/MS(表1，方法b)R_t＝1.93min；MS m/z:372$(M+H)^+$。

[0706] 一般程序EEEEE:胍的形成

向胺(优选1当量)/有机溶剂(例如DMF，MeCN，1,4-二噁烷或THF，优选DMF)中加入碱水溶液(例如Na_2CO_3水溶液，NaOH，K_2CO_3或$NaHCO_3$；(优选Na_2CO_3，2-20当量，优选2-10当量))或有机碱如TEA或DIEA(优选DIEA，1-5当量，优选4当量)，并加入1H-吡唑-1-甲脒盐酸盐(1-10.0当量，优选3当量)。将该反应在约10-40℃(优选室温)搅拌约2-90h(优选约72h)，并使用下述方法之一进行后处理。方法1:加入有机溶剂(例如Et_2O，EtOAc或DCM)和水，将层分离。将水层用另外的有机溶剂萃取，该合并的有机层可以任选地用盐水洗涤，用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥，然后在减压下浓缩之前倾析或过滤。方法2:将该反应混合物直接提纯。

[0707] 一般程序EEEEE的说明

制备#EEEEE.1:4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲脒



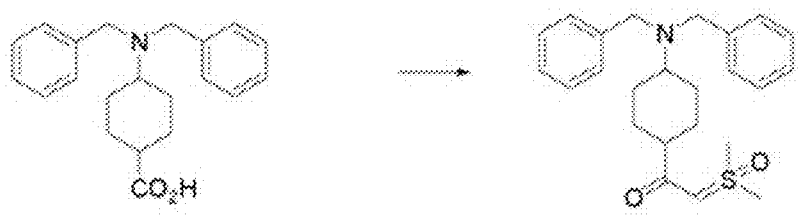
将8-(哌啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.100g,0.269mmol,制备#DDDDD.1),1H-吡唑-1-甲脒,盐酸盐(0.118g,0.807mmol)和DIEA(0.188mL,1.08mmol)的DMF(2mL)溶液在室温下搅拌约72h。将该反应混合物利用RP-HPLC提纯(表1,方法1),得到为褐色油的4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲脒(0.037g,33%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.82min;MS m/z:414$(M+H)^+$。

[0708] 一般程序FFFFF:氧化锍叶立德的形成

向羧酸(优选1当量)在有机溶剂(例如THF,2-甲基四氢呋喃,或MTBE,优选THF)中的悬浮液中加入有机碱如Hunig碱或TEA(优选TEA)(1.2-3.5当量,优选3.5当量),并加入活化剂例如DCC或HATU(优选HATU)(1-1.5当量,优选1.01当量)。将该反应在10～40℃优选环境温度搅拌约1-20h(优选约1-2h)。在可拆式烧瓶中,将三甲基氯化亚砜(1.25-5当量,优选3当量)加入到碱如叔丁醇钠或叔丁醇钾(3-5当量,优选3.15当量)在有机溶剂(例如THF,2-甲基四氢呋喃,或MTBE,优选THF)中的悬浮液中。将该反应在约60～70℃(优选65℃)搅拌约2-4h(优选约3h)。将该悬浮液冷却至约-5～5℃,并用约20-60min滴加上述活化的酯溶液。将该反应混合物在约-5～5℃搅拌约1-20h(优选约1-2h)。将该反应混合物通过在约0～40℃(优选环境温度)用约2-50min逐滴加入水来进行猝灭,在环境温度搅拌约0.2-20h(优选约18h。该反应可在减压下浓缩,以除去挥发成分,然后在有机溶剂(例如EtOAc)和水之间分配。水层可以任选地用另外的有机溶剂如EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,用无水Na_2SO_4或$MgSO_4$干燥,过滤,在减压下浓缩,得到目的化合物。

[0709] 一般程序FFFFF的说明

制备#FFFFF.1:2-(4-(二苄基氨基)环己基)-二甲基氧化锍-2-氧代-乙基叶立德(ethylide)



在250mL烧瓶中,在THF(60mL)中加入4-(二苄基氨基)环己烷甲酸(5.6g,17.3mmol),

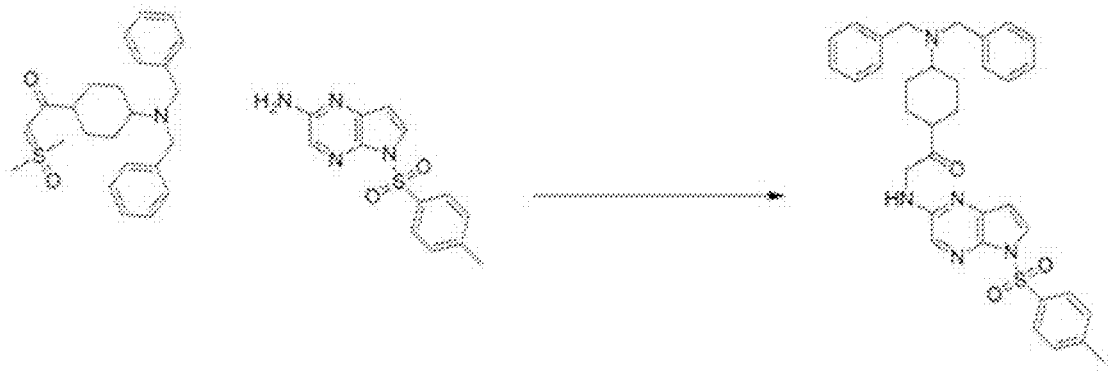
HATU(6.75g,17.4mmol)和TEA(8.45mL,60.6mmol),形成悬浮液。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1h。在500mL烧瓶中,在THF(60mL)中加入三甲基氯化亚砜(6.82g,51.9mmol)和叔丁醇钾(6.44g,54.5mmol),形成另一白色悬浮液。将该反应混合物在约65℃搅拌约3h。将该反应混合物冷却至约5℃。用约50min滴加上述活性酯溶液。将该反应混合物在约0-5℃搅拌约90min。通过在约0-5℃用约25min滴加水(120mL)而将该反应混合物猝灭。将该反应混合物在约0-5℃搅拌约30min,然后在环境温度搅拌约18h。将混合物在减压下浓缩,得到白色悬浮液。该悬浮液在EtOAc(300mL)和水(200mL)之间分配。将水层用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)和盐水(3x 40mL)洗涤。将有机层用无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残余物溶解在热甲醇(100mL)中并在减压下浓缩。将油溶解在热甲醇(60mL)中并浓缩,形成白色固体。将该固体在约55℃溶解在MeOH(36mL)和水(12mL)中。将该溶液冷却至环境温度,然后冷却至约5℃。向该悬浮液中加入另外的3:1MeOH/水(40mL)。过滤该悬浮液,用1:1MeOH/水(20mL)洗涤,然后用庚烷(20mL)洗涤。将收集的湿滤饼在加热真空箱中、在约60℃干燥约72h,得到为白色固体的2-(4-(二苄基氨基)环己基)-二甲基氧化锍-2-氧代-乙基叶立德(5.44g,79%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.42,1.45min;MS m/z 398$(M+H)^+$。

[0710] 一般程序GGGGG:氧化锍叶立德的反应(用胺)

向氧化锍叶立德(优选1当量)和胺(0.7-2当量,优选1.2当量)的混合物中加入催化剂(例如$[Ir(COD)Cl]_2$,$[(COD)Ir(OMe)]_2$,$(COD)Ir(acac)$,$Ir(COD)_2BF_4$,$Ir(COD)_2BArF$,$Rh_2(OAc)_2$,$Rh_2(TFA)_4$,$[Ru(cym)Cl_2]_2$,$RuCl_2(PPh_3)_3$,$RuCl_2(DMSO)_4$,优选$[Ir(COD)Cl]_2$(0.01-0.1当量,优选0.04当量))。加入脱气了的有机溶剂(例如DCM,DCE,MeCN,THF,2-甲基四氢呋喃,$CHCl_3$,甲苯,或DMF,优选DCE)。将该反应用N_2冲洗约10-20min,并在约20-90℃(优选约70℃)搅拌约1-96h(优选约3-6h)。任选地,当通过TLC,LC/MS,或HPLC的监测发现反应没有进行至结束时,可以向反应混合物中加入另外的催化剂(优选$[Ir(COD)Cl]_2$当量)。一旦该反应进行至可接受的水平,将该反应混合物在真空中浓缩,得到产物。

[0711] 一般程序GGGGG的说明

制备#GGGGG.1:1-(4-(二苄基氨基)环己基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮



向100mL双颈圆底烧瓶中,加入2-(4-(二苄基氨基)环己基)-二甲基氧化锍-2-氧代-乙基叶立德(5.4g,13.6mmol,制备#FFFFF.1),5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-胺(4.7g,16.3mmol,制备#E.1.1),和$[Ir(COD)Cl]_2$(0.365g,0.543mmol,Alfa Aesar)。将反应容器用N_2冲洗约10min。向该反应容器中,通过注射器加入脱气了的DCE(25mL)。将该反应混合物用N_2冲洗约10min并在N_2气氛下、在约70℃搅拌约3h。使该反应混合物冷却至环境温度。

将溶剂在减压下除去。将该残余物通过硅胶快速层析提纯，用5-70％EtOAc/庚烷的梯度洗脱，生成为玻璃状固体的1-(4-(二苄基氨基)环己基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮(5.8g,65％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝3.24和3.26min；MS m/z608(M+H)$^+$。

[0712] 实施例#1：

实施例#1.1:N,N-二乙基-1-((1S,3R,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲烷磺酰胺，

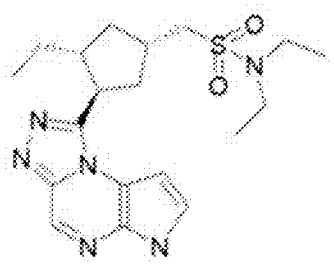
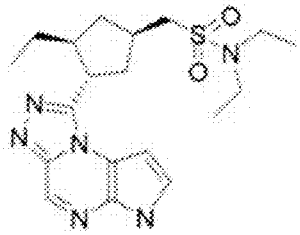
实施例#1.2:N,N-二乙基-1-((1R,3S,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲烷磺酰胺，

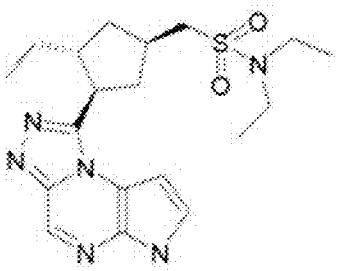
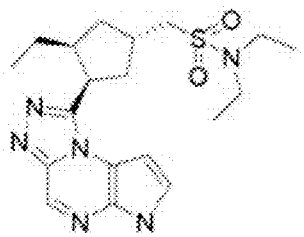
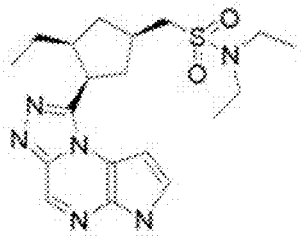
实施例#1.3:N,N-二乙基-1-((1S,3S,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲烷磺酰胺，

实施例#1.4:N,N-二乙基-1-((1R,3R,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲烷磺酰胺，

实施例#1.5:N,N-二乙基-1-((1S,3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲烷磺酰胺，和

实施例#1.6:N,N-二乙基-1-((1R,3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲烷磺酰胺

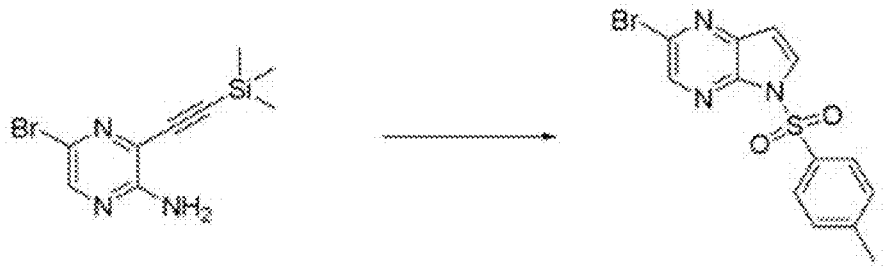
步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol)，TEA(207.0mL,1483mmol)和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却，并用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h，然后使其加热至室温过夜。然后将

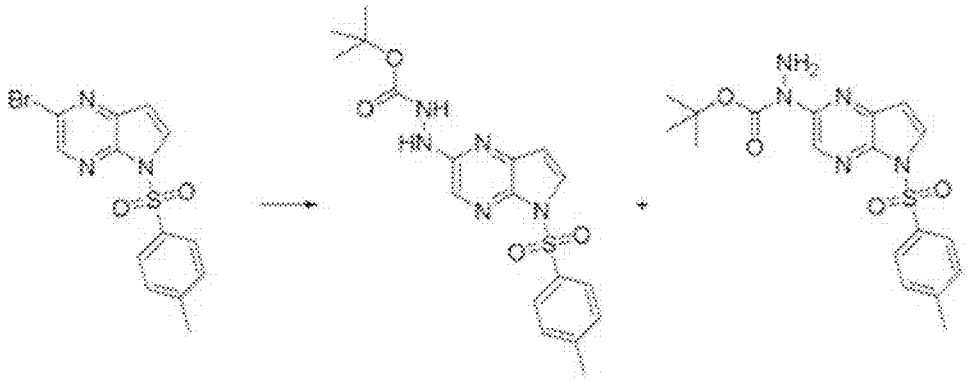
该反应混合物通过Celite®垫过滤，并用THF洗涤，直至没有更多的产物洗脱。将滤液在减压下浓缩，得到橙褐色固体。将该固体粉碎并用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)超声波处理，冷却至室温，收集，用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤，并干燥，得到为褐色固体的5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272$(M+H)^+$。

[0713] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min后，加入对甲苯磺酰氯(2.75g,14.4mmol)并使该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后，将该反应混合物倒在冰冷却的水(120mL)上并通过真空过滤收集沉淀。将粗制固体溶解在DCM(15mL)中，并通过以DCM洗脱的硅胶层析提纯，得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g,52%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.58min;MS m/z:352,354$(M+H)^+$。

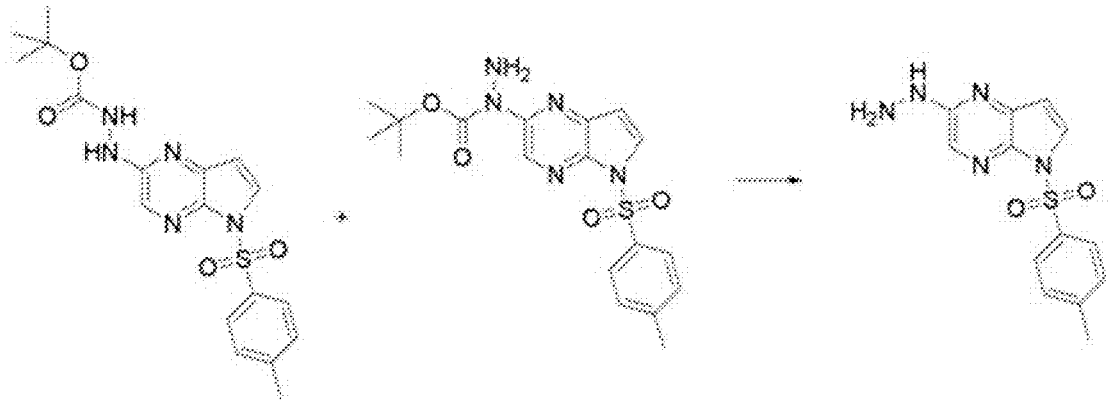
[0714] 步骤C:2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯



向烧瓶中加入$Pd_2(dba)_3$(3.90g,4.26mmol)，二叔丁基-(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)磷烷(3.62g,8.52mmol)和1,4-二噁烷(453mL)。将催化剂-配体混合物通过真空/氮吹洗(3次)脱气，并在约80℃加热约10min并冷却至环境温度。然后加入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(30.0g,85mmol)，肼甲酸叔丁基酯(16.9g,128mmol)和NaOt-Bu(12.28g,128mmol)。在另外的真空/氮吹洗后，将该反应在约80℃加热。在约50min后，将该反应混合物冷却至环境温度并通过硅胶的垫(6cm高度x 6cm直径)过滤，用Celite®(1cm高度x 6cm直径)置顶，同时用EtOAc(3x 150mL)洗涤。将水(300mL)加到滤液中，并将有机层分离。将水层用另外的EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和NH_4Cl水溶液，饱和碳酸氢钠水溶液和盐水(各400mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到黑褐色油(45g)。将褐色油溶解在DCM(250mL)中，加入硅胶(200g)，将该混合物在减压下浓缩。

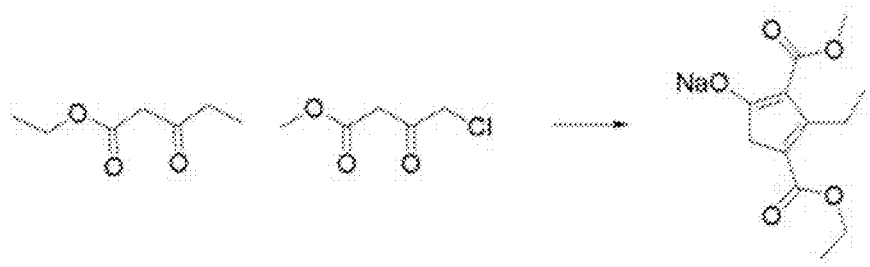
将所得的硅石混合物使用硅胶层析提纯，用25-65％EtOAc/庚烷的梯度洗脱，得到2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯[主要的区域异构体(regioisomer)]和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯[次要的区域异构体]的混合物(18.8g,50％):LC/MS(表1,方法c)R_t＝1.47min;MS m/z:404$(M+H)^+$。

[0715] 步骤D:2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



向2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯(49.2g,122mmol)在1,4-二噁烷(290mL)中的混合物中加入HCl(在1,4-二噁烷中为4M,226mL,902mmol)。将该反应在约60℃加热约2.5h,然后冷却至约15-20℃。将固体通过真空过滤收集,用EtOAc(3x 50mL)洗涤,然后用Et_2O(60mL)粉碎,通过真空过滤收集并在真空下干燥至恒定重量,生成35.6g固体。将该固体用饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc(1:1,400mL)的混合物搅拌。在约1h后,将固体通过真空过滤收集,用冰冷却的水(3x 30mL)和EtOAc(3x 30mL)洗涤,并在真空箱中干燥至恒定重量,得到为黄褐色固体的2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(21.2g,57％):LC/MS(表1,方法a)R_t＝1.88min;MS m/z:304$(M+H)^+$。

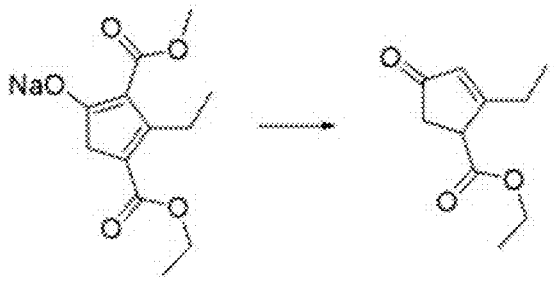
[0716] 步骤E:4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠



在圆底烧瓶中装入THF(1.5L),然后分批加入NaH(60％在矿物油中的分散体,70.0g,1.75mol)。加入另外的THF(500mL),并将所得的混合物冷却至约-10℃,且为了将内温保持在约10℃以下,用约1h滴加丙酰基乙酸乙酯(250mL,1.80mol)。将所得混合物在环境温度下搅拌约0.5h,得到澄清的黄色溶液,用约5min滴加4-氯乙酰乙酸甲酯(100mL,0.88mol)。将所得混合物在约50℃加热约19h,得到红橙色悬浮液。将该反应混合物冷却至环境温度,在减压下浓缩并将所得液体转移至烧杯,用水(350mL)稀释。将混合物在冰浴中搅拌约2h。将固体通过真空过滤收集并将滤饼用水(150mL)冲洗,在真空下干燥约1h。将该固体悬浮在Et_2O(1.5L)中,过滤,用Et_2O(1.5L)洗涤,在真空下干燥。将所得固体与甲苯(1L)共沸,得到

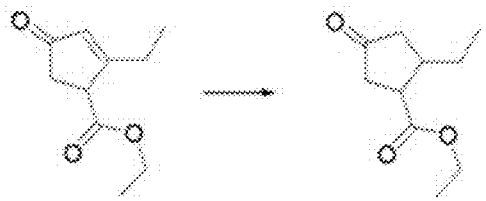
重新悬浮在Et_2O(1L)中的固体,并通过真空过滤收集。将滤饼用Et_2O(500mL)洗涤,在真空下干燥,得到为淡棕色固体的4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠(204.2g,89%):^1H NMR(DMSO-d_6)δ3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.46(s,3H),3.04(q,J=7.2Hz,2H),2.66(s,2H),1.13(t,J=7.1Hz,3H),0.99(t,J=7.3Hz,3H)。

[0717] 步骤F:2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯



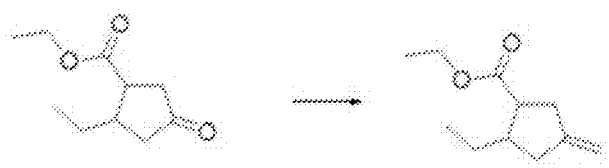
在5升圆底烧瓶中装入4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠(316g,1205mmol),KCl(126g,1687mmol,JT-Baker),AcOH(241mL,4218mmol,JT-Baker),甲苯(1850mL)和水(130mL)。将该反应在回流下加热约6h,然后冷却至环境温度,并滴加到$NaHCO_3$(8%水溶液,3.5L)中。将所得二相混合物用MTBE(2x 1.5L)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,得到191g的粗制物质,将其通过真空蒸馏(97-99℃,0.600mm Hg)提纯,得到2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(160g,69%):^1H NMR($CDCl_3$)δ6.04(m,1H),4.26-4.15(m,2H),3.76-3.69(m,1H),2.75-2.57(m,2H),2.56-2.44(m,2H),1.32-1.26(m,3H),1.23-1.18(m,3H)。

[0718] 步骤G:2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯



在圆底烧瓶中装入10wt%Pd/C(10g,9.4mmol)。将该烧瓶冷却至约0℃,并在氮气氛下加入EtOAc(400mL)。将冷却槽移去,并加入2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(47.8g,263mmol)。将氢气通过混合物进行鼓泡约5min,然后将该混合物在氢气氛下搅拌约48h。将氢源移去并将该混合物用氮鼓泡约5min,通过Celite®的垫进行过滤。将滤饼用EtOAc(400mL)冲洗。将滤液在减压下浓缩,得到为黄色液体的2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯(顺式:反式约9:1混合物)(48.0g,99%):^1H NMR($CDCl_3$)δ4.23-4.10(m,2H),3.22(m,1H),2.59-2.50(m,1H),2.44-2.28(m,3H),2.26-2.16(m,1H),1.58-1.46(m,1H),1.41-1.30(m,1H),1.30-1.23(m,3H),1.02-0.91(m,3H)。

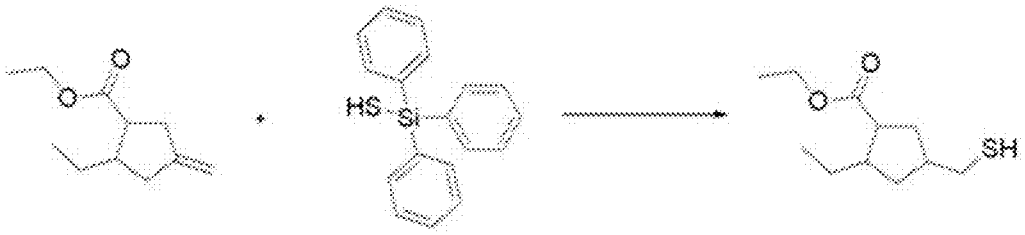
[0719] 步骤H:2-乙基-4-亚甲基环戊烷甲酸乙酯



将KOt-Bu(3.65g,32.6mmol)和甲基三苯基溴化[illegible](11.6g,32.6mmol)的THF(69.5mL)

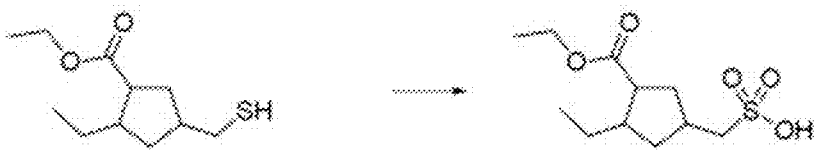
溶液冷却至约-10℃。滴加2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯(4.00g,21.7mmol)的THF(17.4mL)溶液,同时将温度保持在约0℃。使该反应混合物加热至环境温度并搅拌约16h。将不溶物通过过滤除去。将滤液在减压下浓缩。将该所得的物质利用硅胶(120g)层析进行提纯,用0-20%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为无色液体的2-乙基-4-亚甲基环戊烷甲酸乙酯(2.55g,64%):^{1}H NMR(d-DMSO)δ4.88-4.78(m,2H),4.16-3.96(m,2H),2.66-2.31(m,4H),2.24-1.82(m,2H),1.50(m,1H),1.35-1.22(m,1H),1.18(t,3H),0.85(m,3H)。

[0720] 步骤I:2-乙基-4-(巯基甲基)环戊烷甲酸乙酯



将2-乙基-4-亚甲基环戊烷甲酸乙酯(0.720g,3.95mmol),三苯基硅烷硫醇(1.329g,4.54mmol)和2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)(0.195g,1.185mmol)/甲苯(3.95mL)在回流下加热约6h。将该反应混合物冷却至环境温度,然后在减压下浓缩。将该物质利用硅胶(40g)层析提纯,用0-10%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到无色油。将该得到的油溶解在DCM(4mL)中并加入TFA(1.52mL,19.7mmol)。在环境温度搅拌约1h后,将溶剂在减压下除去。将该物质利用硅胶(40g)层析提纯,用0-15%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为无色油的2-乙基-4-(巯基甲基)环戊烷甲酸乙酯(0.620g,72%):^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ4.13-4.01(m,2H),2.50-2.30(m,3H),2.24(m,1H),2.15-1.87(m,3H),1.66-1.54(m,1H),1.50-1.37(m,2H),1.31-1.23(m,2H),1.17(t,3H),0.83(m,3H)。

[0721] 步骤J:(3-(乙氧基羰基)-4-乙基环戊基)甲烷磺酸



在约0℃向2-乙基-4-(巯基甲基)环戊烷甲酸乙酯(2.50g,11.6mmol)在DCM(50.7mL)中的搅拌溶液中滴加过氧乙酸(7.29mL,34.7mmol)。将该反应混合物加热至环境温度并搅拌约16h。将该溶液在减压下浓缩,生成为茶褐色油的粗(3-(乙氧基羰基)-4-乙基环戊基)甲磺酸(3.18g,104%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.39min;MS m/z:265$(M+H)^+$。

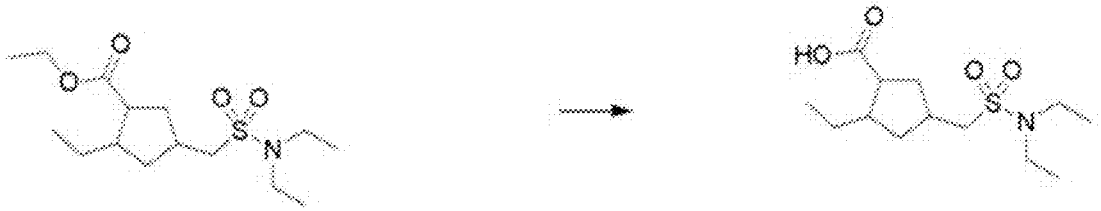
[0722] 步骤K:4-((N,N-二乙基氨磺酰)甲基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯



将(3-(乙氧基羰基)-4-乙基环戊基)甲磺酸(3.18g,12.03mmol)的DCM(10mL)和DMF(10mL)溶液冷却至约0℃。滴加草酰氯(24.1mL,48.1mmol),同时将温度保持在约0℃。在添加结束后,将该反应混合物加热至环境温度并搅拌约1h。将溶剂在减压下除去。将该残余物溶解在DMF(10mL)中,然后在约0℃滴加到TEA(2.51mL,18.03mmol)和二乙基胺(0.937mL,9.02mmol)的DMF(10mL)溶液中。将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。将溶剂在减压下

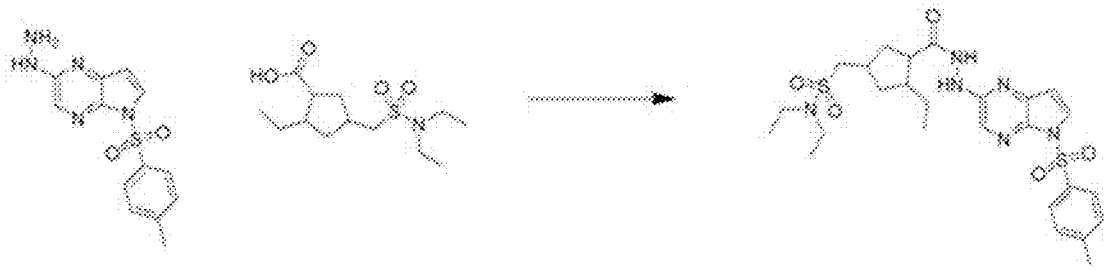
除去。将该物质利用硅胶(120g)层析提纯，用10-60％EtOAc/庚烷的梯度洗脱，得到为黄色油的4-((N,N-二乙基氨磺酰)甲基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯(0.570g,30％):LC/MS(表1,方法b)R_t＝2.60min;MS m/z:320$(M+H)^+$。

[0723] 步骤L:4-((N,N-二乙基氨磺酰)甲基)-2-乙基环戊烷甲酸



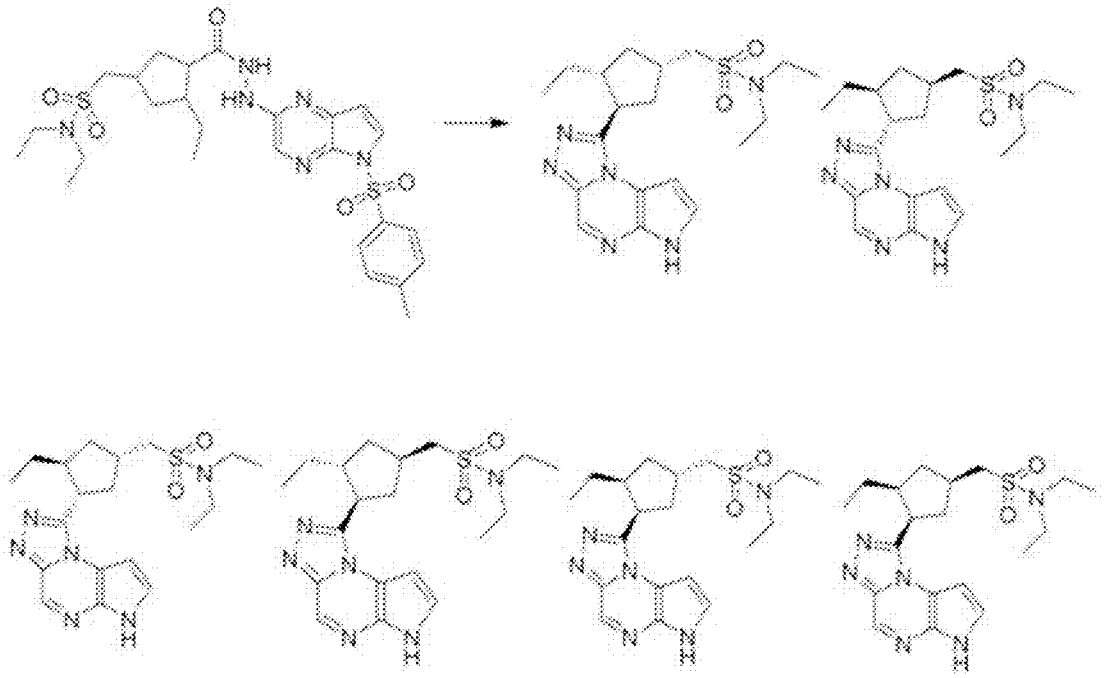
将4-((N,N-二乙基氨磺酰)甲基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯(0.570g,1.784mmol)在NaOH(1N水溶液,10mL,10mmol)中的混合物在环境温度下搅拌约72h。将该混合物用DCM(10mL)分配。通过添加6N HCl水溶液将水相酸化至约pH＝4。将该溶液用DCM(10mL)分配。将水相用DCM(2x 10mL)洗涤。合并有机层，用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩，得到为黄色油的4-((N,N-二乙基氨磺酰)甲基)-2-乙基环戊烷甲酸(0.375g,72％):LC/MS(表1,方法b)R_t＝1.95min;MS m/z:292$(M+H)^+$。

[0724] 步骤M:N,N-二乙基-1-(3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)环戊基)甲磺酰胺



向2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(0.390g,1.287mmol,实施例#1步骤D),4-((N,N-二乙基氨磺酰)甲基)-2-乙基环戊烷甲酸(0.375g,1.287mmol)和HATU(0.538g,1.416mmol)在DCM(6.4mL)的悬浮液中加入TEA(0.538mL,3.86mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1h。将该反应混合物在水(50mL)和DCM(50mL)之间分配。将水层用DCM(2x 50mL)萃取。将有机层合并并在减压下浓缩。将该物质通过硅胶(120g)层析提纯，用20-100％EtOAc/DCM的梯度洗脱，得到为褐色固体的N,N-二乙基-1-(3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)环戊基)甲磺酰胺(0.730g,98％):LC/MS(表1,方法b)R_t＝2.39min;MS m/z:577$(M+H)^+$。

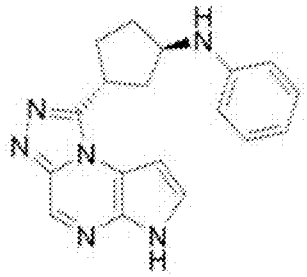
[0725] 步骤N:N,N-二乙基-1-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲磺酰胺



向N,N-二乙基-1-(3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)环戊基)甲磺酰胺(0.730g,1.27mmol)和TEA(0.529mL,3.80mmol)在1,4-二噁烷(12.7mL)中的混合物中加入$SOCl_2$(0.185mL,2.53mmol)。将该反应混合物在约80℃加热约2h。将该反应混合物冷却至环境温度并在饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)和DCM(30mL)之间分配。将水层用DCM(2x 30mL)洗涤。合并有机层,在减压下浓缩,并利用硅胶(80g)层析提纯,用0-60%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到褐色固体。将所得的固体悬浮在Na_2CO_3(2M水溶液,2mL),乙醇(2mL)和1,4-二噁烷(2mL)中。将该反应混合物在约60℃加热约16h。将该反应混合物冷却至环境温度,并通过RP-HPLC提纯(表1,方法d),得到为黄褐色固体的N,N-二乙基-1-(3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲磺酰胺(0.300g,58%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.89min;MS m/z:405$(M+H)^+$。将该固体通过使用一般程序AA进一步提纯,得到N,N-二乙基-1-((1S,3R,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲磺酰胺(表2,方法27,R_t=11.8min,or=负)(0.021g,7%)[实施例#1.1];N,N-二乙基-1-((1R,3S,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲烷-磺酰胺(表2,方法27,R_t=11.1min,or=正)(0.018g,6%)[实施例#1.2];N,N-二乙基-1-((1S,3S,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环-戊基)甲磺酰胺(表2,方法27,R_t=10.7min,or=正)(0.018g,6%)[实施例#1.3];N,N-二乙基-1-((1R,3R,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲磺酰胺(表2,方法28,R_t=20.1min,or=负)(0.031g,11%)[实施例#1.4];N,N-二乙基-1-((1S,3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲磺酰胺(表2,方法27,R_t=12.8min,or=正)(0.002g,1%)[实施例#1.5];和N,N-二乙基-1-((1R,3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲磺酰胺(表2,方法27,R_t=12.8min,or=正)(0.001g,1%)[实施例#1.6]。

[0726] 实施例#2*:N-((1R,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-

基)环戊基)苯胺

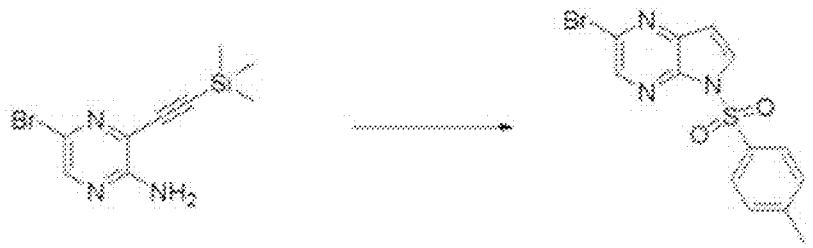


步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



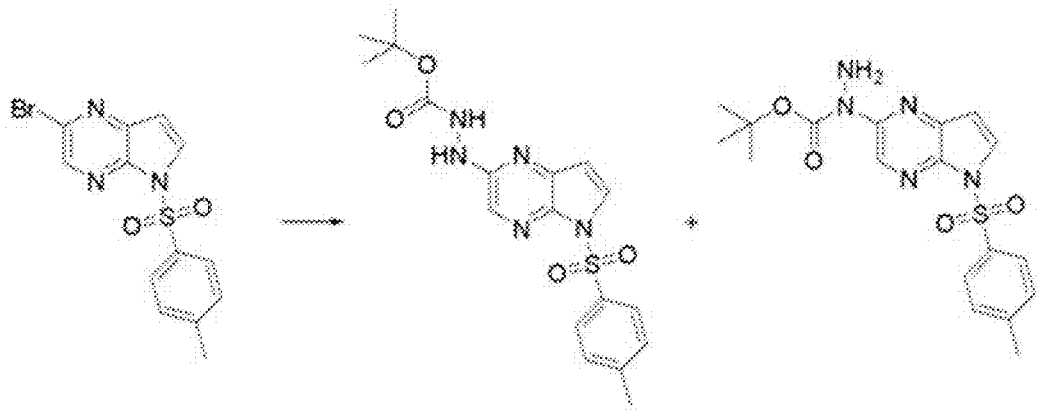
向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol),TEA(207.0mL,1483mmol)和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却并用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h,然后使其加热至室温过夜。然后将该反应混合物通过Celite®垫过滤并用THF洗涤,直至没有更多的产物被洗脱。将滤液在减压下浓缩,得到橙褐色固体。将该固体粉碎并用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)超声波处理,冷却至室温,收集,用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤,并干燥,得到为褐色固体的5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272$(M+H)^+$。

[0727] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



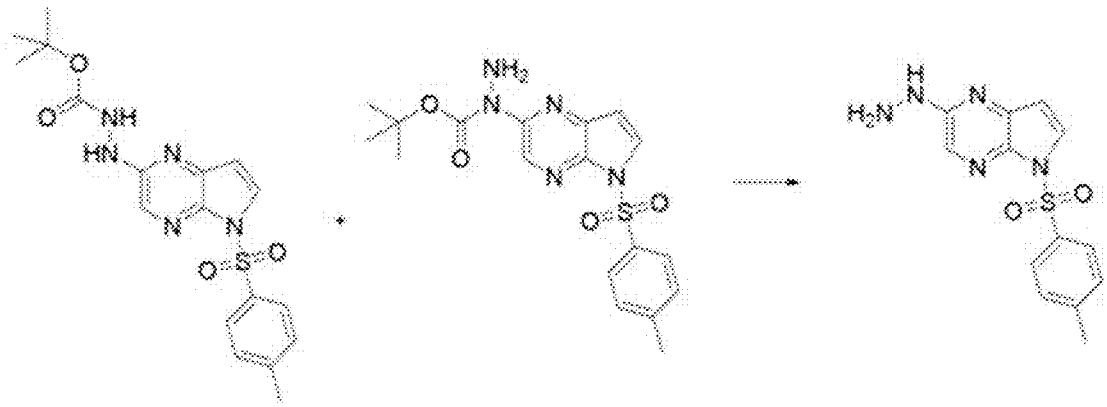
在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min后,加入对甲苯磺酰氯(2.75g,14.4mmol)并使该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后,将该反应混合物倒在冰冷却的水(120mL)上并通过真空过滤收集沉淀。将该固体粗品溶解在DCM(15mL)中并利用以DCM洗脱的硅胶层析提纯,得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g,52%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.58min;MS m/z:352,354$(M+H)^+$。

[0728] 步骤C:2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯



向烧瓶中加入$Pd_2(dba)_3$(3.90g,4.26mmol),二叔丁基-(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)磷烷(3.62g,8.52mmol)和1,4-二噁烷(453mL)。将催化剂-配体混合物通过真空/氮吹洗(3次)脱气,并在约80℃加热约10min。然后加入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(30.0g,85mmol),肼甲酸叔丁基酯(16.9g,128mmol)和NaOt-Bu(12.28g,128mmol)。在另外的真空/氮吹洗后,将该反应在约80℃加热。在约50min后,将该反应混合物冷却至环境温度并通过硅胶的垫(6cm高度x 6cm直径)过滤,用Celite®(1cm高度x 6cm直径)置顶,同时用EtOAc(3x 150mL)洗涤。将水(300mL)加到滤液中并将有机层分离。将水层用另外的EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和NH_4Cl水溶液,饱和碳酸氢钠水溶液和盐水(各400mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到黑褐色油(45g)。褐色油溶解在DCM(250mL)中,加入硅胶(200g),将该混合物在减压下浓缩。将所得的硅石混合物使用硅胶层析提纯,用25-65%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯[主要的区域异构体]和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯[次要的区域异构体]的混合物(18.8g,50%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.47min;MS m/z:404$(M+H)^+$。

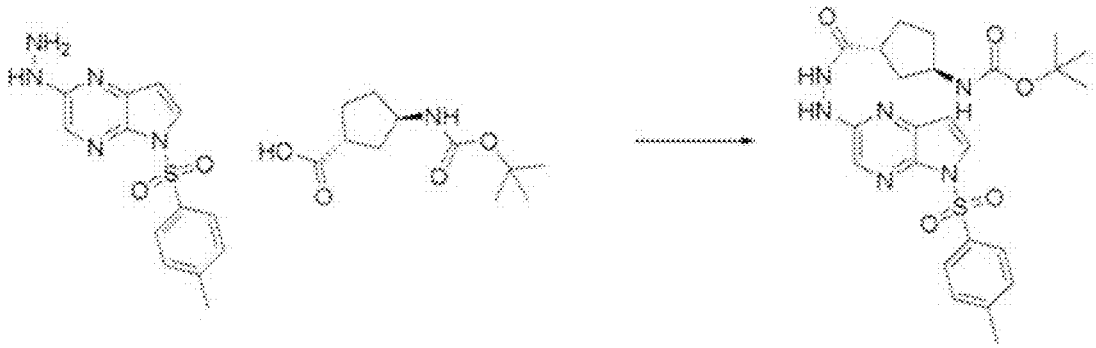
[0729] 步骤D:2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



向2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯(49.2g,122mmol)在1,4-二噁烷(290mL)中的混合物中加入HCl(在1,4-二噁烷中为4M,226mL,902mmol)。将该反应在约60℃加热约2.5h,然后冷却至约15-20℃。将固体通过真空过滤收集,用EtOAc(3x 50mL)洗涤,然后用Et_2O(60mL)粉碎,通过真空过滤收集并在真空下干燥至恒定重量,生成35.6g的固体。将该固体用饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc(1:1,400mL)的混合物搅拌。在约1h后,将固体通过真

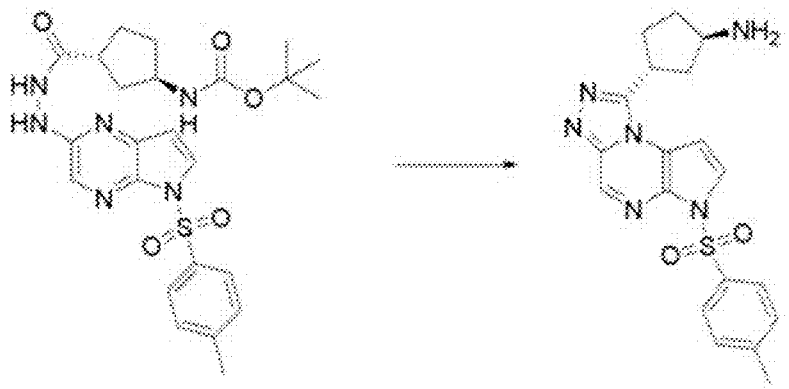
空过滤收集，用冰冷却的水(3x 30mL)和EtOAc(3x 30mL)洗涤，并在真空箱中干燥至恒定重量，得到为黄褐色固体的2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(21.2g,57%):LC/MS(表1，方法a)R_t=1.88min;MS m/z:304$(M+H)^+$。

[0730] 步骤E:(1R,3R)-3-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)环戊基氨基甲酸叔丁基酯



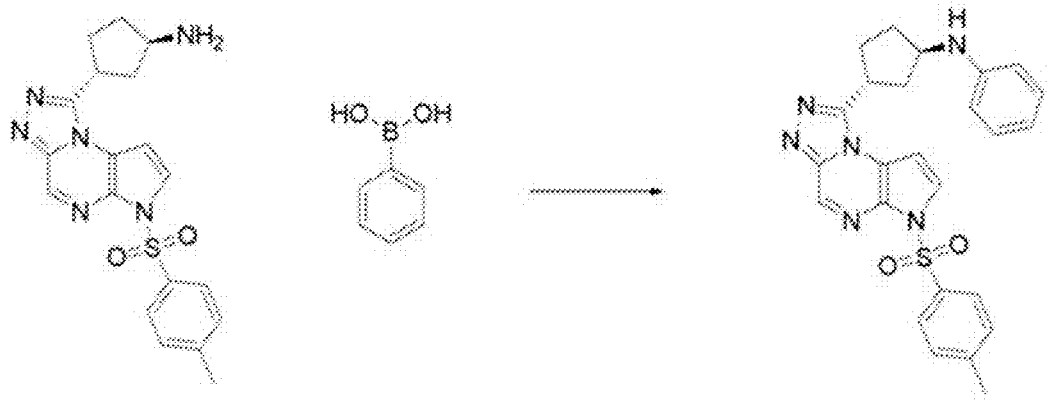
向(1R,3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)环戊烷甲酸(2.25g,9.81mmol,Acros)/DCM(98mL)中加入2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.98g,9.81mmol)，HATU(3.73g,9.81mmol)和TEA(5.5mL,39mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约4h，然后用DCM(300mL)稀释。将该反应混合物用水(2x 80mL)，饱和碳酸氢钠水溶液(80mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。将该残余物使用硅胶层析(220g)提纯，用50-100%EtOAc/DCM的梯度洗脱，得到为褐色固体的(1R,3R)-3-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)环戊基氨基甲酸叔丁基酯(5.03g,100%):LC/MS(表1，方法b)R_t=2.18min;MS m/z:513$(M-H)^-$

步骤F:(1R,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺



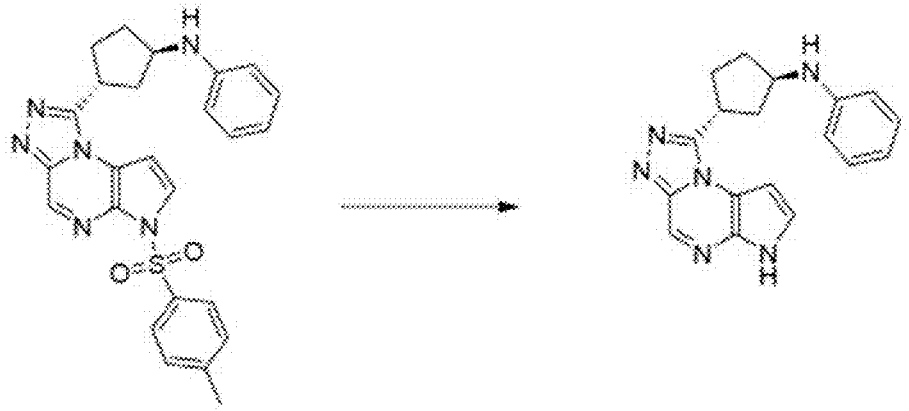
向(1R,3R)-3-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)环戊基氨基甲酸叔丁基酯(5.03g,9.78mmol)/1,4-二噁烷(103mL)中加入DIEA(7.2mL,41mmol)和$SOCl_2$(2.3mL,31mmol)。将该反应混合物在约80℃加热约1h。将溶剂在减压下除去并将该残余物使用硅胶层析(330g)提纯，用0-20%MeOH/DCM的梯度洗脱，得到(1R,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(2.65g,68%):LC/MS(表1，方法b)R_t=1.55min;MS m/z:397$(M+H)^+$。

[0731] 步骤G:N-((1R,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺



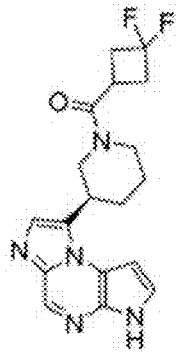
向100mL圆底烧瓶依次装入苯基硼酸(0.123g,1.01mmol),二乙酰氧基铜一水合物(0.010g,0.05mmol),用4Å分子筛粉末化(0.375g)和DCM(4mL)。将该反应混合物搅拌约10min,然后加入(1R,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(0.20g,0.50mmol)在DCM(2mL)和MeCN(2mL)中的悬浮液。使该烧瓶与氧气球相适合。将该烧瓶用氧冲洗,然后在约40℃加热约18h。加入另外的二乙酰氧基铜一水合物(0.010g,0.05mmol),并将该反应混合物在氧气氛下、在约45℃加热约3天。加入DCM(50mL)并将该反应混合物通过Celite®的垫过滤,同时用DCM(20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩并将该残余物使用硅胶层析(20g)提纯,用30-80%EtOAc/DCM的梯度洗脱,得到N-((1R,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺(0.106g,45%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.39min;MS m/z:473$(M+H)^+$。

[0732] 步骤H:N-((1R,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺

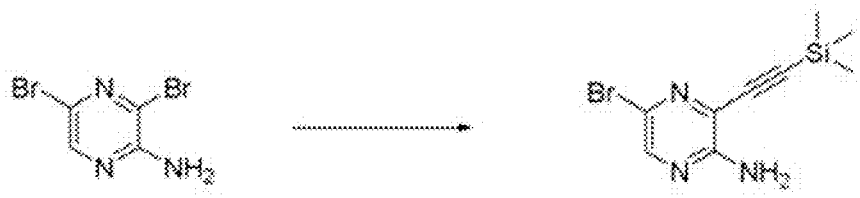


向N-((1R,3R)-3-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺(0.106g,0.224mmol)/1,4-二噁烷(1mL)中加入NaOH(1N水溶液,1.12mL,1.12mmol)。将该反应混合物在约60℃加热约1h。加入AcOH(0.5mL),并将该粗反应混合物用RP-HPLC提纯(表1,方法j),得到为淡黄色固体的N-((1R,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)苯胺(0.053g,74%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.84min;MS m/z:319$(M+H)^+$。

[0733] 实施例#3*:(R)-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟环丁基)甲酮

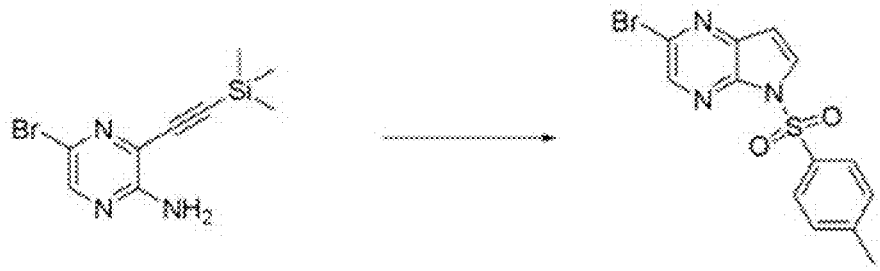


步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



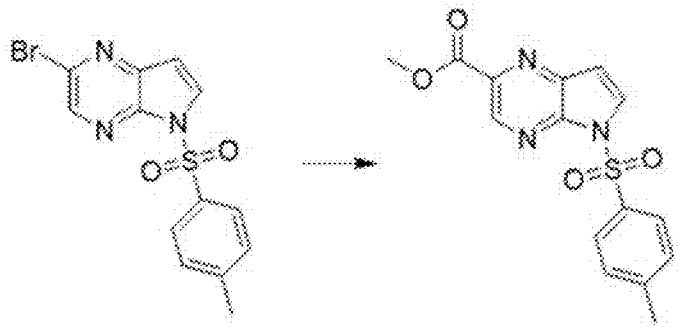
向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol),TEA(207.0mL,1483mmol),和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却,并用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h,然后用一夜使其加热至室温。然后将该反应混合物通过Celite®垫过滤并用THF洗涤,直至没有更多的产物洗脱。将滤液在减压下浓缩,得到橙褐色固体。将该固体粉碎并用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)超声波处理,冷却至室温,收集,用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤,并干燥而得到为褐色固体的5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272$(M+H)^+$。

[0734] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



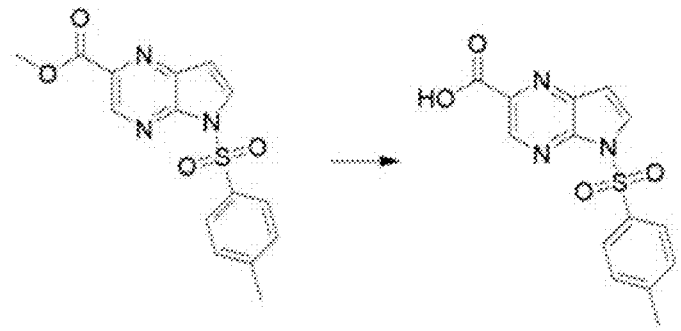
在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min后,加入对甲苯磺酰氯(2.75g,14.4mmol),并将该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后,将该反应混合物倒在冰冷却的水(120mL)中,并通过真空过滤来收集沉淀物。将该粗固体溶解在DCM(15mL)中,并用硅胶层析提纯,用DCM洗脱,得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g,52%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.58min;MS m/z:352,354$(M+H)^+$。

[0735] 步骤C:5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯



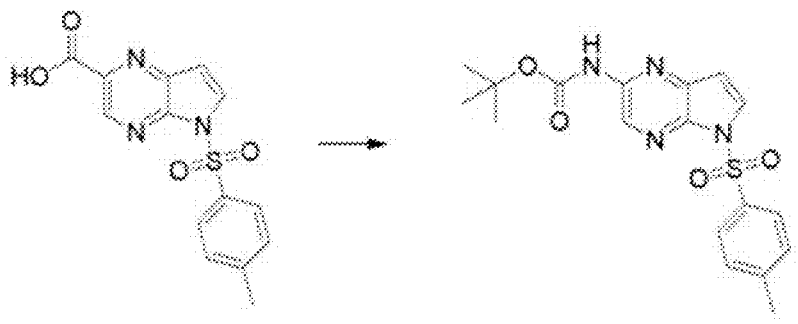
在5L圆底烧瓶中，将CO鼓入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(50.0g，142mmol)的DMF(2.50L)橙色溶液中并起泡约2min。加入双(三苯基膦)-二氯化钯(II)(9.96g,14.2mmol)，TEA(59mL,423mmol)和MeOH(173.0mL,4259mmol)，使该烧瓶与CO的气球相适合。将该混合物在约95℃、在CO(1大气压)的气氛下加热。在搅拌一夜后，将该反应混合物冷却至环境温度过夜并倒入冰水(3.2L)中。将该混合物搅拌约10min并通过过滤收集沉淀物，同时用水洗涤，并干燥1h。将粗制物质溶解在DCM中，从残余的水中分离，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，加入硅胶，且在减压下浓缩，以用于层析。将该粗制物质通过硅胶柱层析提纯，用0-5%MeOH/DCM洗脱，生成具有为赋形剂的5mol%DCM的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(40.7g,86%,93%纯度):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.35min;MS m/z 332$(M+H)^+$。

[0736] 步骤D:5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸



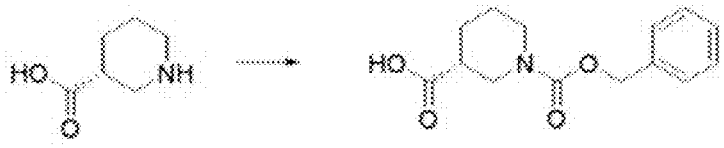
在2L圆底烧瓶中，将HCl(6N水溶液,714mL)加入到5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(17.8g,53.6mmol)的1,4-二噁烷(715mL)黄色溶液中，并将该混合物在约60℃加热约16h。将该反应混合物冷却至环境温度。将有机溶剂在减压下除去，收集沉淀物，用水洗涤，并干燥，生成为黄色固体的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸(14.4g,85%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.63min;MS m/z 316$(M-H)^-$。

[0737] 步骤E:5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯



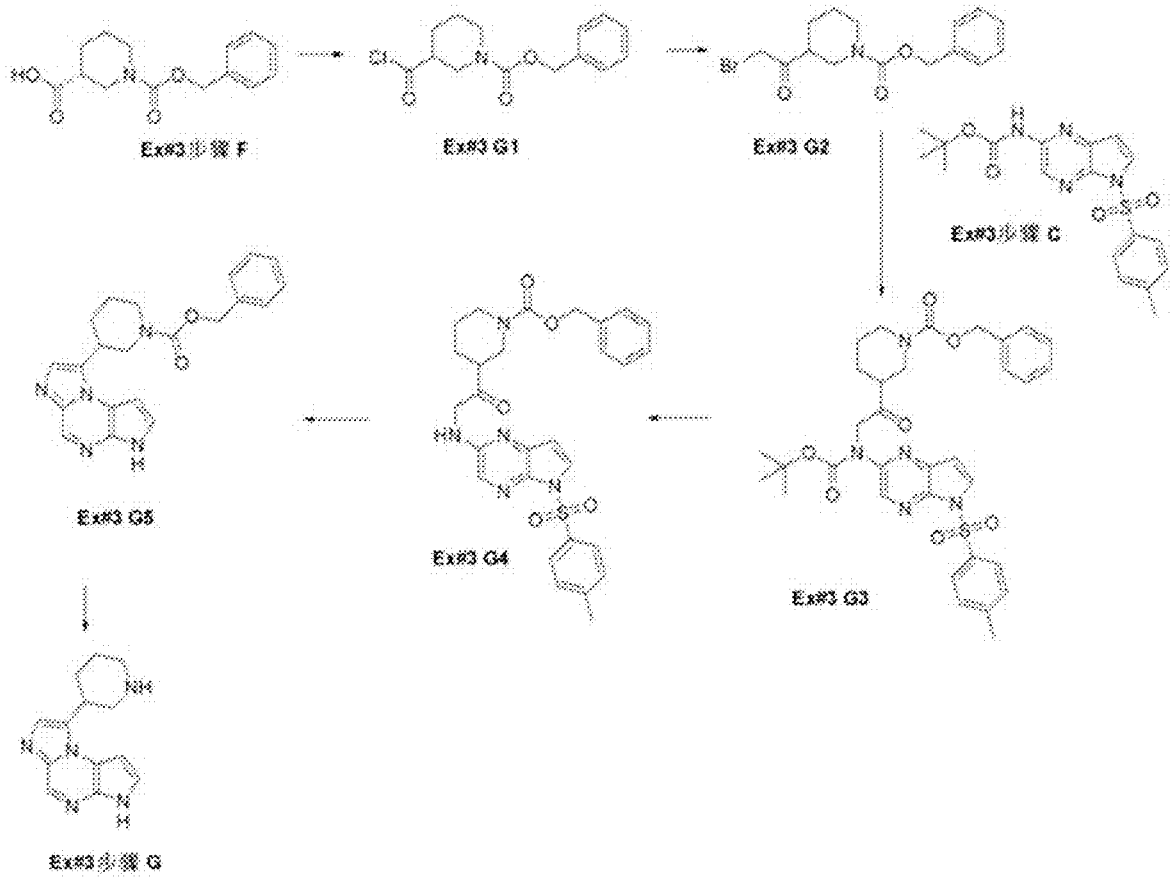
在500mL圆底烧瓶中，加入5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸(14.4g，45.3mmol)，二苯基磷酰基叠氮化物(9.78mL,45.3mmol)和TEA(13.9mL,100mmol)/t-BuOH(200mL)，得到橙色悬浮液。将该混合物在约70℃加热约16h，冷却至环境温度并将不溶物通过过滤除去。将溶剂在减压下除去，将粗制物质通过硅胶柱层析提纯，用25-60％EtOAc/庚烷洗脱，生成为灰白色固体的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯(9.75g,54％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝2.79min；MS m/z 389$(M+H)^+$。

[0738] 步骤F：(R)-1-(苄基氧基羰基)哌啶-3-甲酸



在环境温度下将(R)-哌啶-3-甲酸(3.0g,23mmol)，2,5-二氧代吡咯烷-1-基碳酸苄基酯(5.79g,23.2mmol)和Na_2CO_3(6.15g,58.1mmol)的混合物在水和1,4-二噁烷(1:1,200mL)中搅拌约96h。将有机溶剂在减压下除去。将水层用1N HCl水溶液酸化并用EtOAc(2x100mL)萃取。将有机相用盐水(150mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩，生成为白色固体的粗制(R)-1-(苄基氧基羰基)-哌啶-3-甲酸(11.6g,191％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝1.80min；MS m/z 264$(M+H)^+$。

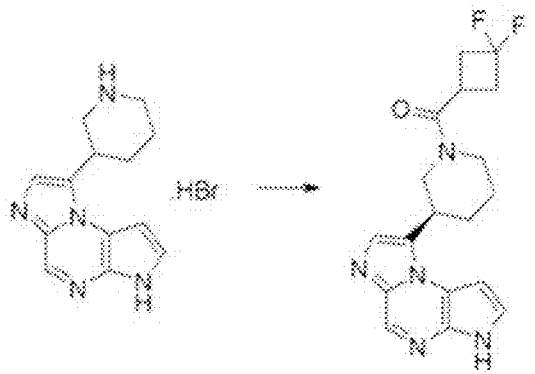
[0739] 步骤G：(R)-8-(哌啶-3-基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪氢溴酸盐和(S)-8-(哌啶-3-基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪氢溴酸盐



将草酰氯(8.41mL,96mmol)加入到(R)-1-(苄基氧基羰基)哌啶-3-甲酸(11.5g，43.7mmol,Ex#3,步骤F)的DCM(120mL)溶液中，然后滴加DMF(0.5mL,6.55mmol)。将所得的混

合物在环境温度下搅拌约14h。将溶剂在减压下除去，生成为黄色半固体的酰基氯粗品(Ex#3G1)，其溶解在THF和MeCN(1:1,160mL)中，并在约0℃加到三甲基甲硅烷基重氮甲烷(在Et_2O中为2M,78mL,155mmol)/THF和MeCN(1:1,160mL)中。在添加结束后将该反应混合物在约0℃搅拌约2h。然后通过滴加HBr(48％水溶液,40mL,354mmol)而将该反应混合物猝灭。将有机溶剂在减压下除去并将残余物溶解在EtOAc(100mL)中。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)，和盐水(25mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。将残余物利用以5-45％EtOAc/庚烷洗脱的硅胶层析提纯，生成为无色油的3-(2-溴乙酰基)哌啶-1-甲酸苄基酯粗品(Ex#3G2)。在约0℃向NaH(60％在矿物油中的分散体,0.55g,14mmol)在DMF(20mL)的混合物中滴加5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯(Ex#3步骤F)(5.00g,12.9mmol)的DMF(20mL)溶液。将该反应混合物在该温度下搅拌约30min，然后在约0℃滴加到粗制3-(2-溴乙酰基)哌啶-1-甲酸苄基酯(Ex#3G2)(5.26g,15.5mmol)的DMF(40mL)溶液中。将该混合物搅拌约3h，同时加热至环境温度。将溶剂在减压下除去，该残余物在饱和NH_4Cl水溶液和EtOAc(各70mL)之间分配。将有机相进一步用盐水(60mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，生成为黄色油的粗制Boc-保护的氨基甲基酮(Ex#3G3)，其在没有进一步提纯的情况下用于下一步骤。将该油溶解在HCl(在1,4-二噁烷中为4N,40mL)中，并将该溶液在环境温度下搅拌约2h。将溶剂在减压下除去，且该残余物在饱和碳酸氢钠水溶液和DCM(各200mL)之间分配。将有机相用盐水(150mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，生成为褐色非晶质固体的粗制氨基甲基酮(Ex#3G4)。将其溶解在1,4-二噁烷(100mL)中并加入劳森试剂(1.94g,4.80mmol)。将该反应混合物在约60℃加热约2h。加入NaOH(2N水溶液,3mL)并在约90℃继续加热约4h。将有机溶剂在减压下除去并加入饱和NH_4Cl水溶液(120mL)。将水相用DCM(2x 100mL)萃取，将合并的有机萃取物用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。将粗制物质利用硅胶柱层析提纯，用0-10％MeOH/DCM洗脱，生成为黄色非晶质固体的粗制咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(Ex#3G5)。将其悬浮在HBr(在AcOH中为33％,10mL)中。将所得混合物搅拌约10min，然后用EtOAc(80mL)稀释。通过过滤收集沉淀并充分用EtOAc洗涤，生成为黄色固体的(R)-8-(哌啶-3-基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪氢溴酸盐和(S)-8-(哌啶-3-基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪氢溴酸盐[er＝80:20](2.61g,62.9％全部):LC/MS(表1,方法a)R_t＝0.63min;MS m/z 242$(M+H)^+$;手性分析LC(表1,方法29)R_t＝17.75min,or＝负和R_t＝20.33min,or＝正。

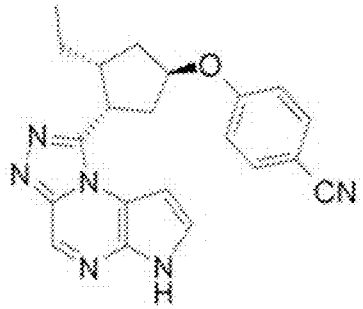
[0740] 步骤H:(R)-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟环丁基)甲酮



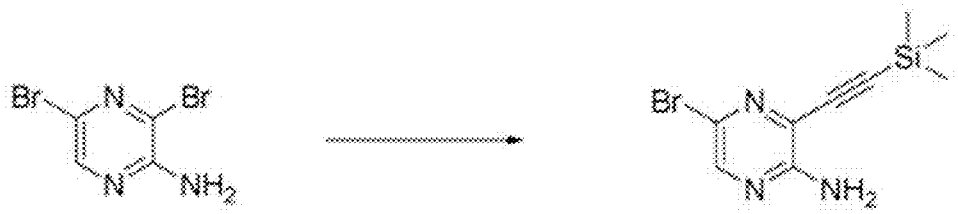
向(R)-8-(哌啶-3-基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪氢溴酸盐、(S)-8-(哌

啶-3-基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪氢溴酸盐[er=80:20](0.30g,0.93mmol),DIEA(0.52mL,3.0mmol)和3,3-二氟环丁烷甲酸(0.35g,3.1mmol,waterstone)的DMF(4mL)溶液中加入EDC·HCl(0.21g,1.1mmol)。将该反应在约25℃搅拌约4h。将该反应用Na_2CO_3水溶液(2M,25mL)和DCM(25mL)分配。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。将所得的残余物在硅胶(12g)上用0-5%MeOH/DCM进行提纯,然后用一般程序AA提纯(表2,方法23,R_t=16.4min,or=正),得到(R)-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-基)(3,3-二氟环丁基)-甲酮(0.10g,30%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.85min;MS m/z:360(M+H)$^+$。

[0741] 实施例#4*:4-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)苄腈

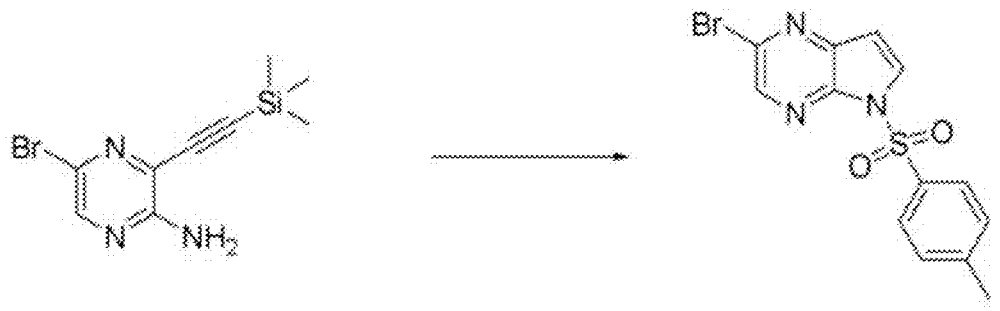


步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



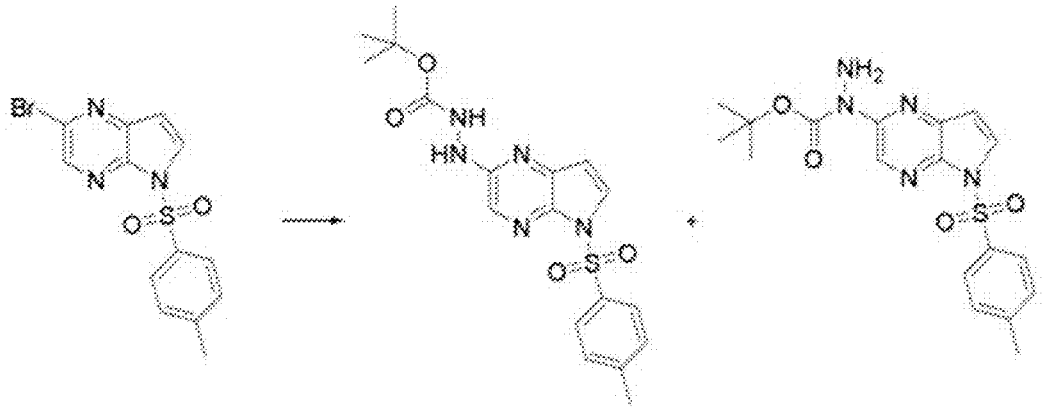
向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol),TEA(207.0mL,1483mmol)和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却,用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h,然后使其加热至室温过夜。然后将该反应混合物通过Celite®垫过滤,并用THF洗涤,直至没有更多的产物被洗脱。将滤液在减压下浓缩,得到橙褐色固体。将该固体粉碎并用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)超声波处理,冷却至室温,收集,用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤,并干燥,得到为褐色固体的5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272(M+H)$^+$。

[0742] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



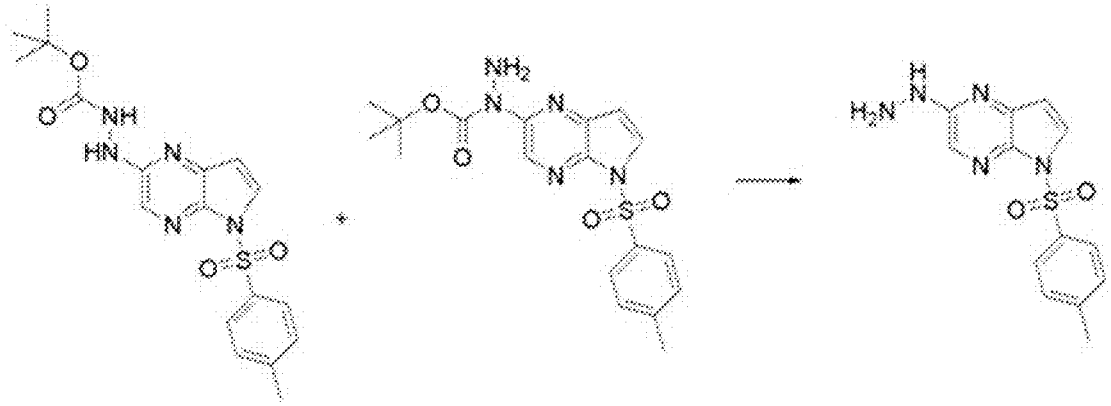
在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min后,加入对甲苯磺酰氯(2.75g,14.4mmol)并使该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后,将该反应混合物倒在冰冷却的水(120mL)上并通过真空过滤收集沉淀。将粗制固体溶解在DCM(15mL)中并利用以DCM洗脱的硅胶层析提纯,得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g,52%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.58min;MS m/z:352,354$(M+H)^+$。

[0743] 步骤C:2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯



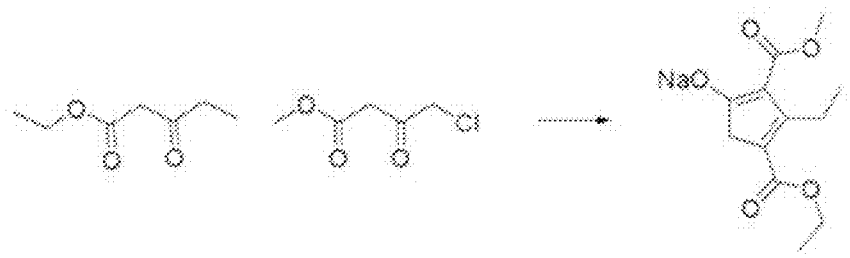
向烧瓶中加入$Pd_2(dba)_3$(3.90g,4.26mmol),二叔丁基-(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)磷烷(3.62g,8.52mmol)和1,4-二噁烷(453mL)。将催化剂-配体混合物通过真空/氮吹洗(3次)脱气并在约80℃加热约10min。然后加入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(30.0g,85mmol),肼甲酸叔丁基酯(16.9g,128mmol)和NaOt-Bu(12.28g,128mmol)。在另外的真空/氮吹洗后,将该反应在约80℃加热。在约50min后,将该反应混合物冷却至环境温度并通过硅胶的垫(6cm高度x 6cm直径)过滤,用Celite®(1cm高度x 6cm直径)置顶,同时用EtOAc(3x 150mL)洗涤。将水(300mL)加到滤液中,并将有机层分离。将水层用另外的EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和NH_4Cl水溶液,饱和碳酸氢钠水溶液,和盐水(各400mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到黑褐色油(45g)。将褐色油溶解在DCM(250mL)中,加入硅胶(200g),将该混合物在减压下浓缩。将该所得的二氧化硅混合物使用硅胶层析提纯,用25-65%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯[主要的区域异构体]和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯[次要的区域异构体]的混合物(18.8g,50%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.47min;MS m/z:404$(M+H)^+$。

[0744] 步骤D:2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



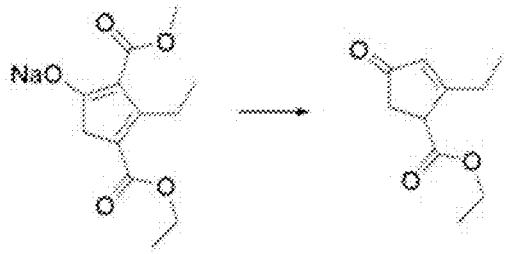
向2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯(49.2g,122mmol)在1,4-二噁烷(290mL)中的混合物中加入HCl(在1,4-二噁烷中为4M,226mL,902mmol)。将该反应在约60℃加热约2.5h,然后冷却至约15-20℃。将固体通过真空过滤收集,用EtOAc(3x 50mL)洗涤,然后用Et_2O(60mL)粉碎,通过真空过滤收集并在真空下干燥至恒定重量,生成35.6g的固体。将该固体用饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc(1:1,400mL)的混合物搅拌。在约1h后,将固体通过真空过滤收集,用冰冷却的水(3x 30mL)和EtOAc(3x 30mL)洗涤,并在真空箱中干燥至恒定重量,得到为黄褐色固体的2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(21.2g,57%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.88min;MS m/z:304$(M+H)^+$。

[0745] 步骤E:4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠



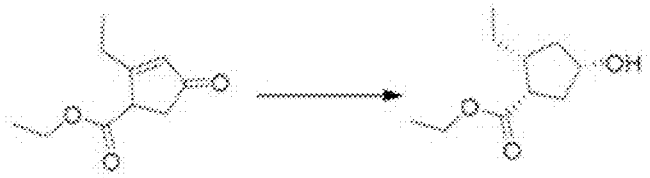
在圆底烧瓶中装入THF(1.5L),然后分批加入NaH(60%在矿物油中的分散体,70.0g,1.75mol)。加入另外的THF(500mL),并将所得混合物冷却至约-10℃,为了将内温保持在约10℃以下,用约1h滴加丙酰基乙酸乙酯(250mL,1.80mol)。所得混合物在环境温度下搅拌约0.5h,得到澄清的黄色溶液,用约5min滴加4-氯乙酰乙酸甲酯(100mL,0.88mol)。将所得混合物在约50℃加热约19h,得到红橙色悬浮液。将该反应混合物冷却至环境温度,在减压下浓缩并将所得液体转移至烧杯,用水(350mL)稀释。将混合物在冰浴中搅拌约2h。将固体通过真空过滤收集并将滤饼用水(150mL)冲洗,在真空下干燥约1h。将该固体悬浮在Et_2O(1.5L)中,过滤,用Et_2O(1.5L)洗涤,在真空下干燥。将所得固体与甲苯(1L)共沸,得到重新悬浮在Et_2O(1L)中的固体,通过真空过滤收集。将滤饼用Et_2O(500mL)洗涤,在真空下干燥,得到为浅褐色固体的4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠(204.2g,89%):^1H NMR(DMSO-d_6)δ3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.46(s,3H),3.04(q,J=7.2Hz,2H),2.66(s,2H),1.13(t,J=7.1Hz,3H),0.99(t,J=7.3Hz,3H)。

[0746] 步骤F:2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯



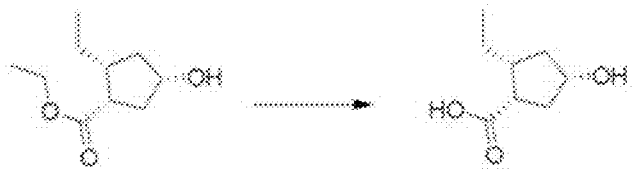
在5L圆底烧瓶中装入4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠(316g,1205mmol),KCl(126g,1687mmol,JT-Baker),AcOH(241mL,4218mmol,JT-Baker),甲苯(1850mL)和水(130mL)。将该反应在回流下加热约6h,然后冷却至环境温度,并滴加到$NaHCO_3$(8%水溶液,3.5L)中。将所得的二相混合物用MTBE(2x 1.5L)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,得到191g的粗制物质,将其通过真空蒸馏(97-99℃,0.600mm Hg)提纯,得到2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(160g,69%):^1H NMR($CDCl_3$)δ6.04(m,1H),4.26-4.15(m,2H),3.76-3.69(m,1H),2.75-2.57(m,2H),2.56-2.44(m,2H),1.32-1.26(m,3H),1.23-1.18(m,3H)。

[0747] 步骤G:(1S,2R,4S)-乙基2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸酯



向氯化铜(I)(0.136g,1.37mmol),(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.854g,1.37mmol)和NaOt-Bu(0.132g,1.37mmol)在甲苯(50mL)中的混合物中、在环境温度下搅拌约15min,然后冷却至约5℃,加入聚甲基氢硅氧烷(12mL,55mmol)。在约5℃将该反应混合物搅拌约40min,然后冷却至约-12℃。一次全部加入2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(5.00g,27.4mmol)和t-BuOH(14mL,148mmol)的甲苯(50mL)溶液,并在约-12℃将该反应混合物搅拌约16h。通过添加MeOH(50mL)将该反应混合物猝灭。将溶剂在减压下除去。将该残余物溶解在MeOH(35mL)中并通过Celite®的垫过滤。将滤液在减压下浓缩,将残余物用EtOAc(100mL)粉碎并过滤。将滤液在减压下浓缩并将残余物使用硅胶层析(280g)提纯,用0-10%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到(1S,2R,4S)-乙基2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸酯(1.11g,22%):1H NMR($CDCl_3$)δ4.30(m,1H),4.24-4.08(m,2H),2.88(td,J=2.1,7.1Hz,1H),2.40(dt,J=7.8,14.0Hz,1H),2.08-1.91(m,3H),1.52-1.31(m,3H),1.29(t,J=7.1Hz,3H),0.94(t,J=7.4Hz,3H)。

[0748] 步骤H:(1S,2R,4S)-2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸



将NaOH(1N水溶液,12mL,12mmol)加到(1S,2R,4S)-乙基2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸酯(1.11g,5.96mmol)中。将该反应混合物在环境温度下搅拌约3天,然后用Et_2O(3x 25mL)萃取。弃去该Et_2O萃取物,并将水性部分冷却至约0℃。缓慢加入HCl(5N水溶液),将pH调至约

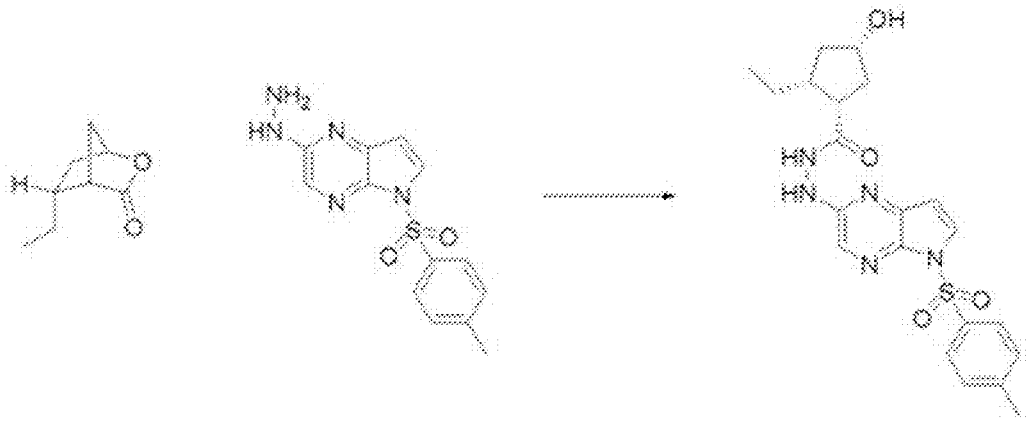
2。将所得的水性悬浮液用EtOAc(3x 40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 80mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到为澄清油的(1S,2R,4S)-2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸(0.943g,100%):^1H NMR($CDCl_3$)δ4.36(tdd,J=2.6,4.9,7.4,1H),2.95(td,J=2.4,7.3,1H),2.41(dt,J=7.7,14.1,1H),2.16-1.94(m,3H),1.65-1.49(m,1H),1.49-1.32(m,2H),0.96(q,J=7.4,3H)。

[0749] 步骤I:(1S,4S,5R)-5-乙基-2-氧杂双环[2.2.1]庚-3-酮



向(1S,2R,4S)-2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸(0.943g,5.96mmol)/DCM(60mL)中加入TEA(2.5mL,18mmol)和BOP-Cl(1.821g,7.15mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约2h，然后倒入Et_2O(350mL)中。将固体通过过滤除去，同时用Et_2O(50mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩，得到溶解在DCM(5mL)中的黄色油，加入Et_2O，得到固体。将上清液轻轻倒出，并将固体用另外的Et_2O洗涤。将合并的有机萃取物在减压下浓缩，得到含有约15mol%TEA的粗(1S,4S,5R)-5-乙基-2-氧杂双环[2.2.1]庚-3-酮(0.912g,99%):^1H NMR($CDCl_3$)δ4.85(s,1H),2.88(s,1H),2.19(m,2H),2.08(m,1H),1.69(m,1H),1.41(m,3H),0.97(t,J=5.4,3H)。

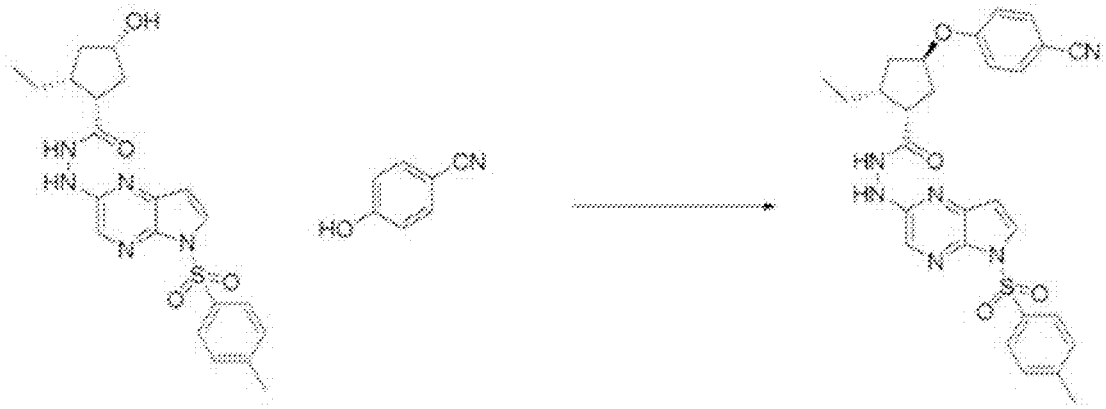
[0750] 步骤J:(1S,2R,4S)-2-乙基-4-羟基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼



向(1S,4S,5R)-5-乙基-2-氧杂双环[2.2.1]庚-3-酮(0.835g,5.96mmol)/1,4-二噁烷(12mL)中加入2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(步骤D,1.810g,5.96mmol)。将该反应混合物在约80℃加热约16h，然后冷却至环境温度。依次加入1,4-二噁烷(25mL)和三甲基铝(在甲苯中为2N,9mL,18mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约30min，然后滴加HCl(1N水溶液,50mL)，并将该反应混合物搅拌约30min。将层分离且将水性部分用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(10mL)，饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)，盐水(15mL)洗涤，并用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。将残余物用硅胶层析(40g)提纯，用100%EtOAc洗脱，得到(1S,2R,4S)-2-乙基-4-羟基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼(1.887g,71%):LC/MS(表1，方法b)R_t=2.05min;MSm/z:444$(M+H)^+$。

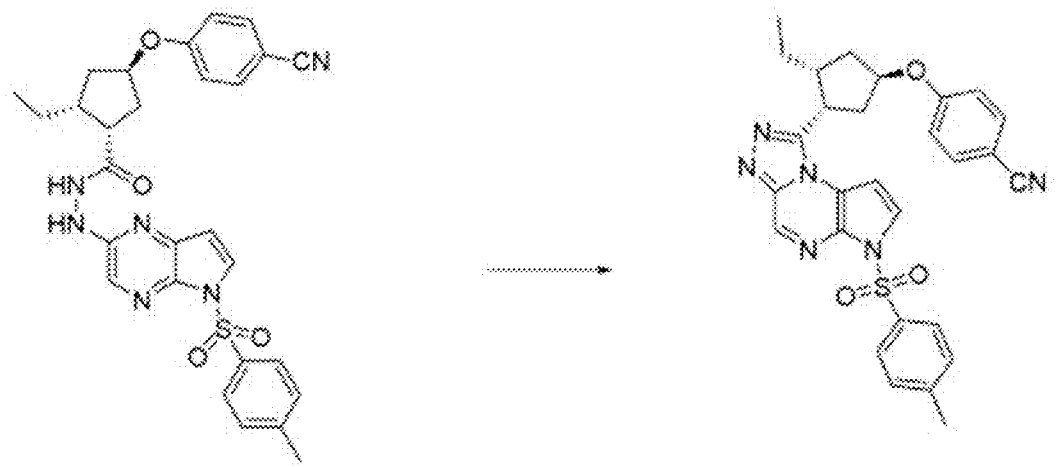
[0751] 步骤K:(1S,2R,4R)-4-(4-氰基苯氧基)-2-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并

[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼



向(1S,2R,4S)-2-乙基-4-羟基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼(0.885g,1.99mmol)/THF(15mL)中加入4-羟基苄腈(0.357g,2.99mmol),三苯基膦(0.998g,2.99mmol,聚合物结合,3mmol/g)和TEA(1.3mL,9mmol)。滴加DEAD(0.47mL,2.99mmol)。将该反应混合物搅拌约1h,然后加入另外的三苯基膦(0.50g,1.5mmol,聚合物结合,3mmol/g)和DEAD(0.2mL,1.3mmol),将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。将固体通过过滤除去,同时用DCM(5x 5mL)洗涤,然后用MeOH(4x 5mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩并将残余物用硅胶层析(40g)提纯,用0-40%EtOAc/DCM的梯度洗脱,得到为黄色泡沫的(1S,2R,4R)-4-(4-氰基苯氧基)-2-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼(0.958g,88%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.56min;MSm/z:545$(M+H)^+$。

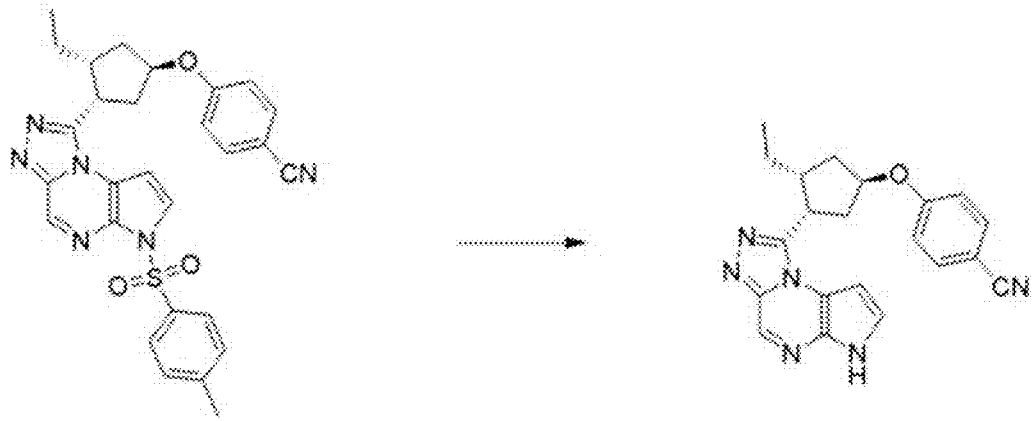
[0752] 步骤L:4-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)苄腈



向(1S,2R,4R)-4-(4-氰基苯氧基)-2-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼(0.958g,1.76mmol)/1,4-二噁烷(18mL)中加入DIEA(1.2mL,7.0mmol)和亚硫酰氯(0.4mL,5.3mmol)。将该反应混合物在约80℃加热约2h。将溶剂在减压下除去并将残余物使用硅胶层析(80g)提纯,用20-80%EtOAc/DCM的梯度洗脱,得到4-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)苄腈(0.620g,67%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.65min;MS m/z:527$(M+H)^+$。

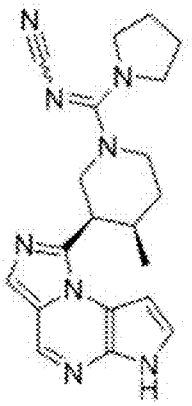
[0753] 步骤M:4-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

嗪-1-基)环戊基氧基)苄腈

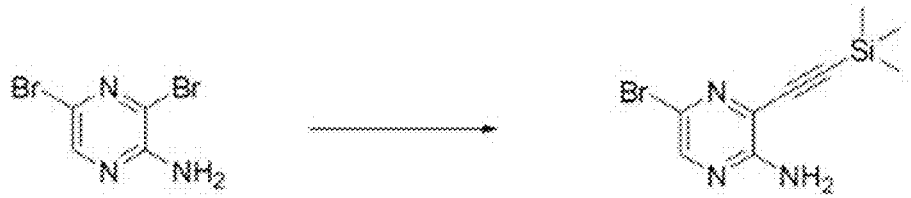


向4-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊氧基)苄腈(0.826g,1.57mmol)/1,4-二噁烷(16mL)中加入Na_2CO_3(2N水溶液,16mL,31mmol)。将该反应混合物在约80℃加热约16h。将层分离并将水性部分用EtOAc(3x 40mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 30mL),盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过使用一般程序AA提纯(表2,方法17,R_t=19.2min,or=负),得到4-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氧基)苄腈(0.298g,51%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.07min;MS m/z:373$(M+H)^+$。

[0754] 实施例#5*:N-(((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(吡咯烷-1-基)亚甲基)氨腈



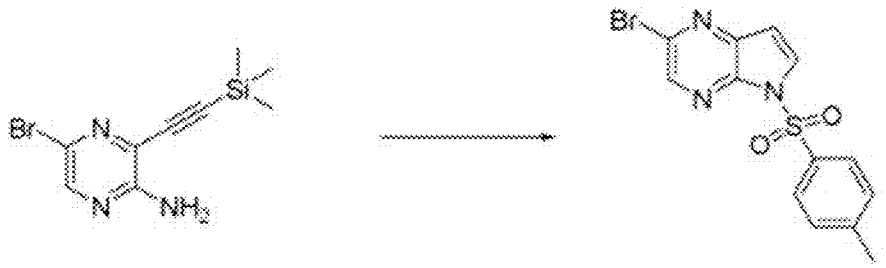
步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol),TEA(207.0mL,1483mmol)和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却,用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h,然后使其加热至室温过夜。然后将

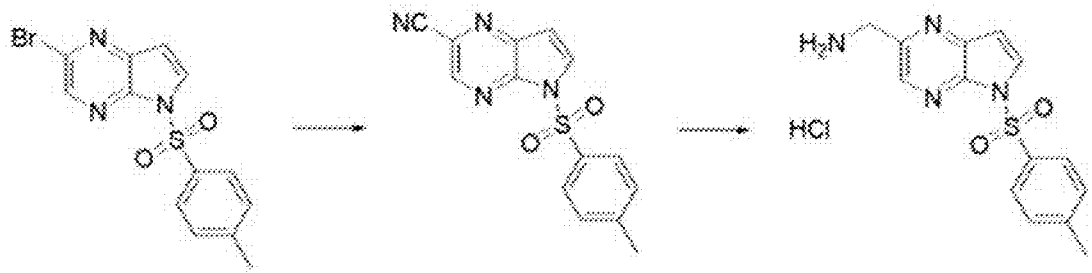
该反应混合物通过Celite®垫过滤并用THF洗涤，直至没有更多的产物被洗脱。将滤液在减压下浓缩，得到橙褐色固体。将该固体粉碎并用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)超声波处理，冷却至室温，收集，用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤，并干燥，得到为褐色固体的5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272$(M+H)^+$。

[0755] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min后，加入对甲苯磺酰氯(2.75g,14.4mmol)，使该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后，将该反应混合物倒在冰冷却的水(120mL)上并通过真空过滤收集沉淀。将粗制固体溶解在DCM(15mL)中并通过以DCM洗脱的硅胶层析提纯，得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g,52%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.58min;MS m/z:352,354$(M+H)^+$。

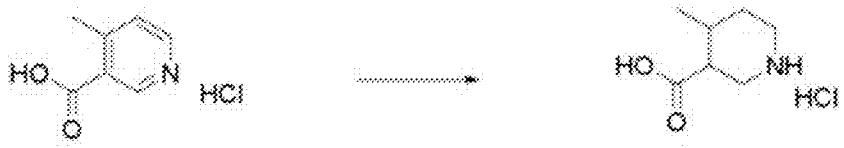
[0756] 步骤C:(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐



在5L反应器中装入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(98.8g,281mmol)，锌粉(3.50g,53.3mmol)，三氟乙酸钯(II)(4.0g,12mmol)，和外消旋-2-(二叔丁基膦基)-1,1'-联萘(9.8g,24.7mmol)。在该烧瓶上装备粉末添加装置，在该装置中放入氰化锌(10.0g,157mmol)以在后面的步骤中添加。将该容器用氩清洗不长于约30min，然后将氩喷射的DMA(2L)加入到该反应器中。将该混合物搅拌并加热至约50℃，同时保持氩气氛。将所得的黑褐色溶液进一步加热至约95℃，同时用约15min从粉末添加装置分批加入氰化锌。一旦达到约95℃，将褐色混合物另外搅拌约16h。将该反应混合物冷却至环境温度，产生盐的沉淀物。将该混合物通过含有助滤剂的布氏漏斗过滤并将滤饼用DMA(20mL)洗涤。将该粗产物的DMA溶液加入到冷(<10℃)水(16L)中并搅拌约30min。将所得悬浮液过滤并再次用水(1L)冲洗滤饼。将所得的湿滤饼在约50℃在真空箱中干燥。将该粗制固体溶解在DCM(1.5L)中，进一步用无水$MgSO_4$干燥。在过滤后，使该溶液通过二氧化硅的垫(140g)，使用DCM作为洗脱液洗脱该垫，直至仅检测到主要的杂质将溶剂在减压下除去并将该粗制固体在环境温度下用MeOH/DCM(4:1,相对于每克粗制固体为10体积溶剂)粉碎约5h。将该固体过滤并用MeOH(300mL)洗涤。将产物在真空箱中干燥，得到为白色固体的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-

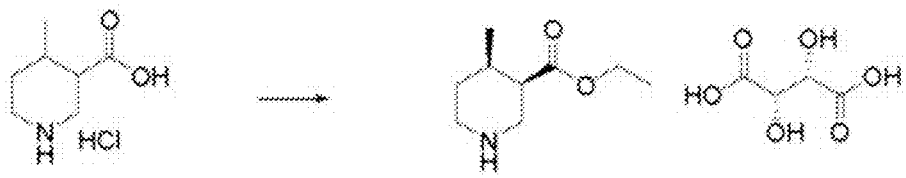
b]吡嗪-2-甲腈(58.8g,70%):^{1}H NMR($CDCl_3$)δ8.67(s,1H),8.21(d,J=4.2Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,2H),7.34(d,J=8.1Hz,2H),6.89(d,J=4.2Hz,1H),2.42(s,3H)。在2-L 316-不锈钢压力容器中装入5wt%Pd/C(15.4g的63.6wt%水湿料,5.6g干燥质,2.6mmol Johnson Matthey A503032-5),5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲腈(55g,184mmol),THF(1.1L),去离子水(165mL),HCl(37wt%水溶液,30mL,369mmol)和喹啉(1.1mL,9.0mmol)。将容器清洗,加压,并用由高压气藏供给的氢使压力保持在40psi。将该混合物在约25℃剧烈搅动。在约5h后,使反应器排气(vent)并用氮吹洗以除去大部分溶解的氢,将该反应混合物过滤以除去催化剂。将该反应器和催化剂饼用THF:水(1:1,2x 40mL)冲洗。将合并的滤液和冲洗液浓缩,加入乙醇(500mL),然后在减压下除去。在使用乙醇(2x 500mL)进而进行两次共沸后,将该残余物粗品在减压下浓缩,得到残余物(76g),其悬浮在乙醇(550mL)中,并在环境温度下搅拌约4h。通过过滤收集该固体并用冷的乙醇(50mL)洗涤。将该湿滤饼在真空箱中干燥,得到为白色固体的(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(51.2g,82%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.44min;MS m/z:303$(M+H)^+$。

[0757] 步骤D:4-甲基哌啶-3-甲酸盐酸盐



在600mL不锈钢反应器中,将AcOH(380mL)加入到4-甲基烟酸盐酸盐(50.5g,291mmol,Maybridge)和PtO_2(5.05g,22.2mmol,Johnson Matthey)中。将该混合物在环境温度、在220psi的氢下搅拌约14hr。将悬浮液通过尼龙膜过滤,用足够的AcOH冲洗,直至仅残留催化剂。将滤液在减压下浓缩,得到澄清的油,其一旦冷却至环境温度即固化,得到具有AcOH为赋形剂的粗制4-甲基哌啶-3-甲酸(88.94g,170%):LC/MS(表1,方法b)Rt=0.44min;MS m/z:144$(M+H)^+$。

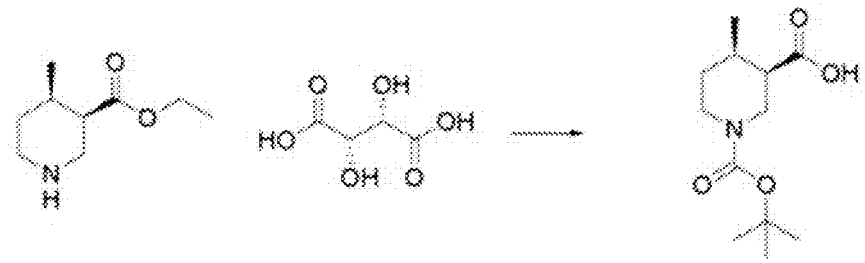
[0758] 步骤E:(3R,4R)-乙基4-甲基哌啶-3-甲酸酯(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯



将外消旋4-甲基哌啶-3-甲酸盐酸盐粗品(~70%化学纯度,大约15:1顺式:反式)/AcOH(2:1,300g)溶解在乙醇(1500mL)中并用HCl(气体)喷射约15min。使该反应混合物与气球相适合以使其膨胀,然后加热至约85℃。在约48h后,将该反应混合物冷却至环境温度并在真空中浓缩,得到含有外消旋乙基4-甲基哌啶-3-甲酸盐酸盐(260g)的浓的糖浆。向该酯中加入$CHCl_3$(1000mL),然后加入饱和碳酸氢钠水溶液(500mL)和NH_4OH(15%水溶液,500mL)。将有机层分离并将水层进一步用$CHCl_3$(1000mL)萃取。将该合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤,然后在真空中浓缩,得到为油的粗制4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(200g)。向(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸(150g,1001mmol)在MeOH(200mL)中的浆液中加入粗制4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(200g,1168mmol)的EtOAc(3000mL)溶液。将该混合物迅速搅拌约3h并通过过滤收集所得的固体,得到为白色固体的(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯盐(245g)(大约15:1顺式:反式,er=48:52对于顺式立体异构体)。将该固体溶解在MeOH(1000mL)中,并缓

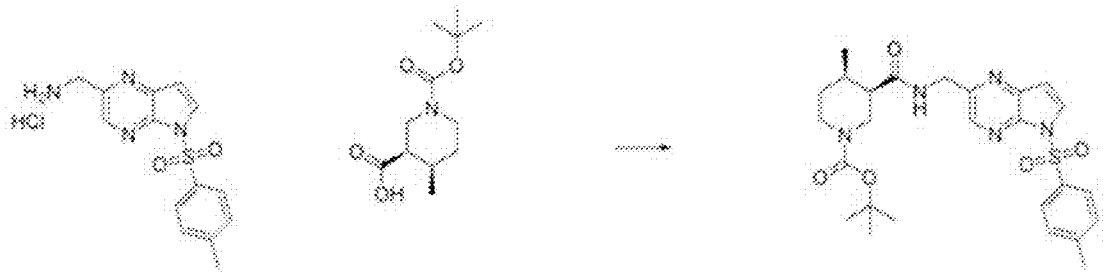
慢加入EtOAc(3000mL)，直至固体开始形成。在约30min后，通过过滤收集该固体，并在真空中部分地干燥，得到含有(3R,4R)-乙基4-甲基哌啶-3-甲酸酯(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯的作为白色固体的富有立体(stereo-enriched)的混合物(145g)(大约15:1顺式:反式，er=60:40对于(3R,4R):(3S,4S)对映异构体)。将上述固体溶解在MeOH(1000mL)中，并分成四批。每批(250mL)用MeOH(500mL)稀释，缓慢将EtOAc(3000mL)加入到该溶液中，直至固体形成。在约4-15h后，通过过滤收集该固体并在真空中干燥，得到多批的部分分解的(3R,4R)-乙基4-甲基哌啶-3-甲酸酯(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯，将它们合并并溶解在MeOH(1000mL)中，缓慢加入EtOAc(4000mL)。在搅拌约1h后，通过过滤收集该固体，得到(3R,4R)-乙基4-甲基哌啶-3-甲酸酯(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯(4.5g)(大约15:1顺式:反式，er=98:2对于(3R,4R):(3S,4S)对映异构体)，手性分析LC(表2，方法30)次要异构体R_t=12.2min;MS m/z:343(M+(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯+Na)$^+$;主要异构体R_t=10.6min;MS m/z:343(M+(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯+Na)$^+$

步骤F:(3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸



向装入了(3R,4R)-乙基4-甲基哌啶-3-甲酸酯(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯(36.9g,115mmol)的烧瓶中加入HCl(6N水溶液，191mL)溶液。将该反应混合物加热至约60℃。在约2h后，将该反应混合物加热至约90℃。在约4h后，使该反应混合物冷却至环境温度并在真空中浓缩。向该残余物中加入$NaHCO_3$(122g,1148mmol)和二碳酸二叔丁基酯(37.6g,172mmol)，然后加入1,4-二噁烷(500mL)和水(500mL)的混合物。在约2h后，向该反应混合物中加入Et_2O(500mL)和水(500mL)。用1N HCl水溶液将pH调节至约4。将有机层分离，用无水Na_2SO_4干燥，过滤，并在真空中浓缩，得到白色固体。将该固体在庚烷中形成浆液，过滤，得到为白色固体的(3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸(25g,89%):LC/MS(表1，方法b)R_t=1.90min;MS m/z:244(M+H)$^+$。

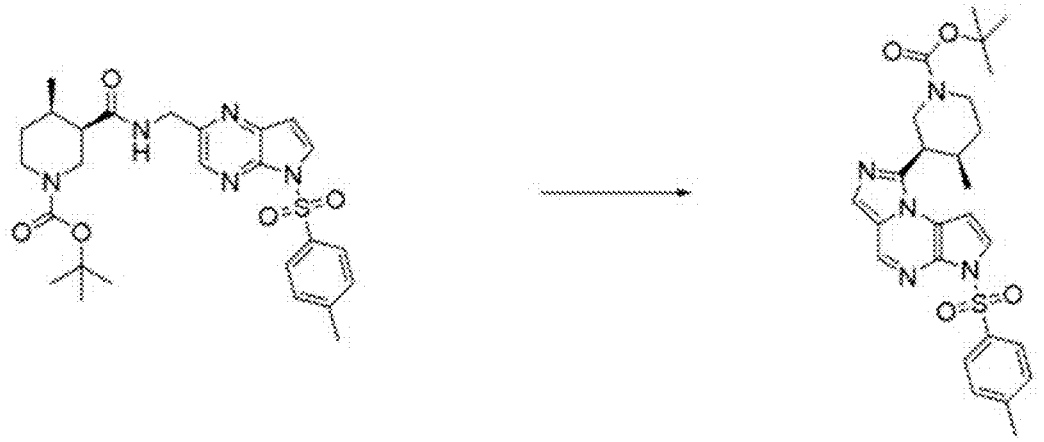
[0759] 步骤G:(3R,4R)-叔丁基4-甲基-3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸酯



向(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(34.0g,100mmol，实施例#5，步骤c)，(3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸(24.43g,100mmol)和HATU(38.2g,100mmol)在DCM(700mL)中的浆液中加入DIEA(52.6mL,301mmol)。将该反应在环境

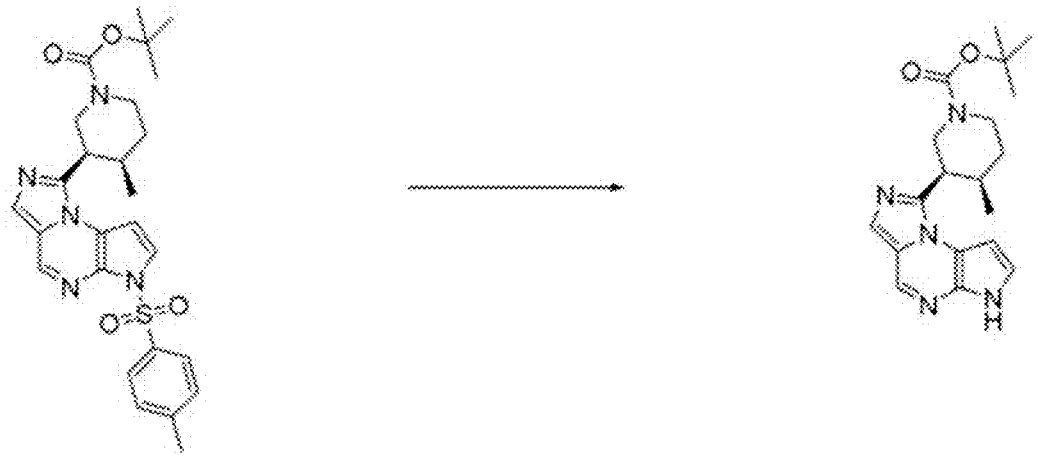
温度下搅拌约45min。将该反应用饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)洗涤。将有机层分离，用无水Na_2SO_4干燥，过滤，然后在真空中浓缩。所得的残余物在硅胶(330g)上利用使用了33-100％EtOAc/庚烷的层析提纯，得到为浅黄色泡沫的(3R,4R)-叔丁基-4-甲基-3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸酯(53g,100％):LC/MS(表1,方法b)R_t＝2.40min;MS m/z:528$(M+H)^+$。

[0760] 步骤H:(3R,4R)-叔丁基4-甲基-3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯



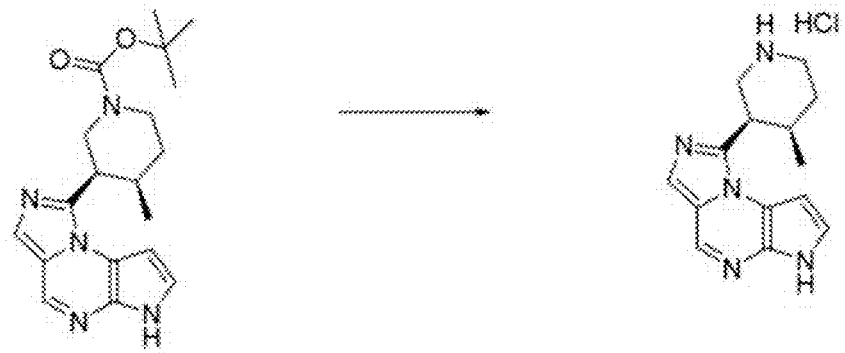
将(3R,4R)-叔丁基-4-甲基-3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基-氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸酯(53g,100mmol)和劳森试剂(22.4g,55.2mmol)在1,4-二噁烷(500mL)中的混合物在约80℃加热约1h。使该反应冷却至环境温度，然后在EtOAc(1000mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(700mL)之间分配。将有机层用另外的饱和碳酸氢钠水溶液(700mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤，然后在真空中浓缩。将所得的残余物溶解在1,4-二噁烷(500mL)中，然后加入三氟乙酸汞(II)(54.0g,127mmol)。将该反应在约25℃搅拌约1h。该反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(500mL)/水(500mL)与DCM(1000mL)分配。将层通过Celite®过滤，并用DCM(500mL)洗涤Celite®垫。将合并的层分离，然后将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(800mL)洗涤。将有机层分离，用无水Na_2SO_4干燥，过滤，然后在真空中浓缩。将所得的残余物在硅胶(330g)上使用0-40％EtOAc/DCM提纯，得到为黄色泡沫的(3R,4R)-叔丁基4-甲基-3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(40.5g,79％):LC/MS(表1,方法b)R_t＝2.62min;MS m/z:510$(M+H)^+$。

[0761] 步骤I:(3R,4R)-叔丁基-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸酯



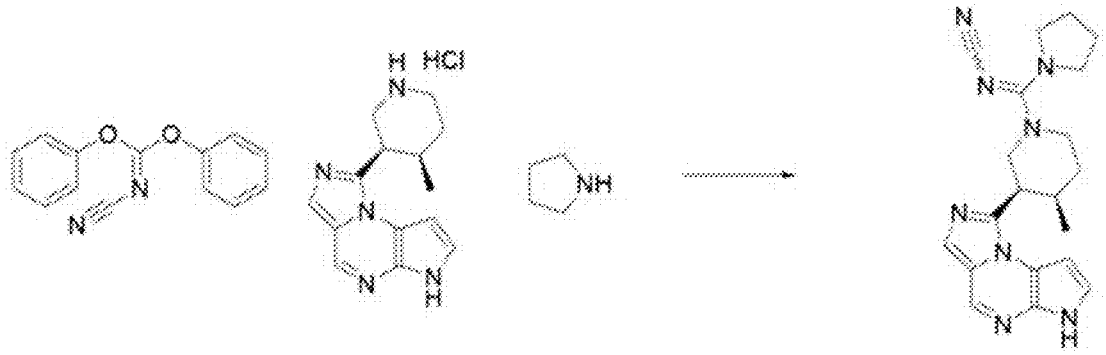
向(3R,4R)-叔丁基4-甲基-3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(40g,78mmol)的1,4-二噁烷(160mL)溶液中加入NaOH(1N水溶液,157mL)。将该混合物在约60℃加热约1h。使该混合物冷却至环境温度。将该混合物用HCl(4N水溶液,50mL)分配,并用DCM(2x 300mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(400mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,然后在真空中浓缩。将产物在硅胶(330g)上使用1-5%MeOH/DCM提纯,得到(3R,4R)-叔丁基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸酯(30g,99%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.00min;MS m/z:356$(M+H)^+$。

[0762] 步骤J:1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐



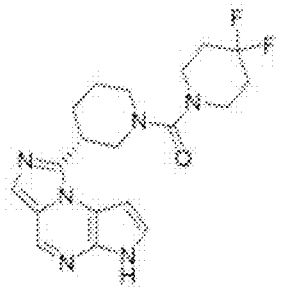
向(3R,4R)-叔丁基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸酯(27.9g,78mmol)的1,4-二噁烷(400mL)溶液中加入HCl(在1,4-二噁烷中为4N,58.9mL,235mmol)。将所得悬浮液在约60℃加热约1h。使该反应冷却至环境温度,然后进行过滤,用1,4-二噁烷(100mL)洗涤,然后用Et_2O(100mL)洗涤,得到为黄褐色固体的1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(20.6g,89%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.27min;MS m/z:256$(M+H)^+$。

[0763] 步骤K:N-(((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(吡咯烷-1-基)亚甲基)氨腈

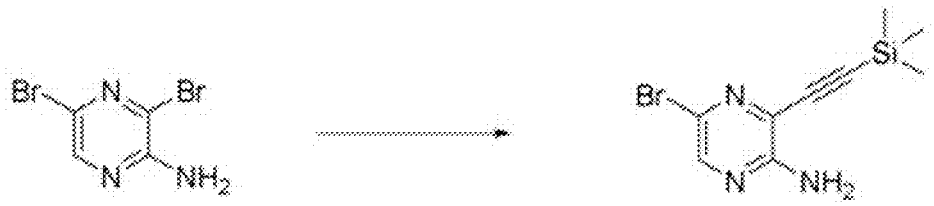


向氰基碳亚胺二苯基酯(0.163g,0.685mmol)和DIEA(0.239mL,1.371mmol)的MeCN(5mL)溶液中加入1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(0.20g,0.68mmol)。将该反应在约80℃加热约2h。将该反应混合物在真空中浓缩。将该残余物溶解在吡咯烷(1.0mL,12mmol)中并转移至密封的微波容器中。在CEM微波中将该反应在约120℃加热约30min。将该反应混合物在真空中浓缩并利用RP-HPLC提纯(表1,方法i),得到N-(((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)(吡咯烷-1-基)-亚甲基)氨腈(0.030g,11%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.62min;m/z:377$(M+H)^+$。

[0764] 实施例#6*:(R)-(3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮

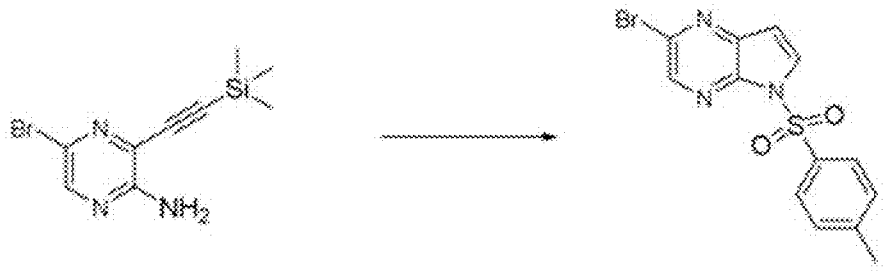


步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



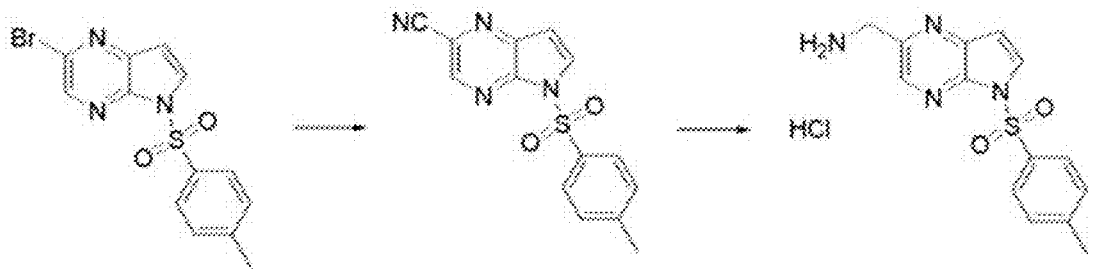
向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol),TEA(207.0mL,1483mmol)和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却并用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h,然后使其加热至室温过夜。然后将该反应混合物通过Celite®垫过滤,用THF洗涤,直至没有更多的产物被洗脱。将滤液在减压下浓缩,得到橙褐色固体。将该固体粉碎并用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)超声波处理,冷却至室温,收集,用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤,并干燥,得到为褐色固体的5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272$(M+H)^+$。

[0765] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min后,加入对甲苯磺酰氯(2.75g,14.4mmol),并使该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后,将该反应混合物倒在冰冷却的水(120mL)上并通过真空过滤收集沉淀。将粗制固体溶解在DCM(15mL)中并利用以DCM洗脱的硅胶层析提纯,得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g,52%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.58min;MS m/z:352,354$(M+H)^+$。

[0766] 步骤C:(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐

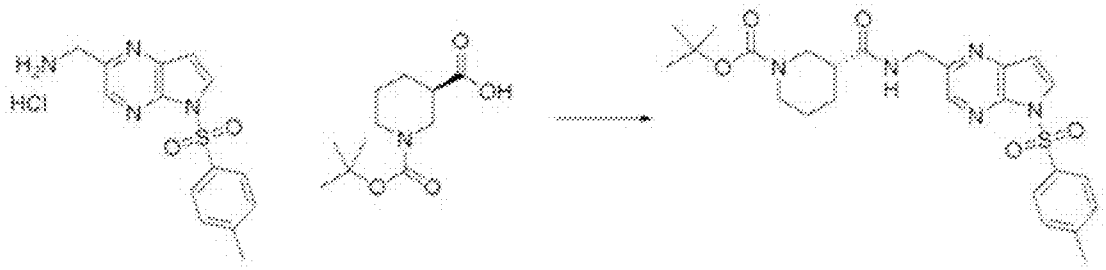


在5L反应器中装入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(98.8g,281mmol),锌粉(3.50g,53.3mmol),三氟乙酸钯(II)(4.0g,12mmol),和外消旋-2-(二叔丁基膦基)-1,1'-联萘(9.8g,24.7mmol)。在该烧瓶上装备粉末添加装置,在该装置中放入氰化锌(10.0g,157mmol)以在后面添加。将该容器用氩清洗不长于约30min,然后将氩喷射的DMA(2L)加入到该反应器中。将该混合物搅拌并加热至约50℃,同时保持氩气氛。将所得的黑褐色溶液进一步加热至约95℃,同时用约15min从粉末添加装置分批加入氰化锌。一旦达到约95℃,将褐色混合物另外搅拌约16h。将该反应混合物冷却至环境温度,产生盐的沉淀物。将该混合物通过含有助滤剂的布氏漏斗过滤并将滤饼用DMA(20mL)洗涤。将该粗产物的DMA溶液加入到冷(<10℃)水(16L)中并搅拌约30min。将所得悬浮液过滤并再次用水(1L)冲洗滤饼。将所得的湿滤饼在约50℃在真空箱中干燥。将该粗制固体溶解在DCM(1.5L)中,进一步用无水$MgSO_4$干燥。在过滤后,使该溶液通过二氧化硅的垫(140g),使用DCM作为洗脱液洗脱该垫,直至仅检测到主要的杂质。将溶剂在减压下除去并将该粗制固体在环境温度下用MeOH/DCM(4:1,相对于每克粗制固体为10体积溶剂)粉碎约5h。将该固体过滤并用MeOH(300mL)洗涤。将产物在真空箱中干燥,得到为白色固体的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲腈(58.8g,70%):^1H NMR($CDCl_3$)δ8.67(s,1H),8.21(d,J=4.2Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,2H),7.34(d,J=8.1Hz,2H),6.89(d,J=4.2Hz,1H),2.42(s,3H)。

[0767] 在2-L 316-不锈钢压力容器中装入5wt%Pd/C(15.4g的63.6wt%水湿料,5.6g干燥质,2.6mmol,Johnson Matthey A503032-5),5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲腈(55g,184mmol),THF(1.1L),去离子水(165mL),HCl(37wt%水溶液,30mL,369mmol)和

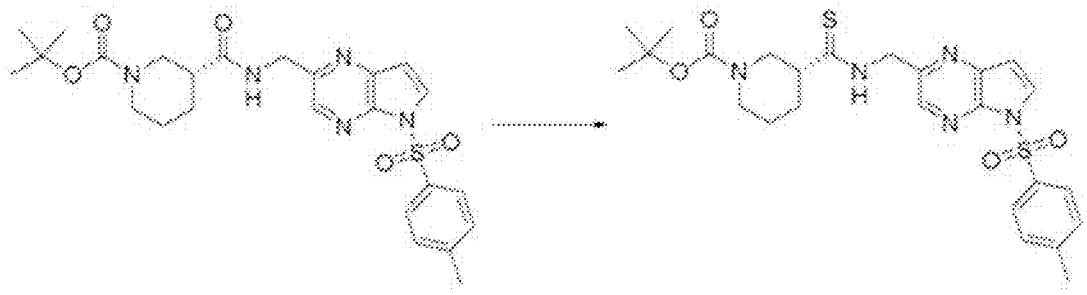
喹啉(1.1mL,9.0mmol)。将容器清洗,加压,并用由高压气藏供给的氢使压力保持在40psi。将该混合物在约25℃剧烈搅动。在约5h后,使反应器排气(vent)并用氮吹洗以除去大部分溶解的氢,将该反应混合物过滤以除去催化剂。将该反应器和催化剂饼用THF:水(1:1,2x 40mL)冲洗。将合并的滤液和冲洗液浓缩,加入乙醇(500mL)。在用乙醇(2x 500mL)将两种另外的溶剂转变(switch)后,将该残余物粗品在减压下浓缩,得到残余物(76g),其悬浮在乙醇(550mL)中,并在环境温度下搅拌约4h。通过过滤收集该固体并用冷的乙醇(50mL)洗涤。将该湿滤饼在真空箱中干燥,得到为白色固体的(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(51.2g,82%)的:LC/MS(表1,方法a)R_t=1.44min;MSm/z:303$(M+H)^+$。

[0768] 步骤D:(R)-叔丁基3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸酯



将DIEA(7.7mL,44.3mmol)添加到(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(5g,14.7mmol)的DCM(78mL)溶液中,并在环境温度下搅拌约10min,然后添加(R)-N-Boc-哌啶-3-甲酸(3.38g,14.7mmol,CNH-Technologies)和HATU(5.61g,14.7mmol)。将该混合物在环境温度搅拌约1h,然后添加水(30mL),并将层分离。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)和盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到粗制(R)-叔丁基3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸酯(7.58g,94%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.30min;MS m/z:514$(M+H)^+$。

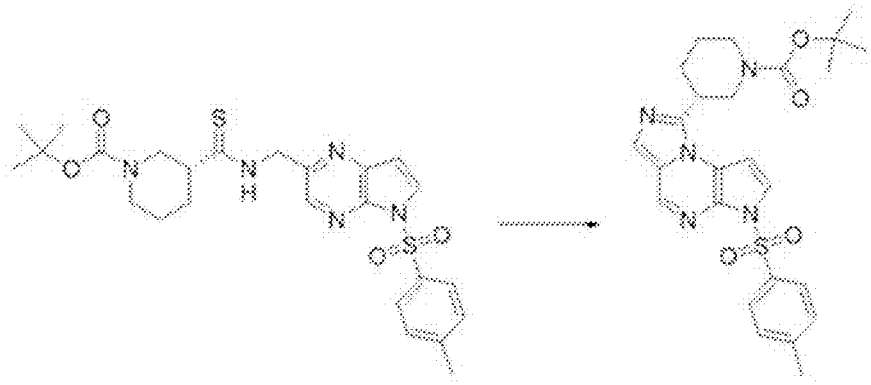
[0769] 步骤E:(R)-叔丁基3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲硫基)-哌啶-1-甲酸酯



向(R)-叔丁基3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸酯(7.58g,13.8mmol)的1,4-二噁烷(130mL)溶液中加入劳森试剂(3.37g,8.32mmol),并将该反应混合物加热至约60℃并保持约2h,然后冷却至环境温度并在减压下浓缩。将该粗制残余物溶解在EtOAc(40mL)中,并用饱和碳酸氢钠水溶液,(3x 40mL),盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到(R)-叔丁基3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲硫基)哌啶-1-甲酸酯(5.6g,74%,UV纯度97%):LC/MS(表1,方法b)R_t=

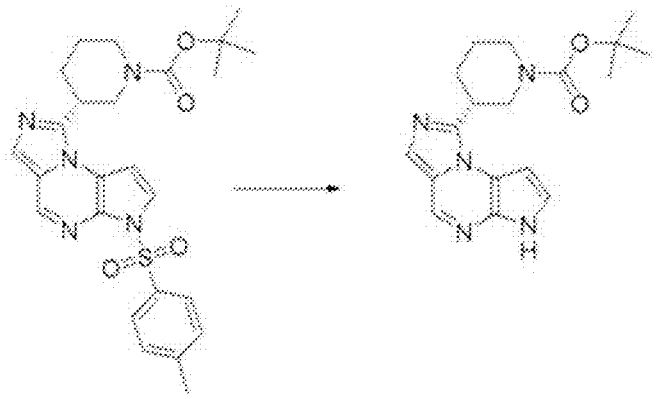
2.60min;MS m/z:530 $(M+H)^+$。

[0770] 步骤F:(R)-叔丁基3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯



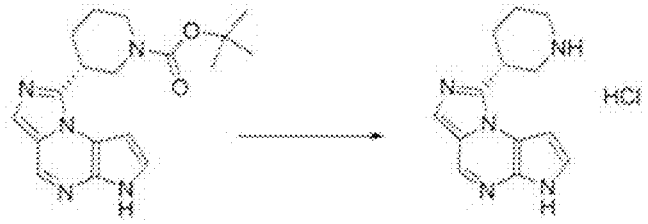
向(R)-叔丁基3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲硫基)-哌啶-1-甲酸酯(5.61g,10.3mmol)的1,4-二噁烷(96mL)溶液中加入三氟乙酸汞(II)(4.38g,10.3mmol),并将该反应混合物在环境温度下搅拌约2h,然后通过Celite®的垫过滤。将该Celite®垫用EtOAc(50mL)冲洗,并将滤液在减压下浓缩。将该粗制残余物溶解在EtOAc(40mL)中,并将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 40mL),盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到(R)-叔丁基3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(4.4g,87%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.49min;MS m/z:496 $(M+H)^+$。

[0771] 步骤G:(R)-叔丁基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯



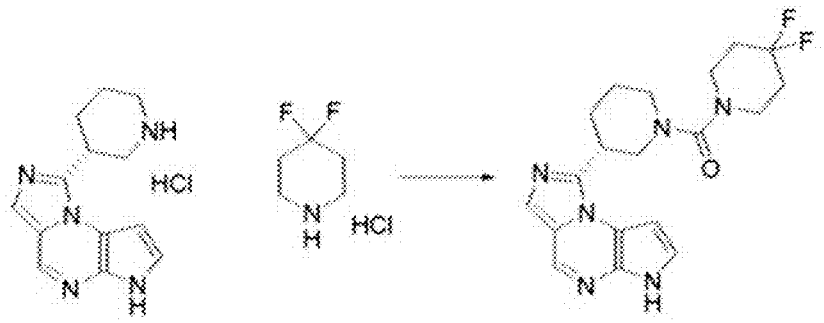
向(R)-叔丁基3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(4.44g,8.96mmol)的1,4-二噁烷(54mL)溶液中加入NaOH(2N水溶液,8.9mL,18mmol),并将所得混合物在约60℃加热约3h。将该反应冷却至环境温度,加入EtOAc(30mL)和饱和NH_4Cl(20mL)水溶液。将有机层分离并将水层进一步用EtOAc(40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该物质用硅胶层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到(R)-叔丁基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(2.80g,92%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.85min;MS m/z:342 $(M+H)^+$。

[0772] 步骤H:(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐



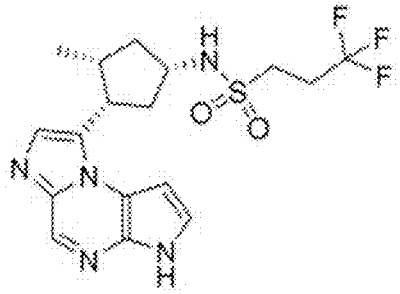
向圆底烧瓶中装入(R)-叔丁基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(2.8g,8.20mmol),1,4-二噁烷(24mL)和HCl(在1,4-二噁烷中为4N,6.2mL,24.6mmol)。将该反应混合物在约60℃加热约18h。将该反应混合物冷却至环境温度,加入Et_2O(40mL),并将该混合物搅拌约15min。将固体通过真空过滤收集,用Et_2O(50mL)洗涤,然后在真空箱、在约60℃干燥,得到为灰白色固体的(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(2.4g,94%):LC/MS(表1,方法b)R_t=0.81min;MS m/z 242$(M+H)^+$。

[0773] 步骤I:(R)-(3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮

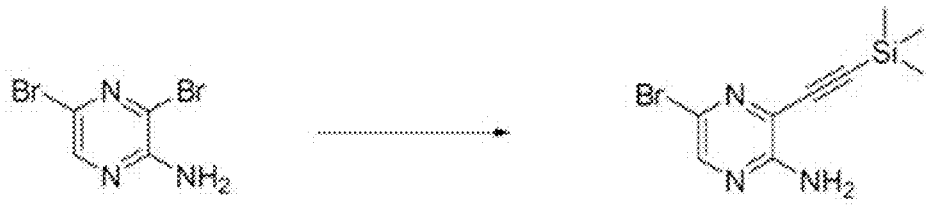


向(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(0.24g,0.76mmol)的吡啶(7.2mL)溶液中加入CDI(0.14g,0.87mmol),将该反应混合物在约50℃搅拌约2h。加入另外的CDI(0.02g,0.14mmol),并将该反应混合物搅拌约1h。向该反应混合物中加入4,4-二氟哌啶盐酸盐(0.12g,0.76mmol)。将该反应混合物加热至约55℃并保持约1h,冷却至环境温度,并搅拌约2天。将溶剂在减压下除去,将该粗制残余物用DCM(5mL)溶解,并用水(2mL)洗涤。将水层用DCM(2mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(3mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为灰白色固体的(R)-(3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(4,4-二氟哌啶-1-基)甲酮(0.146g,49%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.70min;MS m/z:389$(M+H)^+$。

[0774] 实施例#7:N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺

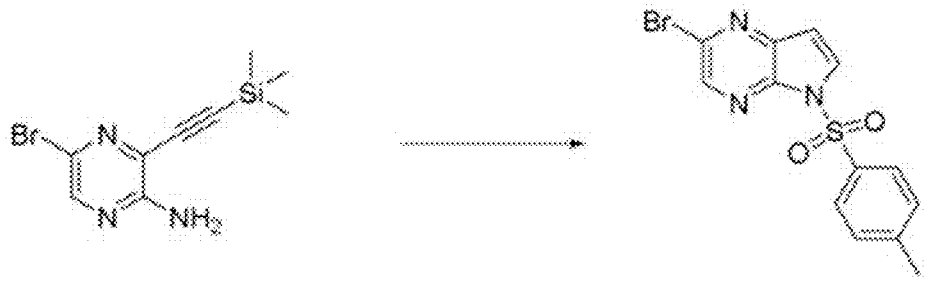


步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



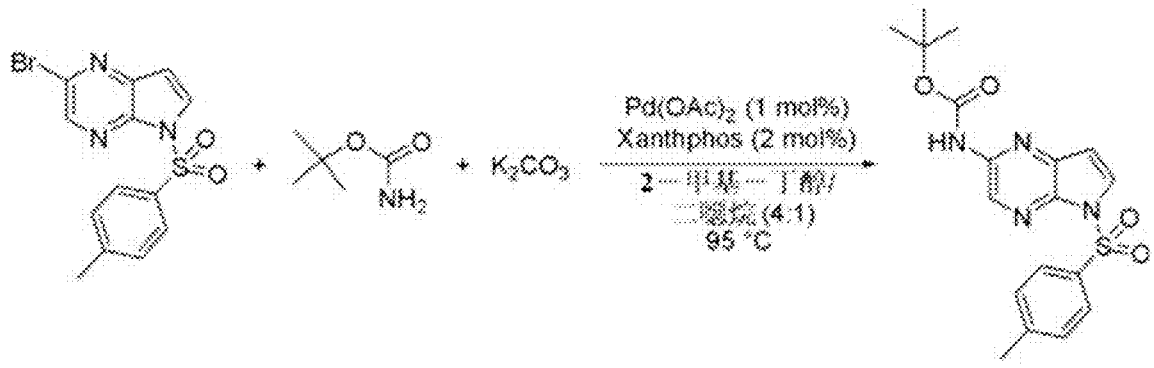
向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol),TEA(207.0mL,1483mmol)和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却并用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h,然后使其加热至室温过夜。然后将该反应混合物通过Celite®垫过滤,用THF洗涤,直至没有更多的产物被洗脱。将滤液在减压下浓缩,得到橙褐色固体。将该固体粉碎并用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)超声波处理,冷却至室温,收集,用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤,并干燥,得到为褐色固体的5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272$(M+H)^+$。

[0775] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



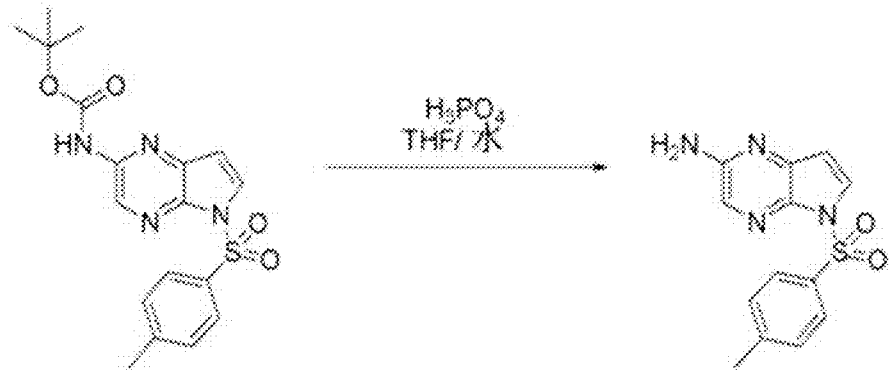
在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min后,加入对甲苯磺酰氯(2.75g,14.4mmol)并使该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后,将该反应混合物倒在冰冷却的水(120mL)上并通过真空过滤收集沉淀。将粗制固体溶解在DCM(15mL)中并利用以DCM洗脱的硅胶层析提纯,得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g,52%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.58min;MS m/z:352,354$(M+H)^+$。

[0776] 步骤C:5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯



向装有顶置式搅拌器，热电偶和回流冷凝器的三颈1L圆柱反应器中装入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(30.0g,85mmol)，氨基甲酸叔丁基酯(14.9g,128mmol)，325筛目的碳酸钾(35.3g,256mmol)，醋酸钯(0.19g,0.85mmol)和9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)氧杂蒽(Xantphos)(0.99g,1.70mmol)。将该固体用氩冲洗不少于120min。将2-甲基丁醇(240mL)和1,4-二噁烷(60mL)装入到可拆式500mL圆底烧瓶中，用氩冲洗不少于60min。在氩的正压下将溶剂混合物转移至使用了套管的1L烧瓶中，将温度升至约95℃，在氩的正压下将该反应混合物搅拌约3h。将该反应混合物冷却至约40℃，加入THF(100mL)并通过2英寸celite的垫过滤。将该反应混合物分成两等份(约200mL)，将每份分别提纯。将每份用THF(250mL)稀释并转移至1L装有磁力搅拌棒的圆柱烧瓶中。向上述烧瓶中加入L-半胱氨酸(0.76g)，重碳酸钾(1.52g)和氯化钠(0.76g)的水(250mL)溶液，并搅拌约2-4h。将水层分离。观察有碎料(rag)层形成，其与有机层一起保持。将有机层用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤并将水层分离。将木炭(0.76g)加入到该烧瓶，搅拌约2-4h，通过2英寸celite的垫过滤，用THF(30mL)清洗，并在真空中在约60℃浓缩，得到油/固体浆液。将异丙醇(50mL)和庚烷(15mL)的混合物加入到油/固体料浆中，并在真空中浓缩，得到淡黄色固体。将异丙醇(90mL)加入到该固体中，加热至约60℃并混合约1h。使该混合物在搅拌下冷却至室温，滤去固体，用庚烷(40mL)冲洗，并用在真空箱、在约50℃干燥一夜。将两份合并来得到为淡黄色固体的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯(12.87g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.11(s,1H),8.77(s,1H),8.16(d,J=4.1Hz,1H),7.99-7.92(m,2H),7.40(d,J=8.4Hz,2H),6.83(d,J=4.1Hz,1H),2.32(s,3H),1.46(s,9H)。

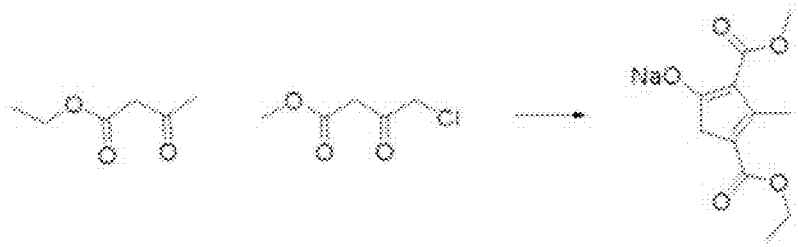
[0777] 步骤D:5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-胺



将5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯(14.0g,36.0mmol)和四氢呋喃(28mL)装入到含有磁力搅拌棒的500mL圆底烧瓶中。用约5分钟通过针和注射器加入磷酸(10当量,85%,20.8ml,360mmol)。刚一加入，即产生冒泡并形成固体。将所得浆液

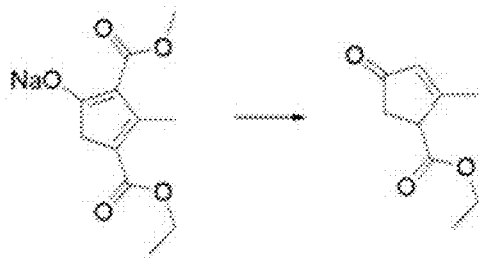
加热至约65℃(浴温);刚一达到温度,所有固体都溶解。在约1hr后,没有起始物质存在。将该热的反应混合物用四氢呋喃(115mL)稀释;然后使该溶液冷却至室温。准备磷酸三钾(35.3g,360mmol)的水(145mL)溶液,并用约20分钟在剧烈搅拌下加入到该混合物中。使用THF和水将该二相混合物转移至分离漏斗中。将层分离并将有机层转移至500mL圆底烧瓶中。将水(100mL)加入到该烧瓶中,将有机物在减压下除去。这导致固体在水中形成悬浮液,使其调浆约30分钟。将该固体通过真空过滤分离,并放置在真空箱中干燥(箱温度约50℃)约16小时。将5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-胺作为灰白色固体分离(10.1g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δ7.88-7.84(m,3H),7.64(s,1H),7.39(d,J=8.4,2H),6.55(d,J=4.0,1H),6.31(s,2H),2.33(s,3H)

步骤E:4-(乙氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)-3-甲基环戊-1,3-二烯醇化钠



在12L圆底烧瓶中,将NaH(60%在矿物油中的分散体,159g,3985mmol)分批加入到搅拌的无水THF(4004mL)中,得到灰色悬浮液。将该混合物在冰/盐浴中冷却至约5℃,然后通过滴加漏斗用约1h滴加乙酰乙酸乙酯(506mL,3985mmol,Alfa Aesar)/无水THF(200mL),这期间将温度逐渐升至约18℃。在加入结束后,将该反应在环境温度下搅拌约1h,然后通过滴加漏斗用约1h滴加4-氯乙酰乙酸甲酯(230mL,1993mmol,Oakwood)/无水THF(200mL)。所得混合物在环境温度下搅拌约2h,然后在约50℃加热约16h。该反应混合物在真空中浓缩。将橙色固体冷却至约5℃并加入冰/水混合物(2L)。在不是真空的情况下将该悬浮液通过在rotovap上旋转约30min进行混合。通过过滤收集该固体并用冰冷却的水(750mL)洗涤。一旦大部分溶剂(约90%)被除去,将该湿固体用MeCN(750mL)粉碎,搅拌约30min,然后通过过滤收集固体,同时用Et2O(2x 500mL)洗涤。将该固体在空气中干燥约16h,然后在真空中、在约55℃干燥,得到4-(乙氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)-3-甲基环戊-1,3-二烯醇化钠(485g,98%):^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.48(s,3H),2.69(q,J=2.0Hz,2H),2.47(t,J=2.1Hz,3H),1.15(t,J=7.1Hz,3H)。

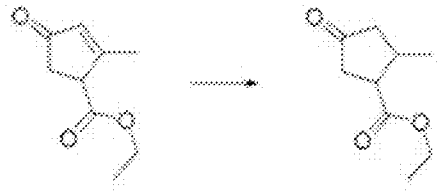
[0778] 步骤F:2-甲基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙基酯



在5L圆底烧瓶中,将4-(乙氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)-3-甲基环-戊-1,3-二烯醇化钠(485g,1954mmol),KCl(204g,2736mmol,JT Baker)和AcOH(392mL,6839mmol,JT Baker)/甲苯(1200mL)和水(1200mL)在回流下加热约6h。使该反应混合物冷却至环境温度并保持约16h。然后将该反应混合物倒入12L烧瓶中,用水(3L)稀释。小心地在搅拌下用约1h分批加入

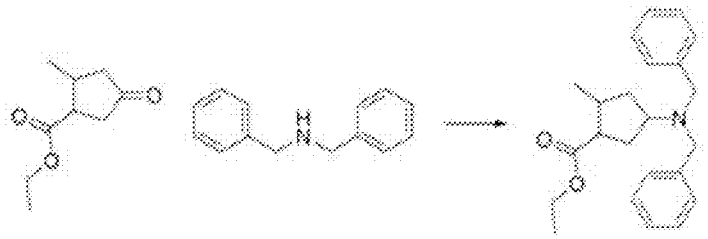
$NaHCO_3$固体(450g,5.3mol)。在另外搅拌约30min后,将碱性水相分离并进一步用Et2O(4x 400mL)萃取。将合并的有机层用水(4x 500mL)和饱和盐水(500mL)洗涤,用无水MgSO4干燥,过滤,且在减压下浓缩,生成黄色油,将其通过真空蒸馏(在约0.4mmHg、约92-94℃)提纯,得到为黄色油的2-甲基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙基酯(229g,69%):^{1}H NMR($CDCl_3$)δ6.04-6.01(m,1H),4.26-4.17(m,2H),3.67(m,1H),2.72(m,1H),2.62(m,1H),2.16(s,3H),1.32-1.27(t,J=7.1Hz,3H)。

[0779] 步骤G:2-甲基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯



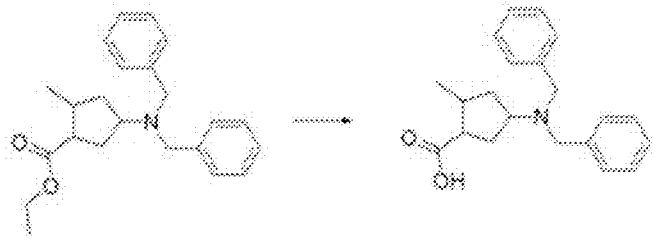
在约0℃、在氮气氛下将EtOAc(580mL)加入到装有10wt%Pd/C(7.6g,7.1mmol)的圆底烧瓶中。将冷却槽移去并加入2-甲基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(60.0g,357mmol)。将氢气通过混合物进行鼓泡约5min,然后将该混合物在氢气氛(1大气压)下搅拌约48h。将氢源移去并将该混合物用氮鼓泡约5min并通过Celite®的垫过滤。将滤饼用EtOAc(500mL)冲洗。将滤液在减压下浓缩,得到为黄色液体的2-甲基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯(59.9g,99%):^{1}HNMR($CDCl_3$)δ4.23-4.14(m,2H),3.18(ddd,J=5.6,6.8,8.1Hz,1H),2.73-2.65(m,1H),2.60(ddd,J=1.7,5.5,18.7Hz,1H),2.42-2.29(m,2H),2.15(ddd,J=1.7,7.9,18.3Hz,1H),1.29(t,J=7.1Hz,3H),1.07(d,J=7.0Hz,3H)。

[0780] 步骤H:4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸乙酯



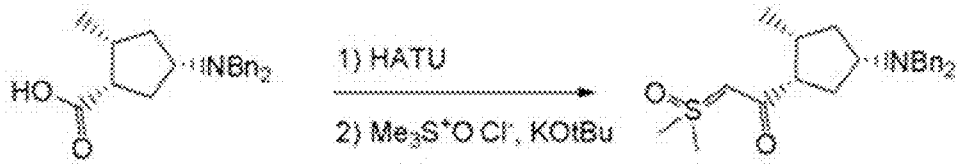
在圆底烧瓶中装入2-甲基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯(10.0g,58.8mmol)和DCE(180mL)。将该溶液冷却至约0℃,滴加AcOH(5.7mL,100mmol)和二苄基胺(11.3mL,58.8mmol),导致浓的悬浮液的生成。将该反应混合物加热至约10℃,分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(21.2g,100mmol),且将该反应混合物在环境温度下搅拌约20h。将该反应混合物缓慢倒入搅拌的饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)中并搅拌约20min。将层分离且将水相用DCM(3x 100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2x 100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩。将粗制黄色油通过快速柱层析提纯,用0-30%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为无色油的4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸乙酯(15.5g,75%):^{1}H NMR(吡啶-d_5)δ7.53(dd,J=0.9,7.9Hz,4H),7.43-7.35(m,4H),7.33-7.25(m,2H),4.22-4.06(m,2H),3.79(d,J=14.2Hz,2H),3.70(d,J=14.2Hz,2H),3.34-3.22(m,1H),2.76(dd,J=7.9,16.6Hz,1H),2.25-2.13(m,1H),2.09-1.94(m,2H),1.88-1.79(m,1H),1.52(dd,J=10.5,22.5Hz,1H),1.16(t,J=7.1Hz,3H),0.98(d,J=7.0Hz,3H)。

[0781] 步骤I:4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸



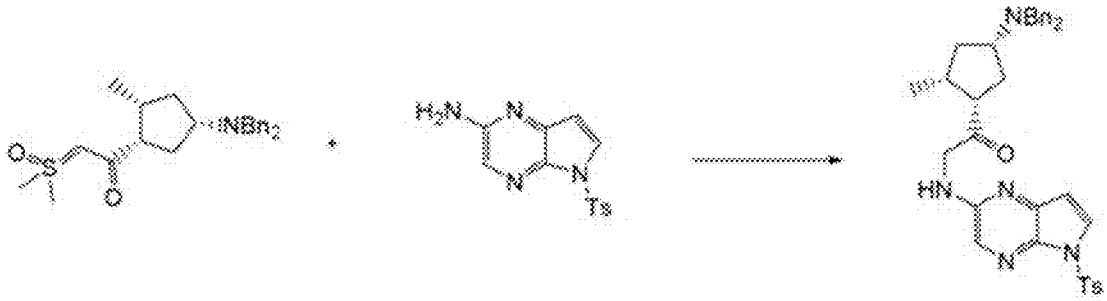
将4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸乙酯(3.65g,10.38mmol)溶解在HCl(6N水溶液,20mL)和1,4-二噁烷(50mL)的混合物中,并将所得混合物在约60℃加热约72h。将有机溶剂在减压下除去。通过添加饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)将水相中和并用EtOAc(50mL)萃取。将有机相用盐水(40mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,生成为白色非晶质固体的4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸(3.3g,98%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.66min;MS m/z 324$(M+H)^+$。

[0782] 步骤J:2-(2-甲基-4-(二苄基氨基)环戊基)-二甲基氧化锍-2-氧代-乙基叶立德



将三甲基氯化亚砜(26.1g,198mmol),THF(202ml),和叔丁醇钾(23.35g,202mmol)在氮气层下添加到500mL带有套管的烧瓶中。在约65℃将该悬浮液搅拌约2小时,然后冷却至约0℃。在可拆式烧瓶中,将(1S,2R,4S)-4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸(21.4g,66.2mmol)溶解在THF(134ml)中。加入HATU(31.4g,83mmol)和三乙基胺(11.53ml,83mmol),将该溶液混合约4h。将该硫叶立德悬浮液保持在约0和-5℃之间,将活性酯溶液过滤,然后用约3h滴加到该叶立德悬浮液中。将该所得的嫩黄色悬浮液在约5℃搅拌约8h。加入水(340mL)和THF(30mL),并将该混合物在约25℃搅拌约30min。将氯化钠水溶液(15%w/v,60mL)加入到该溶液中,并分层。将水层用EtOAc(60mL)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(15%w/v,3x100mL)洗涤。将溶液浓缩,并将该粗制油溶解在甲醇(150mL)中,并将水(150mL)加入到该浆料中,其在环境温度下搅拌约1h,然后冷却至约10℃并搅拌过夜。将该白色固体过滤,用冷却的1:1MeOH/H2O(20mL)和水(60mL)洗涤。将该固体在真空箱中干燥,得到2-(2-甲基-4-(二苄基氨基)环戊基)-二甲基氧化锍-2-氧代-乙基叶立德(23.8g,90%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ7.30(ddd,J=15.0,10.7,4.6Hz,8H),7.21-7.14(m,2H),4.67(s,1H),3.71-3.52(m,4H),3.39(d,J=3.9Hz,6H),3.13-2.99(m,1H),2.48-2.39(m,1H),2.05-1.84(m,2H),1.82-1.66(m,2H),1.43-1.30(m,1H),0.90(d,J=6.9Hz,3H)。

[0783] 步骤K:1-((1S,2R,4S)-4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮



向40mL瓶中加入2-(2-甲基-4-(二苄基氨基)环戊基)-二甲基氧化锍-2-氧代-乙基叶立德(4.02g,10.1mmol),5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-胺(2.92g,10.1mmol)和(1,5-环辛二烯)氯化铱(I)二聚体(0.17g,0.3mmol,Alfa Aesar)。将该反应器用N_2冲洗约10min。向该反应器中,通过注射器加入脱气的CH_3Cl(13mL)。将该反应混合物用N_2冲洗约10min并在N_2气氛下、约70℃搅拌约68h。使该反应混合物冷却至环境温度。将该反应混合物利用硅胶快速层析提纯,用0-25%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,生成为黄褐色泡沫的1-((1S,2R,4S)-4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮(8.61g,56%)。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ7.91-7.80(m,4H),7.42-7.34(m,2H),7.33-7.23(m,9H),7.21-7.13(m,2H),6.52(d,J=3.5Hz,1H),4.23-4.04(m,2H),3.63-3.48(m,4H),3.19-3.09(m,1H),3.08-2.99(m,1H),2.32(s,3H),2.29-2.18(m,1H),1.94-1.71(m,3H),1.37-1.23(m,1H),0.86(d,J=7.8Hz,3H)。

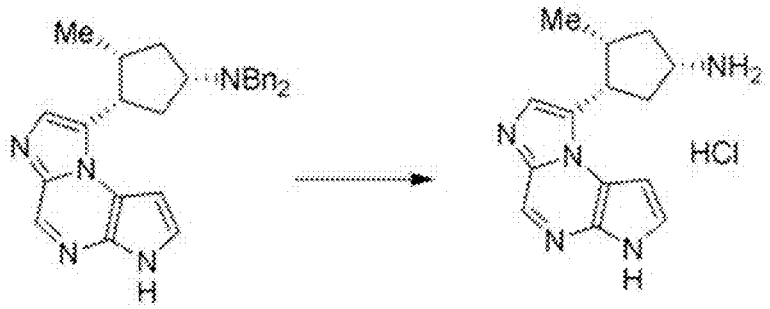
[0784] 步骤L:(1S,3S,4R)-N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺



向250mL圆底烧瓶中加入1-((1S,2R,4S)-4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮(11.2g,17.51mmol)/乙腈(60ml)。将该混合物用冰浴冷却,并加入TFA(2.70ml,35.0mmol)和TFAA(24.46ml,175mmol)。将所得混合物在约40℃加热并搅拌约42h。然后将该反应在冰浴中冷却,用甲醇(7mL)猝灭。在加热至环境温度并搅拌约1h后,将其倒入乙酸乙酯(100mL)和碳酸钠水溶液(10%w/v,200mL)中。将层分离并将有机层浓缩。将该残余物溶解在THF(120ml)中,加入2N氢氧化钠(35.0ml,70.0mmol)。将该反应混合物加热至约60℃并搅拌约16h。在冷却至环境温度后,加入2-甲基-四氢呋喃(100mL)和盐水(100mL),将层分离。将水层用2-甲基-四氢呋喃(50mL)萃取,将该合并的有机层用盐水(50mL)洗涤。将该有机层浓缩,溶解在乙醇(100mL)中,并用木炭(500mg)处理约1h。滤去木炭,并将乙醇在减压下除去。将残余物吸收至加热至约50℃的$CHCl_3$(50mL)中,加入庚烷(50mL)。在冷却至环境温度后,收集该产物,用1:2$CHCl_3$:庚烷(30mL)洗涤,在真空箱中干燥,得到为黄褐色固体的(1S,3S,4R)-N,N-二苄基-3-(3H-咪唑

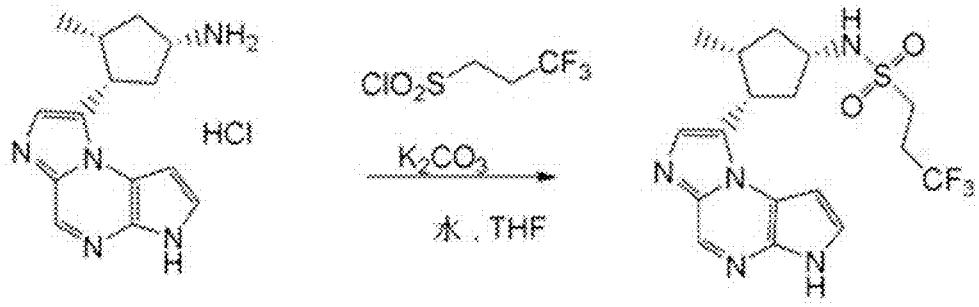
并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺(5.1g,67%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ 12.18(s,1H),8.52(s,1H),7.60(s,1H),7.44-7.29(m,8H),7.22(t,J=7.2Hz,2H),6.84(d,J=3.4Hz,1H),3.86(dd,J=17.6,8.8Hz,1H),3.77-3.59(m,4H),3.41-3.17(m,2H),2.64-2.53(m,1H),2.32-2.06(m,3H),1.49-1.30(m,1H),0.40(d,J=7.0Hz,3H)。

[0785] 步骤M:(1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺盐酸盐



在氮下向1.8L不锈钢压力瓶中加入(1S,3S,4R)-N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺(49g,112mmol),10%Pd(OH)$_2$/C(20g,Johnson Mathey)和乙醇(750ml)。将该反应器用氮吹洗,然后用氢清洗。将该容器用氢加压至约30psig。将该混合物在约50℃搅动约22h。在冷却至环境温度后,将该反应通过含有玻璃纤维过滤器的布氏漏斗过滤,以除去催化剂。浓缩。加入HCl(12M,16.7mL)并在减压下浓缩。将残余物悬浮在乙醇(100mL)和EtOAc(100mL)中,通过过滤收集固体,用1:1EtOAc:乙醇(30mL)洗涤,在真空箱中干燥,得到为灰白色固体的(1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺盐酸盐(33.3g,86%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ 13.11(s,1H),8.90(s,1H),8.65-8.42(m,4H),7.88(t,J=3.1Hz,1H),7.21(s,1H),4.20(dd,J=17.3,8.6Hz,1H),3.75-3.52(m,1H),2.77-2.63(m,1H),2.61-2.52(m,1H),2.33(ddd,J=31.4,17.8,8.8Hz,2H),1.54(dt,J=12.7,6.4Hz,1H),0.50(d,J=7.0Hz,3H)。

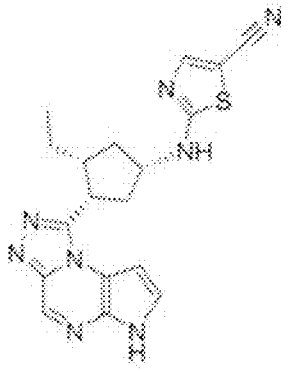
[0786] 步骤N:N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺



向2L烧瓶中加入(1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺盐酸盐(248.0g,733mmol),水(1240ml),THF(124ml)和活性炭(24.12g),并搅拌约10min。将所得混合物通过celite过滤并用水(100mL)和THF(24mL)的混合物清洗。加入碳酸钾(668g,4836mmol)和THF(1736ml),并用约1hr加入3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯(315g,1524mmol,Matrix)的THF(620ml)溶液。在冷却至环境温度后,将层分离并将水层用THF(500mL)萃取。将合并的有机层用氯化铵水溶液(3x100mL)洗涤并浓缩至大约1L。在约50℃

缓慢加入水(1770mL),将浆液冷却至约23℃。通过过滤收集该固体,用35%THF/水(750mL)洗涤,并在真空箱中干燥。将粗制物质溶解在MeOH(4.5L)中并用活性炭(28.3g)处理。通过celite进行过滤并用MeOH(500mL)清洗后,将该溶液在减压下浓缩至大约1L,在约50℃缓慢加入水(800mL),然后在加入另外的水(360mL)时冷却至35℃。通过过滤收集该产物,用1:1MeOH:水(2x 350mL)洗涤,并在真空箱中干燥,得到为白色晶质固体的N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺(215.3g,71%)(m.p.225℃)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ11.99(bs,1H),8.30(s,1H),7.40(bs,1H),7.38(s,1H),7.27-7.07(m,1H),6.62(d,J=3.4Hz,1H),3.75(dt,J=10.1,7.8Hz,1H),3.70-3.55(m,1H),3.15-3.02(m,2H),2.61-2.40(m,2H),2.40-2.29(m,1H),2.23(dd,J=13.3,6.9Hz,1H),2.16-2.03(m,1H),1.94-1.77(m,1H),1.20-0.99(m,1H),0.17(d,J=7.0Hz,3H)。

[0787] 实施例#8*:2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)噻唑-5-甲腈

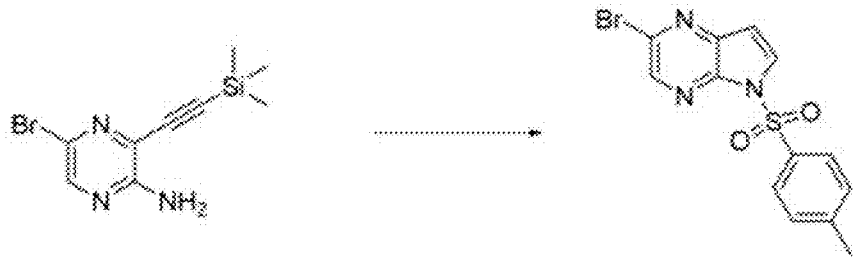


步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



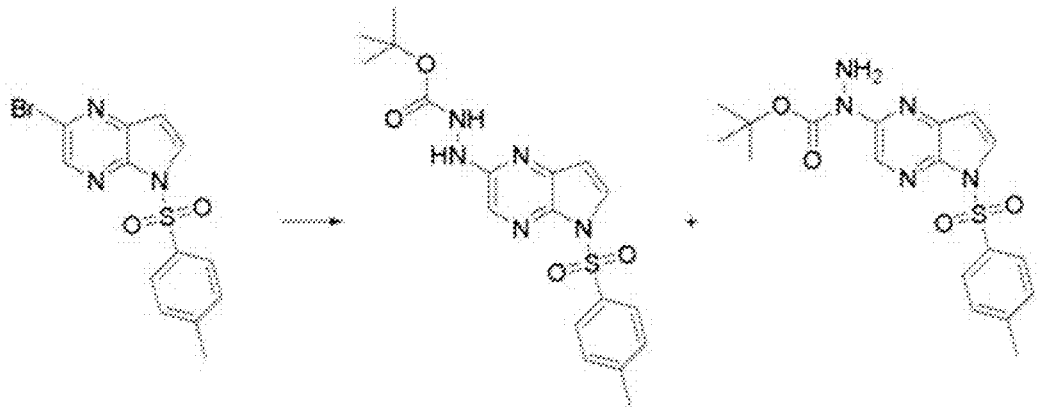
向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol),TEA(207.0mL,1483mmol),和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却,并用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h,然后加热至室温过夜。将该反应混合物然后通过Celite®垫过滤,并用THF洗涤,直到没有更多的产物洗脱。将滤液在减压下浓缩,得到橙褐色固体。将该固体粉碎并用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)超声波处理,冷却至室温,收集,用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤,并干燥,得到为褐色固体的5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272$(M+H)^+$。

[0788] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



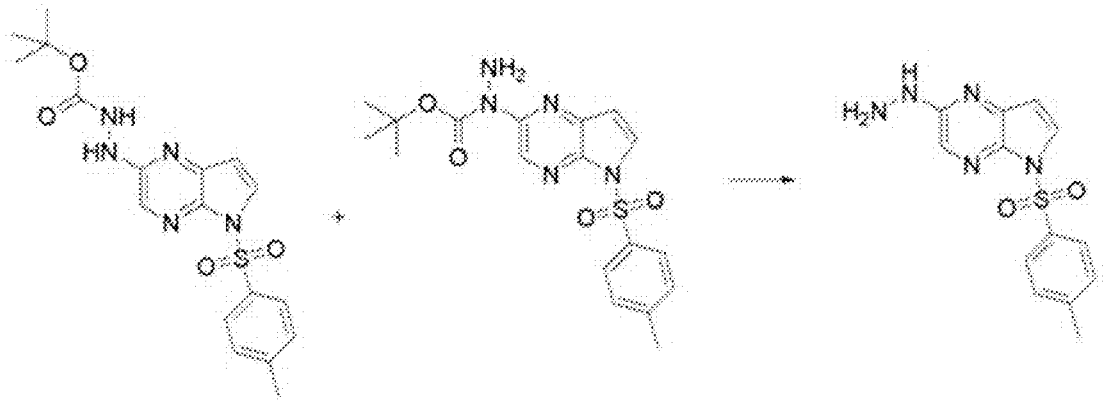
在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min后,加入对甲苯磺酰氯(2.75g,14.4mmol),使该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后,将该反应混合物倒入冰冷却的水(120mL)中,并通过真空过滤收集沉淀。将粗制固体溶解在DCM(15mL)中,并利用以DCM洗脱的硅胶层析进行提纯,得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g,52%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.58min;MS m/z:352,354$(M+H)^+$。

[0789] 步骤C:2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯



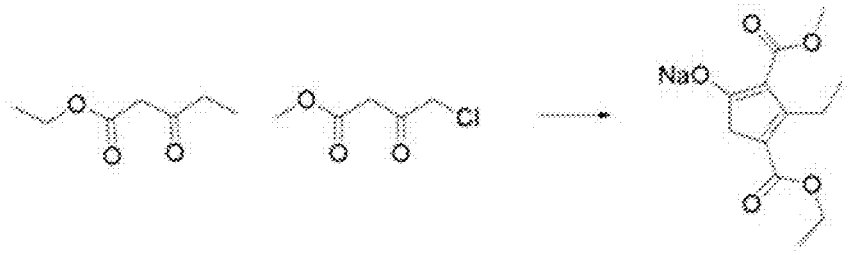
向烧瓶中加入$Pd_2(dba)_3$(3.90g,4.26mmol),二叔丁基-(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)磷烷(3.62g,8.52mmol)和1,4-二噁烷(453mL)。将催化剂-配体混合物通过真空/氮吹洗(3次)脱气,并在约80℃加热约10min。然后加入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(30.0g,85mmol),肼甲酸叔丁基酯(16.9g,128mmol)和NaOt-Bu(12.28g,128mmol)。在另外的真空/氮吹洗后,将该反应在约80℃加热。在约50min后,将该反应混合物冷却至环境温度并通过硅胶的垫(6cm高度x 6cm直径)过滤,用Celite®(1cm高度x 6cm直径)置顶,同时用EtOAc(3x 150mL)洗涤。将水(300mL)加到滤液中,将有机层分离。将水层用另外的EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和NH_4Cl水溶液,饱和碳酸氢钠水溶液和盐水(各400mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到黑褐色油(45g)。将褐色油溶解在DCM(250mL)中,加入硅胶(200g),将该混合物在减压下浓缩。将所得的硅石混合物使用硅胶层析提纯,用25-65%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯[主要的区域异构体]和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯[次要的区域异构体]的混合物(18.8g,50%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.47min;MS m/z:404$(M+H)^+$。

[0790] 步骤D:2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



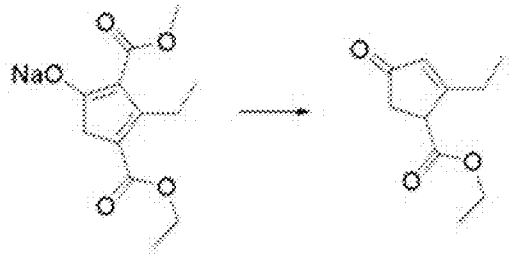
向2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯(49.2g,122mmol)在1,4-二噁烷(290mL)中的混合物中加入HCl(在1,4-二噁烷中为4M,226mL,902mmol)。将该反应在约60℃加热约2.5h,然后冷却至约15-20℃。将固体通过真空过滤收集,用EtOAc(3x 50mL)洗涤,然后用Et_2O(60mL)粉碎,通过真空过滤收集并在真空下干燥至恒定重量,生成35.6g固体。将该固体用饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc(1:1,400mL)的混合物搅拌。在约1h后,将固体通过真空过滤收集,用冰冷却的水(3x 30mL)和EtOAc(3x 30mL)洗涤,并在真空箱中干燥至恒定重量,得到为黄褐色固体的2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(21.2g,57%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.88min;MS m/z:304$(M+H)^+$。

[0791] 步骤E:4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠



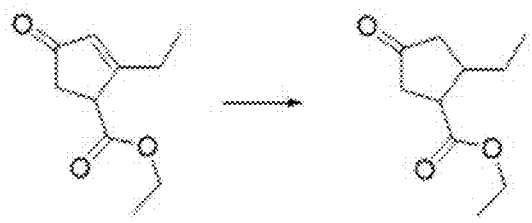
在圆底烧瓶中装入THF(1.5L),然后分批加入NaH(60%在矿物油中的分散体,70.0g,1.75mol)。加入另外的THF(500mL),并将所得的混合物冷却至约-10℃,且为了将内温保持在约10℃以下,用约1h滴加丙酰基乙酸乙酯(250mL,1.80mol)。将所得混合物在环境温度下搅拌约0.5h,得到澄清的黄色溶液,用约5min滴加4-氯乙酰乙酸甲酯(100mL,0.88mol)。将所得混合物在约50℃加热约19h,得到红橙色悬浮液。将该反应混合物冷却至环境温度,在减压下浓缩并将所得液体转移至烧杯,用水(350mL)稀释。将混合物在冰浴中搅拌约2h。将固体通过真空过滤收集并将滤饼用水(150mL)冲洗,在真空下干燥约1h。将该固体悬浮在Et_2O(1.5L)中,过滤,用Et_2O(1.5L)洗涤,在真空下干燥。将所得固体与甲苯(1L)共沸,得到重新悬浮在Et_2O(1L)中的固体,并通过真空过滤收集。将滤饼用Et_2O(500mL)洗涤,在真空下干燥,得到为淡棕色固体的4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠(204.2g,89%):^1H NMR(DMSO-d_6)δ3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.46(s,3H),3.04(q,J=7.2Hz,2H),2.66(s,2H),1.13(t,J=7.1Hz,3H),0.99(t,J=7.3Hz,3H)。

[0792] 步骤F:2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯



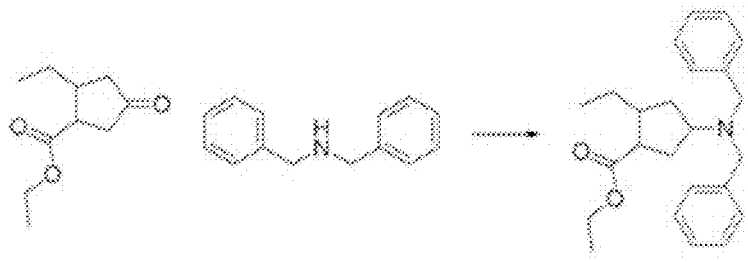
在5升圆底烧瓶中装入4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠(316g,1205mmol),KCl(126g,1687mmol,JT-Baker),AcOH(241mL,4218mmol,JT-Baker),甲苯(1850mL)和水(130mL)。将该反应在回流下加热约6h,然后冷却至环境温度,并滴加到$NaHCO_3$(8%水溶液,3.5L)中。将所得二相混合物用MTBE(2x 1.5L)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,得到191g的粗制物质,将其通过真空蒸馏(97-99℃,0.600mm Hg)提纯,得到2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(160g,69%):^1H NMR($CDCl_3$)δ6.04(m,1H),4.26-4.15(m,2H),3.76-3.69(m,1H),2.75-2.57(m,2H),2.56-2.44(m,2H),1.32-1.26(m,3H),1.23-1.18(m,3H)。

[0793] 步骤G:2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯



在圆底烧瓶中装入10wt%Pd/C(10g,9.4mmol)。将该烧瓶冷却至约0℃,并在氮气氛下加入EtOAc(400mL)。将冷却槽移去,并加入2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(47.8g,263mmol)。将氢气通过混合物进行鼓泡约5min,然后将该混合物在氢气氛下搅拌约48h。将氢源移去并将该混合物用氮鼓泡约5min,通过Celite®的垫进行过滤。将滤饼用EtOAc(400mL)冲洗。将滤液在减压下浓缩,得到为黄色液体的2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯(顺式:反式约9:1混合物)(48.0g,99%):^1H NMR($CDCl_3$)δ4.23-4.10(m,2H),3.22(m,1H),2.59-2.50(m,1H),2.44-2.28(m,3H),2.26-2.16(m,1H),1.58-1.46(m,1H),1.41-1.30(m,1H),1.30-1.23(m,3H),1.02-0.91(m,3H)。

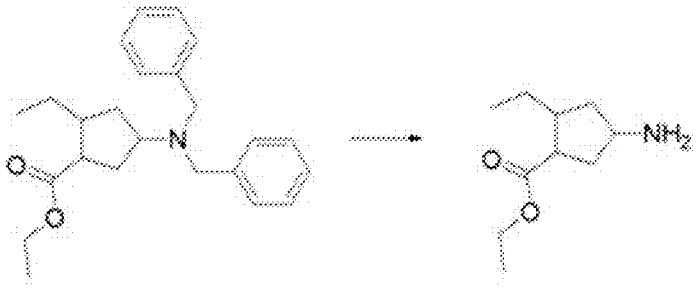
[0794] 步骤H:4-(二苄基氨基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯



在圆底烧瓶中装入2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯(95.9g,521mmol)和DCE(1.8L)。将该溶液冷却至约0℃,并滴加AcOH(45mL,780mmol)和二苄基胺(120mL,625mmol),导致浓的悬浮液的形成。将该反应混合物加热至约10℃,并添加另外的DCE(500mL)。分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(166g,781mmol)并将该反应混合物在环境温度下搅拌约20h。将该反应混合

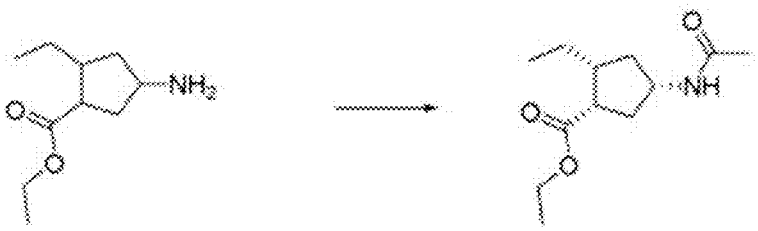
物缓慢倒入搅拌的饱和碳酸氢钠水溶液(1.5L),然后分批加入固体$NaHCO_3$(175g)。将该混合物搅拌约2h并将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩。将该粗制黄色油通过硅胶层析提纯,用0-20%EtOAc/庚烷洗脱,生成为白色固体的4-(二苄基氨基)-2-乙基环戊烷甲酸乙基酯(136.6g,72%):LC/MS(表1,方法a)R_t=3.26min;MS m/z:366$(M+H)^+$

步骤I:4-氨基-2-乙基环戊烷甲酸乙酯



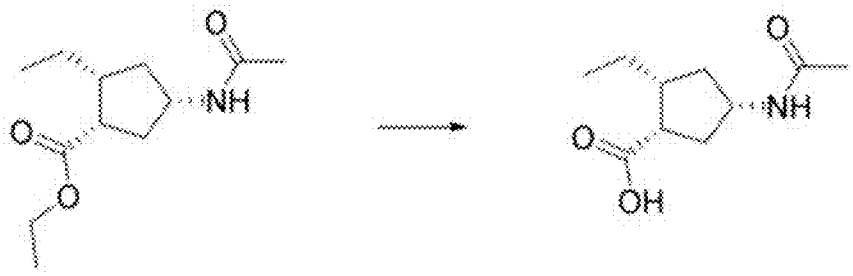
向含有20wt%$Pd(OH)_2/C$(12.9g,18.4mmol)的乙醇(1.0L)浆液的容器中加入4-(二苄基氨基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯(129g,352mmol)。在约50℃、在约30psi的氢下将该反应振摇约90min。在除去氢源后,引入氮气氛并将所得混合物通过Celite®的垫过滤,将滤液在减压下浓缩,得到为黄色糖浆的4-氨基-2-乙基环戊烷甲酸乙酯(64.5g,99%):^1H NMR($CDCl_3$)δ4.03-3.88(m,2H),3.17(m,1H),2.68(m,1H),2.09-2.02(m,2H),2.02-1.94(m,2H),1.84(m,1H),1.58-1.48(m,1H),1.32-1.18(m,1H),1.09(m,3H),1.03(m,2H),0.78-0.69(m,3H)。

[0795] 步骤J:(1S,2R,4S)-乙基4-乙酰氨基-2-乙基环戊烷甲酸酯



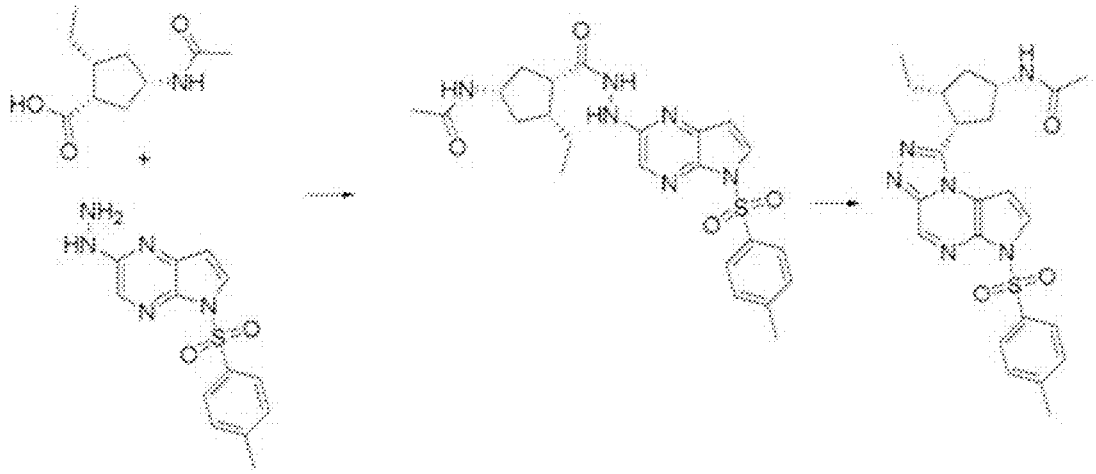
将4-氨基-2-乙基环戊烷甲酸乙酯(49.0g,264mmol)的吡啶(214mL,2645mmol)溶液冷却至约0℃。加入醋酸酐(125mL,1322mmol),并在约0℃继续搅拌约15min。将所得溶液加热至环境温度并搅拌约12h。将该反应在减压下浓缩,加入EtOAc(500mL)和HCl(1N水溶液,200mL)。将层分离,将有机层用HCl(1N水溶液,200mL),饱和碳酸氢钠水溶液(2x 200mL)和盐水(150mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,通过Florisil®的垫过滤,同时用EtOAc(600mL)洗涤,且在减压下浓缩,得到灰白色固体(52g),使用一般程序AA将其提纯(表2,方法24,R_t=8.2min,or=正),得到(1S,2R,4S)-乙基4-乙酰氨基-2-乙基环戊烷甲酸酯(20.3g,34%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.82min;MS m/z:228$(M+H)^+$。

[0796] 步骤K:(1S,2R,4S)-4-乙酰氨基-2-乙基环戊烷甲酸



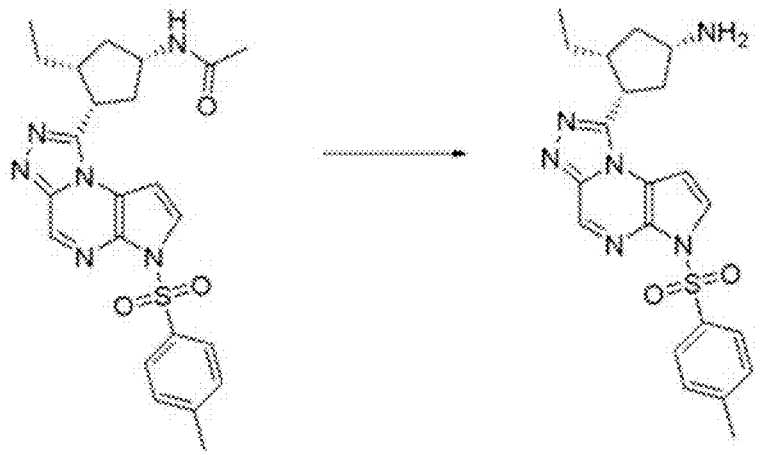
向含有(1S,2R,4S)-乙基4-乙酰氨基-2-乙基环戊烷甲酸酯(9.44g,41.5mmol)的烧瓶中加入NaOH(2N水溶液,141mL,282mmol)。在环境温度搅拌约12h后,通过添加6N HCl水溶液(50mL)将该反应酸化至约pH 1,并用EtOAc(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到粗制(1S,2R,4S)-4-乙酰氨基-2-乙基环戊烷甲酸(7.25g,88%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.51min;MS m/z:200$(M-H)^+$。

[0797] 步骤L:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酰胺



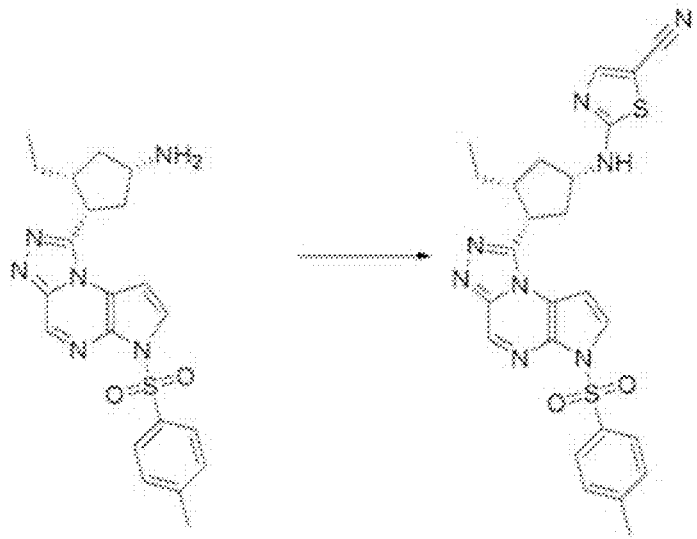
向(1S,2R,4S)-4-乙酰氨基-2-乙基环戊烷甲酸(3.03g,15.2mmol)在DCM(90mL)中的混合物中加入2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(4.20g,13.8mmol,实施例#4,步骤D),HATU(5.53g,14.5mmol)和TEA(7.72mL,55.4mmol)。在环境温度搅拌约2h后,将该反应用水(60mL)稀释。将层分离并将水层用DCM(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为黄褐色泡沫的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)环戊基)乙酰胺(7.0g,90%,87%纯度):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.96min;MS m/z:485$(M+H)^+$。向不纯的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)-环戊基)乙酰胺(9.40g,19.4mmol)的1,4-二噁烷(100mL)溶液中加入TEA(8mL,58mmol)和亚硫酰氯(1.9mL,27.1mmol)。将该反应混合物在约80℃加热约2h,然后冷却至约0℃,并加入饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc(各100mL)。将层分离并将水层用另外的EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用50-100%EtOAc/MeOH/Et_2NH(90:9:1)/EtOAc的梯度洗脱,得到N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酰胺(6.00g,66%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.03min;MS m/z:467$(M+H)^+$。

[0798] 步骤M:(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺



向N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酰胺(6.0g,12.86mmol,实施例#8,步骤L)的1,4-二噁烷(78mL)溶液中加入HCl(6N水溶液,75mL,450mmol)。将该反应混合物在约95℃加热约16h。将该反应冷却至环境温度且将溶剂在减压下除去。将该残余物用DCM(50mL)稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)洗涤。将水性部分用另外的DCM(3x 50mL)萃取且将该合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-100%DCM/MeOH/NH_4OH(950:45:5)/DCM的梯度洗脱,得到为黄褐色固体的(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(3.05g,56%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.85min;MS m/z:425$(M+H)^+$。

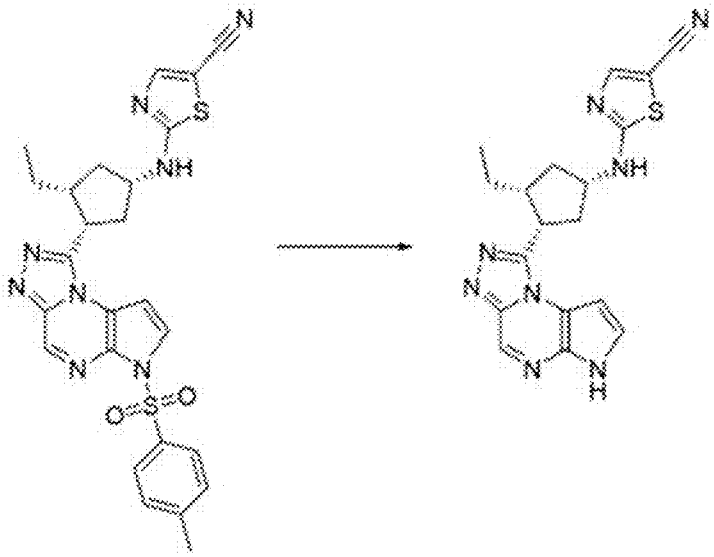
[0799] 步骤N:2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)噻唑-5-甲腈



将(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊胺(0.20g,0.47mmol),乙醇(1.3mL),DIEA(0.33mL,1.88mmol)和2-氯噻唑-5-甲腈(0.082g,0.56mmol,Ark Pharm)的混合物在CEM微波中,在约150℃加热约30min(250psi最高压力,最大5min匀变,最大值300瓦特)。将该反应混合物冷却至环境温度并在减压下浓缩。将该粗制油溶解在DCM(10mL)中并用水(2x 10mL)洗涤。将有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该粗制混合物通过硅胶层析提纯,用0-70%EtOAc/DCM的梯

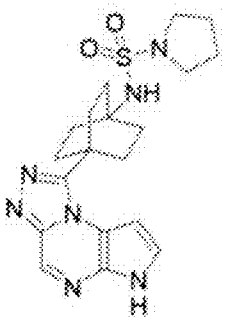
度洗脱，得到2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)噻唑-5-甲腈(0.21g,84%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.53min;MSm/z:533$(M+H)^+$。

[0800] 步骤O:2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)噻唑-5-甲腈



将2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)噻唑-5-甲腈(0.21g,0.39mmol),1,4-二噁烷(4.5mL),乙醇(3.5mL)和Na_2CO_3(2N水溶液,5.8mL,15.7mmol)的混合物在约50℃加热约12h。通过添加AcOH(0.3mL)将该反应混合物中和至pH 7,用水(2x 5mL)洗涤,并用DCM(3x 5mL)萃取。将有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基氨基)-噻唑-5-甲腈(0.09g,60%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.95min;MS m/z:379$(M+H)^+$。

[0801] 实施例#9:N-(4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺

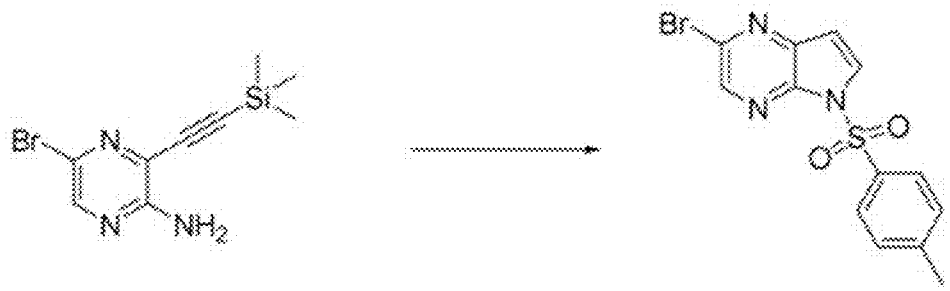


步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



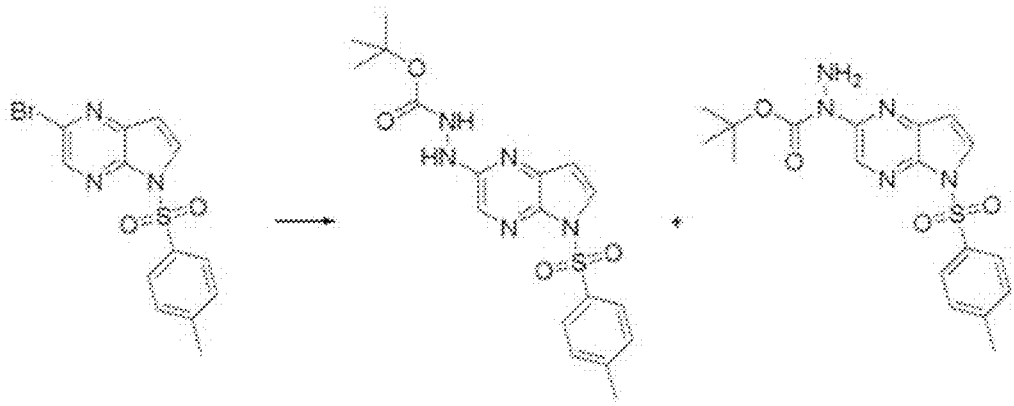
向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol),TEA(207.0mL,1483mmol),和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却,并用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h,然后加热至室温过夜。将该反应混合物然后通过Celite®垫过滤,并用THF洗涤,直到没有更多的产物洗脱。将滤液在减压下浓缩,得到橙褐色固体。将该固体粉碎并用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)超声波处理,冷却至室温,收集,用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤,并干燥,得到为褐色固体的5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272$(M+H)^+$。

[0802] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min后,加入对甲苯磺酰氯(2.75g,14.4mmol),使该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后,将该反应混合物倒入冰冷却的水(120mL)中,并通过真空过滤收集沉淀。将粗制固体溶解在DCM(15mL)中,并利用以DCM洗脱的硅胶层析进行提纯,得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g,52%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.58min;MS m/z:352,354$(M+H)^+$。

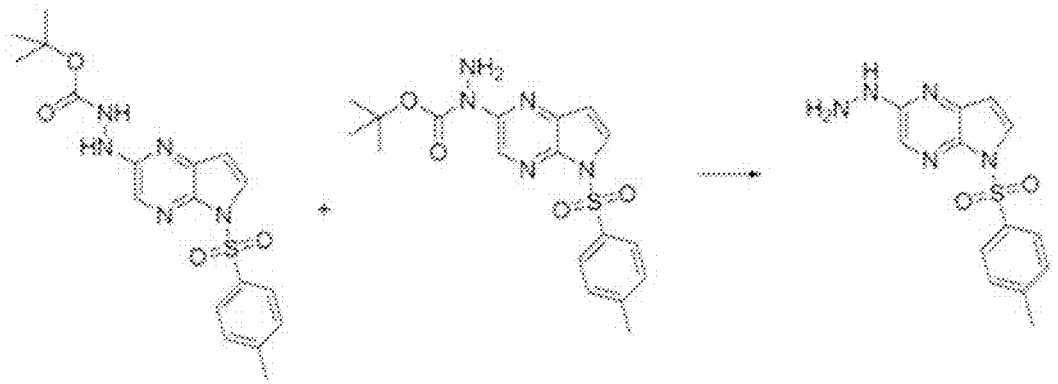
[0803] 步骤C:2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯



向烧瓶中加入$Pd_2(dba)_3$(3.90g,4.26mmol),二叔丁基-(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)磷烷(3.62g,8.52mmol)和1,4-二噁烷(453mL)。将催化剂-配体混合物通过真空/氮吹洗(3次)脱气,并在约80℃加热约10min。然后加入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(30.0g,85mmol),肼甲酸叔丁基酯(16.9g,128mmol)和NaOt-Bu(12.28g,128mmol)。在另外的真空/氮吹洗后,将该反应在约80℃加热。在约50min后,将该反应混合物冷却至环境温度并通过硅胶的垫(6cm高度x 6cm直径)过滤,用Celite®(1cm高度x 6cm直径)置顶,同时用

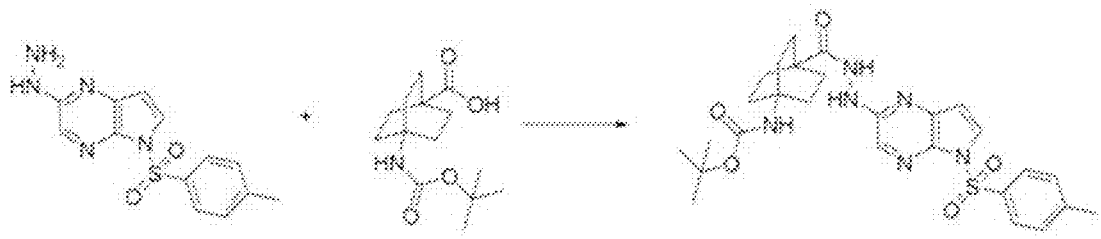
EtOAc(3x 150mL)洗涤。将水(300mL)加到滤液中,将有机层分离。将水层用另外的EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和NH_4Cl水溶液,饱和碳酸氢钠水溶液和盐水(各400mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到黑褐色油(45g)。将褐色油溶解在DCM(250mL)中,加入硅胶(200g),将该混合物在减压下浓缩。将所得的硅石混合物使用硅胶层析提纯,用25-65%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胼甲酸叔丁基酯[主要的区域异构体]和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胼甲酸叔丁基酯[次要的区域异构体]的混合物(18.8g,50%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.47min;MS m/z:404$(M+H)^+$。

[0804] 步骤D:2-胼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



向2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胼甲酸叔丁基酯和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胼甲酸叔丁基酯(49.2g,122mmol)在1,4-二噁烷(290mL)中的混合物中加入HCl(在1,4-二噁烷中为4M,226mL,902mmol)。将该反应在约60℃加热约2.5h,然后冷却至约15-20℃。将固体通过真空过滤收集,用EtOAc(3x 50mL)洗涤,然后用Et_2O(60mL)粉碎,通过真空过滤收集并在真空下干燥至恒定重量,生成35.6g粗制固体。将该固体用饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc的混合物(1:1,400mL)搅拌。在约1h后,将固体通过真空过滤收集,用冰冷却的水(3x 30mL)和EtOAc(3x 30mL)洗涤,并在真空箱中干燥至恒定重量,得到为黄褐色固体的2-胼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(21.2g,57%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.88min;MS m/z:304$(M+H)^+$。

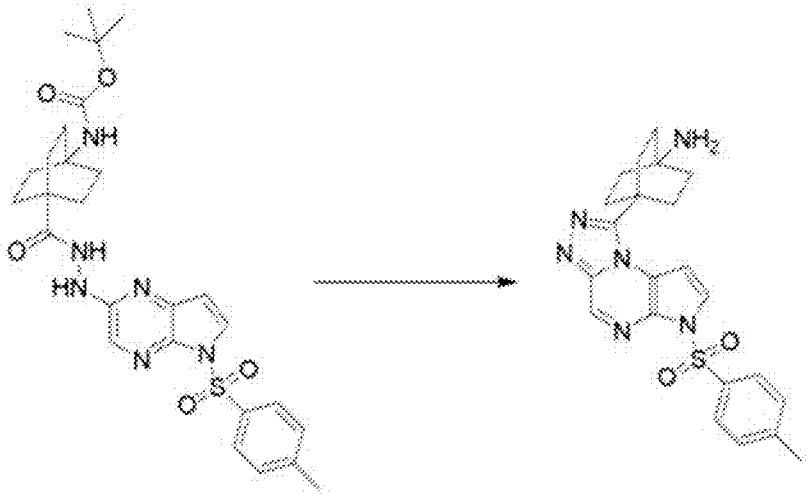
[0805] 步骤E:4-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胼羰基)双环[2.2.2]辛-1-基氨基甲酸叔丁基酯



向圆底烧瓶中装入2-胼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(3.75g,11.1mmol),4-(叔丁氧基羰基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸(3.0g,11mmol,Prime Organics),HATU(4.23g,11.1mmol),TEA(6.2mL,44mmol)和DCM(65mL)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。将该反应混合物用水(30mL)稀释,将最初形成的层分离。将残留的水性乳状液通过Celite®过滤。分离滤液层,并将水层用另外的DCM(60mL)萃取。将有机层用水(3x 50mL)洗

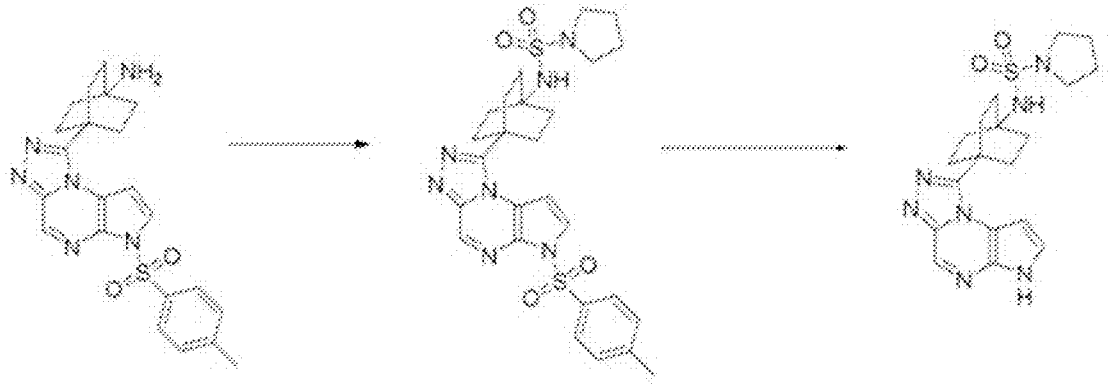
涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯，用0-100％EtOAc/DCM的梯度洗脱，得到为褐色非晶质固体的4-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)双环[2.2.2]辛-1-基氨基甲酸叔丁基酯(5.38g,87％):LC/MS(表1,方法a)R_t＝2.40min;MS m/z 555$(M+H)^+$。

[0806] 步骤F:4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-胺



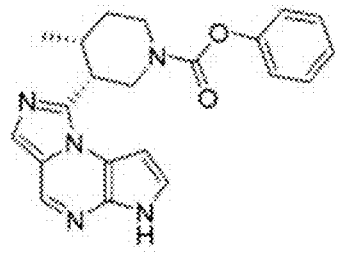
向4-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)-双环[2.2.2]辛-1-基氨基甲酸叔丁基酯(6.1g,11.0mmol),TEA(6.1mL,44.0mmol)的1,4-二噁烷(110mL)溶液中加入$SOCl_2$(2.0mL,27.5mmol)。将该反应混合物在约80℃加热约2h,然后冷却至环境温度。将该反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(3x 50mL)洗涤。过滤该水性部分,得到为褐色固体的4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]-辛-1-胺(1.17g,24％):LC/MS(表1,方法a)R_t＝1.28min;MS m/z:437$(M+H)^+$。将残留的滤液用EtOAc(10mL)萃取。将有机层用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到粗制4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基氨基甲酸叔丁基酯(3.5g)。将该粗制Boc-保护的物质溶解在1,4-二噁烷(38mL)中，并加入HCl(在1,4-二噁烷中为4N,8mL)。将该反应混合物在约50℃加热约3h。将形成的沉淀物过滤，溶解在DCM(50mL)中，并用饱和碳酸氢钠水溶液(3x 20mL)洗涤。将层分离并将有机部分用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到另外的为褐色固体的4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-胺(2.3g,50％2步骤s):LC/MS(表1,方法a)R_t＝1.28min;MS m/z:437$(M+H)^+$。

[0807] 步骤G:N-(4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺



向圆底烧瓶中装入4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-胺(0.12g,0.28mmol),DIEA(0.48mL,2.8mmol)/DMA(2.75mL)。滴加吡咯烷-1-磺酰氯(0.07g,0.41mmol,Matrix),并将反应混合物在环境温度下搅拌约1h。加入K_2CO_3(0.190g,1.37mmol),将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。将溶剂在减压下除去。将粗制物质在硅胶上通过快速层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到N-(4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺,其溶解在NaOH(1N水溶液,1.10mL,1.10mmol)和1,4-二噁烷(1mL)中,并在约50℃加热约1h。将粗制物质通过制备反相HPLC提纯(表2,方法1),得到为白色固体的N-(4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)吡咯烷-1-磺酰胺(0.042g,37%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.81min;MS m/z 416$(M+H)^+$。

[0808] 实施例#10*:(3R,4R)-苯基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸酯



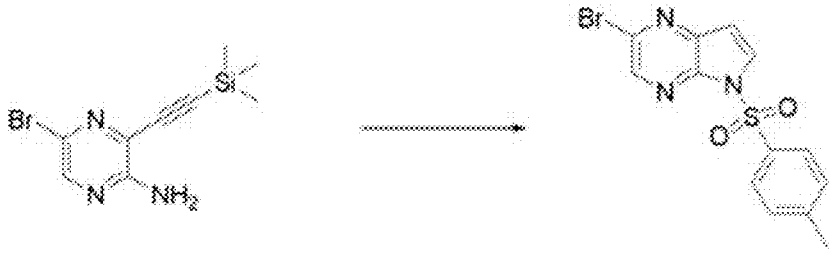
步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol),TEA(207.0mL,1483mmol),和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却,并用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h,然后加热至室温过夜。将该反应混合物然后通过Celite®垫过滤,并用THF洗涤,直到没有更多的产物洗脱。将滤液在减压下浓缩,得到橙褐色固体。将该固体粉碎并用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)超声波处理,冷却至室温,收集,用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤,并干燥,得到为褐色固体的5-溴-

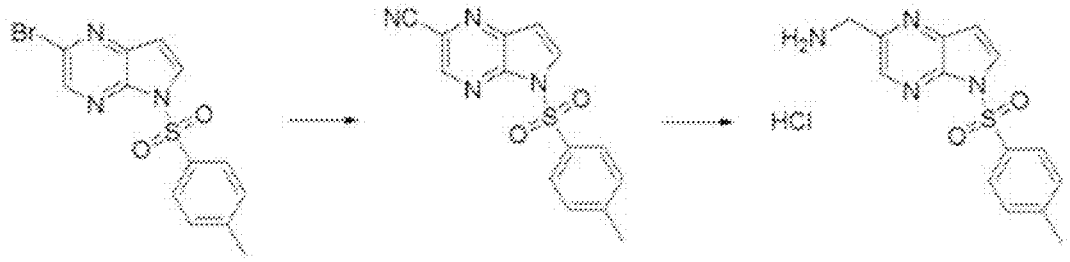
3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272$(M+H)^+$。

[0809] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min后,加入对甲苯磺酰氯(2.75g,14.4mmol),使该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后,将该反应混合物倒入冰冷却的水(120mL)中,并通过真空过滤收集沉淀。将粗制固体溶解在DCM(15mL)中,并利用以DCM洗脱的硅胶层析进行提纯,得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g,52%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.58min;MS m/z:352,354$(M+H)^+$。

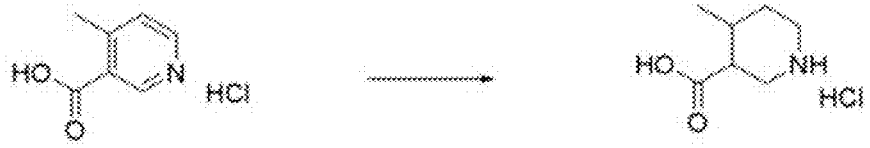
[0810] 步骤C:(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐



向5L反应器中装入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(98.8g,281mmol),锌粉(3.50g,53.3mmol),三氟乙酸钯(II)(4.0g,12mmol),和外消旋-2-(二叔丁基膦基)-1,1'-联萘(9.8g,24.7mmol)。在该烧瓶上装备粉末添加装置,在该装置中放入氰化锌(10.0g,157mmol)以在后面的步骤中添加。将该容器用氩清洗不长于约30min,然后将氩喷射的DMA(2L)加入到该反应器中。将该混合物搅拌并加热至约50℃,同时保持氩气氛。将所得的黑褐色溶液进一步加热至约95℃,同时用约15min从粉末添加装置分批加入氰化锌。一旦达到约95℃,将褐色混合物另外搅拌约16h。将该反应混合物冷却至环境温度,产生盐的沉淀物。将该混合物通过含有助滤剂的布氏漏斗过滤并将滤饼用DMA(20mL)洗涤。将该粗产物的DMA溶液加入到冷(<10℃)水(16L)中并搅拌约30min。将所得悬浮液过滤并再次用水(1L)冲洗滤饼。将所得的湿滤饼在约50℃在真空箱中干燥。将该粗制固体溶解在DCM(1.5L)中,进一步用无水$MgSO_4$干燥。在过滤后,使该溶液通过二氧化硅的垫(140g),使用DCM作为洗脱液洗脱该垫,直至仅检测到主要的杂质。将溶剂在减压下除去并将该粗制固体在环境温度下用MeOH/DCM(4:1,相对于每克粗制固体为10体积溶剂)粉碎约5h。将该固体过滤并用MeOH(300mL)洗涤。将产物在真空箱中干燥,得到为白色固体的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲腈(58.8g,70%):^1H NMR($CDCl_3$)δ8.67(s,1H),8.21(d,J=4.2Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,2H),7.34(d,J=8.1Hz,2H),6.89(d,J=4.2Hz,1H),2.42(s,3H)。在2-L 316-不锈钢压力容器中装入5wt%Pd/C(15.4g的63.6wt%水湿料,5.6g干燥质,2.6mmol Johnson Matthey A503032-5),5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲腈(55g,184mmol),THF

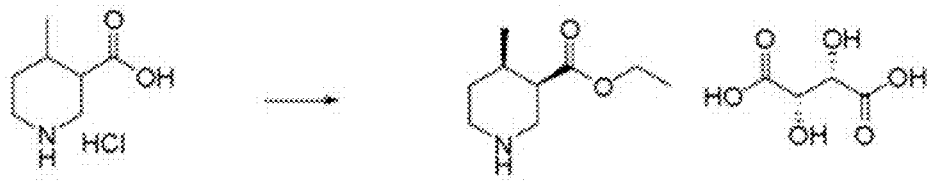
(1.1L)，去离子水(165mL)，HCl(37wt％水溶液，30mL，369mmol)和喹啉(1.1mL，9.0mmol)。将容器清洗，加压，并用由高压气藏供给的氢使压力保持在40psi。将该混合物在约25℃剧烈搅动。在约5h后，使反应器排气(vent)并用氮吹洗以除去大部分溶解的氢，将该反应混合物过滤以除去催化剂。将该反应器和催化剂饼用THF:水(1:1，2x 40mL)冲洗。将合并的滤液和冲洗液浓缩，加入乙醇(500mL)，然后在减压下除去。在使用乙醇(2x 500mL)进而进行两次共沸后，将该残余物粗品在减压下浓缩，得到残余物(76g)，其悬浮在乙醇(550mL)中，并在环境温度下搅拌约4h。通过过滤收集该固体并用冷的乙醇(50mL)洗涤。将该湿滤饼在真空箱中干燥，得到为白色固体的(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(51.2g，82％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝1.44min；MS m/z:303$(M+H)^+$。

[0811] 步骤D:4-甲基哌啶-3-甲酸盐酸盐



在600mL不锈钢反应器中，将AcOH(380mL)加入到4-甲基烟酸盐酸盐(50.5g，291mmol，Maybridge)和PtO_2(5.05g，22.2mmol，Johnson Matthey)中。将该混合物在环境温度、在220psi的氢下搅拌约14hr。将悬浮液通过尼龙膜过滤，用足够的AcOH冲洗，直至仅残留催化剂。将滤液在减压下浓缩，得到澄清的油，其一旦冷却至环境温度即固化，得到具有AcOH为赋形剂的粗制4-甲基哌啶-3-甲酸(88.94g，170％)：LC/MS(表1，方法b)Rt＝0.44min；MS m/z:144$(M+H)^+$。

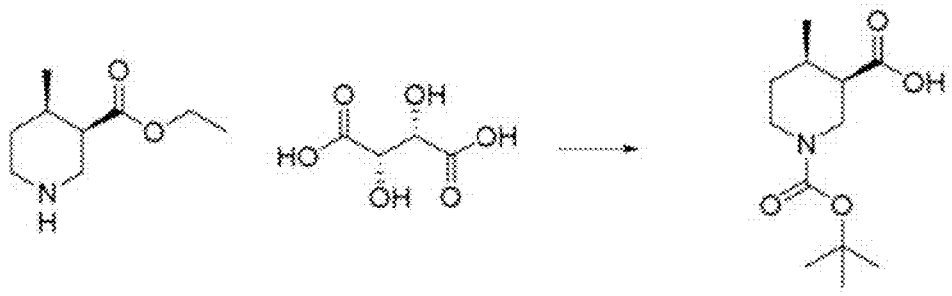
[0812] 步骤E:(3R,4R)-乙基4-甲基哌啶-3-甲酸酯(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯



将外消旋4-甲基哌啶-3-甲酸盐酸盐粗品(～70％化学纯度，大约15:1顺式:反式)/AcOH(2:1，300g)溶解在乙醇(1500mL)中并用HCl(气体)喷射约15min。使该反应混合物与气球相适合以使其膨胀，然后加热至约85℃。在约48h后，将该反应混合物冷却至环境温度并在真空中浓缩，得到含有外消旋乙基4-甲基哌啶-3-甲酸盐酸盐(260g)的浓的糖浆。向该酯中加入$CHCl_3$(1000mL)，然后加入饱和碳酸氢钠水溶液(500mL)和NH_4OH(15％水溶液，500mL)。将有机层分离并将水层进一步用$CHCl_3$(1000mL)萃取。将该合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥，过滤，然后在真空中浓缩，得到为油的粗制4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(200g)。向(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸(150g，1001mmol)在MeOH(200mL)中的浆液中加入粗制4-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(200g，1168mmol)的EtOAc(3000mL)溶液。将该混合物迅速搅拌约3h并通过过滤收集所得的固体，得到为白色固体的(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯盐(245g)(大约15:1顺式:反式，er＝48:52对于顺式立体异构体)。将该固体溶解在MeOH(1000mL)中，并缓慢加入EtOAc(3000mL)，直至固体开始形成。在约30min后，通过过滤收集该固体，并在真空中部分地干燥，得到含有(3R,4R)-乙基4-甲基哌啶-3-甲酸酯(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯的作为白色固体的富含立体的混合物(145g)(大约15:1顺式:反式，er＝60:40对于(3R,

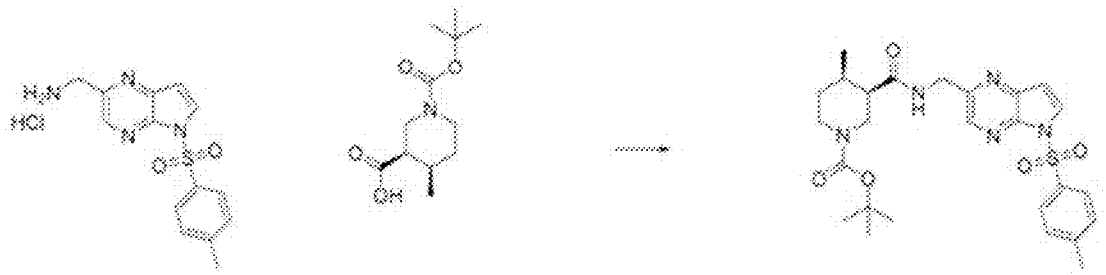
4R):(3S,4S)对映异构体)。将上述固体溶解在MeOH(1000mL)中,并分成四批。每批(250mL)用MeOH(500mL)稀释,缓慢将EtOAc(3000mL)加入到该溶液中,直至固体形成。在约4-15h后,通过过滤收集该固体并在真空中干燥,得到多批的部分分解的(3R,4R)-乙基4-甲基哌啶-3-甲酸酯(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯,将它们合并并溶解在MeOH(1000mL)中,缓慢加入EtOAc(4000mL)。在搅拌约1h后,通过过滤收集该固体,得到(3R,4R)-乙基4-甲基哌啶-3-甲酸酯(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯(4.5g)(大约15:1顺式:反式,er=98:2对于(3R,4R):(3S,4S)对映异构体),手性分析LC(表2,方法30)次要异构体R_t=12.2min;MS m/z:343(M+(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯+Na)$^+$;主要异构体R_t=10.6min;MS m/z:343(M+(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯+Na)$^+$

步骤F:(3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸



向装入了(3R,4R)-乙基4-甲基哌啶-3-甲酸酯(2S,3S)-2,3-二羟基琥珀酸酯(36.9g,115mmol)的烧瓶中加入HCl(6N水溶液,191mL)溶液。将该反应混合物加热至约60℃。在约2h后,将该反应混合物加热至约90℃。在约4h后,使该反应混合物冷却至环境温度并在真空中浓缩。向该残余物中加入$NaHCO_3$(122g,1148mmol)和二碳酸二叔丁基酯(37.6g,172mmol),然后加入1,4-二噁烷(500mL)和水(500mL)的混合物。在约2h后,向该反应混合物中加入Et_2O(500mL)和水(500mL)。用1N HCl水溶液将pH调节至约4。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到白色固体。将该固体在庚烷中形成浆液,过滤,得到为白色固体的(3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸(25g,89%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.90min;MS m/z:244(M+H)$^+$。

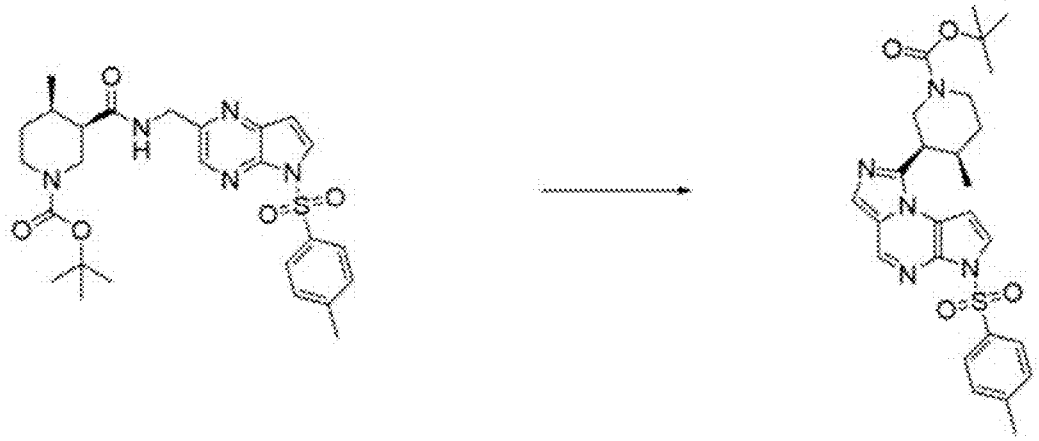
[0813] 步骤G:(3R,4R)-叔丁基4-甲基-3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸酯



向(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(34.0g,100mmol,实施例#5,步骤c),(3R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸(24.43g,100mmol)和HATU(38.2g,100mmol)在DCM(700mL)中的浆液中加入DIEA(52.6mL,301mmol)。将该反应在环境温度下搅拌约45min。将该反应用饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)洗涤。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,然后在真空中浓缩。所得的残余物在硅胶(330g)上利用使用了33-100%

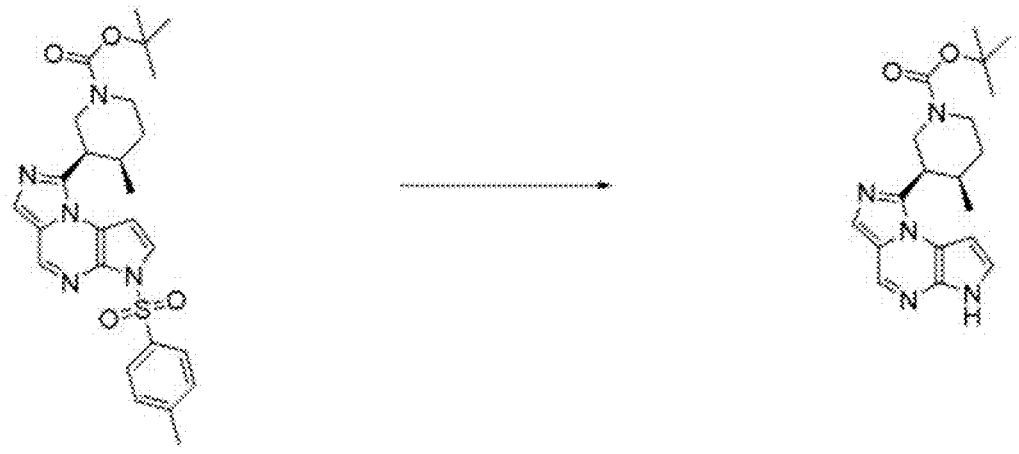
EtOAc/庚烷的层析提纯，得到为浅黄色泡沫的(3R,4R)-叔丁基-4-甲基-3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸酯(53g,96%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.40min;MS m/z:528$(M+H)^+$。

[0814] 步骤H:(3R,4R)-叔丁基4-甲基-3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯



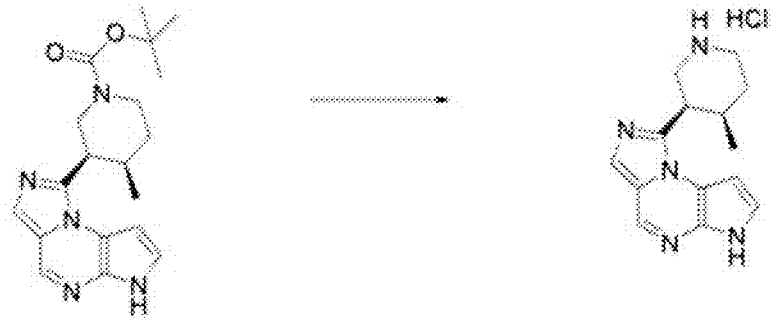
将(3R,4R)-叔丁基-4-甲基-3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基-氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸酯(53g,100mmol)和劳森试剂(22.4g,55.2mmol)在1,4-二噁烷(500mL)中的混合物在约80℃加热约1h。使该反应冷却至环境温度，然后在EtOAc(1000mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(700mL)之间分配。将有机层用另外的饱和碳酸氢钠水溶液(700mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，过滤，然后在真空中浓缩。将所得的残余物溶解在1,4-二噁烷(500mL)中，然后加入三氟乙酸汞(II)(54.0g,127mmol)。将该反应在约25℃搅拌约1h。该反应用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(500mL)/水(500mL)与DCM(1000mL)分配。将层通过Celite®过滤，并用DCM(500mL)洗涤Celite®垫。将合并的层分离，然后将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(800mL)洗涤。将有机层分离，用无水Na_2SO_4干燥，过滤，然后在真空中浓缩。将所得的残余物在硅胶(330g)上使用0-40%EtOAc/DCM提纯，得到为黄色泡沫的(3R,4R)-叔丁基4-甲基-3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(40.5g,79%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.62min;MS m/z:510$(M+H)^+$。

[0815] 步骤I:(3R,4R)-叔丁基-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸酯



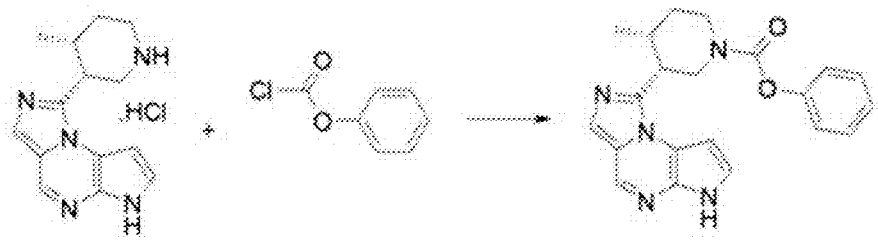
向(3R,4R)-叔丁基4-甲基-3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(40g,78mmol)的1,4-二噁烷(160mL)溶液中加入NaOH(1N水溶液,157mL)。将该混合物在约60℃加热约1h。使该混合物冷却至环境温度。将该混合物用HCl(4N水溶液,50mL)分配,并用DCM(2x 300mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(400mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,然后在真空中浓缩。将产物在硅胶(330g)上使用1-5%MeOH/DCM提纯,得到(3R,4R)-叔丁基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸酯(30g,99%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.00min;MS m/z:356$(M+H)^+$。

[0816] 步骤J:1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐



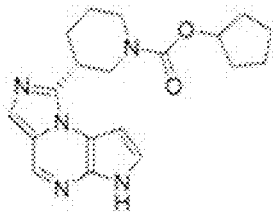
向(3R,4R)-叔丁基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基-哌啶-1-甲酸酯(27.9g,78mmol)的1,4-二噁烷(400mL)溶液中加入HCl(在1,4-二噁烷中为4N,58.9mL,235mmol)。将所得悬浮液在约60℃加热约1h。使该反应冷却至环境温度,然后进行过滤,用1,4-二噁烷(100mL)洗涤,然后用Et_2O(100mL)洗涤,得到为黄褐色固体的1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(20.6g,89%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.27min;MS m/z:256$(M+H)^+$。

[0817] 步骤K:(3R,4R)-苯基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸酯

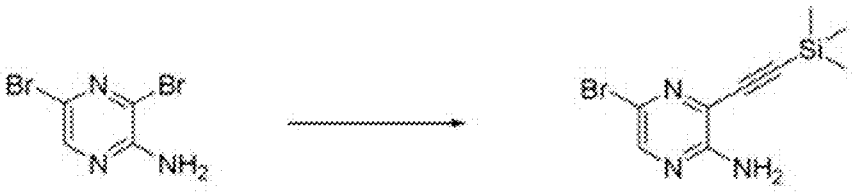


在约0℃向1-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(0.06g,0.21mmol)的MeCN(1mL)溶液中加入TEA(0.06mL,0.41mmol),THF(0.6mL)和DMAP(0.006g,0.050mmol),然后加入氯甲酸苯基酯(0.026mL,0.206mmol)并搅拌约1h。将该反应混合物加热至环境温度并在减压下浓缩。将该粗制残余物溶解在DCM(3mL)中,并用水(2mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该粗制残余物溶解在DCM(5mL)中,并用水(2mL)和盐水(2mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该物质通过RP-HPLC提纯(表1,方法g),得到(3R,4R)-苯基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸酯(0.010g,11%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.95min;MS m/z 376$(M+H)^+$。

[0818] 实施例#11*:(R)-环戊基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯

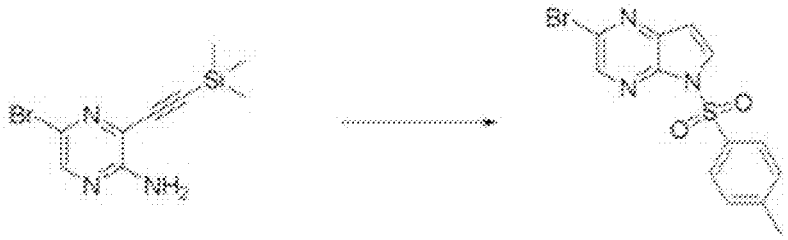


步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



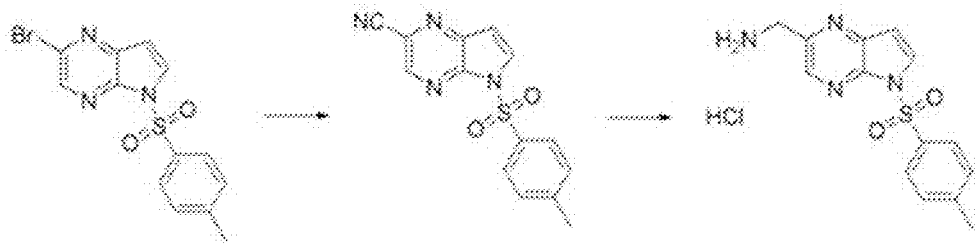
向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol),TEA(207.0mL,1483mmol),和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却,并用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h,然后加热至室温过夜。将该反应混合物然后通过Celite®垫过滤,并用THF洗涤,直到没有更多的产物洗脱。将滤液在减压下浓缩,得到橙褐色固体。将该固体粉碎并用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)超声波处理,冷却至室温,收集,用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤,并干燥,得到为褐色固体的5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272$(M+H)^+$。

[0819] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



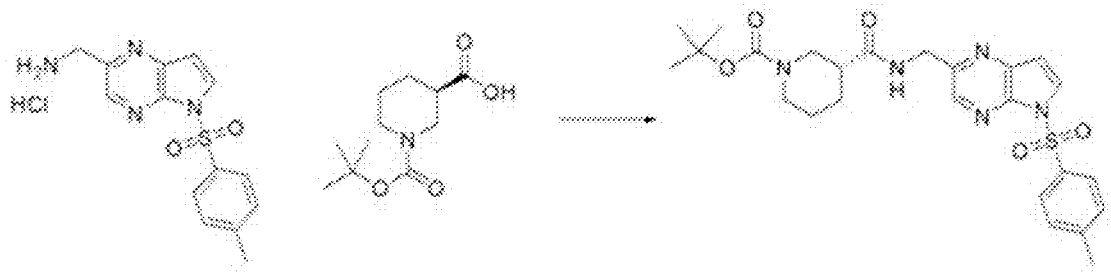
在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min后,加入对甲苯磺酰氯(2.75g,14.4mmol),使该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后,将该反应混合物倒入冰冷却的水(120mL)中,并通过真空过滤收集沉淀。将粗制固体溶解在DCM(15mL)中,并利用以DCM洗脱的硅胶层析进行提纯,得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g,52%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.58min;MS m/z:352,354$(M+H)^+$。

[0820] 步骤C:(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐



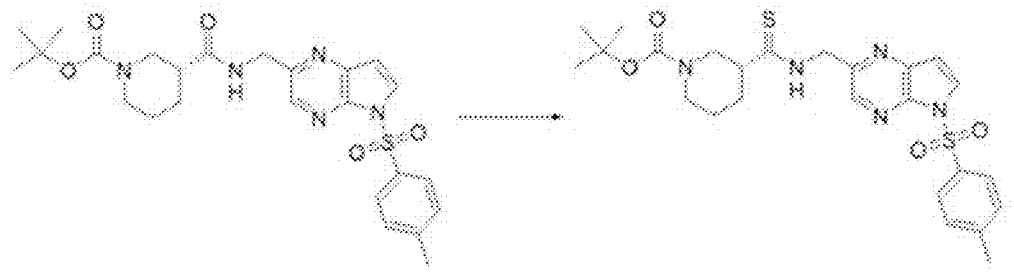
在5L反应器中装入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(98.8g,281mmol),锌粉(3.50g,53.3mmol),三氟乙酸钯(II)(4.0g,12mmol),和外消旋-2-(二叔丁基膦基)-1,1'-联萘(9.8g,24.7mmol)。在该烧瓶上装备粉末添加装置,在该装置中放入氰化锌(10.0g,157mmol)以在后面的步骤中添加。将该容器用氩冲洗不长于约30min,然后将氩喷射的DMA(2L)加入到该反应器中。将该混合物搅拌并加热至约50℃,同时保持氩气氛。将所得的黑褐色溶液进一步加热至约95℃,同时用约15min从粉末添加装置分批加入氰化锌。一旦达到约95℃,将褐色混合物另外搅拌约16h。将该反应混合物冷却至环境温度,产生盐的沉淀物。将该混合物通过含有助滤剂的布氏漏斗过滤并将滤饼用DMA(20mL)洗涤。将该粗产物的DMA溶液加入到冷(<10℃)水(16L)中并搅拌约30min。将所得悬浮液过滤并再次用水(1L)冲洗滤饼。将所得的湿滤饼在约50℃在真空箱中干燥。将该粗制固体溶解在DCM(1.5L)中,进一步用无水$MgSO_4$干燥。在过滤后,使该溶液通过硅胶的垫(140g),使用DCM作为洗脱液洗脱该垫,直至仅检测到主要的杂质。将溶剂在减压下除去并将该粗制固体在环境温度下用MeOH/DCM(4:1,相对于每克粗制固体为10体积溶剂)粉碎约5h。将该固体过滤并用MeOH(300mL)洗涤。将产物在真空箱中干燥,得到为白色固体的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲腈(58.8g,70%):^{1}H NMR($CDCl_3$)δ8.67(s,1H),8.21(d,J=4.2Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,2H),7.34(d,J=8.1Hz,2H),6.89(d,J=4.2Hz,1H),2.42(s,3H)。在2L 316-不锈钢压力反应器中装入5wt%Pd/C(15.4g的63.6wt%水湿料,5.6g干燥质,2.6mmol,Johnson Matthey A503032-5),5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲腈(55g,184mmol),THF(1.1L),去离子水(165mL),HCl(37wt%水溶液,30mL,369mmol)和喹啉(1.1mL,9.0mmol)。将容器清洗,加压,并用由高压气藏供给的氢使压力保持在40psi。将该混合物在约25℃剧烈搅动。在约5h后,使反应器排气(vent)并用氮吹洗以除去大部分溶解的氢,将该反应混合物过滤以除去催化剂。将该反应器和催化剂饼用THF:水(1:1,2x 40mL)冲洗。将合并的滤液和冲洗液浓缩,加入乙醇(500mL)。在用乙醇(2x500mL)将两种另外的溶剂转变(switch)后,将该残余物粗品在减压下浓缩,得到残余物(76g),其悬浮在乙醇(550mL)中,并在环境温度下搅拌约4h。通过过滤收集该固体并用冷的乙醇(50mL)洗涤。将该湿滤饼在真空箱中干燥,得到为白色固体的(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(51.2g,82%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.44min;MSm/z:303$(M+H)^+$。

[0821] 步骤D:(R)-叔丁基3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸酯



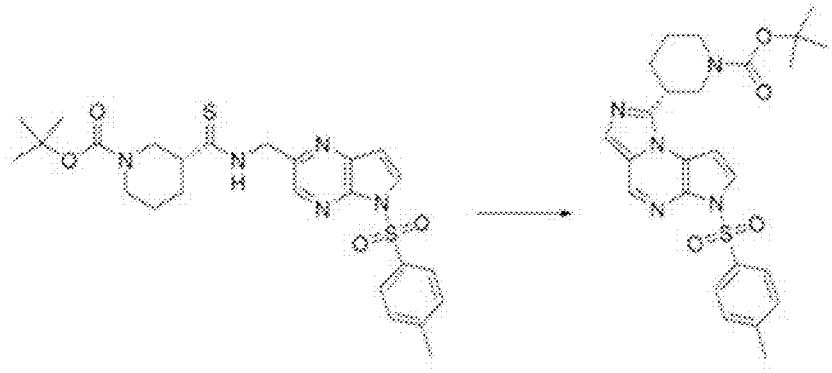
将DIEA(7.7mL,44.3mmol)添加到(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(5g,14.7mmol)的DCM(78mL)溶液中,并将该反应在环境温度下搅拌约10min,然后添加(R)-N-Boc-哌啶-3-甲酸(3.38g,14.7mmol,CNH-Technologies)和HATU(5.61g,14.7mmol)。将该混合物搅拌约1h,然后添加水(30mL),并将层分离。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)和盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到粗制(R)-叔丁基3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸酯(7.58g,94%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.30min;MS m/z:514$(M+H)^+$。

[0822] 步骤E:(R)-叔丁基3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲硫基)-哌啶-1-甲酸酯



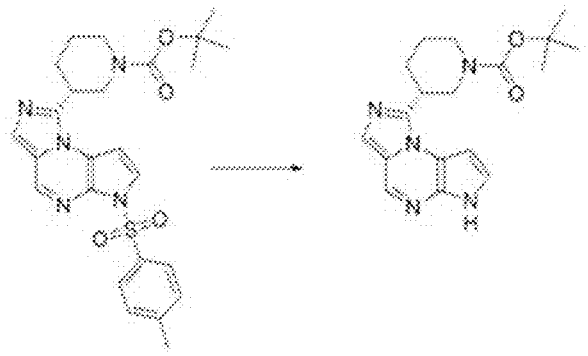
向(R)-叔丁基3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸酯(7.58g,13.8mmol)的1,4-二噁烷(130mL)溶液中加入劳森试剂(3.37g,8.32mmol),并将该反应混合物加热至约60℃并保持约2h,然后冷却至环境温度并在减压下浓缩。将该粗制残余物溶解在EtOAc(40mL)中,并用饱和碳酸氢钠水溶液,(3x 40mL),盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到(R)-叔丁基3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲硫基)哌啶-1-甲酸酯(5.6g,74%,UV纯度97%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.60min;MS m/z:530$(M+H)^+$。

[0823] 步骤F:(R)-叔丁基3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯



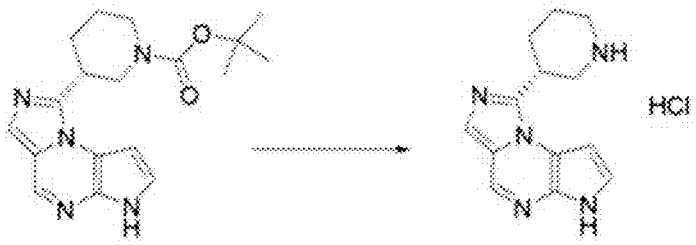
向(R)-叔丁基3-((5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基甲硫基)-哌啶-1-甲酸酯(5.61g,10.3mmol)的1,4-二噁烷(96mL)溶液中加入三氟乙酸汞(II)(4.38g,10.3mmol),并将该反应混合物在环境温度下搅拌约2h,然后通过Celite®的垫过滤。将该Celite®垫用EtOAc(50mL)冲洗,并将滤液在减压下浓缩。将该粗制残余物溶解在EtOAc(40mL)中,并将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 40mL)和盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到(R)-叔丁基3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(4.4g,87%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.49min;MS m/z:496$(M+H)^+$。

[0824] 步骤G:(R)-叔丁基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯



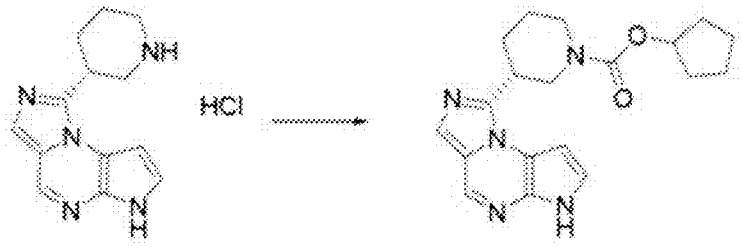
向(R)-叔丁基3-(6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(4.44g,8.96mmol)的1,4-二噁烷(54mL)溶液中加入NaOH(2N水溶液,8.9mL,18mmol),并将所得混合物在约60℃加热约3h。将该反应冷却至环境温度,加入EtOAc(30mL)和饱和NH_4Cl(20mL)水溶液。将有机层分离并将水层进一步用EtOAc(40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该物质用硅胶层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到(R)-叔丁基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(2.80g,92%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.85min;MS m/z:342$(M+H)^+$。

[0825] 步骤H:(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐



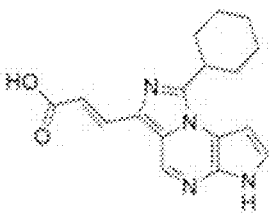
在圆底烧瓶中装入(R)-叔丁基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(2.8g,8.20mmol),1,4-二噁烷(24mL)和HCl(在1,4-二噁烷中为4N,6.2mL,24.6mmol)。将该反应混合物在约60℃加热约18h。将该反应混合物冷却至环境温度并加入Et_2O(40mL),将该混合物搅拌约15min。将固体通过真空过滤收集,同时用Et_2O(50mL)洗涤,然后在真空箱中、在约60℃干燥,得到为灰白色固体的(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(2.4g,94%):LC/MS(表1,方法b)R_t=0.81min;MS m/z 242 $(M+H)^+$。

[0826] 步骤I:(R)-环戊基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯

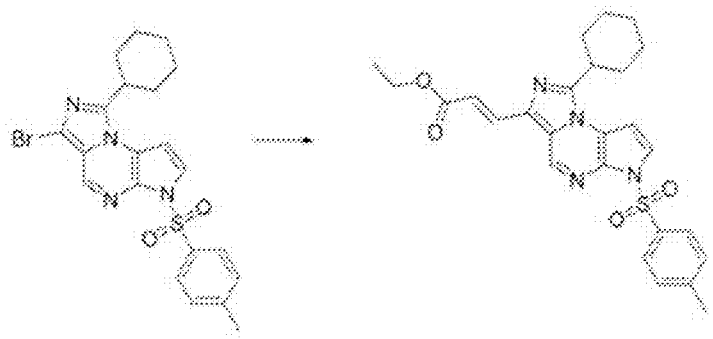


向(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪盐酸盐(0.06g,0.19mmol)的THF(1mL)溶液中加入TEA(0.08mL,0.57mmol),并使该反应在环境温度下搅拌约10min。向该反应混合物中加入氯甲酸环戊基酯(0.02mL,0.15mmol,waterstone),并将该混合物在约45℃搅拌约18h。将该反应混合物冷却至环境温度并在减压下浓缩。将粗制物质溶解在DCM(5mL)中,并用水(5mL)洗涤。将有机层分离并将水层用DCM(2mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该物质用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到(R)-环戊基3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸酯(0.015g,21%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.87min;MS m/z:354 $(M+H)^+$。

[0827] 实施例#12:(E)-3-(1-环己基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-3-基)丙烯酸

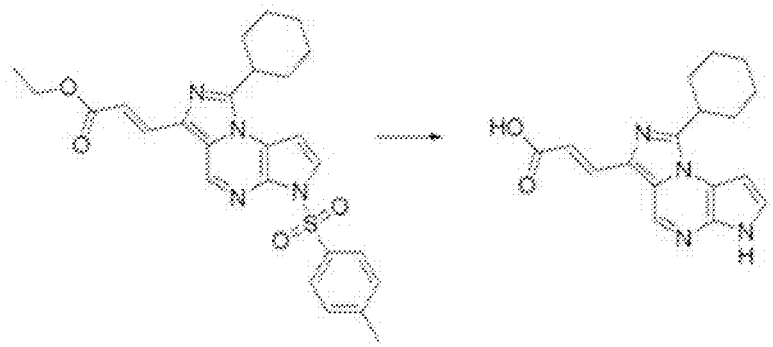


步骤A:(E)-乙基3-(1-环己基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-3-基)丙烯酸酯



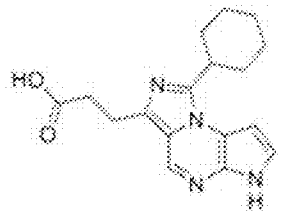
向3-溴-1-环己基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.026g,0.056mmol,制备#MM.1)和PdCl2(dppf)·DCM加成物(0.005g,0.006mmol)的THF(1mL)溶液中加入(E)-乙基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)丙烯酸酯(0.052g,0.23mmol)和Na_2CO_3(0.021g,0.20mmol),然后加入水(0.25mL)。将该反应混合物加热至约65℃。在约15h后,将该反应混合物冷却至环境温度,并直接利用在硅胶(12g)上、以20-80%EtOAc:DCM(1:1)/庚烷洗脱的层析进行提纯,得到为黄色固体的(E)-乙基3-(1-环己基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-3-基)丙烯酸酯(0.045g,70%):LC/MS(表1,方法a)R_t=3.15min;MS m/z:493$(M+H)^+$。

[0828] 步骤B:(E)-3-(1-环己基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-3-基)丙烯酸



向(E)-乙基3-(1-环己基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-3-基)丙烯酸酯(0.064g,0.13mmol)的1,4-二噁烷(5mL)溶液中加入NaOH(2N水溶液,1.30mL,2.60mmol)。将该反应混合物加热至约65℃。在约15h后,将该反应混合物冷却至环境温度,用浓缩的HCl将反应混合物的pH调节至约1。将该混合物在真空中部分地浓缩,以除去1,4-二噁烷,通过过滤收集所得的黄色固体,并在真空中干燥,得到(E)-3-(1-环己基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-3-基)丙烯酸(0.015g,37.2%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.85min;MS m/z:311$(M+H)^+$。

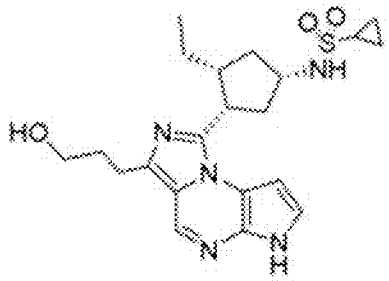
[0829] 实施例#13:3-(1-环己基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-3-基)丙酸



向3-(1-环己基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-3-基)丙酸乙酯(0.031g,0.063mmol,使用W(由实施例#12步骤a)制备)的1,4-二噁烷(3mL)溶液中加入

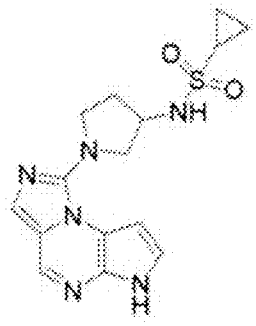
NaOH(2N水溶液,1.57mL,3.13mmol)。将该反应混合物加热至约65℃。在约2h后,将该反应混合物冷却至环境温度,并用1N HCl水溶液将该混合物的pH调节至约1。将该反应混合物在真空中浓缩,并在硅胶(12g)上利用以2-10%MeOH/DCM洗脱的层析进行提纯,得到为黄褐色固体的3-(1-环己基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-3-基)丙酸(0.005g,26%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.68min;MS m/z:313$(M+H)^+$。

[0830] 实施例#14*:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3-(3-羟基丙基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺



在约0℃向N-((1S,3S,4R)-3-(3-烯丙基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.090g,0.16mmol,使用H(用制备#12,制备#Z.1,HATU和DIEA),和Q(用劳森试剂和三氟乙酸汞(II))制备)的THF(3mL)溶液中加入BH_3•DMS(在THF中为2M,0.040mL,0.079mmol)。在约2h后,将另外的BH_3•DMS(在THF中为2M,0.040mL,0.079mmol)加入到该反应混合物中。在共约6h后,向该反应混合物中加入预混合的H_2O_2(30%水溶液,0.324mL,3.17mmol)和NaOH(2N水溶液,0.793mL,1.58mmol)的溶液。在搅拌约15h后,将EtOAc(20mL)和水(20mL)加入到该反应混合物中。将有机层分离,用盐水(20mL)洗涤,并在真空中浓缩。将该粗制残余物在硅胶(12g)上利用以EtOAc洗脱的层析提纯,得到为白色固体的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3-(3-羟基丙基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.025g,37%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.70min;MS m/z:432$(M+H)^+$。

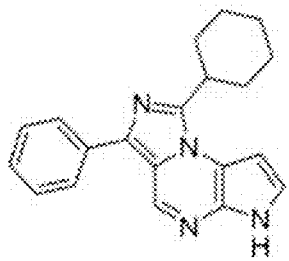
[0831] 实施例#15:N-(1-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙磺酰胺



向1-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁基酯(0.175g,0.511mmol,实施例#D.1.42)的DCM(10mL)溶液中加入HCl(在1,4-二噁烷中为4N,1.28mL,5.11mmol)。在约4h后,在环境温度,将该反应混合物在真空中浓缩。将残余物悬浮在DCM(10mL)中,并将DIEA(0.446mL,2.56mmol)添加到该反应混合物中,形成几乎同相的混合物。向该混合物中加入环丙磺酰氯(0.079g,0.56mmol)。在约2h后在环境温度,加入另外的环丙烷-磺酰氯(0.079g,0.56mmol)。在约6h后在环境温度,将饱和碳酸氢钠水溶液

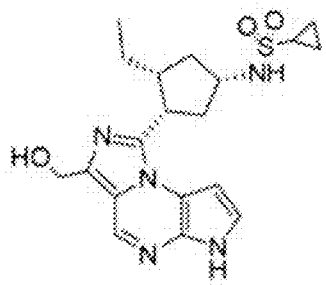
(10mL)加入到反应混合物中。将有机层分离并将水层用DCM(3x 10mL)萃取。将合并的有机层在真空中浓缩并在硅胶(40g)上利用层析提纯,用50-90%MeCN/DCM洗脱,得到为黄褐色固体的N-(1-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)环丙烷-磺酰胺(0.125g,70%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.42min;MS m/z:347$(M+H)^+$。

[0832] 实施例#16:1-环己基-3-苯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪



向3-溴-1-环己基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.27g,0.056mmol,制备#MM.1)和PdCl2(dppf)·DCM加成物(0.0046g,0.0056mmol)的THF(1mL)溶液中加入苯基硼酸(0.12g,0.098mmol)和Na_2CO_3(0.009g,0.084mmol)的水(0.25mL)溶液。将该反应混合物加热至约60℃。在约6h后,将该反应混合物冷却至环境温度并用EtOAc(5mL)和盐水(5mL)稀释。将有机层分离并在真空中浓缩。将该残余物溶解在1,4-二噁烷(5mL)中,加入NaOH(2N水溶液,1mL)。将该反应混合物加热至约65℃。在约15h后,将该反应混合物冷却至环境温度,加入HCl(1N水溶液,3mL)和EtOAc(5mL)。将有机层分离,在真空中浓缩,将残余物利用硅胶(12g)层析提纯,用20-80%EtOAc/DCM洗脱,得到为固体的1-环己基-3-苯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.005g,28%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.75min;MS m/z:317$(M+H)^+$。

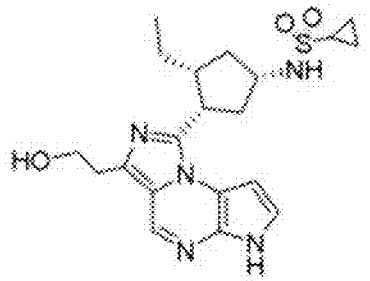
[0833] 实施例#17*:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3-(羟基甲基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺



向N-((1S,3S,4R)-3-(3-烯丙基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.17g,0.299mmol,使用H(用制备#12,制备#Z.1,HATU和DIEA),和Q(用劳森试剂和三氟乙酸汞(II))制备)的1,4-二噁烷(5mL)和水(1.7mL)溶液中加入高碘酸钠(0.26g,1.2mmol),随后加入四氧化锇(在水中为4wt%,0.117mL,0.015mmol)。在约48h后,在环境温度将该反应混合物用水(约50mL)和EtOAc(30mL)稀释。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。将该粗制的醛溶解在乙醇(10mL)中,并将$NaBH_4$(0.023g,0.599mmol)加入到该反应混合物中。在约2h后在环境温度,加入HCl(1N水溶液,约3mL)。在搅拌约30min后,将该反应混合物在真空中浓缩。该残余物在EtOAc(30mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)之间分配。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。将该粗制醇溶解在1,4-二噁烷(10mL)中,并加入NaOH(2N水溶液,1.5mL,

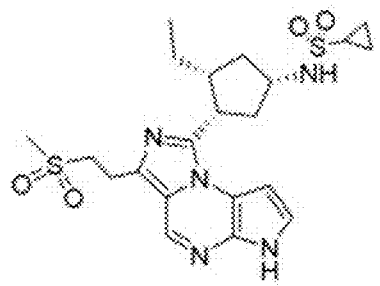
2.99mmol)。将该反应混合物加热至约80℃。在约4h后,将该反应混合物冷却至环境温度并用EtOAc(30mL)和饱和NH_4Cl水溶液(30mL)稀释。将有机层分离,在真空中浓缩,并在硅胶上利用以10-50%MeCN/DCM洗脱的层析进行提纯,得到为黄色固体的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3-(羟基甲基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.007g,6%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.59min;MS m/z:404$(M+H)^+$。

[0834] 实施例#18*:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3-(2-羟基乙基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺



向N-((1S,3S,4R)-3-(3-烯丙基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.170g,0.299mmol,使用H(用制备#12,制备#Z.1,HATU和DIEA),Q(用劳森试剂和三氟乙酸汞(II))制备)的1,4-二噁烷(5mL)和水(1.67mL)溶液中加入高碘酸钠(0.26g,1.198mmol),然后加入四氧化锇(在水中为4wt%,0.12mL,0.015mmol)。在约4h后在环境温度,将该反应混合物用水(约50mL)稀释,并通过过滤收集所得的沉淀。将该粗制醛溶解在乙醇(10mL)中,并将$NaBH_4$(0.023g,0.60mmol)加入到该反应混合物中。在约2h后在环境温度,将HCl(1N水溶液,约3mL)加入到该反应混合物中。在搅拌约30min后,将该反应混合物在真空中浓缩。残余物在EtOAc(20mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)之间分配。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩。将该粗制醇溶解在1,4-二噁烷(10mL)中,加入NaOH(2N水溶液,1.50mL,2.99mmol)。将该反应混合物加热至约80℃。在约4h后,将该反应混合物冷却至环境温度,并用EtOAc(30mL)和饱和NH_4Cl水溶液(30mL)洗脱。将有机层分离,在真空中浓缩,并利用硅胶(40g)层析提纯,用5%MeOH/DCM洗脱,得到为黄色固体的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3-(2-羟基乙基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.025g,20%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.67min;MS m/z:418$(M+H)^+$。

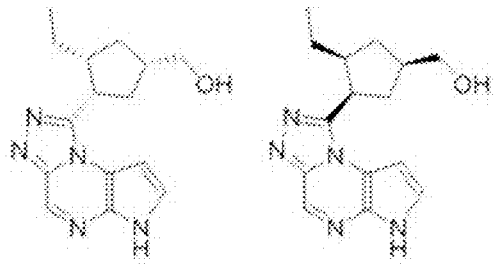
[0835] 实施例#19*:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3-(2-(甲基磺酰基)乙基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺



向N-((1S,3S,4R)-3-(3-烯丙基-6-甲苯磺酰基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.28g,0.48mmol,使用H(用制备#12,制备#Z.1,HATU

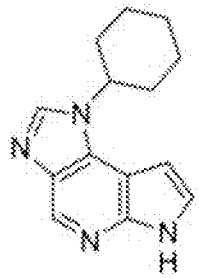
和DIEA)，Q(用劳森试剂和三氟乙酸汞(II))制备)的1,4-二噁烷(5mL)和水(1.5mL)溶液中加入高碘酸钠(0.21g，0.97mmol)，然后加入四氧化锇(在水中为4wt％，0.19mL，0.024mmol)。在约4h后，将该反应混合物用DCM(10mL)和水(10mL)稀释，将有机层分离并在真空中浓缩。将醛粗品溶解在乙醇(5mL)中，并将$NaBH_4$(0.18g，4.8mmol)添加到该反应混合物中。在约4h后，将HCl(1N水溶液，10mL)和DCM(20mL)加入到该反应混合物中。将有机层分离并在真空中浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯，用EtOAc/DCM洗脱，得到粗制醇(0.061g)。向该粗制醇的DCM(1mL)溶液中加入DIEA(0.047mL，0.27mmol)，然后加入甲烷磺酰氯(0.0092mL，0.12mmol)。在约2h后，将该反应混合物用DCM(10mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)稀释。将有机层分离，在真空中浓缩，并用DMF(1.0mL)稀释。将甲烷硫醇钠(0.075g，1.1mmol)添加到该反应混合物中。在环境温度搅拌约15h后，将该反应混合物加热至约50℃。在约4h后，将该反应混合物冷却至环境温度，用DCM(10mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)稀释。将有机层分离，在真空中浓缩，通过硅胶(40g)层析提纯，用20-80％MeCN/DCM洗脱。将含有硫醚的级分合并，并在真空中浓缩。将该粗硫醚溶解在DCM(1mL)中并用OXONE®四丁基铵盐(0.114g，0.320mmol)处理。在约4h后，将该反应混合物用DMSO(1mL)稀释并在真空中浓缩以除去DCM。将该粗制混合物利用RP-HPLC提纯(表1，方法k)。将含有期望的砜的级分合并，并在真空中浓缩。将残余物进一步通过硅胶(12g)层析提纯，用5％MeOH/DCM洗脱，得到为固体的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(3-(2-(甲基磺酰基)乙基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.002g，1.4％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝1.82min；MSm/z：480$(M+H)^+$。

[0836] 实施例#20：(顺式-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲醇

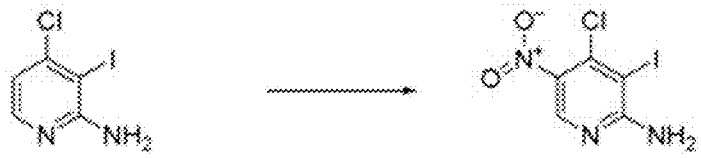


向5-((顺式-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈(0.145g，0.267mmol，使用P(由制备#11用LAH)，JJ(用5-氯吡嗪-2-甲腈[ArkPharm])，TT(用TFA)，A(由实施例#1步骤D，HATU，和TEA)，B(用TEA)制备)的1,4-二噁烷(2.7mL)溶液中加入Na_2CO_3(2N水溶液，2.7mL)。将该反应在约50℃加热约16h。将乙醇(2mL)加入到该反应混合物中。将该反应在约50℃保持约16h，然后冷却至环境温度。将该物质利用RP-HPLC提纯(表1，方法d)，得到为产物的(顺式-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲醇(0.024g，31％)：LC/MS(表1，方法b)R_t＝1.63min；MS m/z 286$(M+H)^+$。

[0837] 实施例#21：1-环己基-1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶

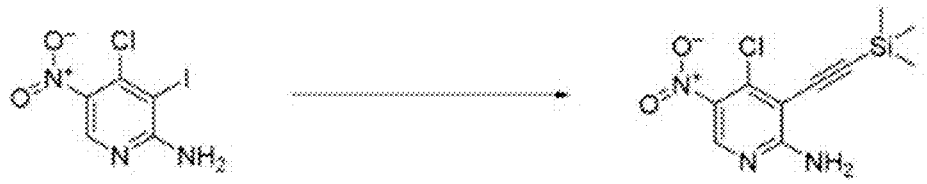


步骤A:4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺



在冰浴中将4-氯-3-碘吡啶-2-胺(4.00g,15.7mmol,Adesis)的浓缩H_2SO_4(45mL)溶液冷却至约0℃。用约10min将硝酸钾(3.50g,34.6mmol)分四部分添加。将所得溶液在约0℃搅拌约1h,然后在环境温度搅拌约4h。将该反应混合物缓慢倒在碎冰(总体积1L)上,导致固体形成,将该固体通过真空过滤收集,在真空下干燥,得到为黄色固体的4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺(2.2g,47%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.48min;MS m/z 298$(M-H)^-$。

[0838] 步骤B:4-氯-5-硝基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺



向4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺(5.30g,17.7mmol)的THF(90mL)溶液中加入TEA(15.0mL,108mmol)。将该反应混合物脱气并用氮吹洗3次。将双(三苯基膦)-二氯化钯(II)(0.62g,0.88mmol,Strem),碘化铜(I)(0.17g,0.89mmol)和三甲基甲硅烷基乙炔(5.4mL,39mmol)加到该反应混合物中,脱气,并用氮吹洗3次。将该反应在约60℃加热约16h。将该反应混合物冷却至环境温度。将该反应混合物过滤,用THF(200mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。将DCM(100mL)加入到残余物中,将形成的沉淀物过滤并收集,得到4-氯-5-硝基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(0.77g)。将残留的滤液在减压下浓缩,并将粗制物质通过快速层析在硅胶上提纯,用0-100%EtOAc/DCM的梯度洗脱。将该提纯的物质与该0.77g沉淀物合并,得到为黄色固体的4-氯-5-硝基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(2.22g,47%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.62min;MS m/z 268$(M-H)^-$。

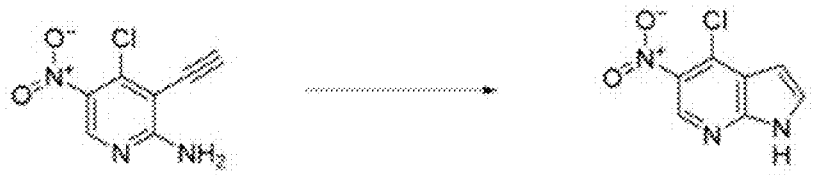
[0839] 步骤C:4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺



向4-氯-5-硝基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(2.36g,8.76mmol)的DMF(30mL)溶液中加入氟化钾/氧化铝(40wt%,3.2g,22mmol)。将该悬浮液在环境温度搅拌约2h。加入活性炭(0.23g)并将悬浮液通过Celite®过滤,用DMF(200mL)洗涤。将溶剂在减压下

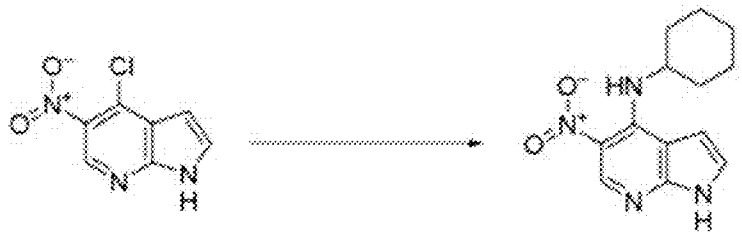
除去并将残余物用石油醚(50mL,b.p.30-60℃)粉碎。将该固体过滤,用石油醚(4x 25mL,b.p.30-60℃)洗涤,并在真空中干燥,得到为褐色固体的4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺(2.12g,89%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.32min;MS m/z 196$(M-H)^-$。

[0840] 步骤D:4-氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



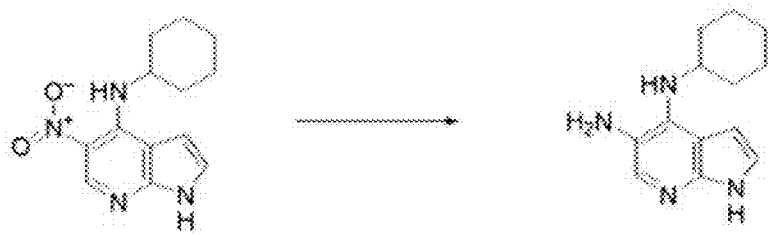
向4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺(0.16g,0.81mmol)的DMF(3mL)溶液中加入(1,5-环辛二烯)氯铑(I)二聚物(0.02g,0.04mmol)和三(4-氟苯基)膦(0.128g,0.405mmol)。将该反应混合物利用起泡的氩脱气15min。将该反应混合物在约80℃加热约45min。将溶剂在减压下除去,将该残余物悬浮在醚(10mL)中。通过过滤收集沉淀并干燥,得到为褐色固体的4-氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.132g,83%,含有大约6%mol的DMF和大约3%mol的三(4-氟苯基)膦):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.05min;MS m/z 198$(M+H)^+$。

[0841] 步骤E:N-环己基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



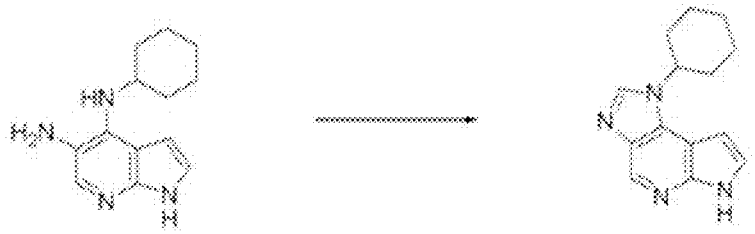
向4-氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.182g,0.921mmol)的DMF(5mL)溶液中加入环己基胺(0.55g,5.5mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约2h。将溶剂在减压下除去,并加入EtOAc(100mL)和水(20mL)。将层分离并将有机层用水(3x 25mL)和盐水(20mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到为褐色残余物的N-环己基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.20,57%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.53min;MS m/z 261$(M+H)^+$。

[0842] 步骤F:N-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4,5-二胺



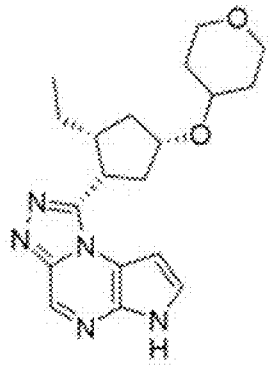
向N-环己基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.15g,0.57mmol)的乙醇(10mL)溶液中加入氯化锡(II)二水合物(0.65g,2.9mmol)。将该反应混合物在约55℃加热约1h。将溶剂在减压下除去,并加入EtOAc(75mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)。将形成的固体通过真空过滤收集,用EtOAc(25mL)洗涤,并丢弃。将滤液用饱和碳酸氢钠水溶液(3x 20mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到为褐色残余物的N-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4,5-二胺(0.107g,87%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.21min;MS m/z 231$(M+H)^+$。

[0843] 步骤G:1-环己基-1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶

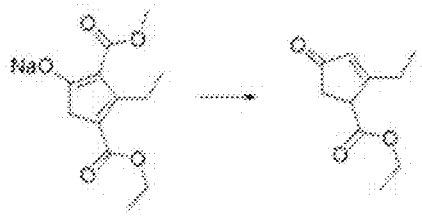


向N-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4,5-二胺(0.084g,0.36mmol)的原甲酸三乙基酯(1mL,6mmol)溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(0.002g,0.011mmol)。将该反应混合物在约80℃加热约1h。加入对甲苯磺酸一水合物(0.002g,0.011mmol)并将该反应混合物在约80℃搅拌。在约1h后,加入对甲苯磺酸一水合物(0.002g,0.011mmol)并将该反应混合物在约80℃搅拌约2h。将该反应混合物冷却至环境温度并在减压下浓缩。将该反应利用RP-HPLC提纯(表1,方法m),得到为褐色固体的1-环己基-1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶(0.002g,2%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.90min;MS m/z 241$(M+H)^+$。

[0844] 实施例#22:1-((1S,2R,4S)-2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪

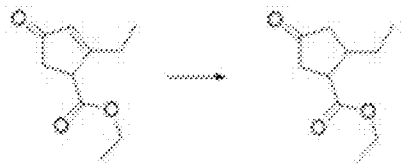


步骤A:2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯



在5L圆底烧瓶中,将4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠(316g,1205mmol,[实施例#1,步骤E]),KCl(126g,1687mmol)和AcOH(241mL,4218mmol,JT Baker)/甲苯(1850mL)和水(130mL)在回流下加热约6h。使该反应混合物冷却至环境温度并保持约16h。将该反应混合物滴加到饱和$NaHCO_3$(3.5L,8%)水溶液中。将水层用MTBE(2x 1.5L)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,用无水MgSO干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质通过真空蒸馏(80-98℃,0.6mmHg)提纯,得到2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(160.4g,69%):^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.05-6.02(m,1H),4.28-4.14(m,2H),3.75(m,J=0.9,1.8,3.8,6.7,1H),2.69(dd,J=3.1,18.4,1H),2.61(dd,J=6.9,18.4,1H),2.52(dq,J=7.4,24.2,1H),2.40(dq,J=7.4,16.1,1H),1.30(t,J=7.2,3H),1.21(t,J=7.4,3H)。

[0845] 步骤B:2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯



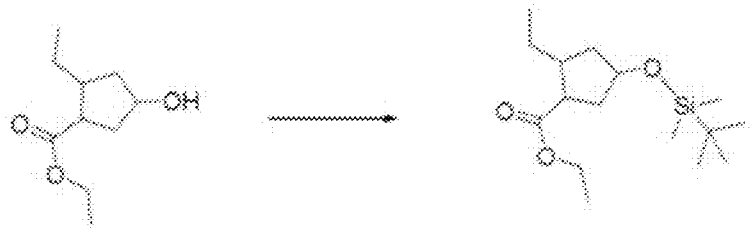
在1L圆底的带有套管的烧瓶中，加入氯化铜(I)(0.679g,6.86mmol)，(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(4.27g,6.86mmol)和叔丁醇钠(0.6.59g,6.86mmol)/甲苯(250mL)，得到褐色溶液。将该混合物在环境温度下搅拌15min，然后该溶液变成褐色。将该溶液冷却至约5℃，并加入聚甲基氢硅氧烷(18.29mL,274mmol)，将该反应混合物在约5℃搅拌约40min。将该溶液冷却至约-15℃，一次性全部加入2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(25.00g,137mmol)和叔丁基醇(69.9mL,741mmol)的甲苯(250mL)溶液，并将该反应在约-15℃搅拌约120h。通过添加1:1乙醇/甲苯(350mL)和Celite®545(25g)将该反应混合物猝灭。将该混合物搅拌约3h，使其加热至环境温度。将该反应混合物在真空中浓缩，追加庚烷。将庚烷(350mL)加入到残余物中，通过过滤除去固体。将滤液在真空中浓缩，并将该粗制产物利用硅胶层析提纯，在7柱体积上使用10-50%EtOAc/庚烷的梯度，得到为无色油的、作为非对映异构体的呈比例混合物的2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯，主要为(1S,2R)-乙基2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸酯(13.68g,54%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.17(qd,J=7.1,1.5,2H)，3.25-3.18(m,1H)，2.55(m,J=4.7,3.5,1.7,1H)，2.46-2.29(m,3H)，2.21(m,J=11.6,9.8,1.3,1H)，1.53(m,J=14.8,7.4,6.1,1H)，1.42-1.30(m,1H)，1.27(t,J=7.1,3H)，0.98(t,J=7.4,3H)。

[0846] 步骤C:2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸乙基酯



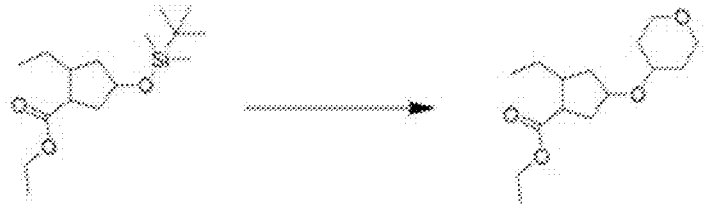
向2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯(12.82g,69.6mmol,86%ee,主要为1S,2R)的MeOH(183mL)溶液中分批加入硼氢化钠(3.29g,87mmol)。将该悬浮液在环境温度下搅拌约16h。加入饱和NH_4Cl水溶液(200mL)并将该反应搅拌约3h。将形成的白色沉淀物过滤，用Et_2O(100mL)洗涤。将滤液倒入Et_2O(300mL)中。将该固体过滤并用Et_2O(50mL)洗涤。将层分离并将水层用Et_2O(2x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 150mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下浓缩(将浴温保持在约25℃且真空>50psi)，得到为浓的淡黄色油的粗产物。将该油用戊烷(5x 80mL)洗涤。将合并的戊烷层用无水$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩，得到油，其利用使用了1:1EtOAc:戊烷的硅胶层析提纯，得到为澄清油的、作为非对映异构体的呈比例混合物的2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸乙酯，主要为(1S,2R,4S)-乙基2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸酯(12.38g,96%)；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.34-4.25(m,1H)，4.23-4.09(m,2H)，3.43-3.17(m,1H)，2.88(td,J=7.1,2.2,1H)，2.40(dt,J=14.0,7.8,1H)，2.09-1.91(m,3H)，1.33-1.24(m,4H)，0.95(t,J=7.4,3H)。

[0847] 步骤D:4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯



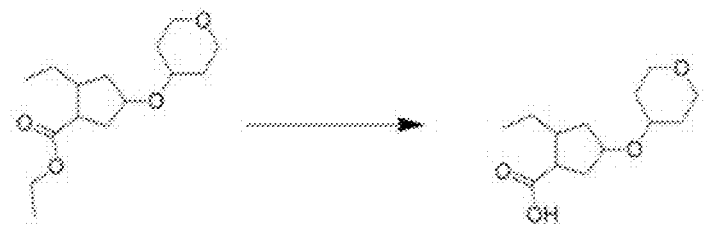
向2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸乙酯(10.0g,53.7mmol)的DMF(18mL)溶液中加入TBDMS-Cl(9.72g,64.5mmol)和咪唑(9.15g,134mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约3h。将庚烷(50mL)加入到该反应中,并将层分离。将底层用庚烷(2x 30mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(2x 30mL),盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到为无色油的4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯(15.87g,52.8mmol,98%);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.13(m,3H),2.79(m,1H),2.09(m,1H),1.99(m,3H),1.50-1.24(m,6H),0.89(m,12H),0.05(s,6H)。

[0848] 步骤E:2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊烷甲酸乙基酯



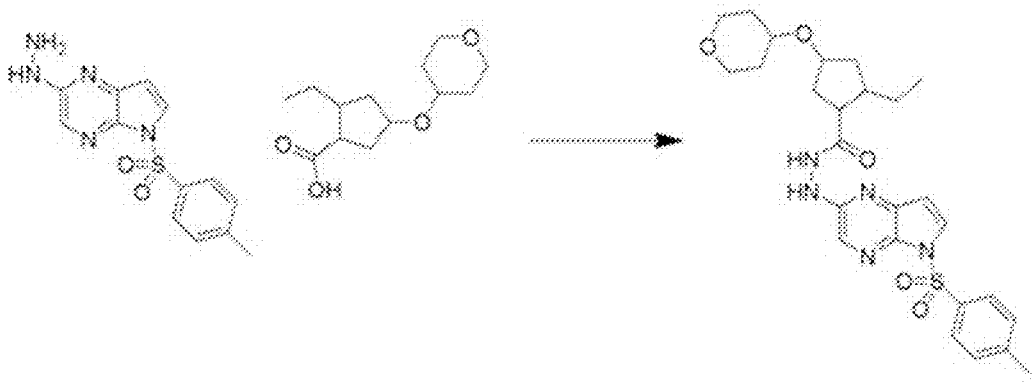
向4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯(0.100g,0.333mmol)的MeCN(2.2mL)溶液中加入三乙基硅烷(0.080mL,0.499mmol)和溴化铋(III)(0.010g,0.022mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1min,然后滴加二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(0.050g,0.499mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约15min。将该反应通过Acrodisc®过滤并将溶剂在减压下除去。向4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊烷甲酸乙酯(0.200g,0.666mmol)的MeCN(4.5mL)溶液中加入三乙基硅烷(0.160mL,1.00mmol)和溴化铋(III)(0.020g,0.045mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1min,然后滴加二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(0.100g,0.998mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约15min。将该反应通过Acrodisc®过滤并将溶剂在减压下除去。将残余物溶解在各DCM(2mL)中,合并并将粗制物质用硅胶层析提纯,使用10-100%EtOAc/庚烷的梯度,得到为无色油的2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊烷甲酸乙酯(0.253g,98%);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.13(q,J=7.1,2H),4.05-3.98(m,1H),3.98-3.88(m,2H),3.58-3.47(m,1H),3.46-3.36(m,2H),2.80(q,J=8.5,1H),2.16(dt,J=13.3,7.7,1H),2.09-1.93(m,3H),1.90-1.81(m,2H),1.62-1.49(m,3H),1.43(ddd,J=11.1,7.4,5.2,1H),1.33-1.22(m,4H),0.92-0.83(m,3H)。

[0849] 步骤F:2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊烷甲酸



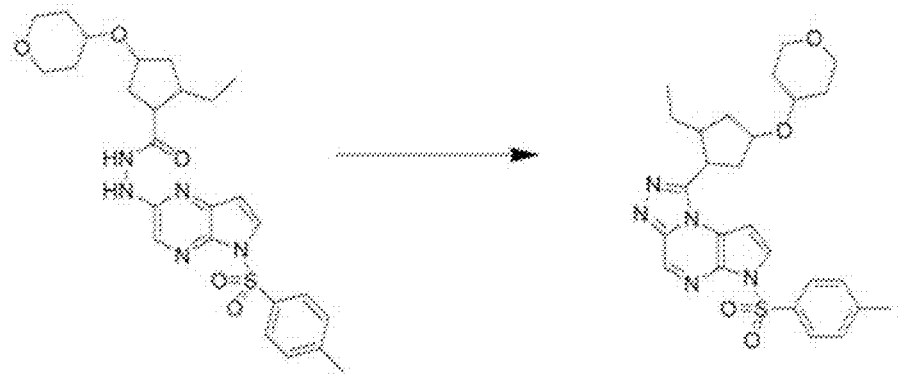
向乙基2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊烷甲酸(0.250g,0.925mmol)的p-二噁烷(15mL)溶液中加入NaOH水溶液(1M,5.00mL,5.00mmol),得到无色溶液。将该反应在约70℃加热约8h。将该反应混合物冷却至环境温度。将溶剂在减压下除去。将该溶液用Et_2O(30mL)稀释。将层分离并将水层用Et_2O(30mL)萃取。将有机层放置在一旁。将水层用5N HCl(2mL)酸化至约pH 2。将该溶液用Et_2O(30mL)稀释。将层分离并将水层用Et_2O(3x 30mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水$MgSO_4$干燥,过滤且在减压下浓缩,得到作为无色油的、含有6mol%的1,4-二噁烷为赋形剂的2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊烷甲酸(0.194g,85%);LC/MS(表1,方法b)R_t=1.71min;MS m/z:243$(M+H)^+$。

[0850] 步骤G:2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼



向2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(0.233g,0.767mmol,WO2009152133制备#9)和2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊烷甲酸(0.190g,0.767mmol)的DCM(8.00mL)溶液中加入HATU(0.350g,0.920mmol,Novabiochem)和TEA(0.43mL,3.07mmol)。将所得悬浮液在环境温度下搅拌约4h。该反应在DCM(50mL)和水(25mL)之间分配,将层分离。将有机层用水(2x 25mL)和盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到褐色残余物。将粗制物质用使用了1-10%MeOH/DCM的梯度的硅胶层析提纯,得到2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼(0.300g,74%);LC/MS(表1,方法b)R_t=2.20min;MS m/z:528$(M+H)^+$。

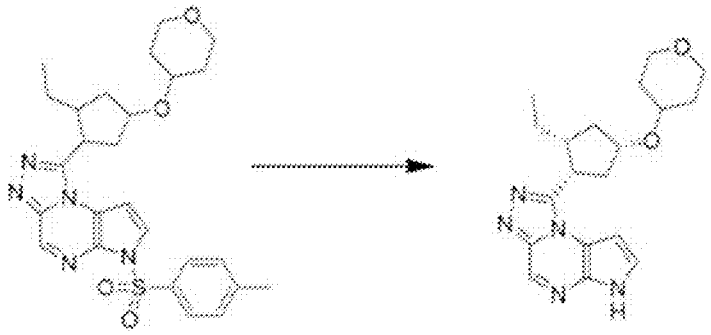
[0851] 步骤H:1-(2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



向2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼(0.150g,0.284mmol)的p-二噁烷(5.00mL)溶液中加入DIEA(0.200mL,

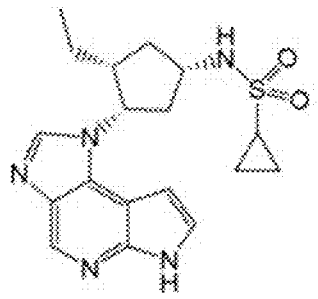
1.146mmol)和亚硫酰氯(0.031mL,0.426mmol)。将该反应混合物在约80℃加热约1h,然后冷却至环境温度。将该反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,用H_2O(3x 25mL)和盐水(2x 25mL)洗涤。将水层重新用EtOAc(2x 30mL)萃取。将合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到1-(2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.145g,100%);LC/MS(表1,方法b)R_t=2.26min;MS m/z:510$(M+H)^+$。

[0852] 步骤I:1-((1S,2R,4S)-2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



向1-(2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.145g,0.285mmol)的p-二噁烷(6.00mL)溶液中加入NaOH水溶液(1N,1.50mL,1.50mmol)。将该反应混合物在约55℃搅拌约45min,然后冷却至环境温度。通过添加HCl水溶液(1N,6mL)将该反应混合物酸化至约pH 2。将水层用DCM(3x 20mL)萃取。将该合并的有机层用无水MgSO4干燥,过滤并浓缩,得到褐色残余物。将粗制物质用硅胶层析提纯,使用1-10%MeOH/DCM的梯度。使用AA将该立体异构体分离(表2,方法32,R_t=15.5min,or=负),得到1-((1S,2R,4S)-2-乙基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.048g,48%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.70min;MS m/z:356$(M+H)^+$。

[0853] 实施例#23:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺



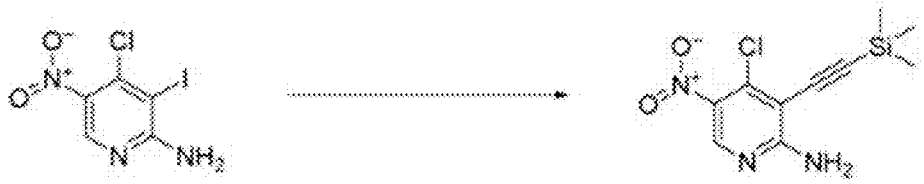
步骤A:4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺



将4-氯-3-碘吡啶-2-胺(0.25g,0.982mmol,Boa Pharma)的浓缩H_2SO_4(1.95mL)溶液冷

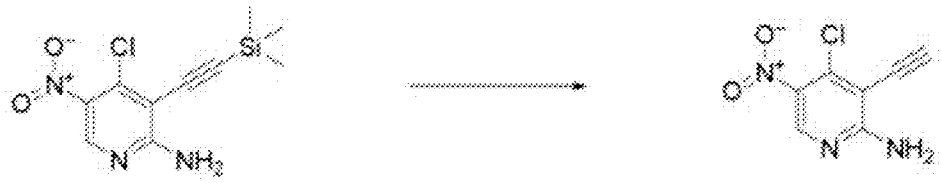
却至约0℃，然后用10min分批加入硝酸钾(0.21g，2.2mmol)。将该反应在约0℃搅拌约4h。在冰浴中将该反应混合物缓慢吸取到氢氧化铵和碎冰(10mL)的溶液上。通过增加氢氧化铵的添加，使该反应的pH保持在9之上。将所得的沉淀过滤，干燥，得到为淡绿色固体的4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺(0.085g，29％)LC/MS(表1，方法n)R_t＝0.64min；MSm/z：298$(M-H)^-$。

[0854] 步骤B：4-氯-5-硝基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺



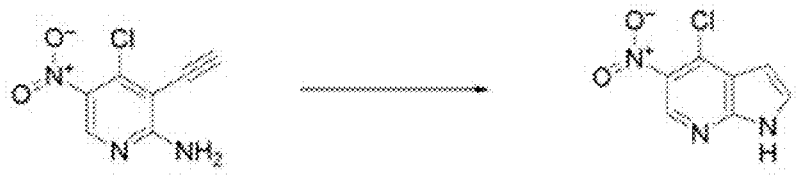
向4-氯-3-碘-5-硝基吡啶-2-胺(5.30g，17.7mmol)的THF(90mL)溶液中加入TEA(15.0mL，108mmol)。将该反应混合物脱气并用氮吹洗3次。将双(三苯基膦)-二氯化钯(II)(0.62g，0.88mmol，Strem)，碘化铜(I)(0.17g，0.89mmol)和三甲基甲硅烷基乙炔(5.4mL，39mmol)加到该反应混合物中，脱气，并用氮吹洗3次。将该反应在约60℃加热约16h。将该反应混合物冷却至环境温度。将该反应混合物过滤，用THF(200mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。将DCM(100mL)加入到残余物中，将形成的沉淀物过滤并收集，得到4-氯-5-硝基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(0.77g)。将残留的滤液在减压下浓缩，并将粗制物质通过快速层析在硅胶上提纯，用0-100％EtOAc/DCM的梯度洗脱。将该提纯的物质与该0.77g沉淀物合并，得到为黄色固体的4-氯-5-硝基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(2.22g，47％)：LC/MS(表1，方法c)R_t＝1.62min；MS m/z 268$(M-H)^-$。

[0855] 步骤C：4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺



向4-氯-5-硝基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-胺(1.98g，7.34mmol)的DMF(25mL)溶液中加入氟化钾/氧化铝(40wt％，2.67g，18.35mmol)。将该悬浮液在环境温度下搅拌约1h。加入活性炭(0.3g)并将该悬浮液通过Celite®过滤，用DMF(150mL)洗涤。将溶剂在减压下除去并将粗制物质用硅胶层析提纯，用0-10％MeOH/DCM的梯度洗脱，得到为黄色固体的4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺(1.03g，71％)：LC/MS(表1，方法n)R_t＝0.59min；MS m/z：196$(M-H)^-$。

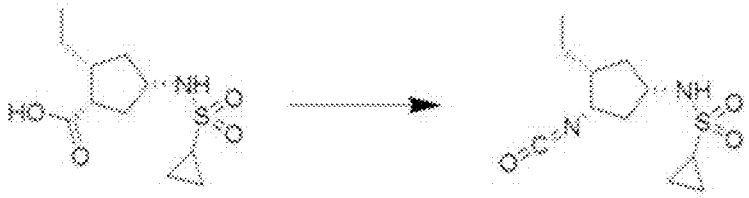
[0856] 步骤D：4-氯-5-硝基-1H-吡咯并[2，3-b]吡啶



向4-氯-3-乙炔基-5-硝基吡啶-2-胺(0.16g，0.81mmol)的DMF(3mL)溶液中加入氯化(1，5-环辛二烯)铑(I)二聚物(0.02g，0.04mmol)和三(4-氟苯基)膦(0.128g，0.405mmol)。将该反应混合物利用起泡的氩脱气15min。将该反应混合物在约80℃加热约45min。将溶剂

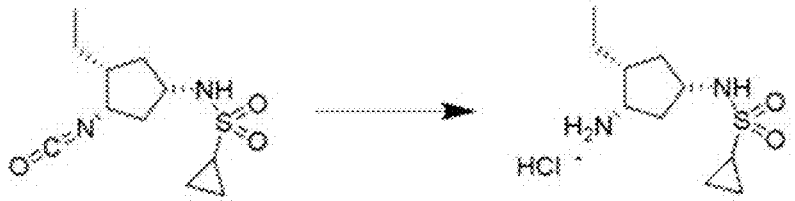
在减压下除去，将该残余物悬浮在醚(10mL)中。通过过滤收集沉淀并干燥，得到为褐色固体的4-氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.132g,83％，含有大约6％mol的DMF和大约3％mol的三(4-氟苯基)膦):LC/MS(表1，方法a)R_t＝2.05min;MS m/z 198$(M+H)^+$。

[0857] 步骤E:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-异氰酸酯基环戊基)环丙磺酰胺



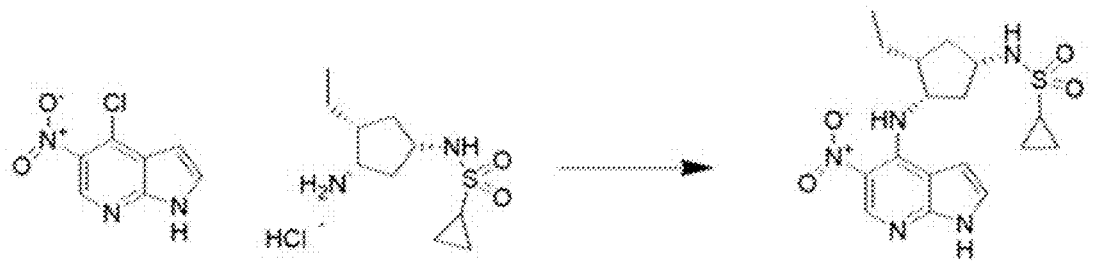
向(1S,2R,4S)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基环戊烷甲酸(制备#Z.1,1.00g,3.83mmol)在t-BuOH(19.1mL)中的混合物中加入DPPA(0.826mL,3.83mmol)和TEA(1.17mL,8.42mmol)。将该反应混合物在约70℃加热约45min。将该反应混合物冷却至环境温度并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯，用0-10％MeOH/DCM的梯度洗脱。将该物质在减压下干燥，得到为无色油的具有30mol％的t-BuOH作为赋形剂的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-异氰酸酯基环戊基)环丙磺酰胺(0.97g,98％):LC/MS(表1，方法n)R_t＝0.56min;MS m/z 259$(M+H)^{+-}$。

[0858] 步骤F:N-((1S,3S,4R)-3-氨基-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺盐酸盐



将N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-异氰酸酯基环戊基)环丙磺酰胺(0.972g,3.76mmol)和HCl水溶液(6N,31.4mL,188mmol)的混合物在约100℃加热约60h。加入HCl水溶液(12N,5mL)并将该反应混合物在约100℃加热约18h。将该反应混合物冷却至环境温度并在减压下浓缩。将残余物用Et_2O(10mL)和EtOAc(10mL)处理。将该混合物在减压下浓缩。加入水(5mL)并将样品冻干，得到为白色固体的N-((1S,3S,4R)-3-氨基-4-乙基环戊基)环丙烷-磺酰胺盐酸盐(0.859g,85％):LC/MS(表1，方法a)R_t＝1.28min;MS m/z 233$(M+H)^+$。

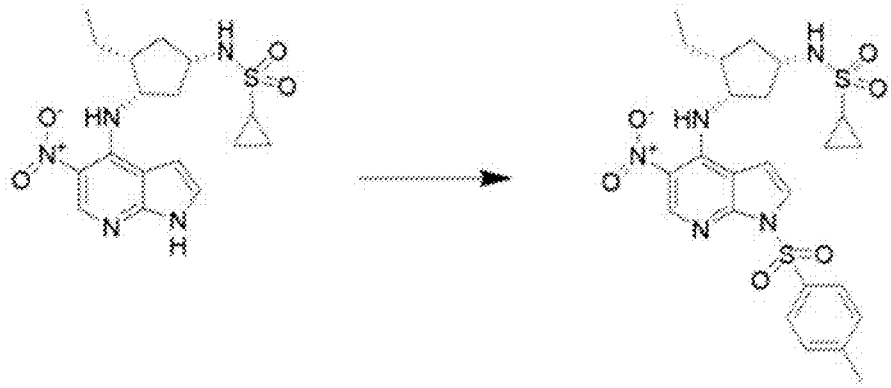
[0859] 步骤G:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)环戊基)环丙磺酰胺



向4-氯-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.158g,0.800mmol)在DMF(8.7mL)中的混合物中加入DIEA(0.419mL,2.399mmol)和N-((1S,3S,4R)-3-氨基-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺•盐酸盐(0.215g,0.800mmol)。将该反应混合物在约60℃加热约60h。将该温度升至约70℃并保持约2h，然后加入DIEA(0.279mL,1.599mmol)和N-((1S,3S,4R)-3-氨基-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺盐酸盐(0.093g,0.346mmol)。将该反应混合物在约70℃加热约2h。加入另外

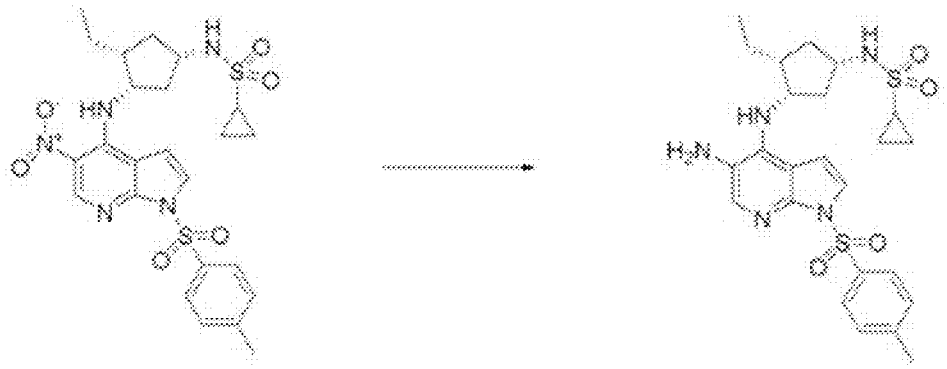
的N-((1S,3S,4R)-3-氨基-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺盐酸盐(0.060g,0.223mmol),并将该反应混合物在约70℃加热约30min。加入另外的DIEA(0.279mL,1.599mmol)并将该反应混合物在约70℃加热约1h。将该反应混合物冷却至环境温度并在真空中浓缩。将该残余物溶解在EtOAc(25mL)中,用水(20mL)洗涤。将有机层分离,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-5%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为橙色固体的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)环戊基)环丙磺酰胺(0.134g,41%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.66min;MS m/z 394$(M+H)^+$。

[0860] 步骤H:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)环戊基)环丙磺酰胺



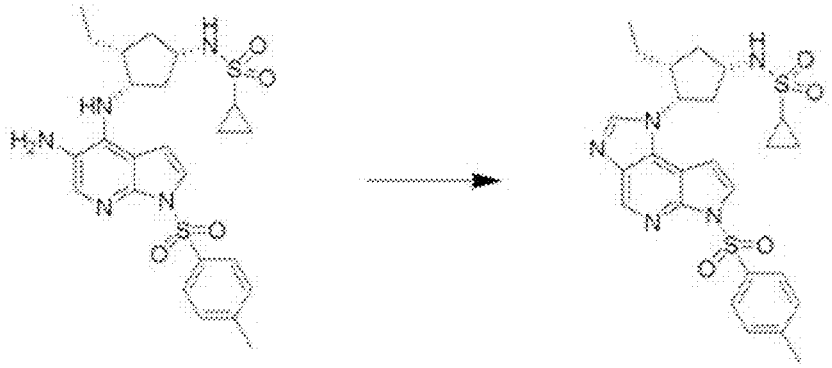
在约0℃向N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)环戊基)环丙磺酰胺(0.123g,0.314mmol)的DMF(3.0mL)溶液中加入NaH(在矿物油为60%,0.015g,0.37mmol)。将该反应混合物搅拌约5min。加入4-甲基苯-1-磺酰氯(0.060g,0.314mmol)并将该反应混合物搅拌约30min。加入另外的NaH(在矿物油为60%,0.007g,0.18mmol)并将该反应混合物搅拌约10min。加入另外的NaH(在矿物油为60%,0.005g,0.12mmol)并将该反应混合物搅拌约15min。加入另外的4-甲基苯-1-磺酰氯(0.012g,0.063mmol)并将该反应混合物搅拌约40min。将反应混合物在减压下浓缩。将该残余物溶解在EtOAc(25mL)中并用水(15mL)洗涤。将含有有机层分离,用无水$MgSO_4$干燥,过滤且在减压下浓缩,得到含有40mol%DMF和1当量EtOAc的为红橙色油的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)环戊基)-环丙磺酰胺(0.218g):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.88min;MS m/z 548$(M+H)^+$。

[0861] 步骤I:N-((1S,3S,4R)-3-(5-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺



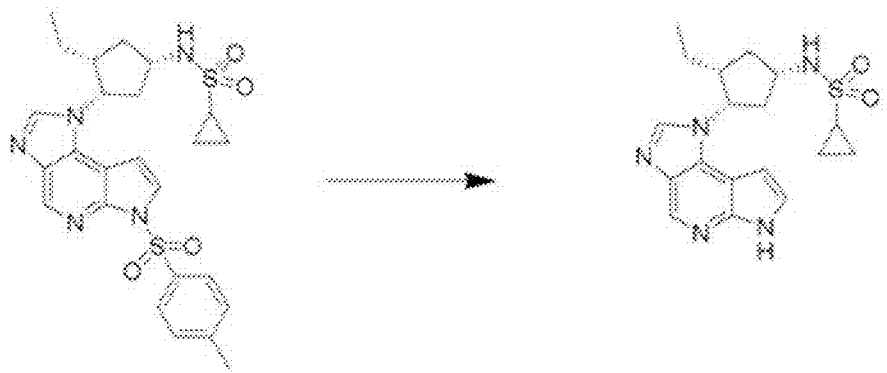
向N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)环戊基)环丙磺酰胺(0.172g,0.314mmol)的乙醇(6mL)悬浮液中加入氯化锡(II)二水合物(0.142g,0.628mmol)。将该反应混合物在约75℃加热约15h。加入氯化锡(II)二水合物(0.128g,0.565mmol),将该反应混合物在约70℃加热约40min,然后在约80℃加热约3h。将该反应冷却至环境温度并将溶剂在减压下除去。将该反应混合物用EtOAc(20mL)稀释并用1N NaOH水溶液(10mL)、水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层分离,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。加入乙醇(10mL)并将混合物在减压下浓缩,得到为黄色油的N-((1S,3S,4R)-3-(5-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.160g,98%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.75min;MS m/z 518$(M+H)^+$。

[0862] 步骤J:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺



将N-((1S,3S,4R)-3-(5-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基氨基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.160g,0.309mmol),原甲酸三甲基酯(3.42mL,30.9mmol)和甲苯-4-磺酸水合物(0.006g,0.031mmol)在MeOH(3.1mL)中的混合物在约65℃加热约1h,然后在约60℃加热约14h。将该反应混合物冷却至环境温度并在减压下浓缩。将该残余物溶解在EtOAc(10mL)中,用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL),水(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机层分离,用无水$MgSO_4$干燥,过滤且在减压下浓缩,得到为黄色固体的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.130g,76%):LC/MS(表1,方法n)R_t=0.76min;MS m/z 528$(M+H)^+$。

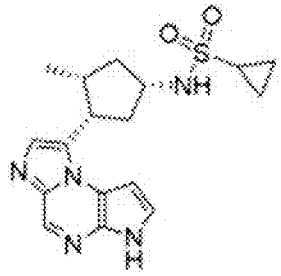
[0863] 步骤K:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺



将N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.119g,0.214mmol)和1N NaOH水溶液(0.428mL,0.428mmol)

在1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在约80℃加热约40min。加入NaOH水溶液(1N,0.428mL,0.428mmol)并将该反应混合物在约80℃加热约3.5h。将该反应混合物冷却至环境温度并在减压下浓缩。将该残余物溶解在EtOAc(10mL)和水(10mL)中。通过添加1N水溶液HCl将pH调节至约5。将有机层分离,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物用Et_2O(5mL)粉碎,且通过吸液管将溶剂除去。将残余物在减压下干燥,得到嫩黄色固体,其通过手性色谱法提纯[表2,方法39,R_t=16.6min,or=负),得到N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1(6H)-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.036g,45%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.71min;MS m/z 374$(M+H)^+$。

[0864] 实施例#24:N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)环丙磺酰胺

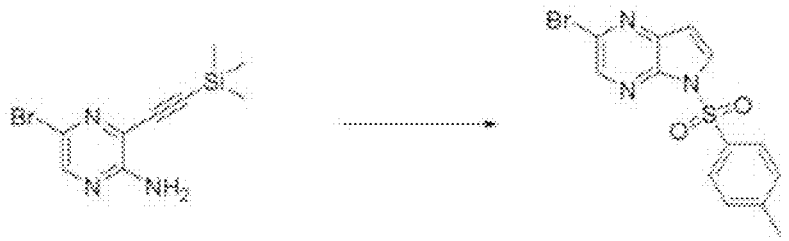


步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol),TEA(207.0mL,1483mmol),和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却,并用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h,然后加热至室温过夜。将该反应混合物然后通过Celite®垫过滤,并用THF洗涤,直到没有更多的产物洗脱。将滤液在减压下浓缩,得到橙褐色固体。将该固体粉碎并用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)超声波处理,冷却至室温,收集,用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤,并干燥,得到为褐色固体的5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272$(M+H)^+$。

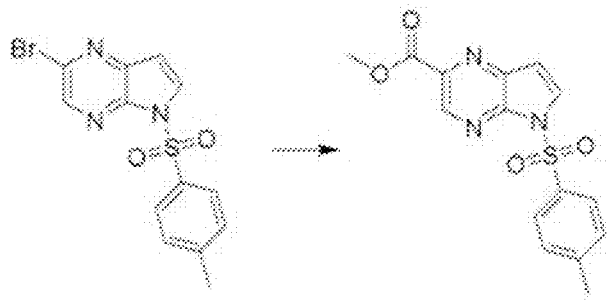
[0865] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min

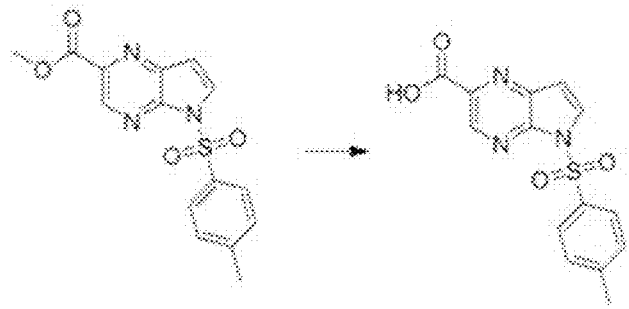
后，加入对甲苯磺酰氯(2.75g，14.4mmol)，使该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后，将该反应混合物倒入冰冷却的水(120mL)中，并通过真空过滤收集沉淀。将粗制固体溶解在DCM(15mL)中，并利用以DCM洗脱的硅胶层析进行提纯，得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g，52%)：LC/MS(表1，方法c)R_t＝1.58min；MS m/z：352，354$(M+H)^+$。

[0866] 步骤C：5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯



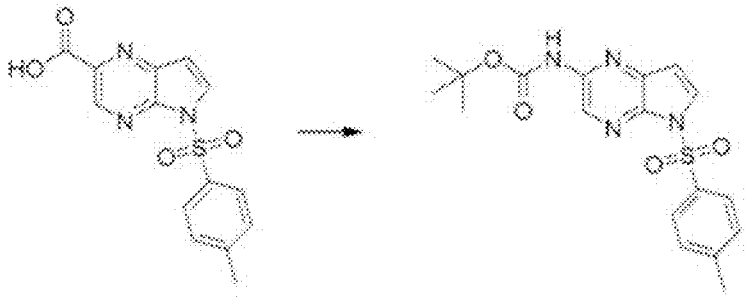
在5L圆底烧瓶中，将CO鼓入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(50.0g，142mmol)的DMF(2.50L)橙色溶液中并起泡约2min。加入双(三苯基膦)-二氯化钯(II)(9.96g，14.2mmol)，TEA(59mL，423mmol)和MeOH(173.0mL，4259mmol)，使该烧瓶与CO的气球相适合。将该混合物在约95℃、在CO(1大气压)的气氛下加热。在搅拌一夜后，将该反应混合物冷却至环境温度过夜并倒入冰水(3.2L)中。将该混合物搅拌约10min并通过过滤收集沉淀物，同时用水洗涤，并干燥1h。将粗制物质溶解在DCM中，从残余的水中分离，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，加入硅胶，且在减压下浓缩，以用于层析。将粗制物质通过硅胶柱层析提纯，用0-5％MeOH/DCM洗脱，生成具有为赋形剂的5mol％DCM的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(40.7g，86％，93％纯度)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝2.35min；MS m/z 332$(M+H)^+$。

[0867] 步骤D：5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸



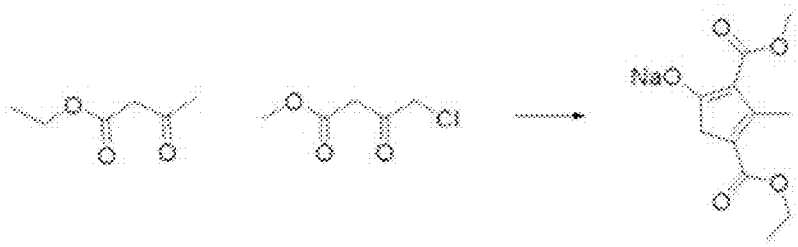
在2L圆底烧瓶中，将HCl(6N水溶液，714mL)加入到5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(17.8g，53.6mmol)的1，4-二噁烷(715mL)黄色溶液中，并将该混合物在约60℃加热约16h。将该反应混合物冷却至环境温度。将有机溶剂在减压下除去，收集沉淀物，用水洗涤，并干燥，生成为黄色固体的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸(14.4g，85％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝1.63min；MS m/z 316$(M-H)^-$。

[0868] 步骤E：5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯



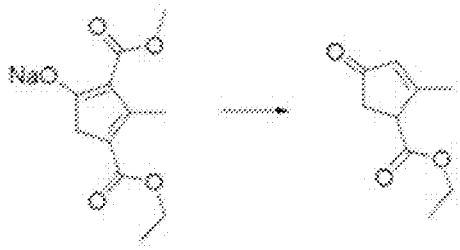
在500mL圆底烧瓶中，加入5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸(14.4g，45.3mmol)，DPPA(9.78mL，45.3mmol)和TEA(13.9mL，100mmol)/t-BuOH(200mL)，得到橙色悬浮液。将该混合物在约70℃加热约16h，冷却至环境温度并将不溶物过滤。将溶剂在减压下除去，将粗制物质通过硅胶柱层析提纯，用在30min中25-60％EtOAc/庚烷洗脱，生成为灰白色固体的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯(9.75g，54％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝2.79min；MS m/z 389$(M+H)^+$。

[0869] 步骤F：4-(乙氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)-3-甲基环戊-1,3-二烯醇化钠



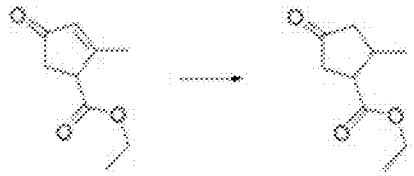
在12L圆底烧瓶中，将NaH(60％在矿物油中的分散体，159g，3985mmol)分批加入到搅拌的无水THF(4004mL)中，得到灰色悬浮液。将该混合物在冰/盐浴中冷却至约5℃，然后通过滴加漏斗用约1h滴加乙酰乙酸乙酯(506mL，3985mmol，Alfa Aesar)/无水THF(200mL)，这期间将温度逐渐升至约18℃。在加入结束后，将该反应在环境温度下搅拌约1h，然后通过滴加漏斗用约1h滴加4-氯乙酰乙酸甲酯(230mL，1993mmol，Oakwood)/无水THF(200mL)。所得混合物在环境温度下搅拌约2h，然后在约50℃加热约16h。将该反应混合物在真空中浓缩。将橙色固体冷却至约5℃并加入冰/水混合物(2L)。在不是真空的情况下将该悬浮液通过在rotovap上旋转约30min进行混合。通过过滤收集该固体并用冰冷却的水(750mL)洗涤。一旦大部分溶剂(约90％)被除去，将该湿固体用MeCN(750mL)粉碎，搅拌约30min，然后通过过滤收集固体，同时用Et2O(2x 500mL)洗涤。将该固体在空气中干燥约16h，然后在真空中、在约55℃干燥，得到4-(乙氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)-3-甲基环戊-1,3-二烯醇化钠(485g，98％)：^1H NMR(DMSO-d_6)δ3.95(q，J＝7.1Hz，2H)，3.48(s，3H)，2.69(q，J＝2.0Hz，2H)，2.47(t，J＝2.1Hz，3H)，1.15(t，J＝7.1Hz，3H)。

[0870] 步骤G：2-甲基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙基酯



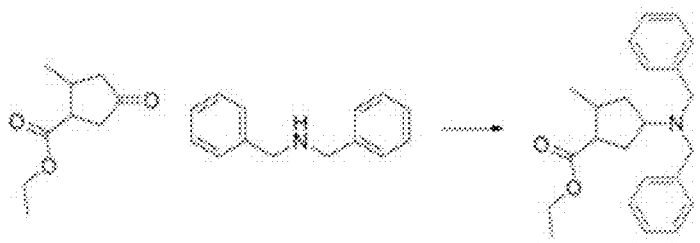
在5L圆底烧瓶中，将4-(乙氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)-3-甲基环-戊-1,3-二烯醇化钠(485g,1954mmol)，KCl(204g,2736mmol,JT Baker)和AcOH(392mL,6839mmol,JT Baker)/甲苯(1200mL)和水(1200mL)在回流下加热约6h。使该反应混合物冷却至环境温度并保持约16h。然后将该反应混合物倒入12L烧瓶中，用水(3L)稀释。小心地在搅拌下用约1h分批加入$NaHCO_3$固体(450g,5.3mol)。在另外搅拌约30min后，将碱性水相分离并进一步用Et2O(4x 400mL)萃取。将合并的有机层用水(4x 500mL)和盐水(500mL)洗涤，用无水MgSO4干燥，过滤，且在减压下浓缩，生成黄色油，将其通过真空蒸馏(在0.4mmHg、92-94℃)提纯，得到为黄色油的2-甲基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙基酯(229g,69%)：^1H NMR($CDCl_3$)δ6.04-6.01(m,1H),4.26-4.17(m,2H),3.67(m,1H),2.72(m,1H),2.62(m,1H),2.16(s,3H),1.32-1.27(t,J=7.1Hz,3H)。

[0871] 步骤H:2-甲基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯



在1L圆底的带有套管的烧瓶中，加入氯化铜(I)(0.736g,7.43mmol)，(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(4.63g,7.43mmol)和叔丁醇钠(0.714g,7.43mmol)/甲苯(250mL)，得到黄色溶液。将该混合物在环境温度下搅拌约15min，然后该溶液变为褐色。将该溶液冷却至约5℃并加入聚甲基氢硅氧烷(14.86mL,223mmol)，将该溶液在约5℃搅拌约40min。将该溶液冷却至约-15℃，一次性加入2-甲基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙基酯(25.00g,149mmol)和叔丁基醇(61.7mL,654mmol)的甲苯(250mL)溶液。将该反应在-15℃搅拌144h。通过添加1:1乙醇/甲苯(350mL)和Celite®545(25g)将该反应混合物猝灭。将该混合物搅拌，并使其加热至环境温度。将该反应混合物在真空中浓缩，追加庚烷。将庚烷(350mL)加入到残余物中，通过过滤除去固体。将该滤液在真空中浓缩，并将粗制产物利用硅胶层析提纯，在7柱体积上使用10-50%EtOAc/庚烷的梯度，得到为无色油的2-甲基-4-氧代环戊烷甲酸乙基酯(非对映异构体的呈比例混合物)，主要是(1S,2R)-乙基2-甲基-4-氧代环戊烷甲酸酯(11.2g,42%产率)。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.19(qd,J=7.1,0.6,2H),3.17(ddd,J=8.1,6.8,5.6,1H),2.76-2.56(m,2H),2.67-2.46(m,2H),2.43-2.29(m,2H),2.16(ddd,J=18.3,7.8,1.7,1H),1.29(t,J=7.2,3H),1.06(d,J=7.0,3H)。

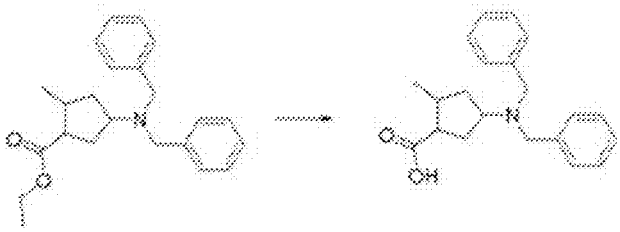
[0872] 步骤I:4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸乙基酯



在圆底烧瓶中装入2-甲基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯(10.0g,58.8mmol)和DCE(180mL)。将该溶液冷却至约0℃，滴加AcOH(5.7mL,100mmol)和二苄基胺(11.3mL,58.8mmol)，导致浓的悬浮液的生成。将该反应混合物加热至约10℃，分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(21.2g,

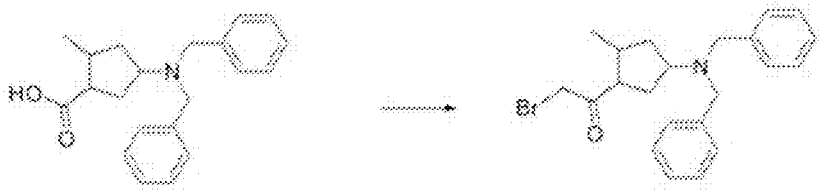
100mmol)，且将该反应混合物在环境温度下搅拌约20h，然后缓慢倒入搅拌的饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)中并搅拌约20min。将层分离且将水相用DCM(3x 100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2x 100mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，并在减压下浓缩。将粗制黄色油通过硅胶层析提纯，用0-30％EtOAc/庚烷的梯度洗脱，得到为无色油的4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸乙基酯(非对映异构体的呈比例混合物)，主要是(1S,2R,4S)-乙基4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸酯(15.5g,75％)：^{1}H NMR(吡啶-d_5)δ7.53(dd,J＝0.9,7.9Hz,4H)，7.43-7.35(m,4H)，7.33-7.25(m,2H)，4.22-4.06(m,2H)，3.79(d,J＝14.2Hz,2H)，3.70(d,J＝14.2Hz,2H)，3.34-3.22(m,1H)，2.76(dd,J＝7.9,16.6Hz,1H)，2.25-2.13(m,1H)，2.09-1.94(m,2H)，1.88-1.79(m,1H)，1.52(dd,J＝10.5,22.5Hz,1H)，1.16(t,J＝7.1Hz,3H)，0.98(d,J＝7.0Hz,3H)。

[0873] 步骤J:4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸



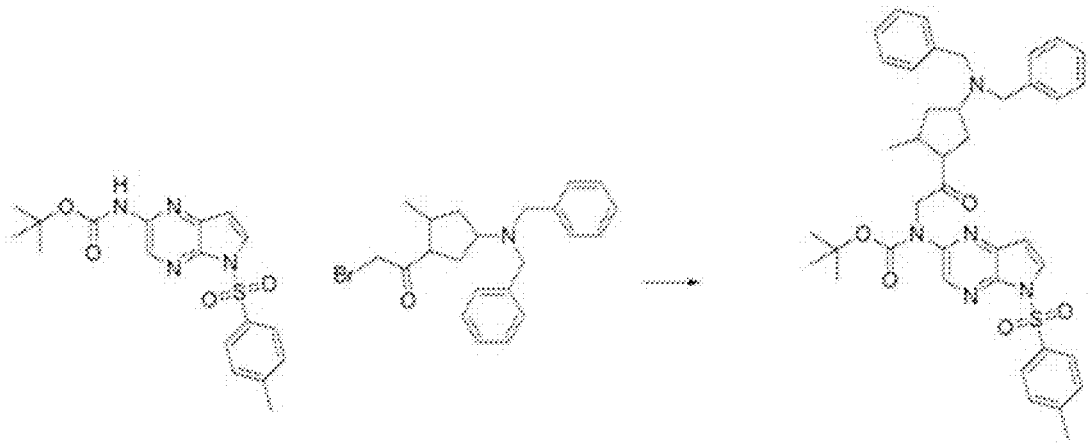
将4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸乙酯(3.65g,10.38mmol)溶解在HCl(6N水溶液，20mL)和1,4-二噁烷(50mL)的混合物中，并将所得混合物在约60℃加热约72h。将有机溶剂在减压下除去。通过添加饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)将水相中和并用EtOAc(50mL)萃取。将有机相用盐水(40mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩，生成为白色非晶质固体的4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸(3.3g,98％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝1.66min；MS m/z 324$(M+H)^+$。

[0874] 步骤K:2-溴-1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)乙酮



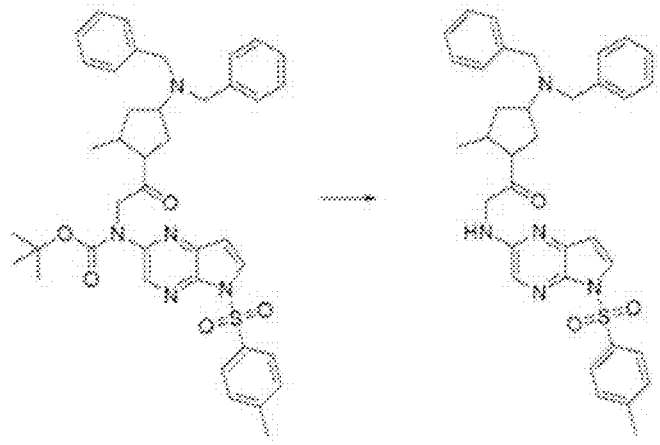
将草酰氯(4.37mL,49.9mmol)缓慢加入到4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸(7.34g,22.7mmol)的DCM(100mL)溶液中，(注意：轻微的气体放出)，然后滴加DMF(0.26mL,3.41mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌约14h。将溶剂在减压下除去，得到淡棕色非晶质固体，其溶解在THF和MeCN(1:1,100mL)中。在约0℃将所得的溶液添加到三甲基甲硅烷基重氮甲烷(在Et_2O中为2M,39.7mL,79mmol)的THF和MeCN(1:1,100mL)溶液中。将所得的混合物在约0℃搅拌约3h，然后通过滴加HBr(48％水溶液，25mL,221mmol)猝灭。通过滴加饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)将所得的混合物中和，将层分离。将该有机层用无水$MgSO_4$干燥并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯，用5％-45％的EtOAc/庚烷洗脱，得到为黄色油的2-溴-1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)乙酮(6.3g,69％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝2.90min；MS m/z 400,402$(M+H)^+$。

[0875] 步骤L:2-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-氧代乙基(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁基酯



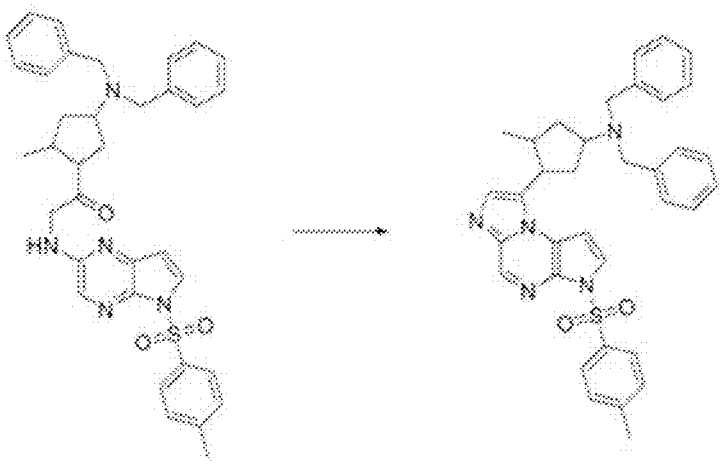
在约0℃向5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯(0.59g,1.519mmol,实施例#3步骤E)的DMF(5mL)溶液中滴加NaH(60％在矿物油中的分散体,0.058g,1.45mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液。将所得的混合物在约0℃搅拌约30min,然后在约0℃滴加到2-溴-1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)乙酮(0.73g,1.8mmol)的DMF(10mL)溶液中。将所得的混合物在约0℃搅拌约1h并将溶剂在减压下除去。该残余物在饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc(各100mL)之间分配。将有机相分离,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,得到为黄色非晶质固体的2-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-氧代乙基(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.04g,97％):LC/MS(表1,方法a)R_t=3.30min;MS m/z 708$(M+H)^+$。

[0876] 步骤M:1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮



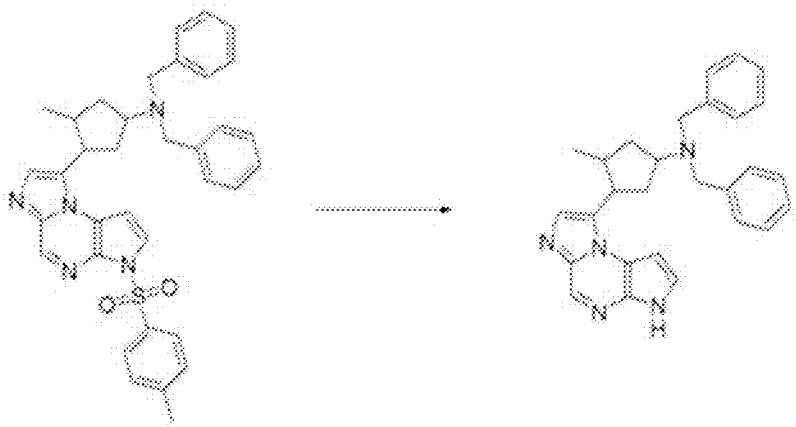
将2-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-氧代乙基(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(6.19g,8.75mmol)溶解在HCl(在1,4-二噁烷中为4N,25mL)中。将该反应混合物在环境温度下搅拌约2h。将溶剂在减压下除去,且残余物在饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc(各100mL)之间分配。将有机相用盐水(80mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,生成为褐色非晶质固体的1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮(5.2g,98％):LC/MS(表1,方法a)R_t=3.00min;MSm/z 608$(M+H)^+$。

[0877] 步骤N:N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺



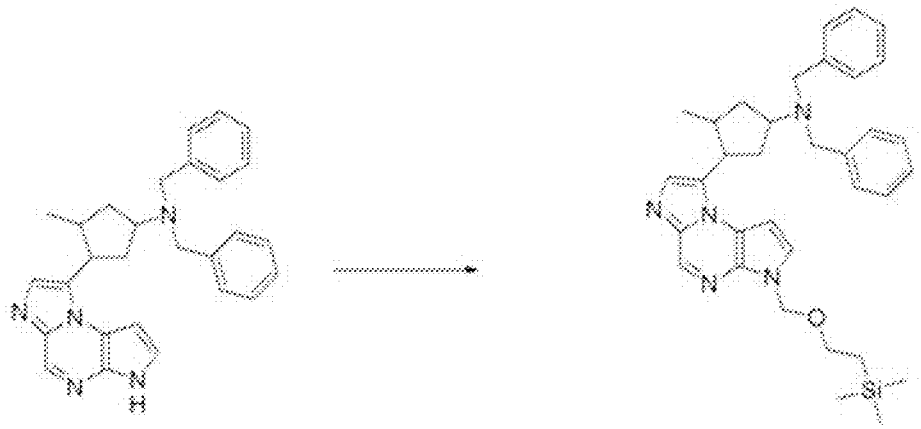
将1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮(5.32g,8.75mmol)和劳森试剂(1.88g,4.64mmol)的混合物在约60℃加热约2h。加入劳森试剂(1.88g,4.64mmol)。将该反应混合物在约60℃搅拌约1h。将溶剂在减压下除去并将残余物利用硅胶层析提纯,用0-8%MeOH/DCM的梯度洗脱,生成为褐色非晶质固体的N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(4.47g,87%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.99min;MS m/z 590$(M+H)^+$。

[0878] 步骤O:N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺



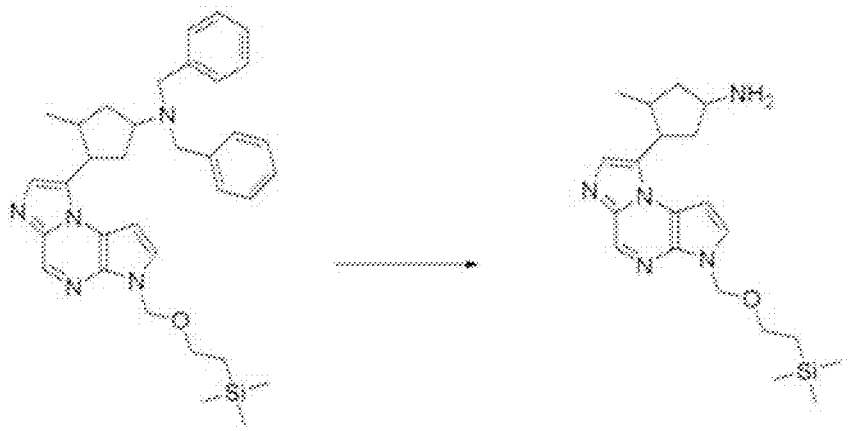
将N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(4.47g,7.58mmol)溶解在1,4-二噁烷(40mL)中。加入NaOH(2N水溶液,4mL)并将该反应混合物在约90℃加热约80min。将有机溶剂在减压下除去并将残余物用饱和NH_4Cl(70mL)水溶液处理,用DCM(2x 60mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(70mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用0-8%MeOH/DCM的梯度洗脱,生成为黄色油的N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺(1.84g,56%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.31min;MS m/z 436$(M+H)^+$。

[0879] 步骤P:N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺



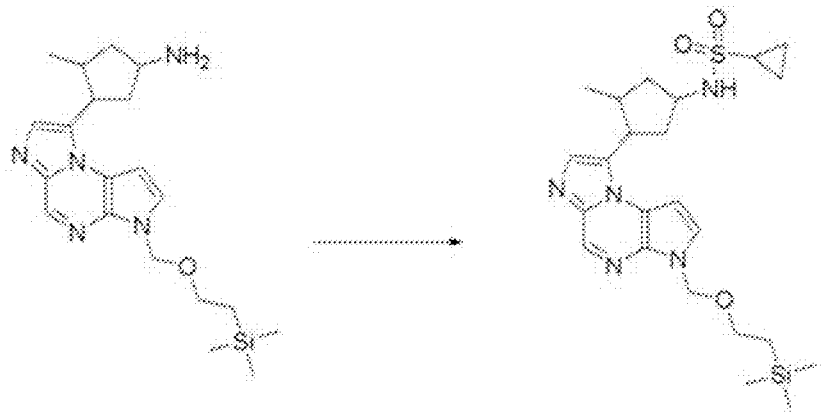
在0℃向氢化钠(60％在矿物油中的分散体,0.382g,9.55mmol)的DMF(50mL)悬浮液中滴加N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺(3.96g,9.09mmol)的DMF(50mL)溶液。将所得的溶液在环境温度下搅拌约10min。滴加SEM氯化物(1.774mL,10.0mmol)并将该溶液搅拌约1h。将溶剂在减压下除去,该残余物在水和EtOAc(各200mL)之间分配。将有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用10-80％EtOAc/DCM洗脱,生成为灰白色非晶质固体的N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(3.1g,60％产率)。LC/MS(表1,方法a)R_t=3.32min;MS m/z 566$(M+H)^+$。

[0880] 步骤Q:3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺



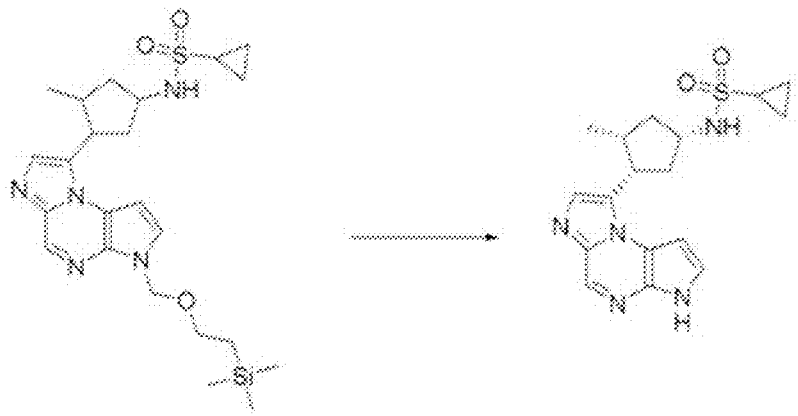
向N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(3.0g,5.30mmol)的三氟乙醇(200mL)溶液中加入20％湿的氢氧化钯/碳(0.6g,4.27mmol)。将该混合物在40psi的氢下、在约50℃搅拌约90min。利用过滤并通过Celite®的垫将催化剂除去,将滤液在减压下浓缩,生成为褐色非晶质固体的3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(2.0g,98％产率)。LC/MS(表1,方法a)R_t=1.86min;MS m/z 386$(M+H)^+$。

[0881] 步骤R:N-(3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)环丙磺酰胺



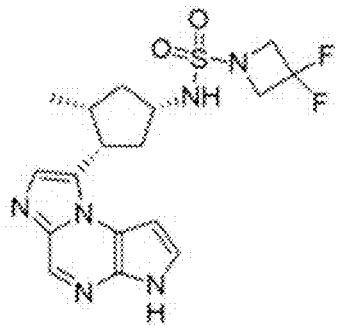
向3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(0.27g,0.7mmol)和DIEA(0.18mL,1.05mmol)的DCM(5mL)溶液中滴加环丙磺酰氯(0.098g,0.7mmol)。所得混合物在环境温度下搅拌约1h。加入另外的0.18mL DIEA和0.098g环丙磺酰氯,将该反应继续约3h。将溶剂除去,残余物在饱和氯化铵水溶液和EtOAc(各20mL)之间分配。将有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将残余物利用硅胶层析(100%DCM,5min,然后用接下来的30min升至6%MeOH/DCM)提纯,生成为灰白色固体的N-(3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.18g,52%产率)。LC/MS(表1,方法a)R_t=2.45min;MS m/z 490$(M+H)^+$。

[0882] 步骤S:N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)环丙磺酰胺

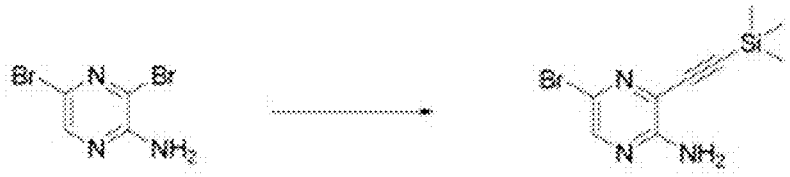


向3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.18g,0.368mmol)的DCM(2.5mL)溶液中加入TFA(0.9mL)。将所得混合物在环境温度下搅拌约2h。将溶剂在减压下除去并将残余物在高真空下干燥。将该残余物溶解在1,4-二噁烷(3mL)和28%氢氧化铵的水溶液(2.5mL)中。将该混合物在约60℃加热约2h。将溶剂在减压下除去,使用一般程序AA将残余物提纯(表2,方法32,R_t=20.9min,or=负),生成为白色固体的N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)环丙磺酰胺(0.088g,66%产率)。LC/MS(表1,方法a)R_t=1.52min;MSm/z 360$(M+H)^+$。

[0883] 实施例#25:N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺

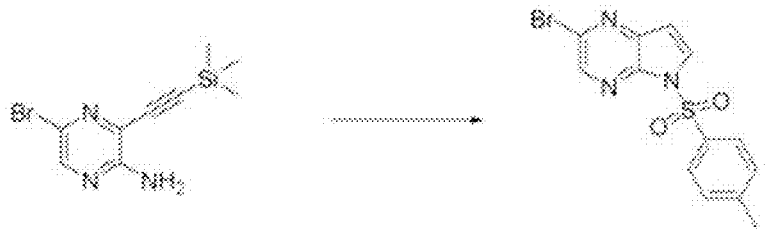


步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



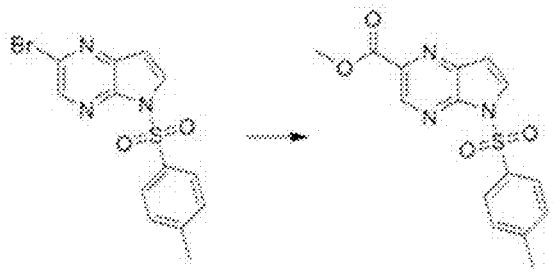
向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol),TEA(207.0mL,1483mmol),和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却,并用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h,然后加热至室温过夜。将该反应混合物然后通过Celite®垫过滤,并用THF洗涤,直到没有更多的产物洗脱。将滤液在减压下浓缩,得到橙褐色固体。将该固体粉碎,用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)进行超声波处理,冷却至室温,收集,用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤,并干燥,得到为褐色固体的5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272$(M+H)^+$。

[0884] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



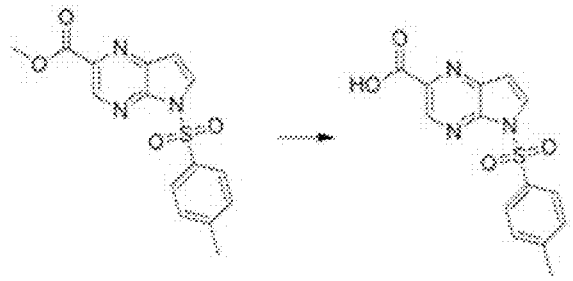
在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min后,加入对甲苯磺酰氯(2.75g,14.4mmol),使该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后,将该反应混合物倒入冰冷却的水(120mL)中,并通过真空过滤收集沉淀。将粗制固体溶解在DCM(15mL)中,并利用以DCM洗脱的硅胶层析进行提纯,得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g,52%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.58min;MS m/z:352,354$(M+H)^+$。

[0885] 步骤C:5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯



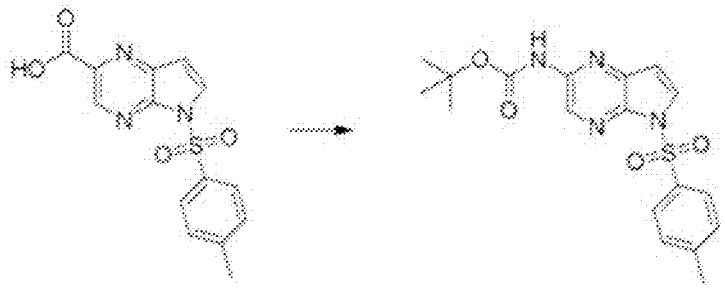
在5L圆底烧瓶中，将CO鼓入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(50.0g，142mmol)的DMF(2.50L)橙色溶液中并起泡约2min。加入双(三苯基膦)-二氯化钯(II)(9.96g,14.2mmol)，TEA(59mL,423mmol)和MeOH(173.0mL,4259mmol)，使该烧瓶与CO的气球相适合。将该混合物在约95℃、在CO(1大气压)的气氛下加热。在搅拌一夜后，将该反应混合物冷却至环境温度过夜并倒入冰水(3.2L)中。将该混合物搅拌约10min并通过过滤收集沉淀物，同时用水洗涤，并干燥1h。将粗制物质溶解在DCM中，从残余的水中分离，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，加入硅胶，且在减压下浓缩，以制备来进行层析。将粗制物质通过硅胶柱层析提纯，用0-5%MeOH/DCM洗脱，生成具有为赋形剂的5mol%DCM的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(40.7g,86%,93%纯度):LC/MS(表1，方法a)R_t=2.35min;MS m/z 332$(M+H)^+$。

[0886] 步骤D:5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸



在2L圆底烧瓶中，将HCl(6N水溶液,714mL)加入到5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(17.8g,53.6mmol)的1,4-二噁烷(715mL)黄色溶液中，并将该混合物在约60℃加热约16h。将该反应混合物冷却至环境温度。将有机溶剂在减压下除去，收集沉淀物，用水洗涤，并干燥，生成为黄色固体的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸(14.4g,85%):LC/MS(表1，方法a)R_t=1.63min;MS m/z 316$(M-H)^-$。

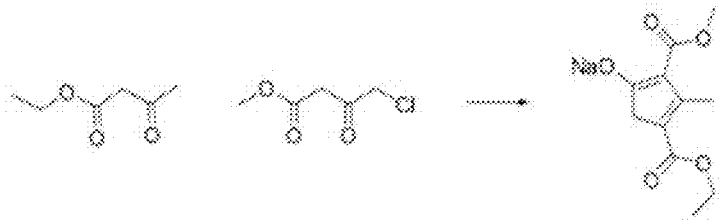
[0887] 步骤E:5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯



在500mL圆底烧瓶中，加入5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸(14.4g，45.3mmol)，DPPA(9.78mL,45.3mmol)和TEA(13.9mL,100mmol)/t-BuOH(200mL)，得到橙色悬浮液。将该混合物在约70℃加热约16h，冷却至环境温度并将不溶物过滤。将溶剂在减压下

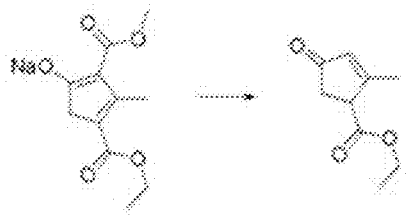
除去，将粗制物质通过硅胶柱层析提纯，用在30min中25-60％EtOAc/庚烷洗脱，生成为灰白色固体的5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯(9.75g,54％)：LC/MS(表1,方法a)R_t＝2.79min;MS m/z 389$(M+H)^+$。

[0888] 步骤F:4-(乙氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)-3-甲基环戊-1,3-二烯醇化钠



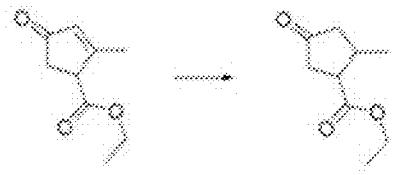
在12L圆底烧瓶中，将NaH(60％在矿物油中的分散体，159g，3985mmol)分批加入到搅拌的无水THF(4004mL)中，得到灰色悬浮液。将该混合物在冰/盐浴中冷却至约5℃，然后通过滴加漏斗用约1h滴加乙酰乙酸乙酯(506mL，3985mmol，Alfa Aesar)/无水THF(200mL)，这期间将温度逐渐升至约18℃。在加入结束后，将该反应在环境温度下搅拌约1h，然后通过滴加漏斗用约1h滴加4-氯乙酰乙酸甲酯(230mL，1993mmol，Oakwood)的无水THF(200mL)溶液。所得混合物在环境温度下搅拌约2h，然后在约50℃加热约16h。将该反应混合物在真空中浓缩。将橙色固体冷却至约5℃并加入冰/水混合物(2L)。在不是真空的情况下将该悬浮液通过在rotovap上旋转约30min进行混合。通过过滤收集该固体并用冰冷却的水(750mL)洗涤。一旦大部分溶剂(约90％)被除去，将该湿固体用MeCN(750mL)粉碎，搅拌约30min，然后通过过滤收集固体，同时用Et_2O(2x 500mL)洗涤。将该固体在空气中干燥约16h，然后在真空中、在约55℃干燥，得到4-(乙氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)-3-甲基环戊-1,3-二烯醇化钠(485g,98％)：^1H NMR(DMSO-d_6)δ3.95(q,J＝7.1Hz,2H)，3.48(s,3H)，2.69(q,J＝2.0Hz,2H)，2.47(t,J＝2.1Hz,3H)，1.15(t,J＝7.1Hz,3H)。

[0889] 步骤G:2-甲基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙基酯



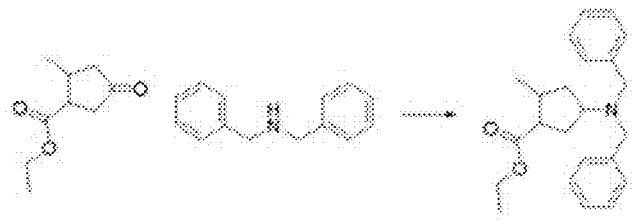
在5L圆底烧瓶中，将4-(乙氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)-3-甲基环-戊-1,3-二烯醇化钠(485g,1954mmol)，KCl(204g,2736mmol,JT Baker)和AcOH(392mL,6839mmol,JT Baker)/甲苯(1200mL)和水(1200mL)在回流下加热约6h。使该反应混合物冷却至环境温度并保持约16h。然后将该反应混合物倒入12L烧瓶中，用水(3L)稀释。小心地在搅拌下用约1h分批加入$NaHCO_3$固体(450g,5.3mol)。在另外搅拌约30min后，将碱性水相分离并进一步用Et_2O(4x 400mL)萃取。将合并的有机层用水(4x 500mL)和盐水(500mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，生成黄色油，将其通过真空蒸馏(92-94℃、0.4mmHg)提纯，得到为黄色油的2-甲基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙基酯(229g,69％)：^1H NMR($CDCl_3$)δ6.04-6.01(m,1H)，4.26-4.17(m,2H)，3.67(m,1H)，2.72(m,1H)，2.62(m,1H)，2.16(s,3H)，1.32-1.27(t,J＝7.1Hz,3H)。

[0890] 步骤H:2-甲基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯



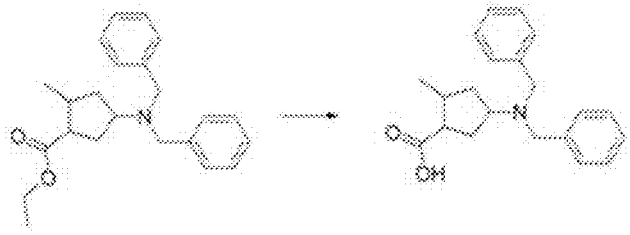
在1L圆底的带有套管的烧瓶中，加入氯化铜(I)(0.736g,7.43mmol)，(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(4.63g,7.43mmol)，和叔丁醇钠(0.714g,7.43mmol)/甲苯(250mL)，得到黄色溶液。将该混合物在环境温度下搅拌约15min。然后该溶液变成褐色。将该溶液冷却至约5℃并加入聚甲基氢硅氧烷(14.86mL,223mmol)，将该溶液在约5℃搅拌约40min。将该溶液冷却至约-15℃，一次性全部加入2-甲基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙基酯(25.00g,149mmol)和叔丁基醇(61.7mL,654mmol)的甲苯(250mL)溶液。将该反应在-15℃搅拌144h。将该反应混合物通过加入1:1乙醇/甲苯(350mL)和Celite®545(25g)猝灭。搅拌该混合物并使其加热至环境温度。将该反应混合物在真空中浓缩，追加庚烷。将庚烷(350mL)加入到该残余物中，通过过滤除去该固体。将滤液在真空中浓缩，将该粗产物通过硅胶层析提纯，在7柱体积上使用10-50%EtOAc/庚烷的梯度，得到为无色油的2-甲基-4-氧代环戊烷甲酸乙基酯(非对映异构体的呈比例混合物)，主要为(1S,2R)-乙基2-甲基-4-氧代环戊烷甲酸酯(11.2g,42%产率)。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.19(qd,J=7.1,0.6,2H)，3.17(ddd,J=8.1,6.8,5.6,1H)，2.76-2.56(m,2H)，2.67-2.46(m,2H)，2.43-2.29(m,2H)，2.16(ddd,J=18.3,7.8,1.7,1H)，1.29(t,J=7.2,3H)，1.06(d,J=7.0,3H)。

[0891] 步骤I:4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸乙基酯



在圆底烧瓶中装入2-甲基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯(10.0g,58.8mmol)和DCE(180mL)。将该溶液冷却至约0℃，滴加AcOH(5.7mL,100mmol)和二苄基胺(11.3mL,58.8mmol)，导致浓的悬浮液的生成。将该反应混合物加热至约10℃，分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(21.2g,100mmol)，且将该反应混合物在环境温度下搅拌约20h，然后缓慢倒入搅拌的饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)中并搅拌约20min。将层分离且将水相用DCM(3x 100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2x 100mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，并在减压下浓缩。将粗制黄色油通过硅胶层析提纯，用0-30%EtOAc/庚烷的梯度洗脱，得到为无色油的4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸乙酯(非对映异构体的呈比例混合物)，主要为(1S,2R,4S)乙基4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸酯(15.5g,75%):^{1}H NMR(吡啶-d_5)δ7.53(dd,J=0.9,7.9Hz,4H)，7.43-7.35(m,4H)，7.33-7.25(m,2H)，4.22-4.06(m,2H)，3.79(d,J=14.2Hz,2H)，3.70(d,J=14.2Hz,2H)，3.34-3.22(m,1H)，2.76(dd,J=7.9,16.6Hz,1H)，2.25-2.13(m,1H)，2.09-1.94(m,2H)，1.88-1.79(m,1H)，1.52(dd,J=10.5,22.5Hz,1H)，1.16(t,J=7.1Hz,3H)，0.98(d,J=7.0Hz,3H)。

[0892] 步骤J:4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸



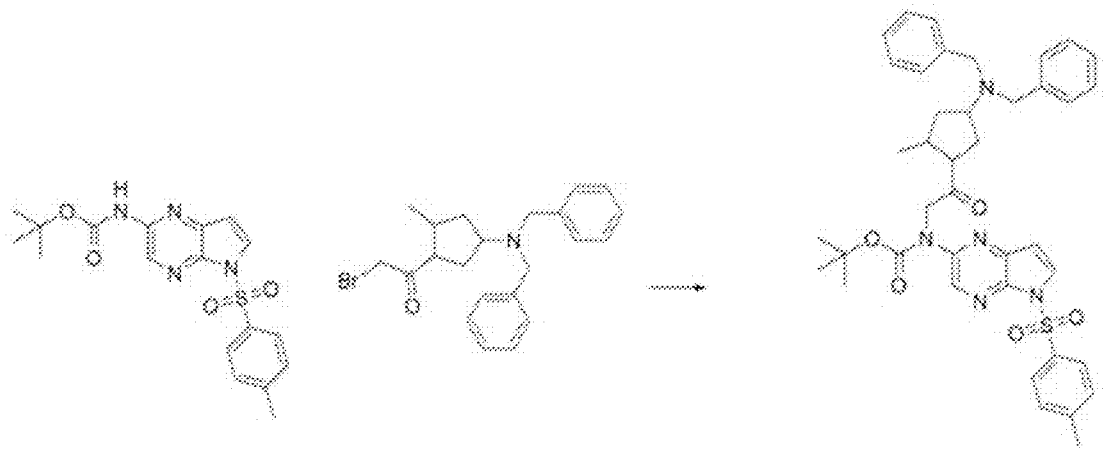
将4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸乙酯(3.65g,10.38mmol)溶解在HCl(6N水溶液,20mL)和1,4-二噁烷(50mL)的混合物中,并将所得混合物在约60℃加热约72h。将有机溶剂在减压下除去,通过加入饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)将水相中和,并用EtOAc(50mL)萃取。将有机相用盐水(40mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,生成为白色非晶质固体的4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸(3.3g,98%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.66min;MS m/z 324$(M+H)^+$。

[0893] 步骤K:2-溴-1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)乙酮



将草酰氯(4.37mL,49.9mmol)缓慢加入到4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊烷甲酸(7.34g,22.7mmol)的DCM(100mL)溶液中,(注意:轻微的气体放出),然后滴加DMF(0.26mL,3.41mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌约14h。将溶剂在减压下除去,得到淡棕色非晶质固体,其溶解在THF和MeCN(1:1,100mL)中。在约0℃将该所得的溶液添加到三甲基甲硅烷基重氮甲烷(在Et_2O中为2M,39.7mL,79mmol)的THF和MeCN(1:1,100mL)溶液中。将所得的混合物在约0℃搅拌约3h,然后通过滴加HBr(48%水溶液,25mL,221mmol)猝灭。通过滴加饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)将所得的混合物中和,将层分离。将该有机层用无水$MgSO_4$干燥并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用5%-45%的EtOAc/庚烷洗脱,得到为黄色油的2-溴-1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)乙酮(6.3g,69%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.90min;MS m/z 400,402$(M+H)^+$。

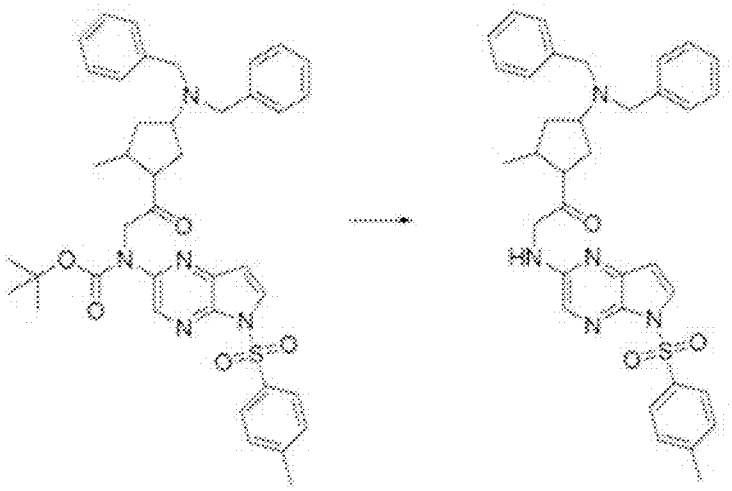
[0894] 步骤L:2-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-氧代乙基(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁基酯



在约0℃向5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基甲酸叔丁基酯(0.59g,

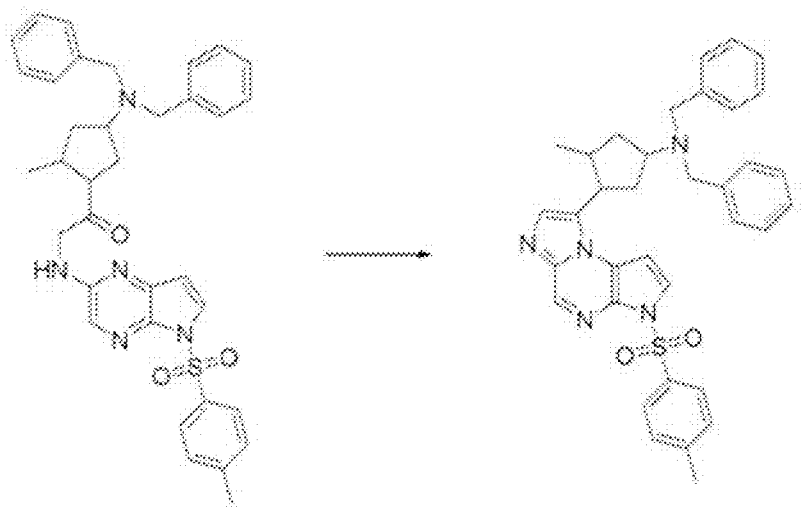
1.519mmol，实施例#3步骤E)的DMF(5mL)溶液中滴加NaH(60％在矿物油中的分散体，0.058g，1.45mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液。将所得的混合物在约0℃搅拌约30min，然后在约0℃滴加到2-溴-1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)乙酮(0.73g，1.8mmol)的DMF(10mL)溶液中。将所得的混合物在约0℃搅拌约1h并将溶剂在减压下除去。该残余物在饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc(各100mL)之间分配。将有机相分离，用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩，得到为黄色非晶质固体的2-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-氧代乙基(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.04g，97％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝3.30min；MS m/z 708$(M+H)^+$。

[0895] 步骤M：1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮



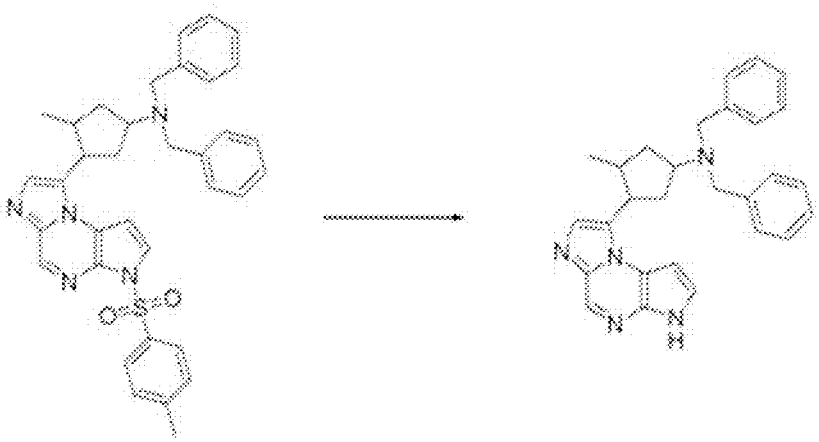
将2-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-氧代乙基(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(6.19g，8.75mmol)溶解在HCl(在1，4-二噁烷中为4N，25mL)中。将该反应混合物在环境温度下搅拌约2h。将溶剂在减压下除去，且残余物在饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc(各100mL)之间分配。将有机相用盐水(80mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩，生成为褐色非晶质固体的1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮(5.2g，98％)：LC/MS(表1，方法a)R_t＝3.00min；MSm/z 608$(M+H)^+$。

[0896] 步骤N：N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺



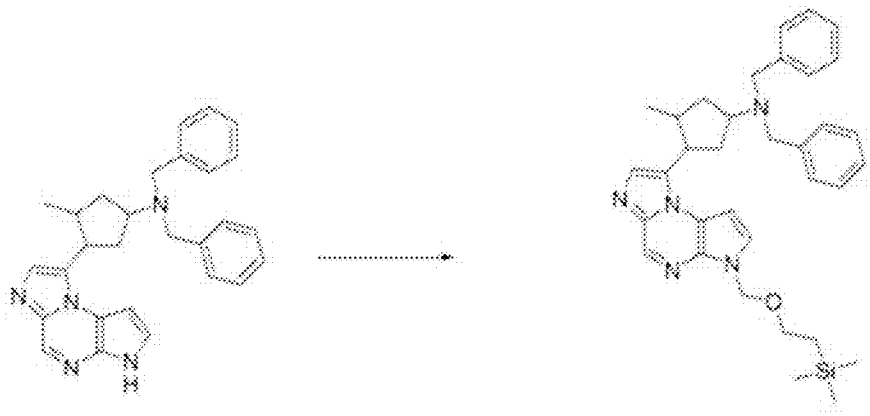
将1-(4-(二苄基氨基)-2-甲基环戊基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮(5.32g,8.75mmol)和劳森试剂(1.88g,4.64mmol)的混合物在约60℃加热约2h。加入劳森试剂(1.88g,4.64mmol)。将该反应混合物在约60℃搅拌约1h。将溶剂在减压下除去并将残余物利用硅胶层析提纯,用0-8%MeOH/DCM的梯度洗脱,生成为褐色非晶质固体的N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(4.47g,87%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.99min;MS m/z 590$(M+H)^+$。

[0897] 步骤O:N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺



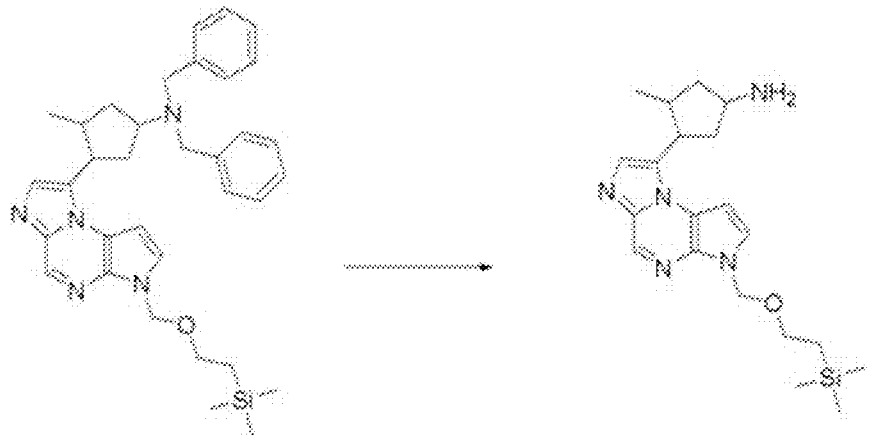
将N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(4.47g,7.58mmol)溶解在1,4-二噁烷(40mL)中。加入NaOH(2N水溶液,4mL)并将该反应混合物在约90℃加热约80min。将有机溶剂在减压下除去并将残余物用饱和NH_4Cl水溶液(70mL)处理,用DCM(2x 60mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(70mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用0-8%MeOH/DCM的梯度洗脱,生成为黄色油的N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺(1.84g,56%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.31min;MS m/z 436$(M+H)^+$。

[0898] 步骤P:N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺



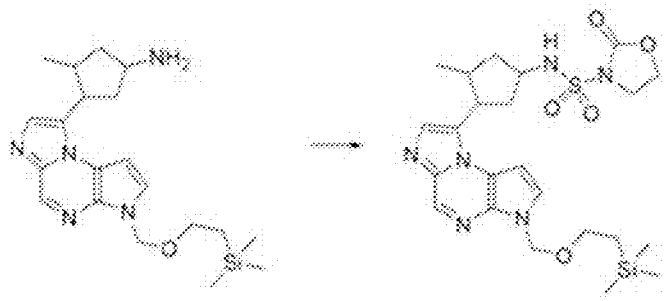
在0℃向氢化钠(60％在矿物油中的分散体,0.382g,9.55mmol)的DMF(50mL)悬浮液中滴加N,N-二苄基-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊胺(3.96g,9.09mmol)的DMF(50mL)溶液。将所得的溶液在环境温度下搅拌约10min。滴加SEM氯化物(1.774mL,10.0mmol)并将该溶液搅拌约1h。将溶剂在减压下除去,该残余物在水和EtOAc(各200mL)之间分配。将有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将残余物利用硅胶柱层析提纯,用10-80％EtOAc/DCM洗脱,生成为白色非晶质固体的N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(3.1g,60％产率)。LC/MS(表1,方法a)R_t=3.32min;MS m/z 566$(M+H)^+$。

[0899] 步骤Q:3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺



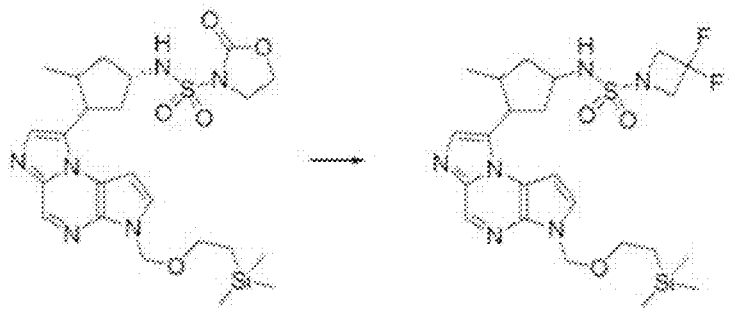
向N,N-二苄基-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(3.0g,5.30mmol)的三氟乙醇(200mL)溶液中加入20％湿的氢氧化钯/碳(0.6g,4.27mmol)。将该混合物在40psi的氢下、在约50℃搅拌约90min。利用过滤并通过Celite®的垫将催化剂除去,将滤液在减压下浓缩,生成为褐色非晶质固体的3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(2.0g,98％产率)。LC/MS(表1,方法a)R_t=1.86min;MS m/z 386$(M+H)^+$。

[0900] 步骤R:N-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)-2-氧代噁唑烷-3-磺酰胺



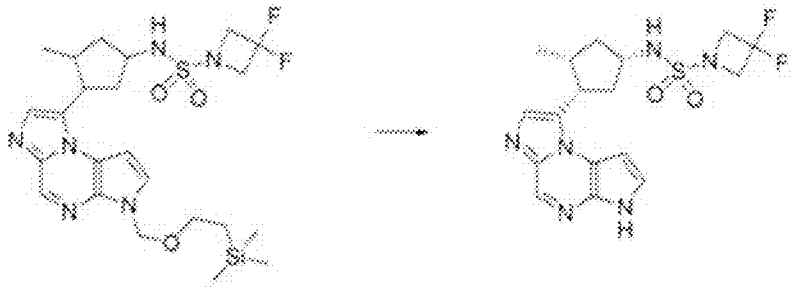
向3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊胺(0.50g,1.3mmol)和2-氯乙基氯磺酰基氨基甲酸酯(0.288g,1.297mmol,具体如Biorg.Med.Chem.Lett,2006 16,3367-3370中制备)的DCM(16mL)溶液中滴加TEA(0.542mL,3.89mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌约2h。将溶剂在减压下除去,残余物在水和EtOAc(各30mL)之间分配。用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析(100%DCM,5min,然后用接下来的30min升至6%MeOH/DCM)提纯,生成为白色固体的N-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)-2-氧代噁唑烷-3-磺酰胺(0.24g,35%产率)。LC/MS(表1,方法a)R_t=2.42min;MS m/z 535$(M+H)^+$。

[0901] 步骤S:3,3-二氟-N-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺



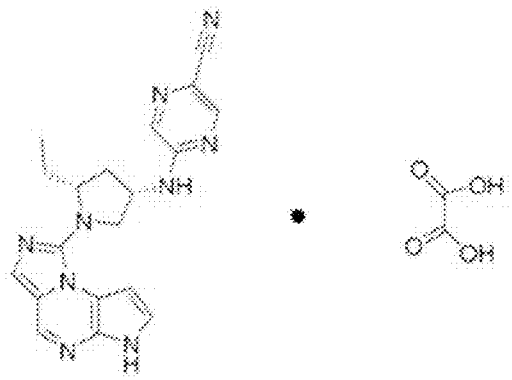
向3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)-2-氧代噁唑烷-3-磺酰胺(0.24g,0.449mmol)的MeCN(1.5mL)溶液中加入(3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(0.07g,0.539mmol,Matirx Scientific)和DIEA(0.196mL,1.122mmol)。将该混合物在微波中、在约120℃加热约30min。将溶剂在减压下除去,残余物在氯化铵的饱和水溶液和EtOAc(各20mL)之间分配。将有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,生成为灰白色无定形固体的3,3-二氟-N-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.2g,82%产率)。LC/MS(表1,方法a)R_t=2.61min;MS m/z 541$(M+H)^+$。

[0902] 步骤T:N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺



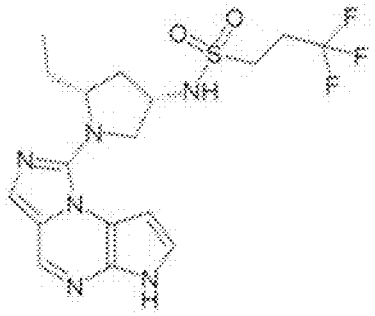
向3,3-二氟-N-3-甲基-4-(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环戊基)氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.20g,0.370mmol)的DCM(2.5mL)溶液中加入TFA(0.9mL)。所得混合物在环境温度下搅拌约2h。将溶剂在减压下除去,将该残余物在高真空下干燥。将该残余物溶解在1,4-二噁烷(3mL)和28%氢氧化铵的水(2.5mL)溶液中,将该混合物在约60℃加热约2h。将溶剂在减压下除去,将该残余物通过使用一般程序AA提纯(表2,方法32,R_t=15.3min,or=负),得到为黄色固体的N-((1S,3S,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基环戊基)-3,3-二氟氮杂环丁烷-1-磺酰胺(0.077g,51%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=1.75min;MS m/z 411 $(M+H)^+$。

[0903] 实施例#26*:5-((3S,5R)-5-乙基-1-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基氨基)吡嗪-2-甲腈草酸盐



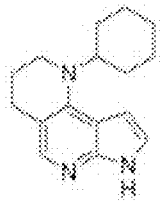
向氢氧化钯/碳(20mol%,0.082g,0.582mmol)在乙醇(5mL)中的浆液中加入1-((2R,4S)-4-叠氮基-2-乙基吡咯烷-1-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.115g,0.388mmol,使用E(由(2R,4S)-叔丁基-4-叠氮基-2-乙基吡咯烷-1-甲酸酯(由J.Med.Chem.1988,31,1598-1611中记载的那样合成)用HCl),J(用实施例#5,步骤c),OO,D(用NaOH)制备)的乙醇(2mL)溶液。将该反应混合物用氢喷射,并通过气球保持氢气氛。在约2h后,将该反应混合物过滤并加入5-氯吡嗪-2-甲腈(0.013g,0.019mmol,ArkPharm)。将该反应混合物在约70℃加热。在约7h后,使该反应混合物冷却至环境温度并用水(5mL)稀释。通过过滤收集所得的沉淀,得到作为游离碱的产物。将该固体溶解在EtOAc(5mL)中,加入草酸二水合物(0.054g,0.43mmol)。将该固体短暂地进行超声波处理,并温和加热。在冷却至环境温度后,通过过滤收集该固体并在真空中干燥,得到为黄褐色固体的5-((3S,5R)-5-乙基-1-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基氨基)吡嗪-2-甲腈草酸盐,(0.100g,56%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.80min;MS m/z:374 $(M+H)^+$。

[0904] 实施例#27*:N-((3S,5R)-5-乙基-1-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺

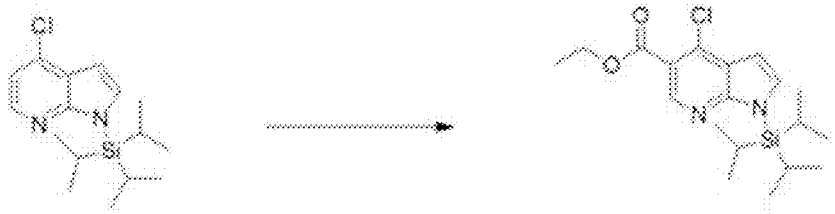


向氢氧化钯/碳(20mol%,0.013g,0.019mmol)在乙醇(5mL)中的浆液中加入1-((2R,4S)-4-叠氮基-2-乙基吡咯烷-1-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪(0.110g,0.371mmol,使用E(由(2R,4S)-叔丁基-4-叠氮基-2-乙基吡咯烷-1-甲酸酯(由J.Med.Chem.1988,31,1598-1611中所述来合成)用HCl),J(用实施例#5,步骤c),OO,D(用NaOH)制备)的乙醇(2mL)溶液。将该反应混合物用氢喷射,并通过气球保持氢气氛。在约2h后,将该反应混合物过滤且在减压下浓缩,将该残余物溶解在DCM(5mL)中,加入3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯(0.080g,0.41mmol,Matrix)。在约15h后,加入另外的3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯(80mg,0.408mmol,Matrix)。在约2天后,该反应混合物在EtOAc(10mL)和盐水(10mL)之间分配。将有机层分离,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗产物在硅胶上通过层析提纯,用EtOAc洗脱,得到为褐色固体的N-((3S,5R)-5-乙基-1-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)吡咯烷-3-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰胺(0.025g,16%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.81min;MS m/z:431$(M+H)^+$。

[0905] 实施例#28:1-环己基-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶

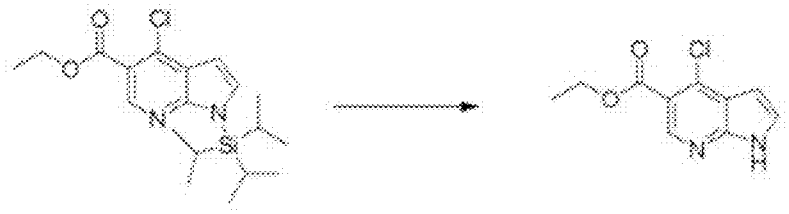


步骤A:4-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸乙酯



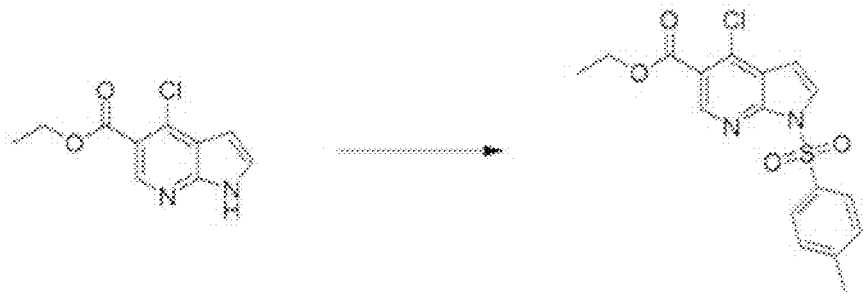
在约-78℃向4-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3.03g,9.81mmol,Adesis)的THF(49mL)溶液中滴加sec-BuLi(在环己烷中为1.4M,15.4mL,21.6mmol)。将该反应在约-78℃搅拌约1h,然后迅速加入氯甲酸乙酯(2.36mL,24.5mmol)。使该反应混合物加热至环境温度并搅拌约40min。将该反应用饱和NH_4Cl水溶液(25mL)猝灭。加入EtOAc(50mL)和水(50mL)并将层分离。将水层用EtOAc(2x 20mL)萃取,将合并的有机层用盐水(2x 20mL)洗涤。将该有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩至干燥,得到黄色油。将该油通过硅胶层析提纯,用0-10%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为黄色油的4-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸乙基酯(3.78g,98%):LC/MS(表1,方法b)R_t=3.98min;MS m/z:381$(M+H)^+$。

[0906] 步骤B:4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸乙酯



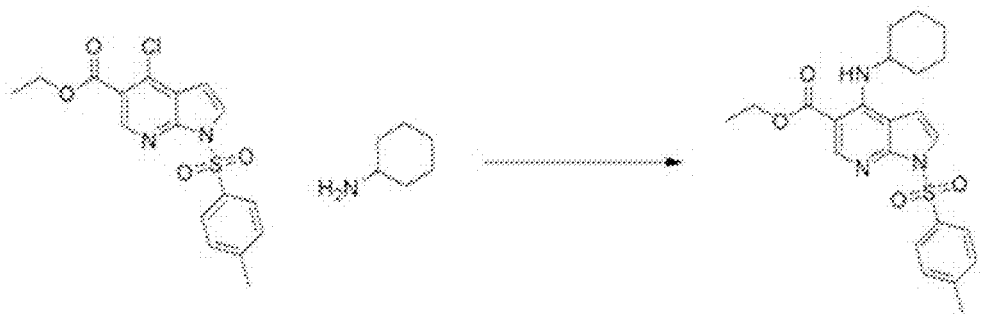
在约0℃向4-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸乙基酯(4.30g,11.3mmol)的THF(57mL)溶液中滴加TBAF(在THF中为1.0M,12.6mL,12.6mmol),并将该反应混合物在约0℃搅拌约1h。将该反应加热至室温,并搅拌约30min。将溶剂在减压下除去,所得的油在EtOAc和盐水(各100mL)之间分配。将有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将该残余物用DCM粉碎并过滤,得到为灰白色固体的4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸乙基酯(1.32g,52%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.07min;MS m/z:225$(M+H)^+$。

[0907] 步骤C:4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸乙酯



在约0℃向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸乙基酯(1.32g,5.88mmol)的DMF(39mL)溶液中加入氢化钠(60%在矿物油中的分散体,0.400g,10.00mmol),并将该反应混合物在该温度下搅拌约15min。滴加4-甲基苯-1-磺酰氯(2.24g,11.8mmol)的DMF(17mL)溶液,并使该反应混合物加热至环境温度并保持约2h。将该反应混合物在减压下浓缩,该残余物在EtOAc和水(各25mL)之间分配。将水层用EtOAc(2x 25mL)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。用庚烷将该固体粉碎,并将沉淀物过滤,得到为白色固体的4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸乙基酯(2.28g,102%,90%纯度):LCMS(表1,方法c)R_t=1.64min;MS m/z:379$(M+H)^+$。

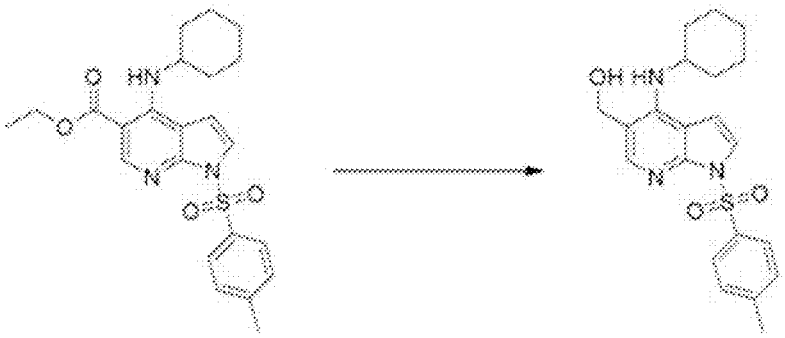
[0908] 步骤D:4-(环己基氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸乙酯



向4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸乙酯(2.28g,5.42mmol)的n-BuOH(21mL)溶液中加入环己胺(1.24mL,10.8mmol)。将所得溶液在约110℃加热约18h。将该反应混合物冷却至环境温度,用水和DCM(各50mL)稀释。将层分离并将有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤,在减压下浓缩至干燥。将残余物用庚烷粉碎,过滤该沉淀物,得到为淡黄色固体

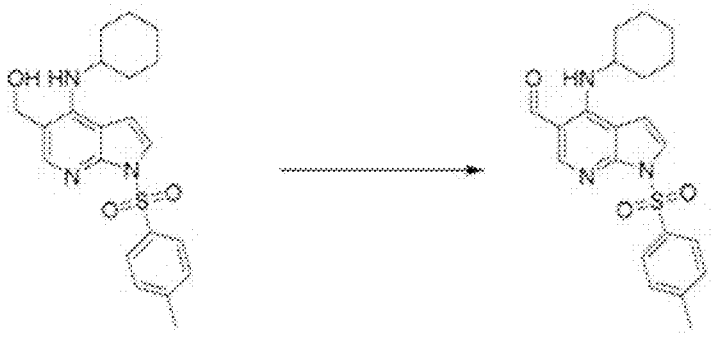
的4-(环己基氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸乙基酯(1.74g,73%):LC/MS(表1,方法b)R_t=3.18min;MS m/z:442$(M+H)^+$。

[0909] 步骤E:(4-(环己基氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲醇



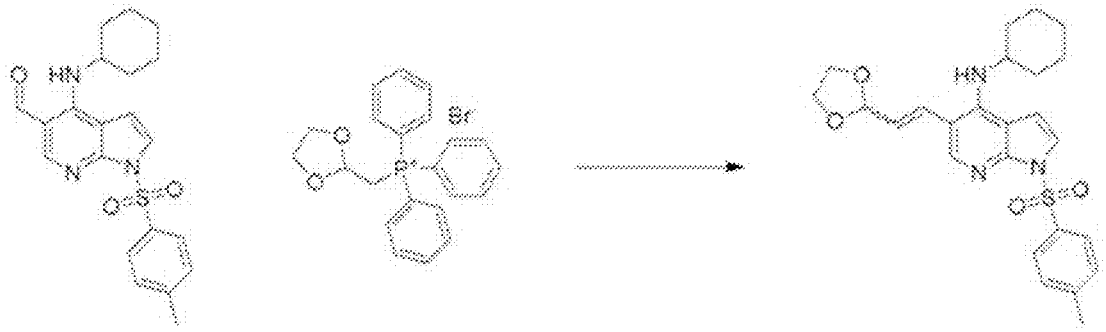
在约-78℃向4-(环己基氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酸乙基酯(1.71g,3.88mmol)的甲苯(43.1mL)溶液中滴加DIBAL-H(在己烷中为1M,6.60mL,6.60mmol)。将该反应在约-78℃搅拌约1h,将该反应混合物加热至环境温度并搅拌约1h。用酒石酸钾钠饱和水溶液(15mL)将该反应猝灭,将该混合物搅拌约1h。加入EtOAc(25mL)并将层分离。将有机层用无水Na_2SO_4干燥,通过硅胶的垫过滤,同时用EtOAc(20mL)洗涤,并将该滤液在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用0-50%EtOAc/DCM的梯度洗脱,得到为灰白色固体的(4-(环己基氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲醇(1.24g,80%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:400$(M+H)^+$。

[0910] 步骤F:4-(环己基氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛



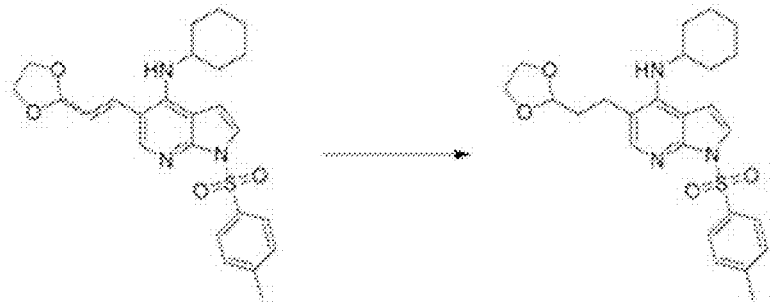
将(4-(环己基氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲醇(1.12g,2.80mmol)和二氧化锰(5.48g,63.1mmol)在氯仿(70mL)中的混合物在环境温度下搅拌约18h。将该反应混合物用氯仿(100mL)稀释,并将该反应混合物通过Celite®的垫过滤,同时用氯仿(50mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到为灰白色固体的4-(环己基氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(0.975g,87%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.70min;MS m/z:398$(M+H)^+$。

[0911] 步骤G:(E/Z)-5-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙烯基)-N-环己基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



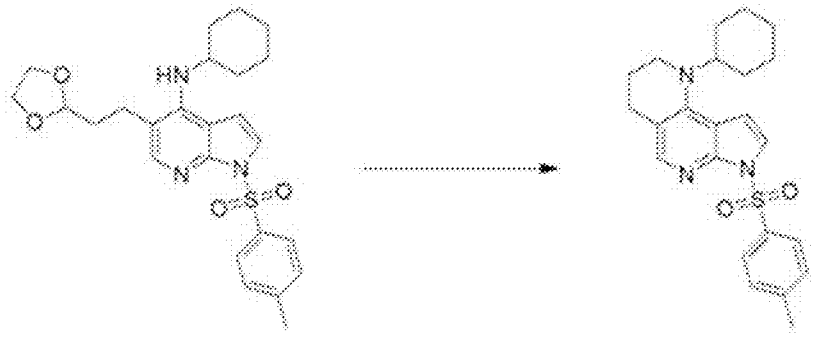
在烘干的烧瓶中，在氮下装入((1,3-二氧戊环-2-基)甲基)三苯基溴化[illegible](2.23g，5.19mmol)和THF(14mL)。在冰浴中将该烧瓶冷却至约0℃并加入叔丁醇钾(0.591g，5.00mmol)。将该混合物在约0℃搅拌约30min，并用约10min滴加4-(环己基氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(0.750g，1.89mmol)的THF(4mL)溶液。使该反应加热至环境温度并搅拌约16h。加入水(10mL)并将该反应混合物用Et_2O(3x 10mL)萃取。合并的有机萃取物用无水Na_2SO_4干燥，过滤，并在减压下浓缩。将该粗制油利用硅胶层析提纯，用0-50％EtOAc/DCM洗脱，得到为E和Z异构体的混合物的5-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙烯基)-N-环己基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.590g,67％):LC/MS(表1，方法c)R_t＝1.69min，1.73min;MS m/z:468$(M+H)^+$，468$(M+H)^+$。

[0912] 步骤H:5-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基)-N-环己基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺



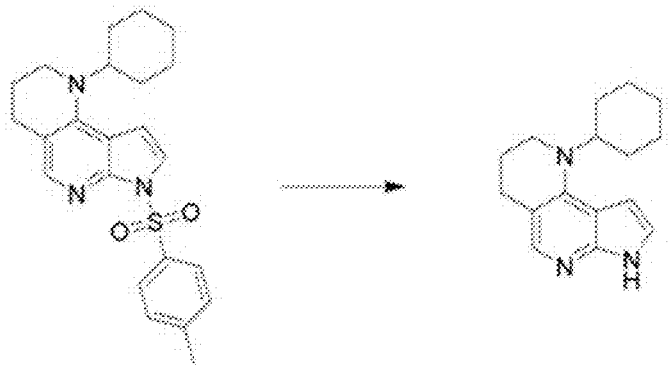
向(E/Z)-5-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙烯基)-N-环己基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.512g，1.10mmol)的EtOAc(19mL)溶液中加入钯/碳(10mol％，0.092g，0.086mmol)。将该反应混合物用氢净化并留在使用了气球的氢气氛下约1.5h。将该反应混合物通过Celite®的垫过滤，同时用EtOAc(10mL)洗涤，并将滤液在减压下浓缩，得到为灰白色泡沫的5-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基)-N-环己基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.499g,97％):LC/MS(表1，方法b)R_t＝2.84min;MS m/z:470$(M+H)^+$。

[0913] 步骤I:1-环己基-7-甲苯磺酰基-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h]-[1,6]萘啶



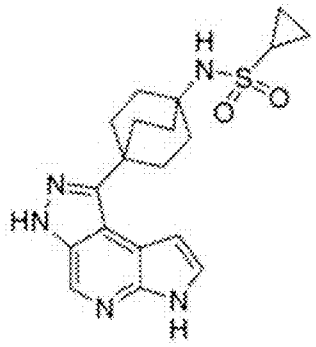
向5-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基)-N-环己基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.209g,0.445mmol)的乙醇(2mL)溶液中滴加HCl水溶液(12N,0.186mL,2.23mmol)。将该混合物在约40℃加热约2h,然后在冰浴中冷却至约0℃。分批加入硼氢化钠(0.118g,3.12mmol)并将该混合物加热至环境温度。在约2h后,将溶剂在减压下除去,该残余物在EtOAc和饱和碳酸氢钠水溶液(各10mL)之间分配。将水相用EtOAc(2x 5mL)萃取并将合并的有机物用水和盐水(各5mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用0-50%EtOAc/庚烷洗脱,得到为白色固体的1-环己基-7-甲苯磺酰基-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h]-[1,6]萘啶(0.138g,75%):LC/MS(表1,方法b)R_t=3.01min;MS m/z:410$(M+H)^+$。

[0914] 步骤J:1-环己基-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶

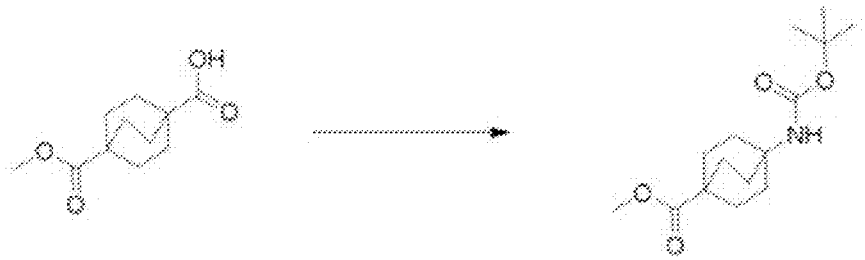


向1-环己基-7-甲苯磺酰基-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶(0.132g,0.323mmol)的1,4-二噁烷(2.2mL)溶液中加入NaOH水溶液(2N,0.32mL,0.65mmol)。将该反应在约80℃加热约96h。加入NaOH水溶液(5N,0.129mL,0.646mmol)并将该反应继续在约80℃加热约18h。加入NaOH水溶液(5N,0.065mL,0.323mmol)并将该反应混合物在约100℃加热约4h。将该反应冷却至环境温度,加入EtOAc和水(各5mL),将层分离。将水层用EtOAc(2x 5mL)萃取并将合并的有机物用水和盐水(各5mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用0-100%(95/4.5/0.5)DCM/MeOH/DEA/DCM的梯度洗脱,得到为黄褐色固体的1-环己基-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶(0.052g,64%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.88min;MS m/z:256$(M+H)^+$。

[0915] 实施例#29:N-(4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺

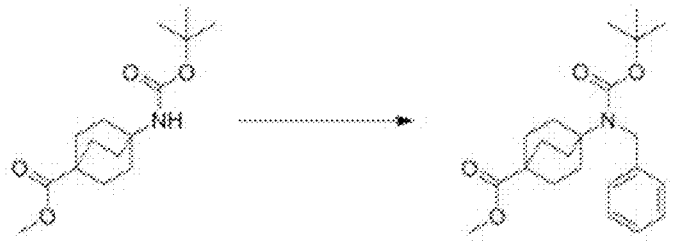


步骤A:4-(叔丁氧基羰基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



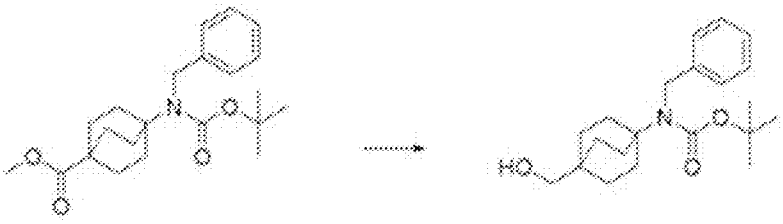
向4-(甲氧基羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸(7.25g,34.2mmol,Prime Organics)的甲苯(150mL)溶液中加入DPPA(7.37mL,34.2mmol)和TEA(4.76mL,34.2mmol),将该反应混合物在环境温度下搅拌约1h。然后将该反应混合物在约110℃加热约1h并加入叔丁醇(16.1mL,171mmol),将该反应在约110℃加热约14h。将该反应冷却至环境温度并用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为白色固体的4-(叔丁氧基羰基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲基酯(4.18g,43%):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.32(s,1H),3.63(s,3H),1.95-1.76(m,12H),1.42(s,9H)。

[0916] 步骤B:4-(苄基(叔丁氧基羰基)氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯



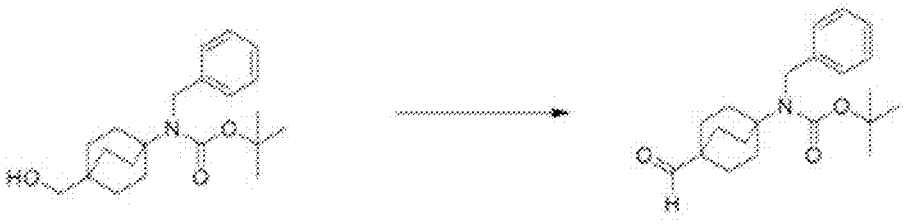
在约0℃向4-(叔丁氧基羰基氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲基酯(2.50g,8.82mmol)的DMF(42mL)溶液中加入氢化钠(60%在矿物油中的分散体,0.706g,17.6mmol)。将该反应混合物在约0℃搅拌约30min,加入TBAI(0.652g,1.76mmol)和苄基溴(2.10mL,17.7mmol)。将该反应加热至环境温度并继续搅拌约5h。将溶剂在减压下除去,将该残余物吸收至DCM(50mL)和水(30mL)中。将层分离并将有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得油利用硅胶层析提纯,用0-30%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为澄清无色油的4-(苄基(叔丁氧基羰基)氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲基酯(2.71g,82%):LC/MS(表1,方法b)R_t=3.09min;MS m/z:374$(M+H)^+$。

[0917] 步骤C:苄基(4-(羟基甲基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯



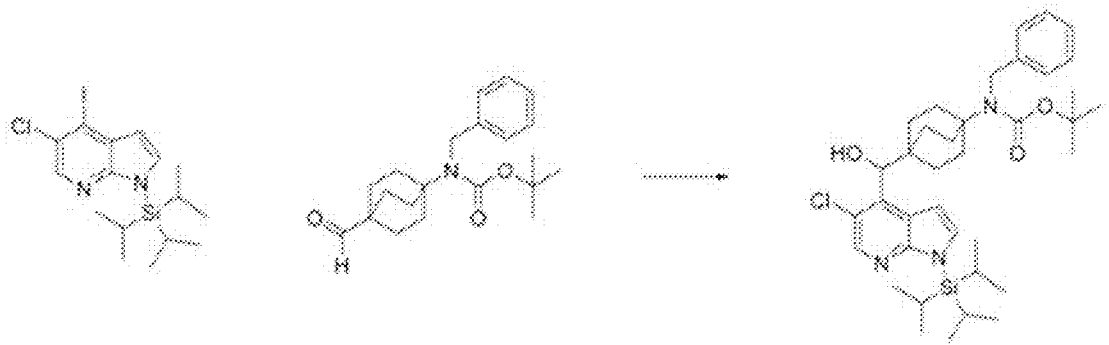
在约0℃向4-(苄基(叔丁氧基羰基)氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲基酯(2.70g,7.23mmol)的THF(24mL)溶液中加入硼氢化锂(0.350g,14.46mmol)。将该反应混合物加热至环境温度并搅拌约16h。将该反应冷却至约0℃,小心地加入水(15mL)。将该反应混合物加热至环境温度并用EtOAc(20mL)稀释。将层分离并将有机层用盐水(2x 20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩,得到为灰白色粘性泡沫的苄基(4-(羟基甲基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(2.31g,92%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.67min;MS m/z:346$(M+H)^+$。

[0918] 步骤D:苄基(4-甲酰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯



向苄基(4-(羟基甲基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(2.30g,6.66mmol)的DCM(17mL)溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(4.24g,9.99mmol)。在约4h后,将该反应混合物用DCM(20mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 30mL),盐水(30mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将所得油利用硅胶层析提纯,用0-40%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为澄清的无色油的苄基(4-甲酰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.10g,48%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.97min;MS m/z:344$(M+H)^+$。

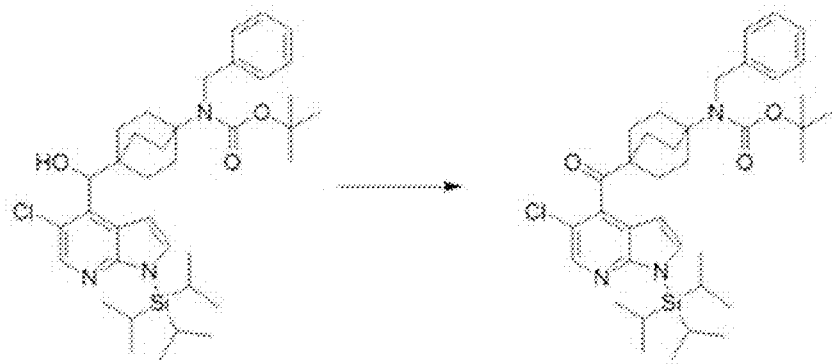
[0919] 步骤E:苄基(4-((5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(羟基)甲基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯



在约-78℃以使内温不超过约-70℃的速度向5-氯-4-碘-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.33g,3.06mmol,Adesis)的THF(25mL)溶液中加入n-BuLi(在己烷中的1.6M溶液,2.00mL,3.20mmol)。将该反应混合物搅拌约45min,滴加苄基(4-甲酰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.05g,3.06mmol)的THF(6mL)溶液。将该反应混合物在约-78℃搅拌约1h,缓慢地加热到环境温度并搅拌约1h。加入饱和NH_4Cl水溶液和EtOAc

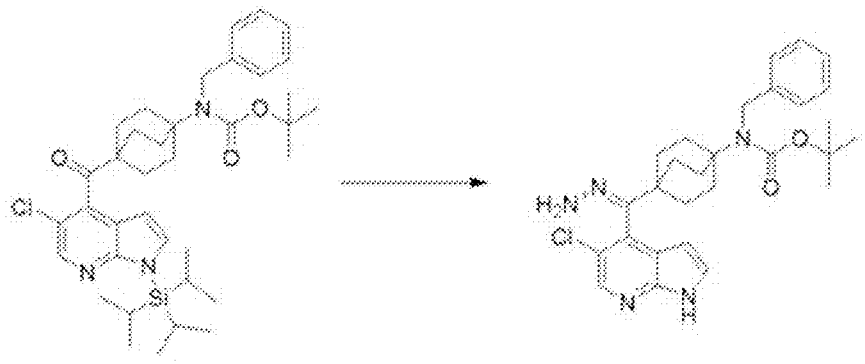
(各10mL)并将层分离。将水相用EtOAc(2x 10mL)萃取并将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将剩余的油利用硅胶层析提纯,用0-40%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为澄清的无色油的苄基(4-((5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(羟基)甲基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.27g,64%):LC/MS(表1,方法o)R_t=3.78min;MS m/z:652$(M+H)^+$。

[0920] 步骤F:苄基(4-(5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羰基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯



向苄基(4-((5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(羟基)甲基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.26g,1.93mmol)的DCM(10mL)溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(1.64g,3.86mmol)。将该反应在环境温度下搅拌约3h,并用DCM(10mL)稀释。将该混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL),盐水(15mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将所得油利用硅胶层析提纯,用0-25%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为黄色油的苄基(4-(5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-羰基)-双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.965g,77%):^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.15(s,1H),7.32-7.24(m,3H),7.23-7.08(m,3H),6.23(d,J=3.5,1H),4.53(s,2H),2.13-2.03(m,6H),1.95-1.83(m,6H),1.81-1.74(m,3H),1.41(s,9H),1.12-1.06(m,18H)。

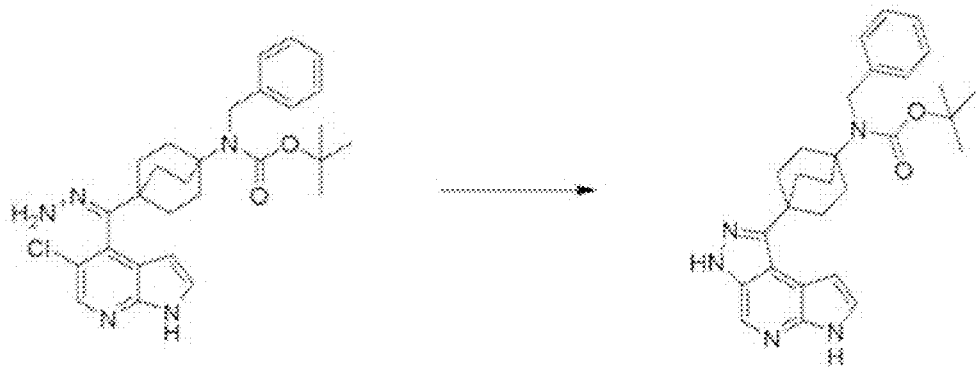
[0921] 步骤G:苄基(4-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-(亚联氨基)-甲基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯



向苄基(4-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(亚联氨基)甲基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.765g,1.18mmol)的乙醇(4mL)溶液中加入肼(1.85mL,58.8mmol)和AcOH(0.337mL,5.88mmol)。将该混合物在约80℃加热约6天。将该反应冷却至环境温度并将溶剂在减压下除去。加入EtOAc和水(各5mL)并将层分离。将有机层用盐水(5mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将油利用硅胶层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度

洗脱，得到为灰白色固体的苄基(4-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-)(亚联氨基)甲基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.631g,84%,95%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.72min,MS m/z:508$(M+H)^+$。

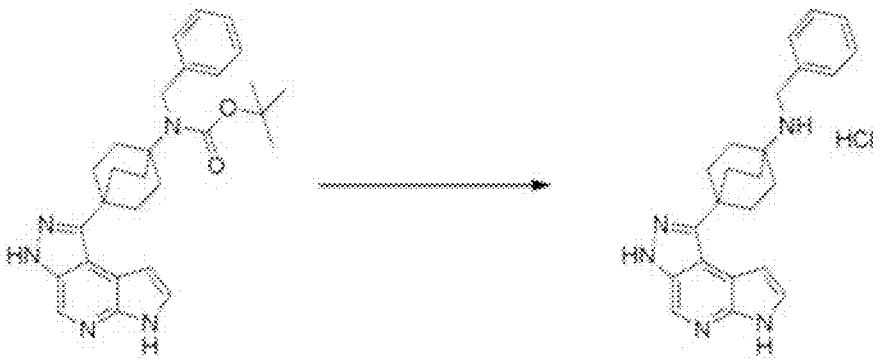
[0922] 步骤H:苄基(4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯



在微波反应瓶中装入苄基(4-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-)(亚联氨基)甲基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.700g,1.38mmol)和NMP(11mL)。向该溶液中，依次一次性分别加入叔丁醇钠(0.331g,3.44mmol)，乙酸钯(0.031g,0.138mmol)和(R)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基-二叔丁基膦(0.076g,0.138mmol)。将该反应混合物在约150℃在Biotage微波中加热约2h(250psi最高压力，1min匀变，最大值150瓦特)。将该反应混合物通过Celite®的垫过滤，用EtOAc(约15mL)洗涤，并将该EtOAc在减压下除去。将剩余物质转移至微波瓶，并加入叔丁醇钠(0.331g,3.44mmol)，乙酸钯(0.031g,0.138mmol)和(R)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]-乙基-二叔丁基膦(0.076g,0.138mmol)。将该反应混合物在约160℃、在Biotage微波中加热约2h(250psi最大压力，1min匀变，最大值150瓦特)。将该反应混合物通过Celite®的垫，用EtOAc(约20mL)洗涤。加入水(15mL)并将层分离。用EtOAc(2x 10mL)萃取水层并将合并的有机物用水(3x 10mL)和盐水(5x 15mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下浓缩。将剩余的黑色残余物利用硅胶层析提纯，用10-100%EtOAc/庚烷的梯度洗脱，得到为淡褐色固体的苄基(4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯，具有0.5eq EtOAc作为赋形剂(0.281g,39.5%).:LC/MS(表1,方法b)R_t=2.57min;MS m/z:472$(M+H)^+$。将叔丁醇钠(0.331g,3.44mmol)，醋酸钯(0.031g,0.14mmol)和(R)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基-二叔丁基膦(0.076g,0.14mmol)分别依次一次性全部加入到该溶液中。将该反应混合物在Biotage微波中在约150℃加热约2h(250psi最高压力，1min匀变，最大值150瓦特)。将该反应混合物通过Celite®的垫过滤，同时用EtOAc(15mL)洗涤，并将滤液在减压下浓缩。将该剩余的物质转移至微波瓶中，加入叔丁醇钠(0.331g,3.44mmol)，醋酸钯(0.031g,0.138mmol)和(R)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]-乙基-二叔丁基膦(0.076g,0.138mmol)。将该反应混合物在Biotage微波中在约160℃加热约2h(250psi最高压力，1min匀变，最大值150瓦特)。将该反应混合物通过Celite®的垫过滤，同时用EtOAc(20mL)洗涤。加入水(15mL)并将层分离。将水层用EtOAc(2x 10mL)萃取并将合并的有机层用水(3x 10mL)和盐水(5x 15mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。将黑色残余物利用硅胶

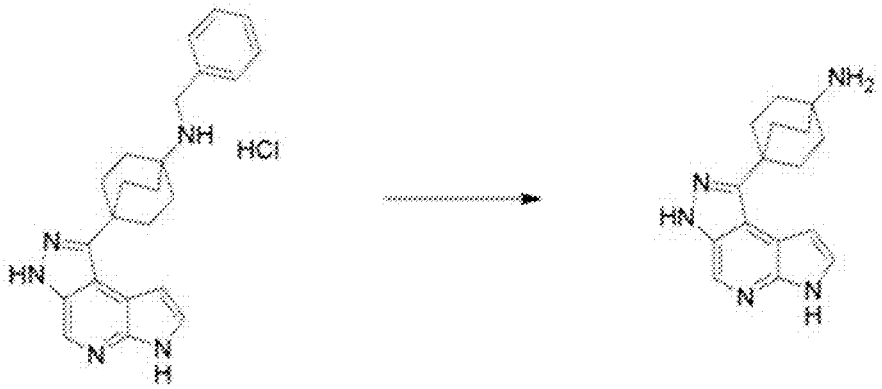
层析提纯，用10-100％EtOAc/庚烷的梯度洗脱，得到为淡褐色固体的苄基(4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.281g,40％):LC/MS(表1,方法b)R_t＝2.57min;MS m/z:472$(M+H)^+$。

[0923] 步骤I:N-苄基-4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]辛-1-胺盐酸盐



向苄基(4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.280g,0.543mmol)的1,4-二噁烷(4mL)溶液中加入HCl水溶液(在1,4-二噁烷中为4M,0.58mL,2.3mmol)，将该反应混合物在约60℃搅拌约2h。将该反应冷却至环境温度，并将沉淀物过滤，同时用少量Et_2O洗涤。将该固体在真空下干燥，得到为黄褐色固体的N-苄基-4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]辛-1-胺盐酸盐(0.216g,98％).:LC/MS(表1,方法b)R_t＝1.46min;MS m/z:372$(M+H)^+$。

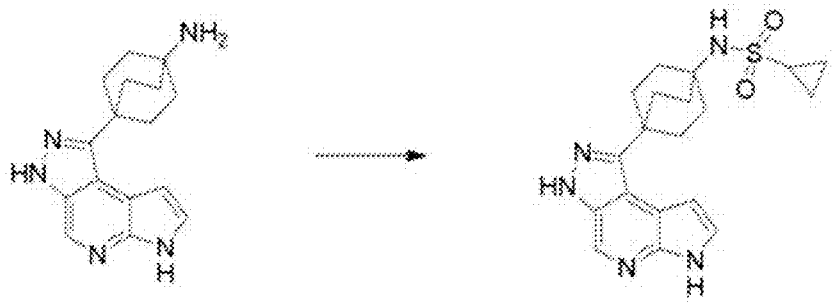
[0924] 步骤J:4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]辛-1-胺



向N-苄基-4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]辛-1-胺盐酸盐(0.150g,0.368mmol)的MeOH(6mL)溶液中加入甲酸铵(0.116g,1.84mmol)和20％$PdOH_2$/碳(0.039g,0.055mmol)。将该反应混合物在约65℃加热约2h。将该反应混合物通过Celite®的垫过滤，同时用EtOAc(约10mL)洗涤，并将溶剂在减压下除去。加入水和EtOAc(各10mL)，将层分离。将水层用EtOAc(5x 5mL)萃取，将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到为灰白色泡沫的4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]辛-1-胺(0.073g,71％):LC/MS(表1,方法b)R_t＝1.08min;MS m/z:282$(M+H)^+$。

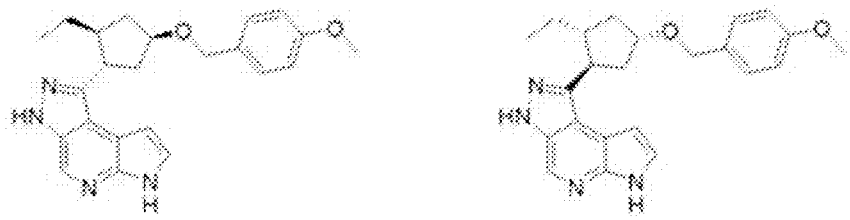
[0925] 步骤K:N-(4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]

辛-1-基)环丙磺酰胺

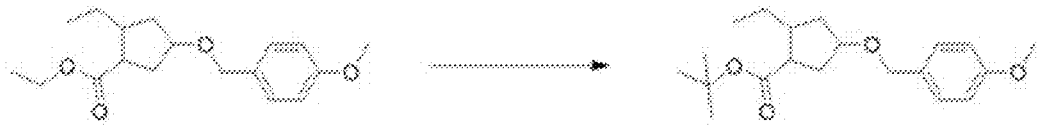


向4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]辛-1-胺(0.075g,0.267mmol)在DMF(2.5mL)中的混合物中加入TEA(0.06mL,0.40mmol)和环丙磺酰氯(0.027mL,0.27mmol,Matrix)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。将环丙磺酰氯(0.014mL,0.133mmol,Matrix)加入到该反应混合物中,并将反应继续在环境温度下搅拌约4h。将该反应混合物用水(10mL)稀释并用DCM(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为白色固体的N-(4-(3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)双环[2.2.2]辛-1-基)环丙磺酰胺(0.015g,15%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.72min;MS m/z:386 $(M+H)^+$。

[0926] 实施例#30和31:1-((1S,2S,4R)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶和1-((1R,2R,4S)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶



步骤A:2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊烷甲酸叔丁基酯



向2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊烷甲酸乙基酯(39.8g,130mmol,制备#EE.1主要为1S,2R,4S和1R,2S,4R)的乙醇(286mL)溶液中加入NaOH水溶液(2N,572mL,1140mmol)。将该反应混合物在约50℃搅拌约16h。将该反应混合物冷却至环境温度并将有机溶剂在减压下除去。将水层用Et_2O(2x 300mL)洗涤,在冰浴中冷却至约0℃,用HCl水溶液(5N)酸化至约pH 1。将该水性悬浮液用EtOAc(2x 400mL)萃取。将该合并的有机物用盐水(200mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到34.5g的粗固体。向粗羧酸(15.0g,53.9mmol)的DMF(216mL)溶液中加入碘代甲烷(6.71mL,108mmol)和K_2CO_3(14.9g,108mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约48h。加入水和EtOAc(250mLeach),将层分离。将水层用EtOAc(2x 250mL)萃取并将合并的有机物用水(250mL),盐水(3x 250mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该油利用硅胶层析提纯,用0-50%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为

黄色油的甲基酯(14.1g,48.1mmol)。向甲基酯(14.1g,48.1mmol)的THF(160mL)溶液中加入叔丁醇钾(16.2g,144mmol),并将该反应混合物在环境温度下搅拌约18h。加入饱和NH_4Cl水溶液(100mL),并将该反应混合物用EtOAc(100mL)稀释。分层并将有机物用盐水(50mL洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将剩余的油利用硅胶层析提纯,用0-40%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为澄清无色油的2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊烷甲酸叔丁基酯(11.7g,73%,主要为1R,2R,4S和1S,2S,4R):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.95min;MS m/z:335$(M+H)^+$。

[0927] 步骤B:2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)甲醇



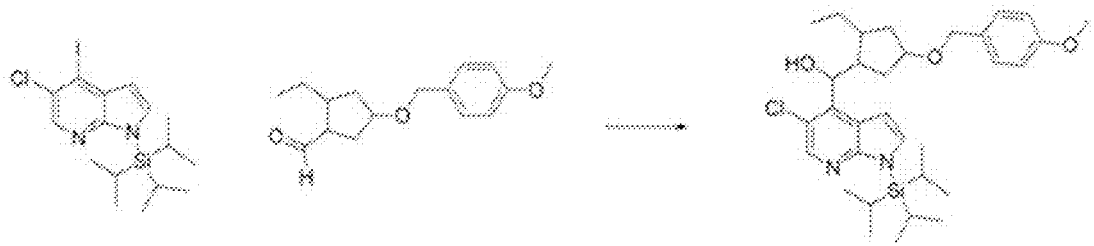
在约0℃向2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊烷甲酸叔丁基酯(11.7g,35.0mmol)的THF(175mL)溶液中滴加LAH(在THF中为2M,17.5mL,35.0mmol),将该反应混合物缓慢加入至环境温度,并搅拌约1.5h。在冰浴中将该反应冷却至约0℃,通过连续加入水(150mL滴加),NaOH水溶液(1N,150mL)和水(100mL)猝灭。将所得的混合物加热至环境温度,搅拌约30min。将该混合物通过Celite®的垫过滤,同时用Et_2O(500mL)洗涤。将滤液层分离。将有机层用盐水(2x 200mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到为黄色油的2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)甲醇(8.62g,93%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.29min;MS m/z:265$(M+H)^+$。

[0928] 步骤C:2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊烷甲醛



向2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)甲醇(8.60g,32.5mmol)的DCM(163mL)溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(20.7g,48.8mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约2.5h。将该反应混合物用DCM(100mL)稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 150mL)和盐水(150mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将所得油利用硅胶层析提纯,用0-50%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为黄色油的2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊烷甲醛(6.93g,81%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.59min;MS m/z:263$(M+H)^+$。

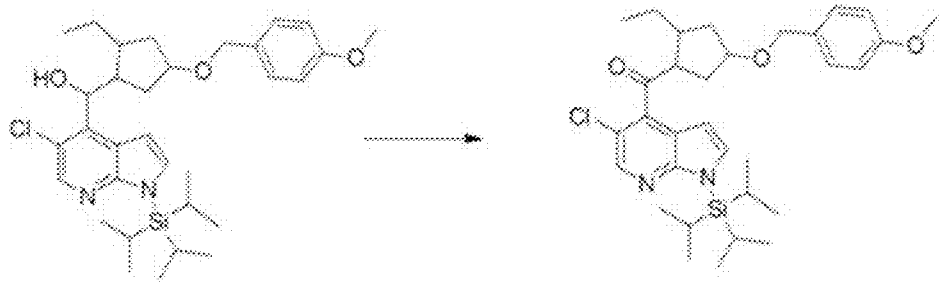
[0929] 步骤D:(5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)甲醇



在约-78℃向5-氯-4-碘-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(4.99g,11.5mmol,Adesis)的THF(90mL)溶液中以使内温不超过约-70℃的速率加入n-BuLi(在已烷

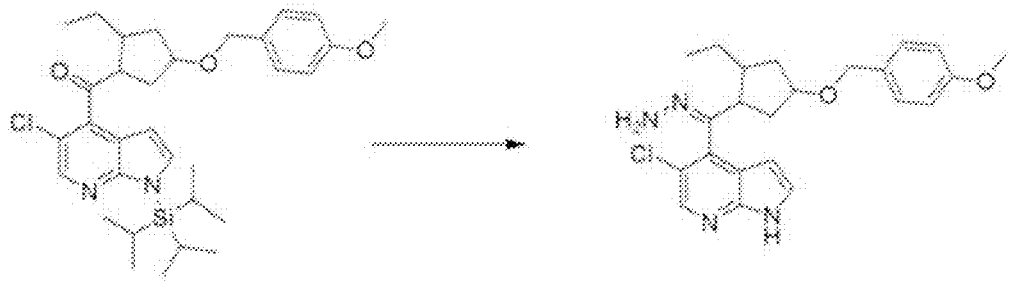
中为1.6M溶液，10.7mL，17.2mmol）。在在约-78℃搅拌约45min后，滴加2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊烷甲醛(3.00g，11.4mmol)的THF(22mL)溶液，并将该反应混合物在约-78℃搅拌约1h。将该反应缓慢加热至环境温度并搅拌约0.5h。将该反应混合物冷却至约-78℃，加入饱和NH_4Cl水溶液(40mL)，并将该混合物加热至室温。加入水(10mL)并将层分离。将水相用EtOAc(3x 50mL)萃取。将该合并的有机物用盐水(50mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下浓缩。将该粗制油利用硅胶层析提纯，用0-40％EtOAc/庚烷的梯度洗脱，得到为黄色油的(5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)甲醇(4.47g，68％，92％纯度)：LC/MS(表1，方法o)R_t＝2.64min；MS m/z：571$(M+H)^+$。

[0930] 步骤E：(5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)甲酮



向(5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)甲酮(4.47g，7.20mmol)的DCM(40mL)溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(4.58g，10.8mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约90min。将该反应用DCM(40mL)稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 60mL)，盐水(40mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。将粗制物质用硅胶层析提纯，用0-40％EtOAc/庚烷的梯度洗脱，得到为黄色油的(5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)-环戊基)甲酮(3.32g，81％)：LC/MS(表1，方法o)R_t＝3.04min；MS m/z：569$(M+H)^+$。

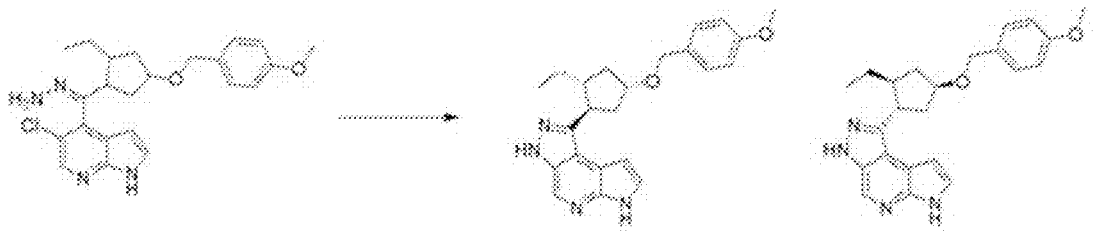
[0931] 步骤F：5-氯-4-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-(亚联氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



向(5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)甲酮(1.01g，1.77mmol)的乙醇(5.5mL)溶液中加入肼(2.78mL，89.0mmol)和AcOH(0.508mL，8.87mmol)。将该反应混合物在约80℃加热约18h。将该反应冷却至环境温度并将溶剂在减压下除去。加入水(20mL)和EtOAc(25mL)，并将层分离。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水(各15mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下浓缩。将该粗制油用硅胶层析提纯，用0-10％MeOH/DCM的梯度洗脱，得到为黄色泡沫的5-氯-4-

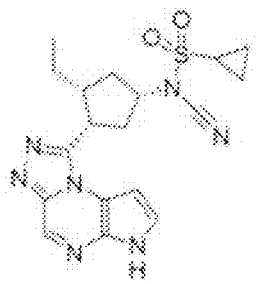
((2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-(亚联氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.354g,47%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.40min,MS m/z:427$(M+H)^+$。

[0932] 步骤G:1-((1S,2S,4R)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶和1-((1R,2R,4S)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶



在微波反应瓶中装入5-氯-4-((2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)(亚联氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.900g,2.11mmol)和NMP(14.1mL)。依次加入叔丁醇钠(0.506g,5.27mmol),醋酸钯(II)(0.047g,0.211mmol)和((R)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基-二叔丁基膦(0.117g,0.211mmol),将该混合物在微波中、在约150℃加热约1h(250psi最高压力,1min匀变,最大值150瓦特)。加入EtOAc(20mL)并将该混合物通过Celite®的垫过滤,同时用EtOAc(20mL)洗涤。加入水(15mL)并将层分离。将水层用EtOAc(2x 10mL)萃取,将合并的有机物用水(3x 10mL),盐水(5x 10mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用40-100%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,然后通过使用一般程序AA提纯,得到1-((1S,2S,4R)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶或1-((1R,2R,4S)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶(0.065g,8%,表2,方法35,R_t=20.0min,or=正)和1-((1S,2S,4R)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶或1-((1R,2R,4S)-2-乙基-4-(4-甲氧基苄基氧基)环戊基)-3,6-二氢吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶(0.058g,7%,表2,方法35,R_t=23.4min,or=负):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.26min;MS m/z:391$(M+H)^+$。

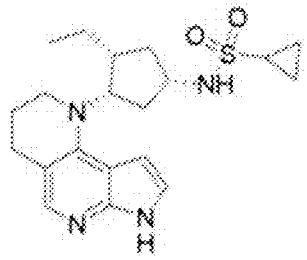
[0933] 实施例#32:N-氰基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺



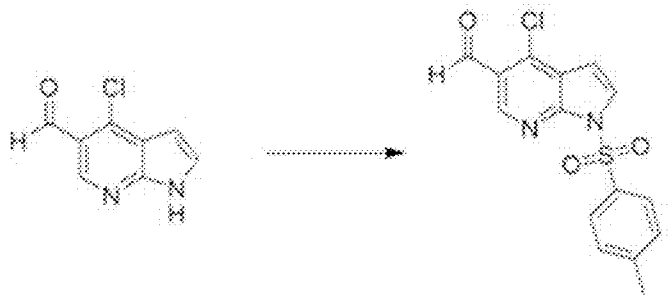
向N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.05g,0.134mmol,WO2009152133)的DMF(4mL)溶液中,加入KOH(0.022g,0.401mmol),并将该混合物在室温下搅拌约5min。加入甲苯磺酰基氰化物(0.024g,0.134mmol),将搅拌继续约2h。将溶剂在减压下除去,并将残余物利用制备HPLC提纯(表1,方法q),得到为灰白色固体的N-氰基-N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-

e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.0025g,5%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.84min;MS m/z:400$(M+H)^+$。

[0934] 实施例#33*:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶-1-基)环戊基)环丙磺酰胺

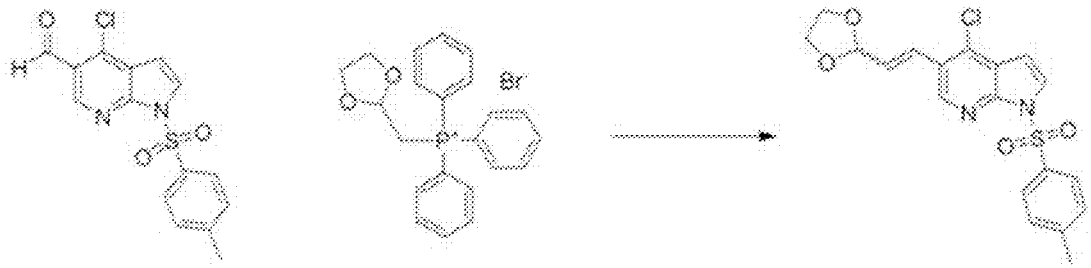


步骤A:4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛



向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(2.00g,11.1mmol,Adesis)在DMF(30mL)中的悬浮液中加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.500g,12.5mmol),形成黄色溶液。将该反应混合物在环境温度下搅拌约30min,然后加入4-甲基苯-1-磺酰氯(2.40g,12.6mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约30min并倒入到冰水(约50mL)中。通过真空过滤收集该固体,同时用水(约15mL)洗涤,并在真空箱中干燥,得到为灰白色固体的4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(3.22g,87%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.56min;MSm/z:335$(M+H)^+$。

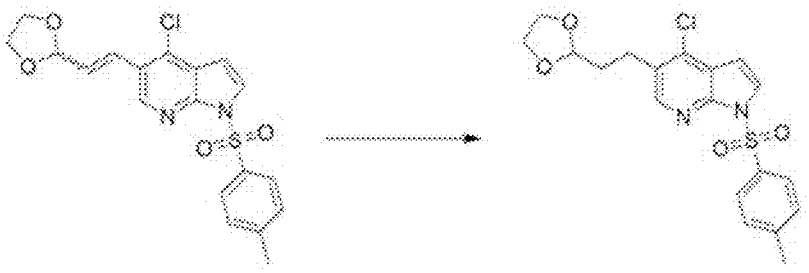
[0935] 步骤B:(E/Z)-5-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙烯基)-4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



在圆底烧瓶中装入((1,3-二氧戊环-2-基)甲基)三苯基溴化[illegible](5.29g,12.3mmol)和THF(29.0mL)。将该烧瓶在冰浴中冷却至约0℃,加入叔丁醇钾(1.38g,12.3mmol)。将该混合物在约0℃搅拌约30min并滴加4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(1.50g,4.48mmol)在THF(8.30mL)中的悬浮液。将该反应加热至环境温度并搅拌约16h。加入氢氧化钠水溶液(2M,4.50mL,9.00mmol),将该反应混合物加热至约55℃并保持约1h。加入水和醚(各10mL),并将层分离。将水相用醚(3x 10mL)萃取,将合并的有机物用无水Na_2SO_4

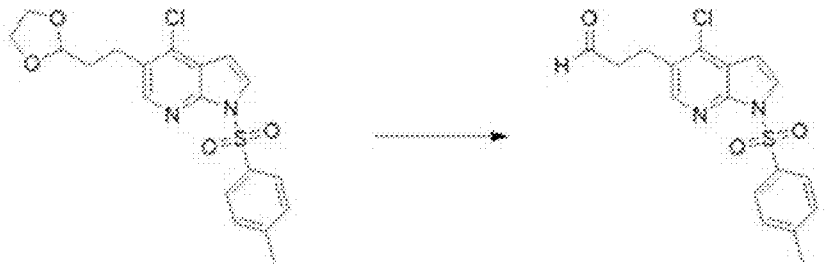
干燥并过滤。将约50％的溶剂在减压下除去，将剩余的有机物通过硅胶过滤，用醚(约15mL)洗涤。将该滤液在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯，用0-50％EtOAc/DCM的梯度洗脱，得到白色固体。将该固体溶解在DMF(12mL)中，加入NaH(60％在矿物油中的分散体，0.179g,4.49mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约30min，然后加入4-甲基苯-1-磺酰氯(0.684g,3.59mmol)。将该反应在环境温度下搅拌约30min并倒入冰水(约30mL)中。加入EtOAc(30mL)并将层分离。将水相进一步用EtOAc(2x 30mL)萃取，将合并的有机物用盐水(2x 20mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下浓缩。将所得油利用硅胶层析提纯，用0-50％EtOAc/庚烷的梯度洗脱，得到为灰白色泡沫的(E/Z)-5-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙烯基)-4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.90g,50％).:LC/MS(表1，方法b)R_t=2.65min;MS m/z:405$(M+H)^+$和R_t=2.70min;MSm/z:405$(M+H)^+$。

[0936] 步骤C:5-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基)-4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



将(E/Z)-5-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙烯基)-4-氯-1-甲苯磺酰基-1-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.900g,2.22mmol)和10wt％Pd/C(0.118g,0.111mmol)的混合物用N_2清洗，并在真空下排空(3x)。在第三次排空后，加入EtOAc(23mL)。将该烧瓶用N_2清洗并在真空下排空(3x)。在第3次排空后，将该烧瓶在氢气氛下放置约1h。将该氢气氛用用N_2更换，并将该反应混合物通过Celite®的垫过滤，用EtOAc(约10mL)洗涤，并将滤液在减压下浓缩，得到为浓的油的5-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基)-4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.530g,59％)，其一旦保持即固化:LC/MS(表1，方法b)R_t=2.71min;MS m/z:407$(M+H)^+$。

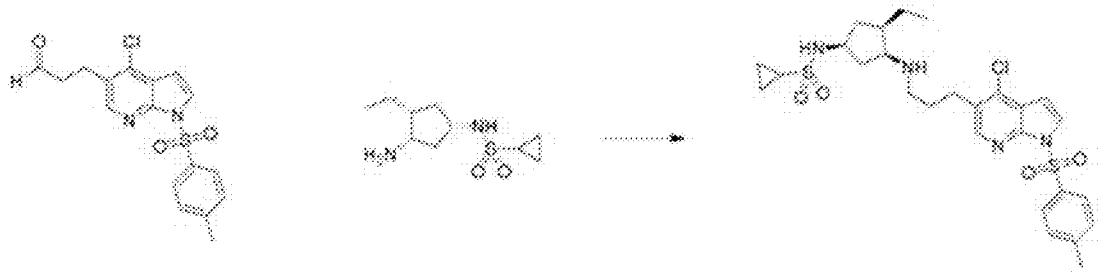
[0937] 步骤D:3-(4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙醛



向5-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基)-4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.520g,1.28mmol)的THF(4.2mL)溶液中加入HCl水溶液(6M,0.639mL,3.83mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约2h，加热至约50℃并保持约1h。将该反应冷却至环境温度并加入水(0.64mL)，将该反应搅拌约16h。用饱和碳酸氢钠水溶液将pH调节至约7，并加入EtOAc(约10mL)。将层分离并将水相用EtOAc(10mL)萃取。将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下浓缩。加入丙酮(12mL)和对甲苯磺酸吡啶鎓盐(0.096g,0.383mmol)。将该反应在回流下加热约2h。将该反应冷却至环境温度并在减压下浓缩。将该残余物利用硅

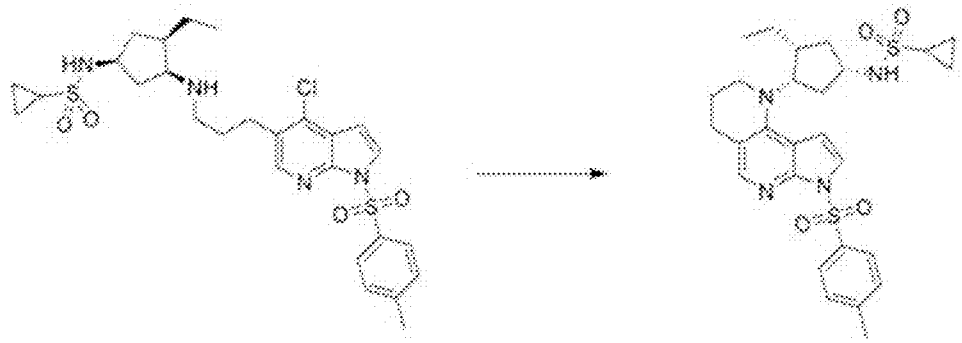
胶层析提纯，用0-50％EtOAc/DCM的梯度洗脱，得到灰白色泡沫的3-(4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙醛(0.44g,84％,90％纯度).:LC/MS(表1,方法b)R_t＝2.50min;MS m/z:363$(M+H)^+$。

[0938] 步骤E:N-((1S,3S,4R)-3-(3-(4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙基氨基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺



向3-(4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙醛(0.420g,1.04mmol)和N-((1S,3S,4R)-3-氨基-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.290g,1.25mmol,使用OOO(由实施例#23步骤E用NaOH)制备)在DCE(4.00mL)中的混合物中加入极冷的乙酸(0.089mL,1.6mmol)。将该反应混合物在环境温度搅拌约15min,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.331g,1.56mmol)。将该反应在环境温度搅拌约72h。缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液(约5mL),然后加入DCM(5mL)。将层分离并将水相用DCM(2x 5mL)萃取。将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下浓缩。将剩余的黄色油利用硅胶层析提纯，用0-50％EtOAc/庚烷的梯度洗脱，得到为白色泡沫的N-((1S,3S,4R)-3-(3-(4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙基氨基)-4-乙基环戊基)环-丙烷磺酰胺(0.330g,55％).:LC/MS(表1,方法b)R_t＝2.10min;MS m/z:579$(M+H)^+$。

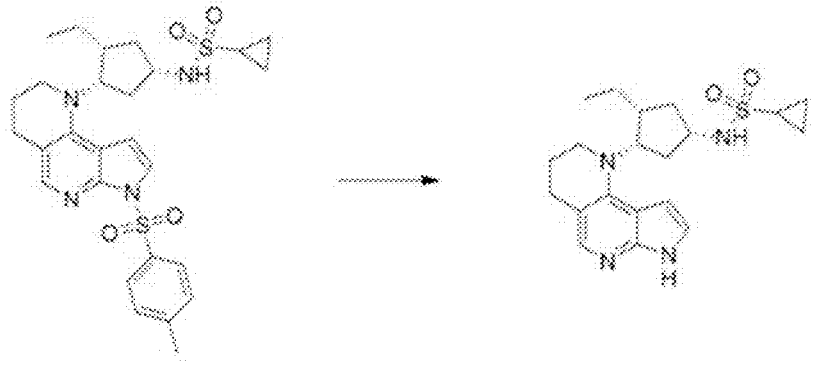
[0939] 步骤F:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(7-甲苯磺酰基-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶-1-基)环戊基)环丙磺酰胺



在微波瓶中装入N-((1S,3S,4R)-3-(3-(4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙基氨基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.200g,0.345mmol)的1-丙醇(1.70mL)溶液。加入DIEA(0.180mL,1.04mmol)和碘化钾(0.057g,0.345mmol)，并将该反应混合物在Biotage®微波中、在约150℃加热约30min。将该反应在微波下、在约180℃加热约1h。将该反应在微波下、在约180℃加热约10h。将该反应混合物转移至圆底烧瓶并加入硅胶(约1g)。将溶剂在减压下除去，通过硅胶层析将所得硅胶混合物提纯，用0-10％MeOH/DCM的梯度洗脱，得到为黄色泡沫的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(7-甲苯磺酰基-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶-1-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.050g,27％).:LC/MS(表1,方法b)R_t＝

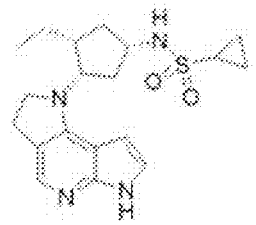
2.52min;MS m/z:543(M+H)$^+$。

[0940] 步骤G:N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶-1-基)环戊基)环丙磺酰胺

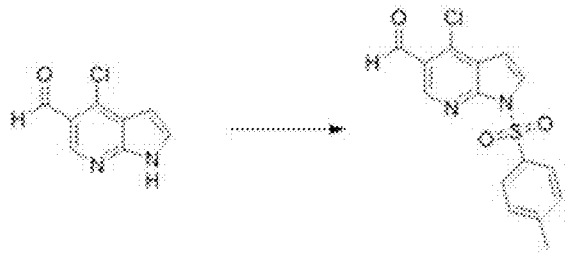


向N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(7-甲苯磺酰基-2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶-1-基)环戊基)环丙磺酰胺(0.041g,0.076mmol)的1,4-二噁烷溶液中加入NaOH水溶液(5N,0.106mL,0.529mmol)。将该反应加热至约80℃并保持约16h。将该反应混合物冷却至环境温度并加入水(5mL)和EtOAc(10mL)。将层分离,将水相用EtOAc(2x 10mL)萃取。将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为白色固体的N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(2,3,4,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-h][1,6]萘啶-1-基)环戊基)环丙烷-磺酰胺(0.02g,72%).:LC/MS(表1,方法a)R_t=1.48min;MS m/z:389(M+H)$^+$。

[0941] 实施例#34*:N-((1S,3S,4R)-3-(2,3-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺



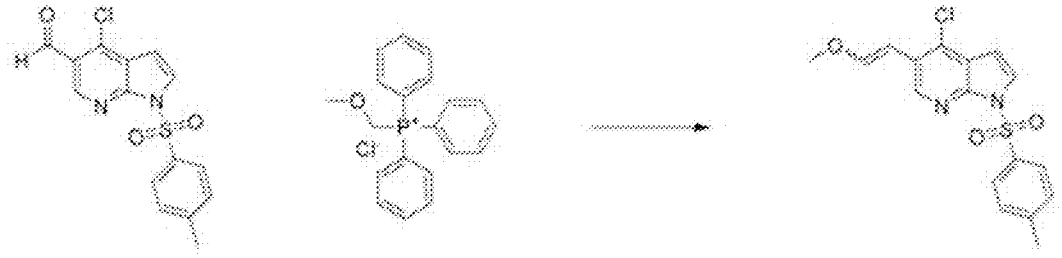
步骤A:4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛



向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(2.00g,11.1mmol,Adesis)在DMF(30mL)中的悬浮液中加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.500g,12.5mmol),形成黄色溶液。将该反应混合物在环境温度下搅拌约30min,然后加入4-甲基苯-1-磺酰氯(2.40g,12.6mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约30min并倒入到冰水(约50mL)中。通过真空过滤收集该固体,同时用水(约15mL)洗涤,并在真空箱中干燥,得到为灰白色固体的4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(3.22g,87%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.56min;MSm/z:335

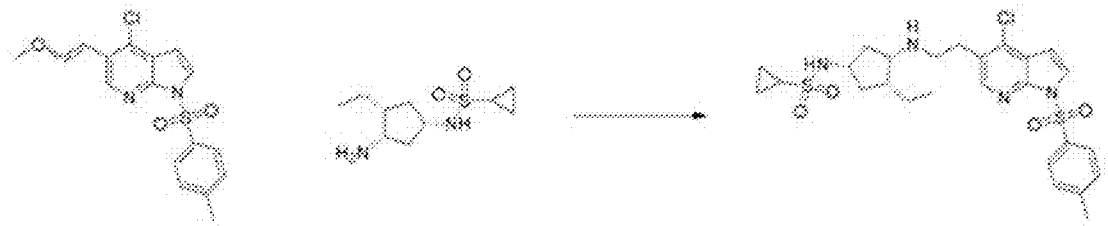
$(M+H)^+$。

[0942] 步骤B:(E/Z)-4-氯-5-(2-甲氧基乙烯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



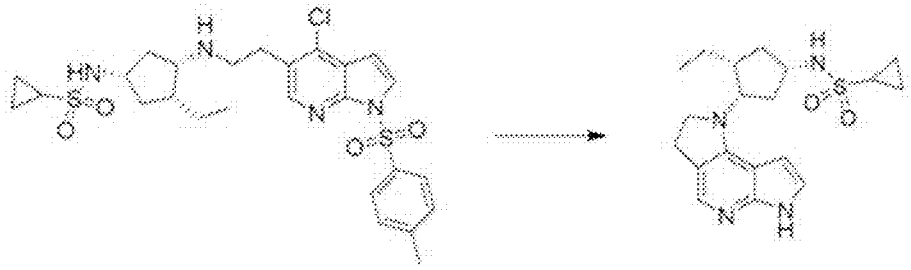
在约0℃向(甲氧基甲基)三苯基氯化[illegible](1.28g,3.73mmol)在THF(14.8mL)中的悬浮液中滴加叔丁醇钾(1M溶液/THF,3.70mL,3.70mmol)。在约0℃将该反应混合物搅拌约30min,并添加4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛(1.00g,2.99mmol)在THF(1.80mL)中的悬浮液。将该反应混合物加热至环境温度并搅拌约4h。将该反应用1M HCl水溶液中和,然后加入EtOAc和水(各10mL)。将层分离并将水相用EtOAc(2x 10mL)萃取。将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将剩余的固体利用硅胶层析提纯,用0-50%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为灰白色固体的(E/Z)-4-氯-5-(2-甲氧基乙烯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.96g,89%).:LC/MS(表1,方法b)R_t=2.83min;MS m/z:363$(M+H)^+$和R_t=2.86min;MS m/z:363$(M+H)^+$

步骤C:N-((1S,3S,4R)-3-(2-(4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙基氨基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺



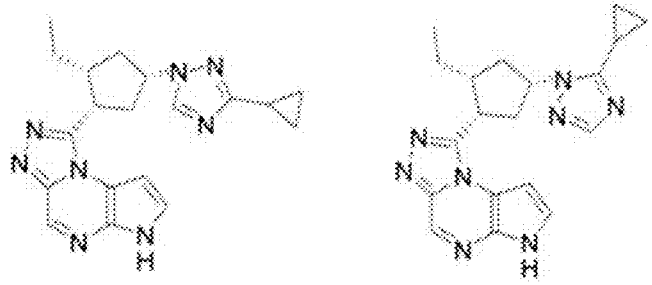
向(E/Z)-4-氯-5-(2-甲氧基乙烯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.95g,2.62mmol)在THF(26mL)中的混合物中加入HCl水溶液(1M,6.55mL,6.55mmol)。将该反应混合物在回流下加热约16h。将该反应冷却至环境温度并用饱和碳酸氢钠水溶液将pH调节至约7。加入DCM(约30mL)并将层分离。将水相用DCM(2x 20mL)萃取。将合并的有机物用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该残余物吸收到DCE(13mL)中,并加入N-((1S,3S,4R)-3-氨基-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.608g,2.62mmol,使用000(由实施例#23步骤E用NaOH)制备)和极冷的乙酸(0.150mL,2.62mmol)。加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.832g,3.93mmol)并将该反应在环境温度搅拌约16h。将该反应用DCM(20mL)稀释,并加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)。将层分离并将水相用DCM(2x 10mL)萃取。将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用25-100%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到为灰白色固体的N-((1S,3S,4R)-3-(2-(4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙基氨基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.45g,30%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.87min;MS m/z:565$(M+H)^+$。

[0943] 步骤D:N-((1S,3S,4R)-3-(2,3-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺

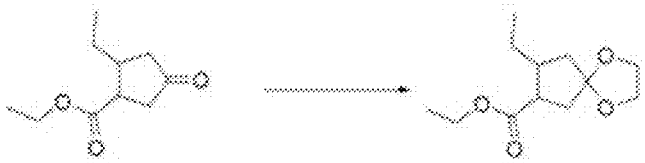


向微波瓶中装入N-((1S,3S,4R)-3-(2-(4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙基氨基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.350g,0.619mmol)的1-丙醇(3.2mL)溶液。加入DIPEA(0.324mL,1.86mmol)和碘化钾(0.154g,0.929mmol),将该反应在Biotage®微波中、在约180℃加热约10h。将EtOAc和水(各10mL)加入到该反应混合物中,并将层分离。将水相用EtOAc(2x 10mL)萃取。将合并的有机物用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用0-100%DCM/MeOH/Et2NH(950/45/5)/DCM的梯度洗脱,并将溶剂在减压下除去。将该固体进一步用HPLC提纯(表1,方法w),得到作为白色固体的具有30mol%乙酸铵为赋形剂的N-((1S,3S,4R)-3-(2,3-二氢二吡咯并[2,3-b:2',3'-d]吡啶-1(6H)-基)-4-乙基环戊基)环丙磺酰胺(0.099g,38%).:LC/MS(表1,方法a)R_t=1.70min;MS m/z:375$(M+H)^+$。

[0944] 实施例#35和#35.1:1-((1S,2R,4S)-4-(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪和1-((1S,2R,4S)-4-(5-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪

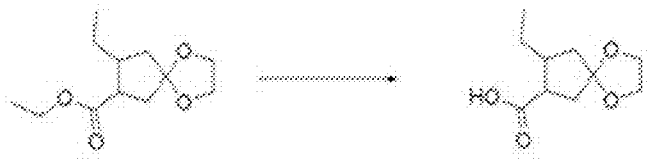


步骤A:8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸乙酯



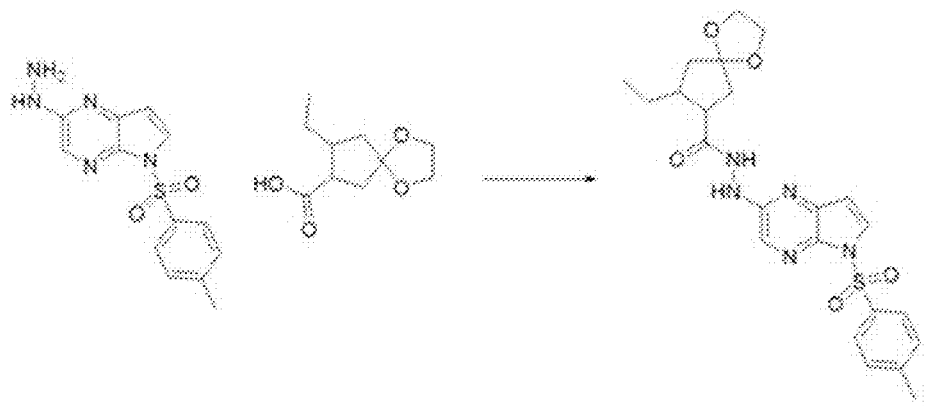
在圆底烧瓶中装入2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯(1.5g,8.1mmol,实施例#22,步骤B)/DCM(22mL)。向该烧瓶中加入乙二醇(0.91mL,16mmol),原甲酸三乙酯(2.0mL,12mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.31g,1.6mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌约24h。将该溶液在减压下浓缩,得到褐色油,将其溶解在EtOAc中,并利用硅胶层析提纯,用0-50%EtOAc/庚烷的梯度洗脱。将含有级分的产物合并,并在减压下浓缩至干燥,得到为淡黄色油的8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸乙基酯(1.6g,83%):LC/MS(表1,方法c)MSm/z 229$(M+H)^+$;^1H NMR(CDCl)δ4.14(q,2H),3.90(m,4H),2.99(q,1H),2.32-2.27(m,1H),2.26-2.11(m,1H),2.05-1.99(m,1H),1.96-1.91(m,1H),1.83-1.78(m,1H),1.46-1.39(m,1H),1.31-1.24(m,1H),1.26(t,3H),0.90(t,3H)。

[0945] 步骤B:8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸



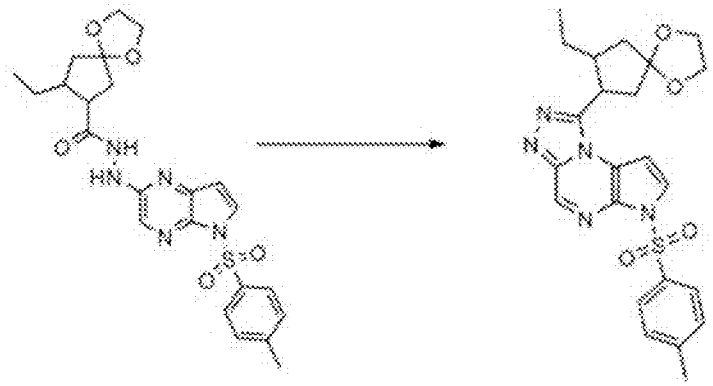
向圆底烧瓶中装入8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸乙酯(0.32g,1.4mmol)和氢氧化钠(1N水溶液,14.0mL,14.0mmol)。将该溶液在室温下搅拌过夜。向该溶液中加入DCM(30mL),然后加入20%柠檬酸水溶液(约20mL),以使pH为约2。将层分离并将水溶液用DCM(2x30mL)和DCM/EtOAc(1:1,30mL)萃取。将合并的萃取物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到为澄清无色油的8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸(0.27g,96%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.20min;MS m/z:201$(M+H)^+$。

[0946] 步骤C:8-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-碳酰肼



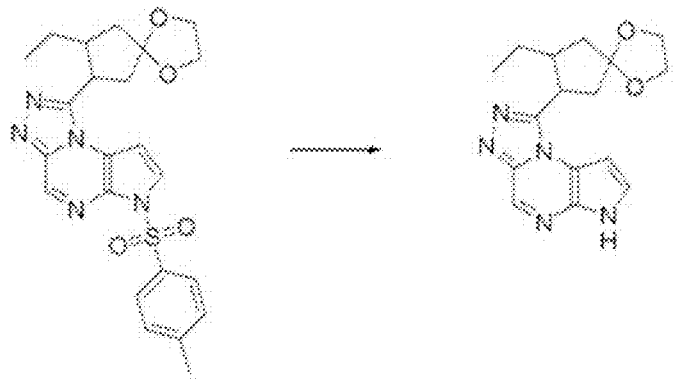
向50mL圆底烧瓶中装入2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(0.350g,1.16mmol,实施例#1,步骤D),8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸(0.250g,1.25mmol)和DCM(6.0mL)。向该反应混合物中加入HATU(0.483g,1.27mmol)和TEA(0.64mL,4.6mmol),并将所得黄色悬浮液在室温下搅拌约3h。向该反应溶液中加入DCM(25mL)并将该溶液用水和盐水(各20mL)洗涤。将有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到褐色油。将该粗产物通过硅胶层析提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱。将含有级分(fractions)的产物在减压下浓缩,得到为泡沫的8-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-碳酰肼(0.50g,89%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.49min;MS m/z:486$(M+H)^+$。

[0947] 步骤D:1-(8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



向圆底烧瓶中装入8-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-碳酰肼(4.90g,10.1mmol)和1,4-二噁烷(50mL)。向该烧瓶中加入DIEA(8.81mL,50.5mmol),然后加入亚硫酰氯(0.770mL,10.6mmol)。将该混合物加热至约75℃并保持约90min。加入另外的亚硫酰氯(0.074mL,1.0mmol)并继续加热约1h。将该反应冷却至室温并搅拌过夜。将该溶液用DCM(75mL)稀释并用水(50mL)洗涤。将层分离并将有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到黑褐色油。将粗产物通过快速硅胶层析提纯,用0-60%丙酮/庚烷的梯度洗脱。将含有级分的产物合并,浓缩而得到物质,将该物质加载到第二根柱子上,用0-60%丙酮/庚烷的梯度洗脱。将含有级分的产物合并,且在减压下浓缩,得到为黄褐色粉末的1-(8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(3.0g,64%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.44min;MS m/z:468$(M+H)^+$。

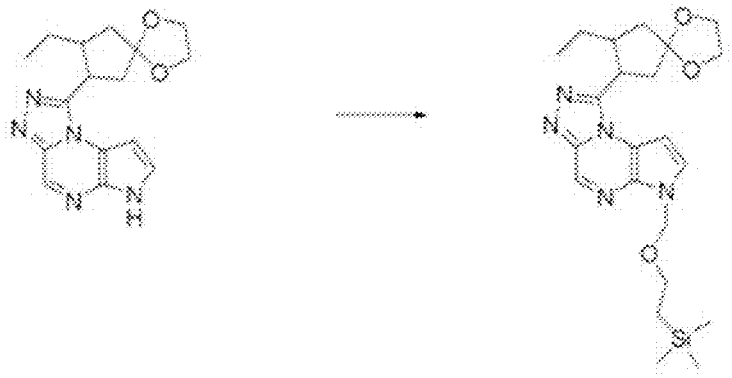
[0948] 步骤E:1-(8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



向1-(8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(3.76g,8.04mmol)的1,4-二噁烷(55mL)溶液中,加入氢氧化钠水溶液(2N,12mL),并将该反应混合物在约60℃加热约90min。将溶剂除去,且该残余物在氯化铵的饱和水溶液和EtOAc(各75mL)之间分配。将水相进一步用EtOAc(60mL)洗涤;将合并的有机萃取物用盐水(65mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,得到褐色固体。将该固体在醚(20mL)中粉碎,通过过滤收集沉淀并干燥,得到为淡棕色固体的1-(8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(2.22g,88%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=1.71min;MS m/z:314$(M+H)^+$。

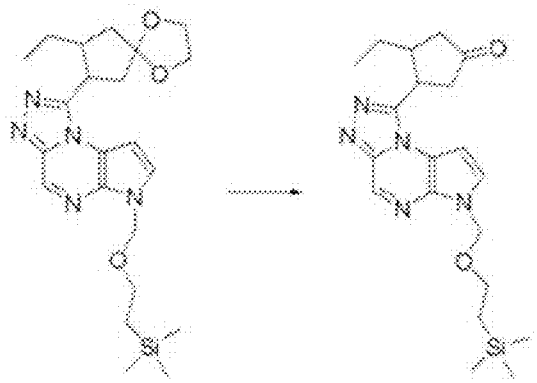
[0949] 步骤F:1-(8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧

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



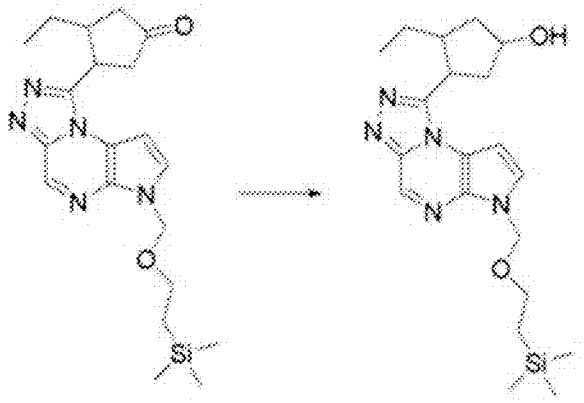
在约0℃向氢化钠(60％在矿物油中的分散体,0.355g,8.87mmol)在DMF(45mL)中的悬浮液中,滴加1-(8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(2.78g,8.87mmol)的DMF(45mL)溶液,并在该温度下将所得溶液搅拌约20min。滴加SEM Cl(1.75mL,8.87mmol),将所得混合物搅拌过夜,同时逐渐使其变热。将溶剂在减压下除去,该残余物在EtOAc和水(各120mL)之间分配。将水相进一步用EtOAc(50mL)洗涤;将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,得到为褐色非晶质固体的1-(8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(3.87g,98％)。LC/MS(表1,方法a)R_t=2.49min;MS m/z:444$(M+H)^+$。

[0950] 步骤G:3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮



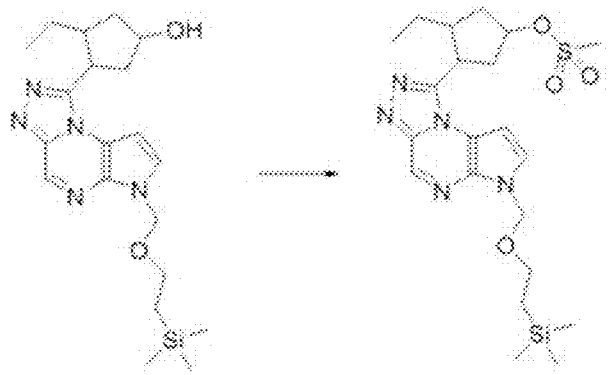
在约0℃向1-(8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(3.87g,8.72mmol)的THF(30mL)溶液中,加入HCl水溶液(1N,26.2mL)。将冰浴除去,将该反应在环境温度下搅拌约6h。在减压下除去THF。通过添加饱和碳酸氢钠水溶液而将水相中和,并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(60mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并浓缩。该残余物通过使用了20-80％EtOAc/DCM的硅胶柱层析提纯,得到为黄色非晶质固体的3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮(2.84g,81％)。LC/MS(表1,方法a)R_t=2.44min;MS m/z:400$(M+H)^+$。

[0951] 步骤H:3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮



将3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮(0.296g,0.741mmol)的THF(2.96mL)溶液冷却至约0℃,向其中加入DIBAL-H(在环己烷中为1M,1.482mL,1.482mmol)。将该反应搅拌约45min。将该反应用MeOH(3mL)猝灭。向该反应混合物中加入饱和NH_4Cl水溶液(10mL)和EtOAc(10mL)。收集有机层并用盐水(10mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗制物质。将粗制物质通过使用了0-5%MeOH/CH_2Cl_2的硅胶柱层析提纯,得到富含(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇的呈比例混合物(148mg,0.369mmol,50%)和富含(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇的呈比例混合物(60mg,0.149mmol,20%),两者都为非晶质固体。各自LC/MS(表1,方法a)R_t=2.37min;MS m/z:402$(M+H)^+$和R_t=2.16min;MS m/z:402$(M+H)^+$。

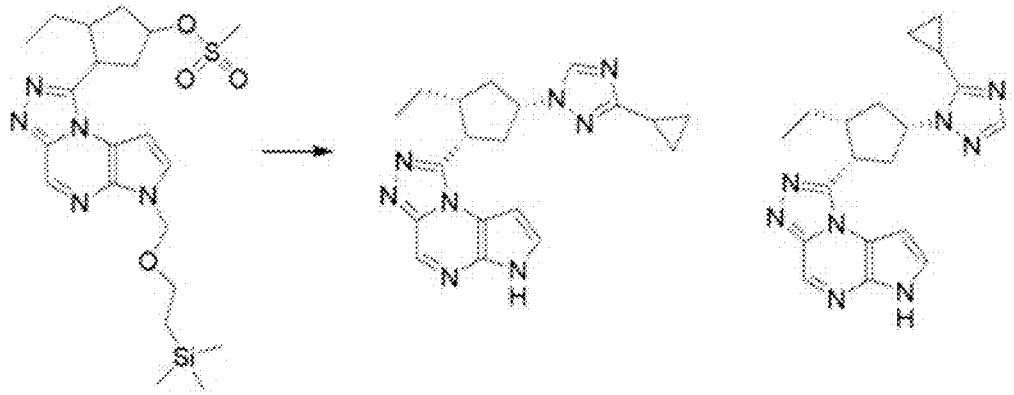
[0952] 步骤I:3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基甲磺酸酯



向富含(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇的呈比例混合物(0.5g,1.245mmol)和TEA(0.347mL,2.49mmol)的DCM(13mL)溶液中滴加MsCl(0.107mL,1.37mmol),和将该反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下除去,并将该残余物利用硅胶柱层析纯化,使用10-70%EtOAc/DCM洗脱,生成为白色非晶质固体的3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基甲磺酸酯(0.48g,80%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=2.54min;MS m/z:480$(M+H)^+$。

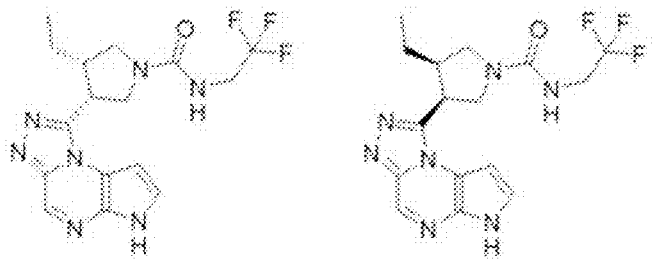
[0953] 步骤J:1-((1S,2R,4S)-4-(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪和1-((1S,2R,4S)-4-(5-环丙基-1H-1,2,4-三

唑-1-基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]

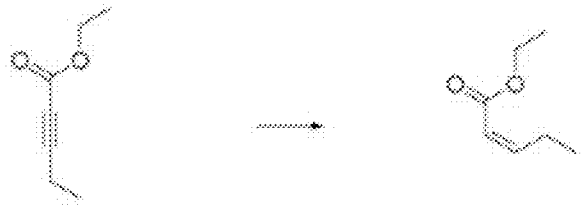


在约0℃向3-环丙基-1H-1,2,4-三唑(0.054g,0.494mmol)的DMF(3mL)溶液中,加入氢化钠(0.019g,0.486mmol,60%在矿物油中的分散体),将该反应混合物搅拌约10min。将温度升温至约50℃,加入3-乙基-4-(6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基甲磺酸酯(0.079g,0.165mmol)。将该反应混合物在约75℃搅拌过夜。将溶剂在减压下除去,该残余物在水和EtOAc(各10mL)之间分配。将水相进一步用EtOAc(7mL)洗涤;将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩,得到1-(4-(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪和1-(4-(5-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基环戊基)-6-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪的混合物。将该混合物溶解在DCM(3mL)中并加入2mL的三氟乙酸。将所得混合物在环境温度下搅拌约2h。将溶剂在减压下除去。将该残余物溶解在1,4-二噁烷(3mL)中;加入2mL浓缩的NH_4OH(4mL)水溶液。将该混合物在约60℃加热约2小时。将溶剂在减压下除去,并将该残余物利用HPLC提纯(表2,方法32),得到1-((1S,2R,4S)-4-(3-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.028g,25%产率)[实施例#35]和1-((1S,2R,4S)-4-(5-环丙基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙基环戊基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.013g,12%产率)[实施例#35.1],两者都为白色固体。LC/MS(表1,方法a)R_t=1.74min;MS m/z:363$(M+H)^+$和LC/MS(表1,方法a)R_t=1.73min;MS m/z:363$(M+H)^+$。

[0954] 实施例#36和#37:(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺和(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺

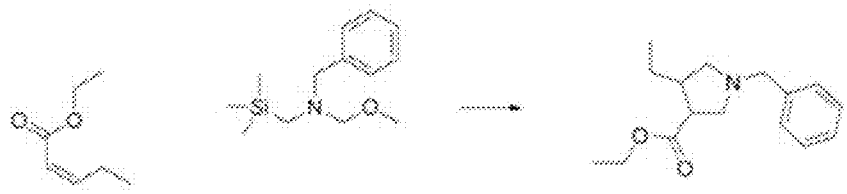


步骤A:(Z)-乙基戊-2-烯酸酯



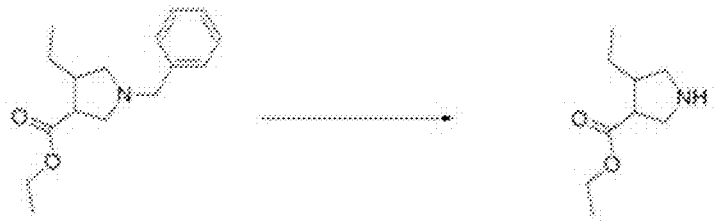
向Lindlar催化剂(0.844g,0.396mmol)在THF(100mL)和吡啶(10.00mL)中的浆液中加入戊-2-炔酸乙基酯(5.22mL,39.6mmol)。将该反应混合物用氢喷射约10min,并通过气球保持氢气氛。在约15h后,将该反应混合物通过Celite®的垫过滤,用Et_2O(30mL)稀释,并用饱和$CuSO_4$水溶液(40mL)洗涤,然后用水(40mL)洗涤。将有机层分离,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到粗制(Z)-乙基戊-2-烯酸酯(5g,98%)。^1H NMR(DMSO-d_6)δ1.05(t,3H),1.28(t,3H),2.65(m,2H),4.18(q,2H),5.72(m,1H),6.21(m,1H)。

[0955] 步骤B:(顺式)-乙基1-苄基-4-乙基吡咯烷-3-甲酸酯



在室温下向N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基)甲基)甲胺(9.98mL,39.0mmol,)和(Z)-乙基戊-2-烯酸酯(5g,39.0mmol)的DCM(50mL)溶液中加入TFA(0.030mL,0.390mmol)。在约2天后,将该反应混合物在真空中浓缩,得到为油的粗顺式-乙基1-苄基-4-乙基吡咯烷-3-甲酸酯(9.8g,96%)。LC/MS(表1,方法a)R_t=1.62min;MS m/z:262$(M+H)^+$。

[0956] 步骤C:(顺式)-乙基4-乙基吡咯烷-3-甲酸酯



在parr振荡器中装入$PdOH_2$/碳(2.243g,3.19mmol)和(顺式)-乙基1-苄基-4-乙基吡咯烷-3-甲酸酯(16.7g,63.9mmol),然后装入乙醇(100mL)。将该反应混合物脱气并用氢气清洗,在parr振荡器上、在60psi、环境温度下振摇约4天。将该反应混合物脱气并用氮吹洗。将该悬浮液通过Celite®的垫过滤,用乙醇(~900mL)洗涤。将溶剂在减压下除去,得到为油的(顺式)-乙基4-乙基吡咯烷-3-甲酸酯(8.69g,79%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.11min;MSm/z:172$(M+H)^+$。

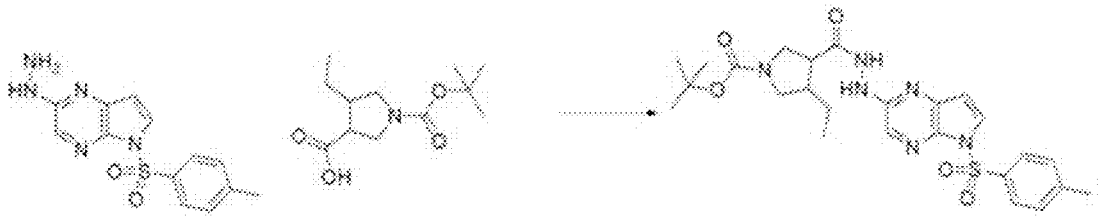
[0957] 步骤D:(顺式)-1-(叔丁氧基羰基)-4-乙基吡咯烷-3-甲酸



向装入了(顺式)-乙基4-乙基吡咯烷-3-甲酸酯(8.69g,50.7mmol)的烧瓶中加入HCl水

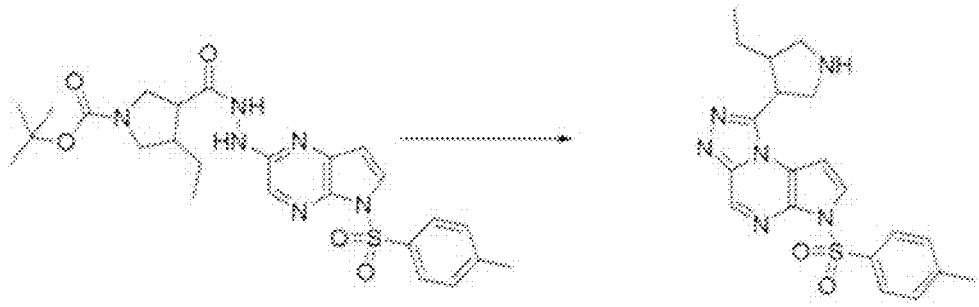
溶液(6N,130mL,782mmol)。将该溶液在约75℃加热约12h。加入HCl水溶液(6N,100mL,599mmol)并在约80℃搅拌约20h。加入HCl水溶液(6N,100mL,599mmol)并继续在约80℃搅拌约20h。将该反应混合物冷却至环境温度和将溶剂在减压下除去。加入1,4-二噁烷(275mL)和水(50mL),随后分批加入Na_2CO_3(13.5g,127mmol)。加入二碳酸二叔丁基酯(13.3g,60.9mmol)并将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。将该固体过滤和用EtOAc(250mL)洗涤。将水层用HCl水溶液(1N)酸化至约pH 3-4。分层并将水层用EtOAc(3x 100mL)萃取。将该合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下除去。当有机层几乎完全浓缩时(剩余约10mL),固体析出。加入庚烷(30mL)并将该固体过滤,用庚烷洗涤,得到为灰白色固体产物的(顺式)-1-(叔丁氧基羰基)-4-乙基吡咯烷-3-甲酸(3.9g,32%):LC/MS(表1,方法c)R_t=0.57min;MS m/z:242$(M-H)^-$。

[0958] 步骤E:(顺式)-叔丁基3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)吡咯烷-1-甲酸酯



向2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(5.00g,16.48mmol,实施例1,步骤D)和(顺式)-1-(叔丁氧基羰基)-4-乙基吡咯烷-3-甲酸(4.01g,16.48mmol)在DCM(70mL)中的悬浮液中加入TEA(5.75mL,41.2mmol)和HATU(6.90g,18.15mmol,Novabiochem)。将该所得悬浮液在约25℃搅拌约2h。将该反应混合物转移至分离漏斗,用饱和碳酸氢钠水溶液(4x30mL)洗涤。有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在真空中浓缩,得到褐色泡沫。将该粗制物质利用快速层析在硅胶上通过干式上样到柱子上提纯,用50-100%EtOAc/DCM/石油醚(1:1)洗脱,得到为棕褐色泡沫的、具有EtOAc作为赋形剂的(顺式)-叔丁基3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)吡咯烷-1-甲酸酯(9.41g,100%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.45min;MS m/z:529$(M+H)^+$。

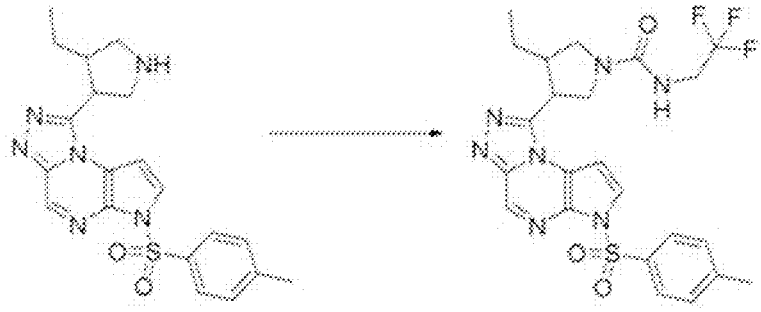
[0959] 步骤F:1-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



向(顺式)-叔丁基3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)吡咯烷-1-甲酸酯(9.4g,16.41mmol)的1,4-二噁烷(150mL)溶液中,依次分别一次性加入TEA(7.00mL,50.2mmol)和亚硫酰氯(1.80mL,24.6mmol)。将该反应在约70℃加热约18h。将溶剂在减压下除去。一次性加入HCl(在1,4-二噁烷中为4M,41.0mL,164mmol)的溶液并将

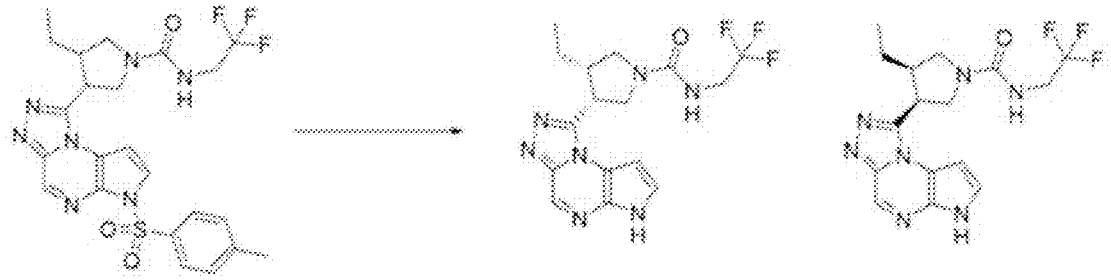
该反应搅拌约3h。加入Et_2O(100mL)并将固体过滤。将该固体用母液合并，将溶剂在减压下除去。将该固体部分溶解在EtOAc(650mL)中，用饱和$NaHCO_3$水溶液(150mL)洗涤。形成乳状液，并通过Celite®过滤，用EtOAc洗涤。在Celite®层的顶部产生固体。将该固体从Celite®上刮掉并溶解在10％MeOH/DCM(150mL)的溶液中。将有机层用水(2x 30mL)洗涤。将合并的有机层用重碳酸钠饱和水溶液(4x 150mL)洗涤，用$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩，得到为褐色泡沫的1-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(5.88g,80％)。LC/MS(表1，方法a)R_t＝1.55min;MSm/z:411$(M+H)^+$。

[0960] 步骤G:(顺式)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺



向2,2,2-三氟乙胺(0.080g,0.804mmol)的DMF(3mL)溶液中加入CDI(0.150g,0.926mmol)。将该所得溶液在约65℃搅拌约2h。加入1-((顺式)-4-乙基吡咯烷-3-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.250g,0.609mmol)，并将该反应继续在约65℃搅拌约2h。将该反应冷却至约环境温度。将溶剂在减压下除去。将粗制物质在硅胶上利用快速层析法提纯，用0-10％MeOH的梯度洗脱，得到为褐色残余物的(顺式)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺(0.306g,94％):LC/MS(表1，方法a)R_t＝2.19min;MS m/z:536$(M+H)^+$。

[0961] 步骤H:(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺和(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺



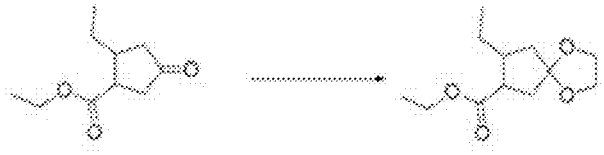
向(顺式)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺(0.306g,0.571mmol)的1,4-二噁烷(10mL)溶液中加入NaOH水溶液(1N,1.50mL,1.50mmol)。该反应在约50℃加热约1h。将层在DCM(25mL)和水(10mL)之间分配。将水层用20％柠檬酸水溶液酸化至约pH 4并用DCM(4x 25mL)萃取。将该合并的有机层用无水$MgSO_4$干燥，过滤，且在减压下浓缩，得到褐色残余物。将粗制物质利用快速层析在硅胶上提纯，用0-10％MeOH/DCM的梯度洗脱，得到为褐色残余物的产物的

呈比例混合物。将该化合物进一步使用手性制备HPLC提纯(表2,方法55),得到(3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺(R_t=14.5min,or=负)(0.031g,14%)[实施例#36]:LC/MS(表1,方法a)R_t=1.62min;MS m/z:382(M+H)$^+$和(3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺(R_t=17.3min,or=正)(0.033g,15%)[实施例#37]:LC/MS(表1,方法a)R_t=1.62min;MS m/z:382(M+H)$^+$。

[0962] 实施例#38:5-(((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑

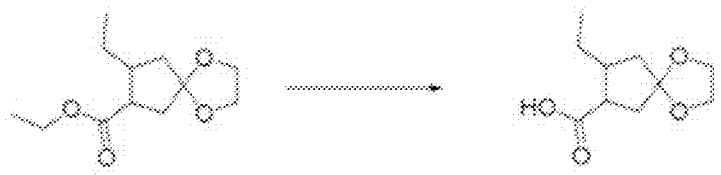


步骤A:8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸乙酯



在圆底烧瓶中装入2-乙基-4-氧代环戊烷甲酸乙酯(1.5g,8.1mmol,实施例#22,步骤B)/DCM(22mL)。向该烧瓶中加入乙二醇(0.91mL,16mmol),原甲酸三乙酯(2.0mL,12mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.31g,1.6mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌约24h。将该溶液在减压下浓缩,得到褐色油,将其溶解在EtOAc中,并利用硅胶层析提纯,用0-50%EtOAc/庚烷的梯度洗脱。将含有级分的产物合并,并在减压下浓缩至干燥,得到为淡黄色油的8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸乙基酯(1.6g,83%):LC/MS(表1,方法c)MS m/z 229(M+H)$^+$;^{1}H NMR(CDCl)δ4.14(q,2H),3.90(m,4H),2.99(q,1H),2.32-2.27(m,1H),2.26-2.11(m,1H),2.05-1.99(m,1H),1.96-1.91(m,1H),1.83-1.78(m,1H),1.46-1.39(m,1H),1.31-1.24(m,1H),1.26(t,3H),0.90(t,3H)。

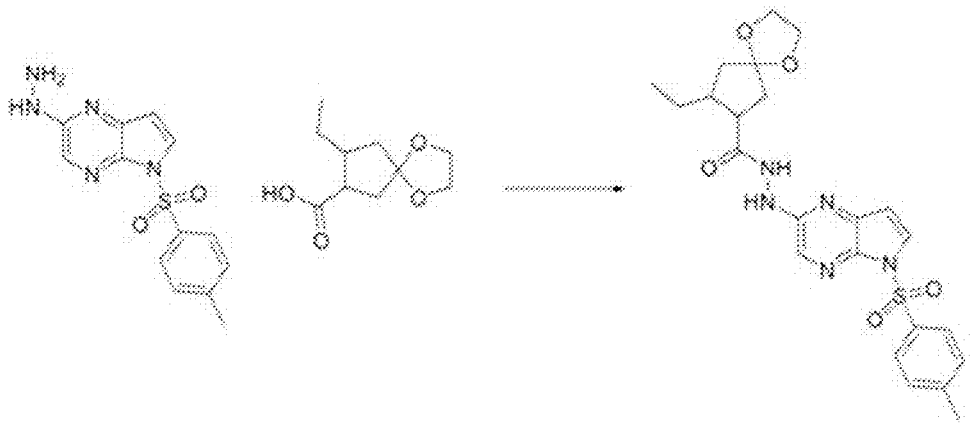
[0963] 步骤B:8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸



向圆底烧瓶中装入8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸乙酯(0.32g,1.4mmol)和氢氧化钠水溶液(1N,14.0mL,14.0mmol)。将该溶液在室温下搅拌过夜。向该溶液中加入DCM(30mL),然后加入20%柠檬酸水溶液(约20mL),以使pH为约2。将层分离并将水溶液用DCM(2x30mL)和DCM/EtOAc(1:1,30mL)萃取。将合并的萃取物用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到为澄清无色油的8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸(0.27g,96%):LC/

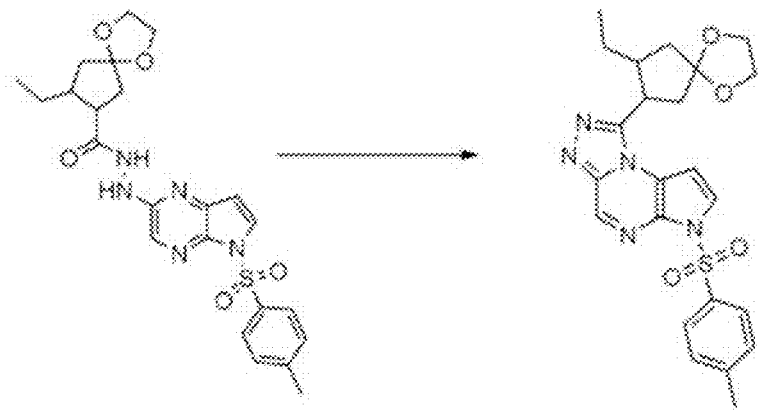
MS(表1,方法c)R_t=1.20min;MS m/z:201$(M+H)^+$。

[0964] 步骤C:8-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-碳酰肼



向50mL圆底烧瓶中装入2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(0.350g,1.16mmol,实施例#1,步骤D),8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-甲酸(0.250g,1.25mmol)和DCM(6.0mL)。向该反应混合物中加入HATU(0.483g,1.27mmol)和TEA(0.64mL,4.6mmol),并将所得黄色悬浮液在室温下搅拌约3h。向该反应溶液中加入DCM(25mL)并将该溶液用水和盐水(各20mL)洗涤。将有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到褐色油。将该粗产物通过硅胶层析提纯,用在25min中0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱,得到为泡沫的8-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-碳酰肼(0.50g,89%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.49min;MS m/z:486$(M+H)^+$。

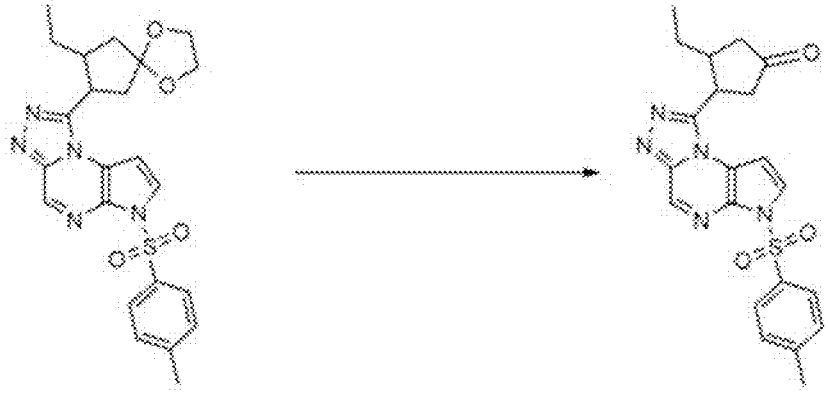
[0965] 步骤D:1-(8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



向圆底烧瓶中装入8-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.4]壬烷-7-碳酰肼(4.90g,10.1mmol)和1,4-二噁烷(50mL)。向该烧瓶中加入DIEA(8.81mL,50.5mmol),然后加入亚硫酰氯(0.770mL,10.6mmol)。将该混合物加热至约75℃并保持约90min。加入另外的亚硫酰氯(0.074mL,1.0mmol)并继续加热约1h。将该反应冷却至室温并搅拌过夜。将该溶液用DCM(75mL)稀释并用水(50mL)洗涤。将层分离并将有机层用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到黑褐色油。将粗产物通过快速硅胶层析提纯,用0-60%丙酮/庚烷的梯度洗脱。将含有级分的产物合并,浓缩而得到物质,将该物质加载到第二根柱子上,用0-60%丙酮/庚烷的梯度洗脱。将含有级分的产物合并,且在减压下浓缩,

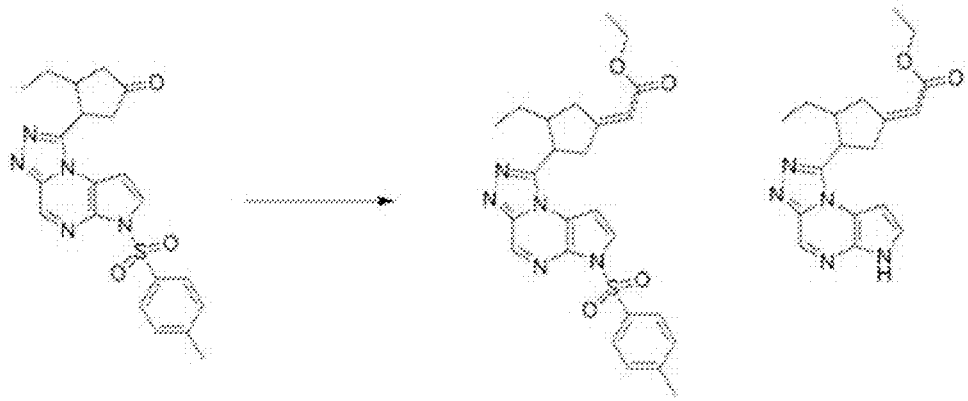
得到为黄褐色粉末的1-(8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(3.0g,64%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.44min;MS m/z:468$(M+H)^+$。

[0966] 步骤E:3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮



向圆底烧瓶中装入1-((7S,8R)-8-乙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(3.56g,7.61mmol)和THF(20mL)。向该溶液中加入HCl水溶液(6N,3.81mL,22.8mmol)并将该混合物在室温搅拌约2h。将溶剂在减压下除去并加入DCM(75mL)和水(50mL)。将层分离并将有机溶液用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到为褐色泡沫的3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮(2.99g,93%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.40min;MS m/z:424$(M+H)^+$。

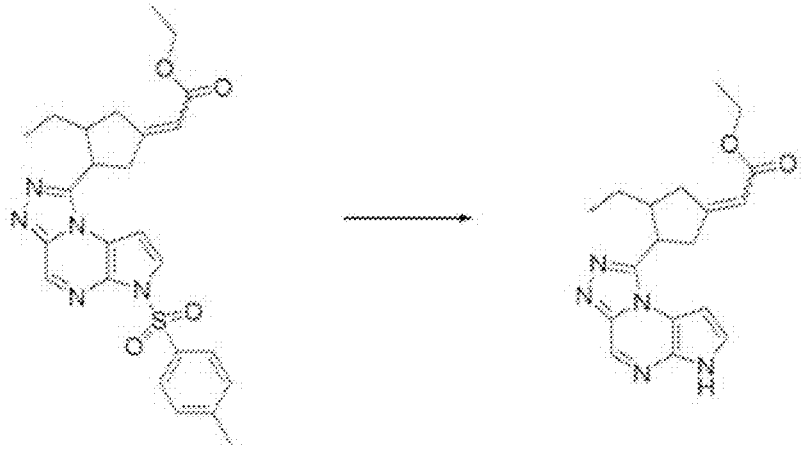
[0967] 步骤F:2-((顺式)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸乙酯



向氢化钠(0.227g,5.67mmol,60%在油中的分散体)在THF(30mL)中的浆液中加入2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(1.18mL,5.90mmol)。在约30min后,加入(顺式)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊酮(2.00g,4.72mmol)的THF(1.0mL)溶液。在约4h后,加入EtOAc和饱和$NaHCO_3$。将有机层分离,在真空下浓缩并在硅胶上利用快速层析提纯,用20-100%EtOAc/DCM洗脱,得到为非对映异构体的混合物的2-((顺式)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸乙酯(2.08g,89%):LC/MS(表1,方法c)R_t=2.52-2.56min;MS m/z:494$(M+H)^+$和为非对映异构体的混合物的2-((顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e]

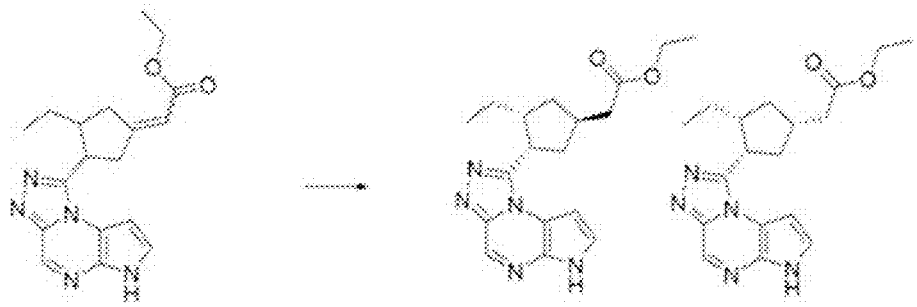
[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸乙酯(0.150g,9%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.85-1.89;MS m/z:340$(M+H)^+$。

[0968] 步骤G:2-((顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸乙酯



在约0℃向2-((3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸乙酯(1.9g,3.85mmol)的THF(30mL)溶液中加入TBAF(11.55mL,11.55mmol,在THF中为1M)的溶液。在约10min后加入TBAF(7.70mL,7.70mmol,在THF中为1M)。在约1h后,向该反应混合物中加入EtOAc和盐水。在约1h后,将有机层分离,在真空中浓缩,在硅胶上利用快速层析提纯,用EtOAc洗脱,得到为非对映异构体的混合物的2-((顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸乙酯(1.3g,100%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.86-1.90min;MS m/z:340$(M+H)^+$。

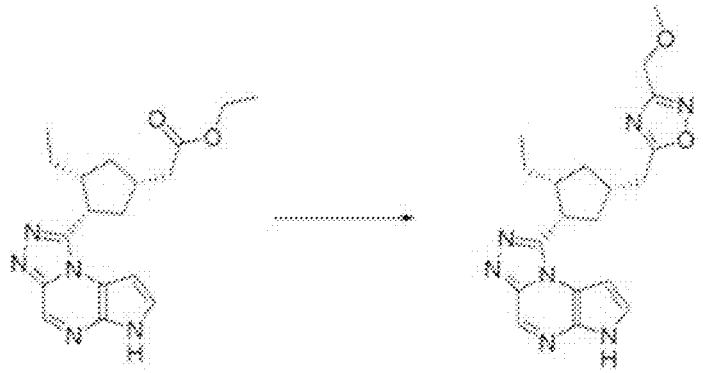
[0969] 步骤H:2-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯和2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸酯



向$PdOH_2$/碳(0.134g,0.192mmol)在THF(20mL)中的浆液中加入2-((顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环亚戊基)乙酸乙酯(1.3g,3.83mmol)的THF(5mL)溶液。将该反应混合物用氢喷射,并通过气球保持氢气氛。在约3天后,将该反应混合物通过Celite®过滤,在真空中浓缩,在硅胶上利用快速层析提纯,用EtOAc洗脱,得到为茶褐色/黑色固体的2-((顺式)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(1.3g,99%产率)。将该化合物进一步利用手性制备HPLC提纯(表2,方法47),得到为白色固体的2-((1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(R_t=12.0min,or=负)(0.400g,

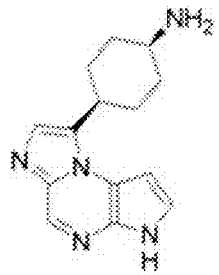
31%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.85min;MS m/z:342(M+H)$^+$和2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(R_t=13.7min,or=负)(0.420g,32%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.84min;MS m/z:342(M+H)$^+$。

[0970] 步骤I:5-(((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑

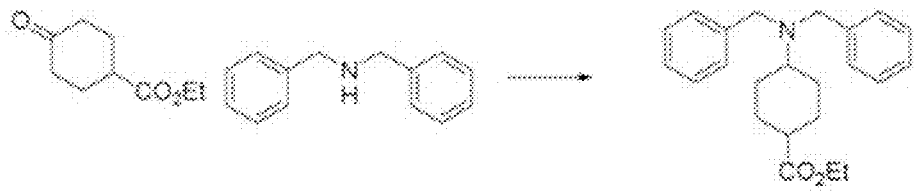


向2-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)乙酸乙酯(0.100g,0.293mmol)的甲苯(0.20mL)和MeOH(0.20mL)溶液中加入(Z)-N'-羟基-2-甲氧基乙脒(0.300g,2.89mmol,Tyger)和K_2CO_3(0.100g,0.726mmol)。将该溶液在CEM微波中、在约130℃加热约1h(250psi最大压力,1min匀变,最大值300瓦特)。将溶剂在减压下除去。该残余物用DCM(3mL)和少量的MeOH稀释。将粗制物质利用快速层析在硅胶上提纯,用0-10%MeOH/DCM的梯度洗脱。将该残余物溶解在EtOAc中并加入庚烷。将溶剂浓缩。将该固体在加热的真空箱中干燥(约70℃)约20h,得到为白色固体的5-(((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑(0.062g,56%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.79min;MS m/z:382(M+H)$^+$。

[0971] 实施例#39:顺式-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环己胺



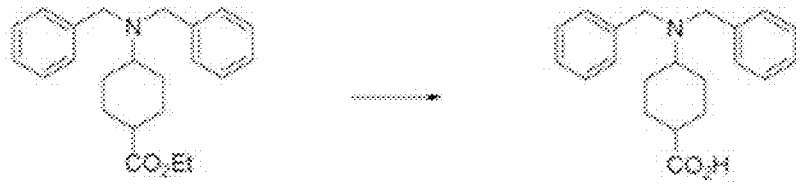
步骤A:4-(二苄基氨基)环己烷甲酸乙酯



在250mL烧瓶中装入4-氧代环己烷甲酸乙基酯(5g,28.5mmol,Alfa Aesar)和THF(75mL)。将该溶液冷却至约0℃,并滴加AcOH(2.28mL,39.9mmol)和二苄基胺(6.18g,31.3mmol)(TCI),导致浓的悬浮液的形成。分批加入$Na(OAc)_3BH$(14.3g,64.1mmol)并将该反应混合物在环境温度下搅拌约72h。将该反应混合物冷却至约10℃。加入水(25mL)并将该

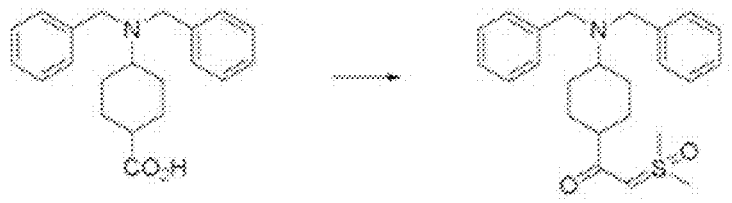
反应混合物搅拌约15min。加入庚烷(50mL)。将层分离并将有机层用10％AcOH水溶液(25mL)洗涤，然后用水(10mL)洗涤。将有机层用4％HCl水溶液萃取两次(40mL和20mL)。将合并的水层用庚烷(20mL)洗涤。向水层中缓慢加入30％K_2CO_3水溶液(30g)，将pH调节至10。将该水溶液用庚烷萃取两次(75mL和15mL)。将合并的有机层用水(30mL)洗涤。将有机层用无水Na_2SO_4干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩，得到为油的4-(二苄基氨基)环己烷甲酸乙基酯(7.2g，72％)，其一旦保持即固化:LC/MS(表1，方法a)R_t＝3.18和3.23min;MS m/z:352$(M+H)^+$。

[0972] 步骤B:4-(二苄基氨基)环己烷甲酸



向250mL烧瓶中，加入4-(二苄基氨基)环己烷甲酸乙基酯(7.2g，20.5mmol)和浓H_2SO_4溶液(7.64mL，143mmol)/水(80mL)。将该反应混合物在约90℃搅拌约18h，冷却至约5℃，并通过加入50％NaOH水溶液将pH调节至约7。将该水溶液用醚(300mL)萃取。将该有机层用无水Na_2SO_4干燥，过滤，用醚洗涤。将滤液在减压下浓缩，得到为固体的4-(二苄基氨基)环己烷甲酸(5.6g，85％):LC/MS(表1，方法b)R_t＝1.65min;MS m/z:324$(M+H)^+$。

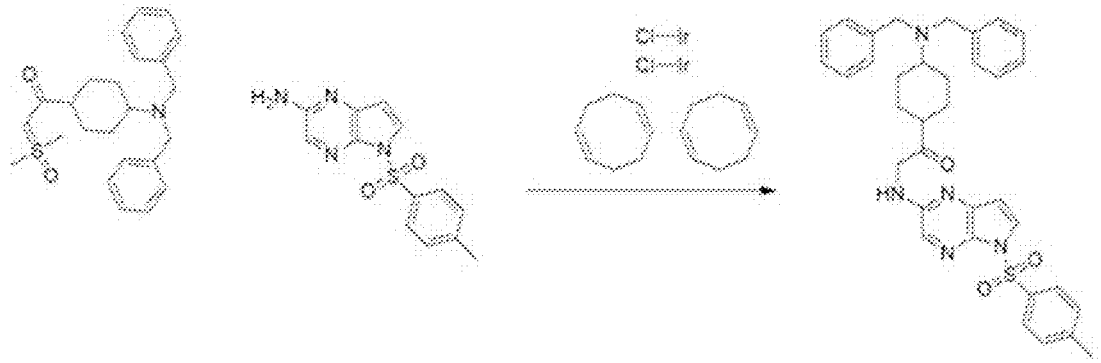
[0973] 步骤C:氧化锍，二甲基-，2-(4-(二苄基氨基)环己基)-2-氧代乙基叶立德



在250mL烧瓶中，在THF(60mL)中加入4-(二苄基氨基)环己烷甲酸(5.6g，17.3mmol)，HATU(6.75g，17.4mmol)和TEA(8.45mL，60.6mmol)，形成白色悬浮液。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1h。在500mL烧瓶中，在THF(60mL)中加入三甲基氯化亚砜(6.82g，51.9mmol)和叔丁醇钾(6.44g，54.5mmol)，形成白色悬浮液。将该反应混合物在约65℃搅拌约3h。将该反应混合物冷却至约5℃。用约50min滴加上述活性酯溶液。将该反应混合物在约0-5℃搅拌约90min。通过在约0-5℃用约25min滴加水(120mL)而将该反应混合物猝灭。将该猝灭反应混合物在约0-5℃搅拌约30min，然后在环境温度搅拌约18h。将THF在减压下除去，得到白色悬浮液。该悬浮液在EtOAc(300mL)和水(200mL)之间分配。将水层用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)和盐水(3x 40mL)洗涤。将有机层用无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。将残余物溶解在热甲醇(100mL)中并在减压下浓缩。将油溶解在热甲醇(60mL)中并在减压下浓缩，形成白色固体。将该固体在约55℃溶解在MeOH(36g)和水(12g)中。将该溶液冷却至环境温度，然后冷却至约5℃。向该悬浮液中加入另外的3:1MeOH/水(40mL)。过滤该悬浮液，用1:1MeOH/水(20mL)洗涤，然后用庚烷(20mL)洗涤。将收集的湿滤饼在真空箱中、在约60℃干燥约72h，得到为白色固体的氧化锍，二甲基-，2-(4-(二苄基氨基)环己基)-2-氧代乙基叶立德(5.44g，79％):LC/MS(表1，方法a)R_t＝1.42，1.45min;MS m/z 398$(M+H)^+$。

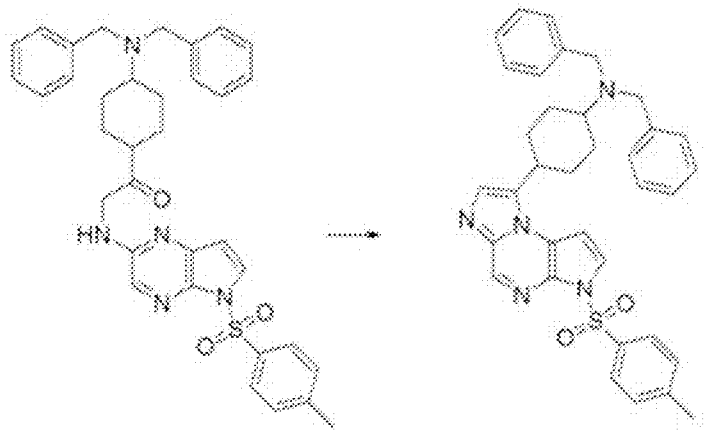
[0974] 步骤D:1-(4-(二苄基氨基)环己基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-

2-基氨基)乙酮



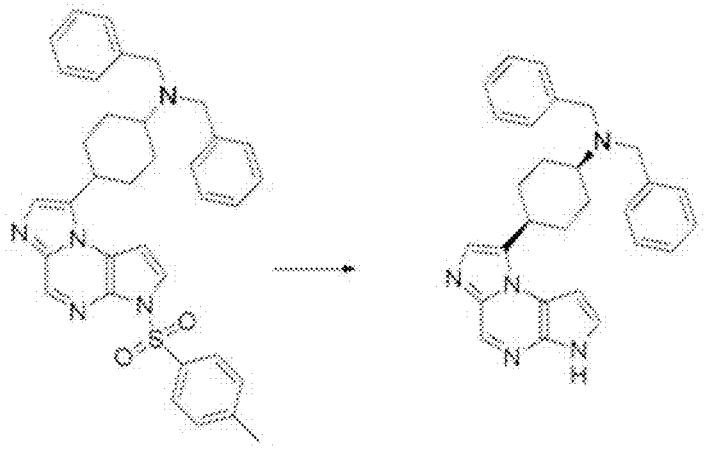
向100mL双颈圆底烧瓶中,加入2-(4-(二苄基氨基)环己基)-二甲基氧化锍-2-氧代-乙基叶立德(5.4g,13.6mmol),5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-胺(4.7g,16.3mmol,制备#E.1.1),和$[Ir(COD)Cl]_2$(0.365g,0.543mmol,Alfa Aesar)。反应容器用N_2冲洗约10min。向该反应容器中,通过注射器加入脱气了的DCE(25mL)。将该反应混合物用N_2冲洗约10min,并在N_2下、在约70℃搅拌约3h。使该反应混合物冷却至环境温度并在减压下浓缩。将该残余物通过硅胶快速层析提纯,用5-70%EtOAc:庚烷的梯度洗脱,生成为玻璃状固体的1-(4-(二苄基氨基)环己基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮(5.8g,65%):LC/MS(表1,方法a)R_t=3.24和3.26min;MS m/z 608$(M+H)^+$。

[0975] 步骤E:N,N-二苄基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环己胺



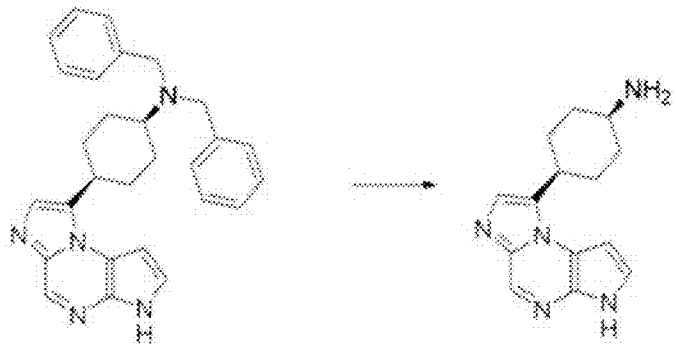
将1-(4-(二苄基氨基)环己基)-2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基氨基)乙酮(5.8g,9.54mmol)和PFPAA(23.7g,76mmol)在MeCN(70mL)中的混合物在约50℃加热约17h。加入PFPAA(4.73g,15.2mmol)并将该反应混合物在约60℃加热约7h,在环境温度加热约72h。将溶剂在减压下除去,生成为泡沫的N,N-二苄基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环己胺(11.3g粗制,但假定5.6g,100%):LC/MS(表1,方法b)R_t=3.03和3.09min;MS m/z 590$(M+H)^+$。

[0976] 步骤F:(顺式)-N,N-二苄基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环己胺



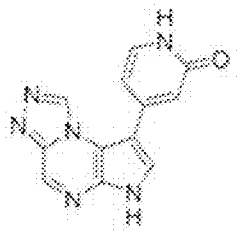
将N,N-二苄基-4-(3-甲苯磺酰基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环己胺(5.6g,9.5mmol)溶解在1,4-二噁烷(80mL)中。加入NaOH水溶液(2N,47.5mL,95mmol)并将该反应混合物在约60℃加热约120min。将有机溶剂在减压下除去并将该残余物用2-甲基四氢呋喃(300mL)萃取。将水层用2-甲基四氢呋喃(3x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。向该残余物中加入EtOAc(500mL)。将该固体通过过滤除去并将滤液用无水Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩。通过硅胶快速层析提纯,用1-8%MeOH/EtOAc的梯度洗脱,得到(顺式)-N,N-二苄基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环己胺(1.0g,24%):LC/MS(表1,方法a)R_t=2.48min;MS m/z 436$(M+H)^+$。

[0977] 步骤G:(顺式)-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环己胺



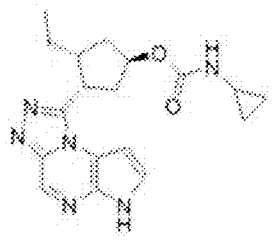
向(顺式)-N,N-二苄基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环己胺(1.0g,2.3mmol)在乙醇(30mL)中的混合物中加入$Pd(OH)_2$/碳(0.64g,0.46mmol),将所得混合物在Parr振荡器上、于约50℃、在约30psi的氢压下振摇约7h。使用Celite®的垫滤去催化剂,并将滤液在减压下浓缩。将该物质利用手性色谱法(表2,方法34)提纯。将收集的级分合并,在减压下浓缩,追加乙醇(20mL)。将所得的固体在加热的真空箱中、在约60℃干燥,生成为白色固体的(顺式)-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)环己胺(0.353g,60%):LC/MS(表1,方法a)R_t=0.85min;MS m/z 256$(M+H)^+$。

[0978] 实施例#40:4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)吡啶-2(1H)-酮



将盐酸(在1,4-二噁烷中为4M,0.300mL,1.20mmol)加入到8-(2-甲氧基吡啶-4-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.016g,0.060mmol,(使用D(由制备#BBBBB.1和NaOH),GGG.1(用NBS),K.1(用TsCl和NaH),CCCCC(用2-甲氧基-4-(三丁基甲锡烷基)吡啶[Synthonix],四(三苯基膦)钯(0),LiCl,CsF,和CuI),D(用NaOH)制备)在乙醇(0.500mL)和水(0.050mL)中的浆液中。将该反应容器密封,将混合物加热至约80℃。在约15h后,将该混合物加热至约90℃。在约65h后,使该溶液冷却至环境温度。在减压下将挥发成分除去,得到4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)吡啶-2(1H)-酮(0.0153g,94%):LC/MS(表1,方法a)R_t=0.73min;MS m/z 253$(M+H)^+$。

[0979] 实施例#41:(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基环丙基氨基甲酸酯

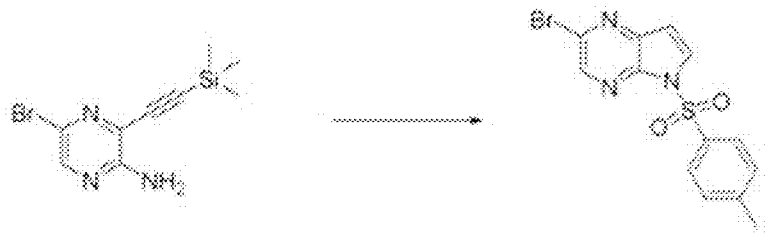


步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



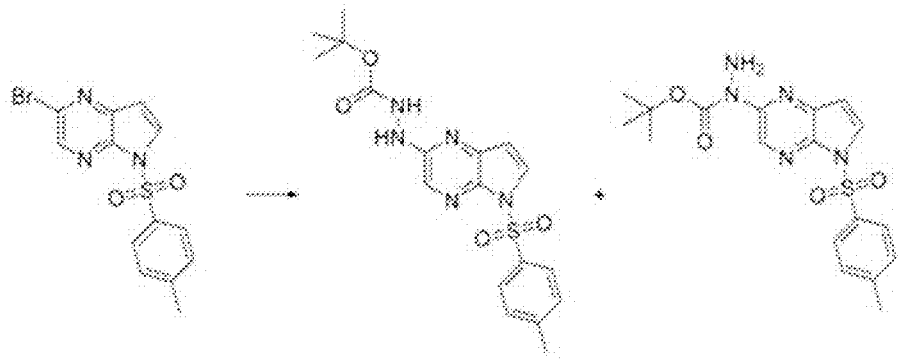
向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol),TEA(207.0mL,1483mmol)和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却,并用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h,然后使其加热至室温过夜。然后将该反应混合物通过Celite®垫过滤,并用THF洗涤,直至没有更多的产物洗脱。将滤液在减压下浓缩,得到橙褐色固体。将该固体粉碎并用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)超声波处理,冷却至室温,收集,用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤,并干燥,得到为褐色固体的5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272$(M+H)^+$。

[0980] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



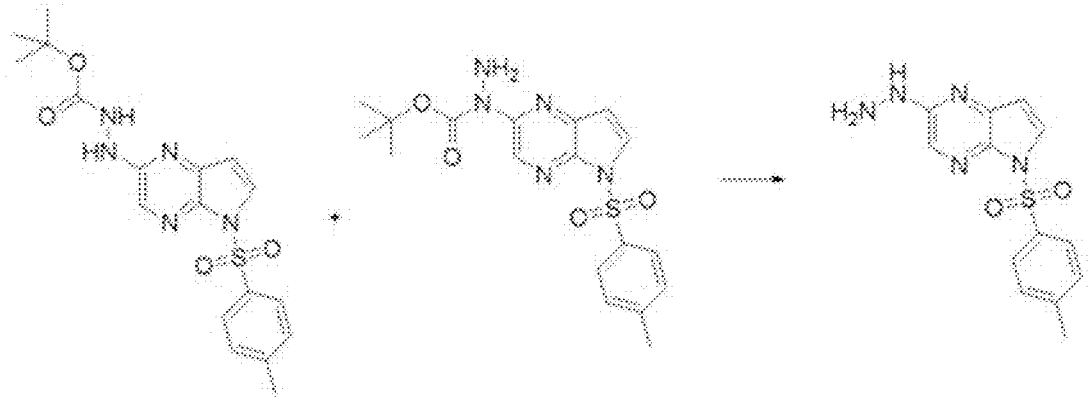
在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min后,加入对甲苯磺酰氯(2.75g,14.4mmol)并使该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后,将该反应混合物倒在冰冷却的水(120mL)上并通过真空过滤收集沉淀。将粗制固体溶解在DCM(15mL)中,并通过以DCM洗脱的硅胶层析提纯,得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g,52%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.58min;MS m/z:352,354$(M+H)^+$。

[0981] 步骤C:2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯



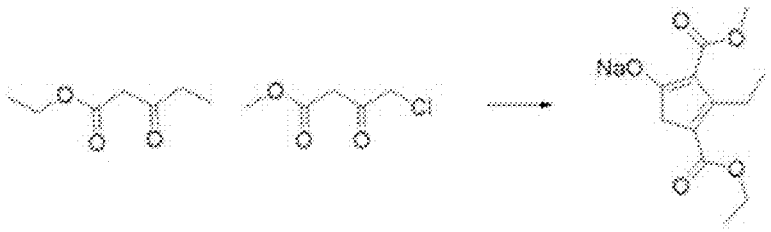
向烧瓶中加入$Pd_2(dba)_3$(3.90g,4.26mmol),二叔丁基-(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)磷烷(3.62g,8.52mmol)和1,4-二噁烷(453mL)。将催化剂-配体混合物通过真空/氮吹洗(3次)脱气,并在约80℃加热约10min。然后加入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(30.0g,85mmol),肼甲酸叔丁基酯(16.9g,128mmol)和NaOt-Bu(12.28g,128mmol)。在另外的真空/氮吹洗后,将该反应在约80℃加热。在约50min后,将该反应混合物冷却至环境温度并通过硅胶的垫(6cm高度x 6cm直径)过滤,用Celite®(1cm高度x 6cm直径)置顶,同时用EtOAc(3x 150mL)洗涤。将水(300mL)加到滤液中,并将有机层分离。将水层用另外的EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和NH_4Cl水溶液,饱和碳酸氢钠水溶液和盐水(各400mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到黑褐色油(45g)。将褐色油溶解在DCM(250mL)中,加入硅胶(200g),将该混合物在减压下浓缩。将所得的硅石混合物使用硅胶层析提纯,用25-65%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯[主要的区域异构体]和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯[次要的区域异构体]的混合物(18.8g,50%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.47min;MS m/z:404$(M+H)^+$。

[0982] 步骤D:2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



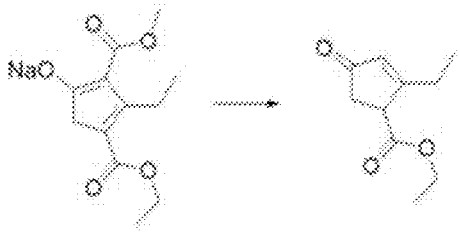
向2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯(49.2g,122mmol)在1,4-二噁烷(290mL)中的混合物中加入HCl(在1,4-二噁烷中为4M,226mL,902mmol)。将该反应在约60℃加热约2.5h,然后冷却至约15-20℃。将固体通过真空过滤收集,用EtOAc(3x 50mL)洗涤,然后用Et_2O(60mL)粉碎,通过真空过滤收集并在真空下干燥至恒定重量,生成35.6g固体。将该固体用饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc(1:1,400mL)的混合物搅拌。在约1h后,将固体通过真空过滤收集,用冰冷却的水(3x 30mL)和EtOAc(3x 30mL)洗涤,并在真空箱中干燥至恒定重量,得到为黄褐色固体的2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(21.2g,57%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.88min;MS m/z:304$(M+H)^+$。

[0983] 步骤E:4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠



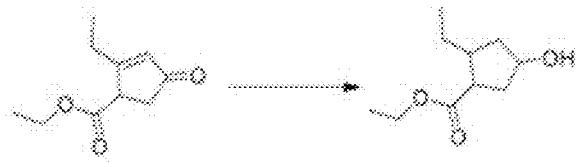
在圆底烧瓶中装入THF(1.5L),然后分批加入NaH(60%在矿物油中的分散体,70.0g,1.75mol)。加入另外的THF(500mL),并将所得的混合物冷却至约-10℃,且为了将内温保持在约10℃以下,用约1h滴加丙酰基乙酸乙酯(250mL,1.80mol)。将所得混合物在环境温度下搅拌约0.5h,得到澄清的黄色溶液,用约5min滴加4-氯乙酰乙酸甲酯(100mL,0.88mol)。将所得混合物在约50℃加热约19h,得到红橙色悬浮液。将该反应混合物冷却至环境温度,在减压下浓缩并将所得液体转移至烧杯,用水(350mL)稀释。将混合物在冰浴中搅拌约2h。将固体通过真空过滤收集并将滤饼用水(150mL)冲洗,在真空下干燥约1h。将该固体悬浮在Et_2O(1.5L)中,过滤,用Et_2O(1.5L)洗涤,在真空下干燥。将所得固体与甲苯(1L)共沸,得到重新悬浮在Et_2O(1L)中的固体,并通过真空过滤收集。将滤饼用Et_2O(500mL)洗涤,在真空下干燥,得到为淡棕色固体的4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠(204.2g,89%):^1H NMR(DMSO-d_6)δ3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.46(s,3H),3.04(q,J=7.2Hz,2H),2.66(s,2H),1.13(t,J=7.1Hz,3H),0.99(t,J=7.3Hz,3H)。

[0984] 步骤F:2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙基酯



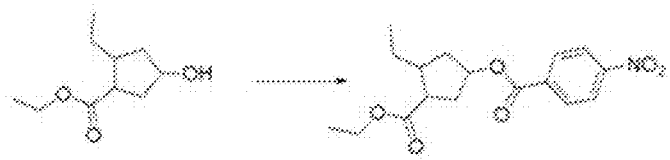
在5升圆底烧瓶中装入4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠(316g,1205mmol),KCl(126g,1687mmol,JT-Baker),AcOH(241mL,4218mmol,JT-Baker),甲苯(1850mL)和水(130mL)。将该反应在回流下加热约6h,然后冷却至环境温度,并滴加到$NaHCO_3$(8%水溶液,3.5L)中。将所得二相混合物用MTBE(2x 1.5L)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,得到191g的粗制物质,将其通过真空蒸馏(97-99℃,0.600mm Hg)提纯,得到2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(160g,69%):^1H NMR($CDCl_3$)δ6.04(m,1H),4.26-4.15(m,2H),3.76-3.69(m,1H),2.75-2.57(m,2H),2.56-2.44(m,2H),1.32-1.26(m,3H),1.23-1.18(m,3H)。

[0985] 步骤G:2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸乙基酯



向氯化铜(I)(0.136g,1.37mmol),(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.854g,1.37mmol)和NaOt-Bu(0.132g,1.37mmol)在甲苯(50mL)中的混合物中、在环境温度下搅拌约15min,然后冷却至约5℃,加入聚甲基氢硅氧烷(12mL,55mmol)。在约5℃将该反应混合物搅拌约40min,然后冷却至约-12℃。一次全部加入2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(5.00g,27.4mmol)和t-BuOH(14mL,148mmol)的甲苯(50mL)溶液,并在约-12℃将该反应混合物搅拌约16h。通过添加MeOH(50mL)将该反应混合物猝灭。将溶剂在减压下除去。将该残余物溶解在MeOH(35mL)中并通过Celite®的垫过滤。将滤液在减压下浓缩,并将残余物用EtOAc(100mL)粉碎并过滤。将滤液在减压下浓缩并将残余物使用硅胶层析(280g)提纯,用0-10%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到富含(1S,2R,4S)-乙基2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸酯的呈比例混合物(1.11g,22%):^1H NMR($CDCl_3$)δ4.30(m,1H),4.24-4.08(m,2H),2.88(td,J=2.1,7.1Hz,1H),2.40(dt,J=7.8,14.0Hz,1H),2.08-1.91(m,3H),1.52-1.31(m,3H),1.29(t,J=7.1Hz,3H),0.94(t,J=7.4Hz,3H)。

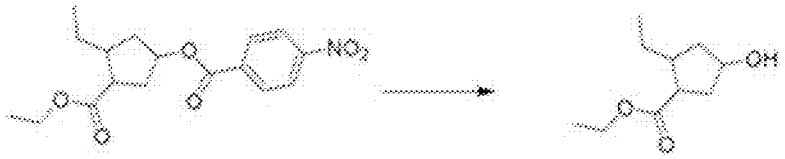
[0986] 步骤H:3-(乙氧基羰基)-4-乙基环戊基4-硝基苯甲酸酯



在约0℃通过滴加漏斗向三苯基膦(34.9g,133mmol)/THF(150mL)加入DIAD(26.2mL,133mmol)的THF(20mL)溶液。在约30min后,加入4-硝基苯甲酸(22.26g,133mmol)的THF(150mL)溶液,然后加入富含(1S,2R,4S)-乙基2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸酯的呈比例混合物(16.54g,89mmol)的THF(20mL)和三乙胺(55.7mL,400mmol)溶液。在约1h后,移去冰水浴

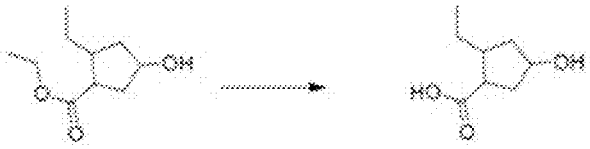
并将该反应混合物在环境温度下搅拌约16h。将该反应混合物用庚烷(800mL)稀释，用水(200mL)，饱和碳酸氢钠水溶液(150mL)和盐水(150mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。在除去约300mL的溶剂后，滤去该固体，用庚烷(25mL)洗涤。将该滤液在减压下浓缩，并将该残余物使用硅胶层析提纯，用10-40％EtOAc/庚烷洗脱，得到富含(1R,3S,4R)-3-(乙氧基羰基)-4-乙基环戊基4-硝基苯甲酸酯的呈比例混合物(26.77g,90％)：LC/MS(表1，方法b)R_t＝2.84min；MS m/z：394$(M-H)^-$。

[0987] 步骤I：2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸乙酯



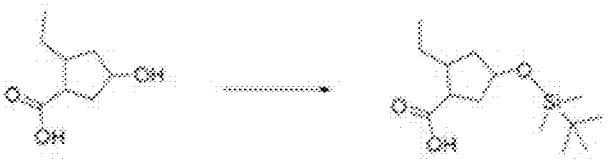
在2L烧瓶中装入新磨碎的氢氧化钠(9.55g,239mmol)。加入乙醇(500mL)，将混合物搅拌，直至所有固体变成溶液。通过滴加漏斗加入富含(1R,3S,4R)-3-(乙氧基羰基)-4-乙基环戊基4-硝基苯甲酸酯的呈比例混合物(16.02g,47.8mmol)的乙醇(120mL)溶液。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜。滤去固体，同时用DCM(100mL)洗涤。将饱和碳酸氢钠水溶液(800mL)加入到滤液中，并将混合物搅拌约30min。将形成的固体滤去，同时用DCM(500mL)洗涤。将该滤液用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 200mL)和盐水(300mL)洗涤。有机层用无水$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下浓缩。将残余物使用硅胶层析提纯，用0-60％EtOAc/DCM洗脱，得到为无色油的富含(1S,2R,4R)-乙基2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸酯的呈比例混合物(5.49g,62％)：^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.53(m,1H)，4.11(m,2H)，3.09(m 1H)，2.40(m,1H)，2.28(m,1H)，1.80(m,1H)，1.68(m,1H)，1.44(m,2H)，1.26(t,3H)，1.18(m,1H)，0.92(t,3H)。

[0988] 步骤J：2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸



将氢氧化钠水溶液(1N,32.4mL,32.4mmol)加入到富含(1S,2R,4R)-乙基2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸酯的呈比例混合物(3.02g,16.21mmol)中，将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜。加入醚(15mL)，并将层分离。将水层冷却至约0℃。缓慢加入HCl水溶液(5N)，使pH为约1。将水性悬浮液用EtOAc(4x 40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤且在减压下浓缩，得到富含(1S,2R,4R)-2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸的呈比例混合物(2.56g,100％)：LC/MS(表1，方法b)R_t＝1.36min；MS m/z：157$(M-H)^-$。

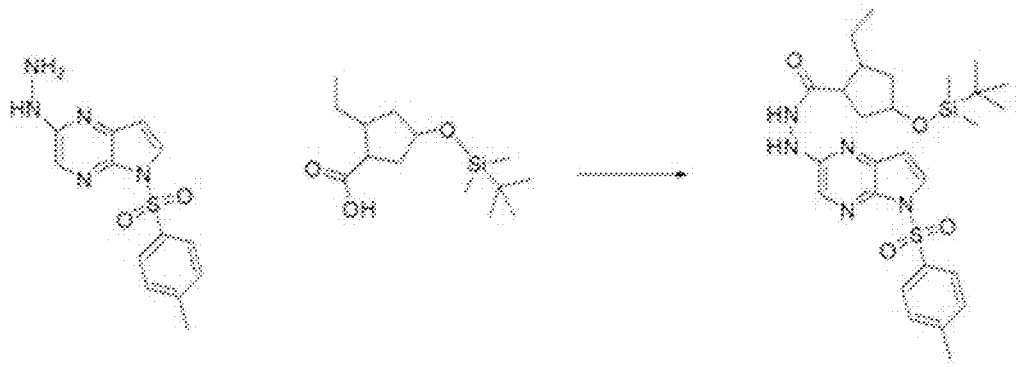
[0989] 步骤K：4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊烷甲酸



向富含(1S,2R,4R)-2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸的呈比例混合物(2.56g,16.21mmol)/DMF(10.81mL)中加入TBDMSCl(2.93g,19.45mmol)和咪唑(2.76g,40.5mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约2天，然后用戊烷(3x 25mL)萃取。将合并的戊烷层用水(25mL)和盐

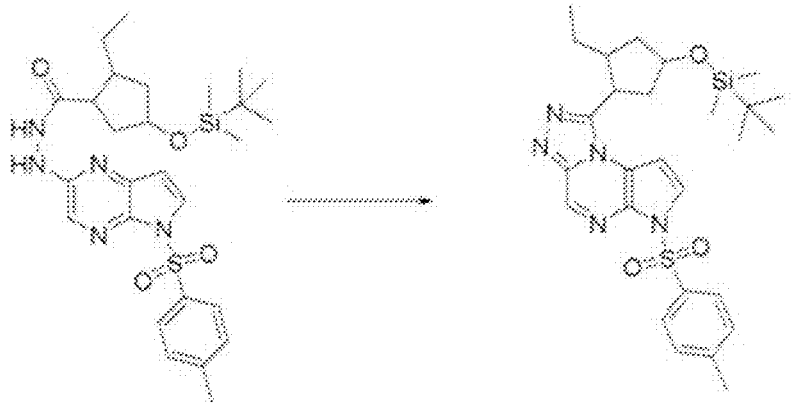
水(25mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将该残余物使用硅胶层析提纯,用20-100%EtOAc/庚烷洗脱,得到富含(1S,2R,4R)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊烷甲酸的呈比例混合物(1.13g,26%):LC/MS(表1,方法b)R_t=3.03min;MSm/z:273$(M+H)^+$。

[0990] 步骤L:4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼



向富含(1S,2R,4R)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊烷甲酸的呈比例混合物(1.62g,5.96mmol)/DCM(60mL)中加入2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(实施例#1,步骤D,1.86g,6.13mmol),HATU(2.38g,6.26mmol)和TEA(3.32mL,23.8mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1h。将该反应混合物用DCM(200mL)稀释,用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该残余物使用硅胶层析提纯,用0-30%EtOAc/DCM洗脱,得到为褐色固体的富含(1S,2R,4R)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼的呈比例混合物(2.64g,79%):LC/MS(表1,方法b)R_t=3.20min;MS m/z:558$(M+H)^+$。

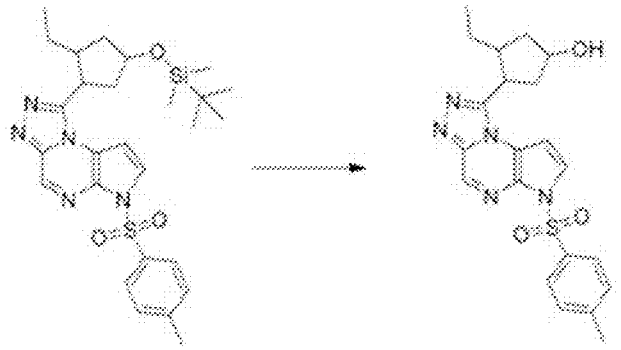
[0991] 步骤M:4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



向富含(1S,2R,4R)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼的呈比例混合物(2.6g,4.66mmol)/1,4-二噁烷(46.6mL)中加入二异丙基乙基胺(3.26mL,18.65mmol),然后滴加亚硫酰氯(0.680mL,9.32mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1h,然后在约70℃加热约1h。将该反应混合物冷却至环境温度并加入EtOAc(300mL)。将该混合物用水(80mL)和盐水(80mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物利用硅胶层析提纯,用0-50%EtOAc/DCM

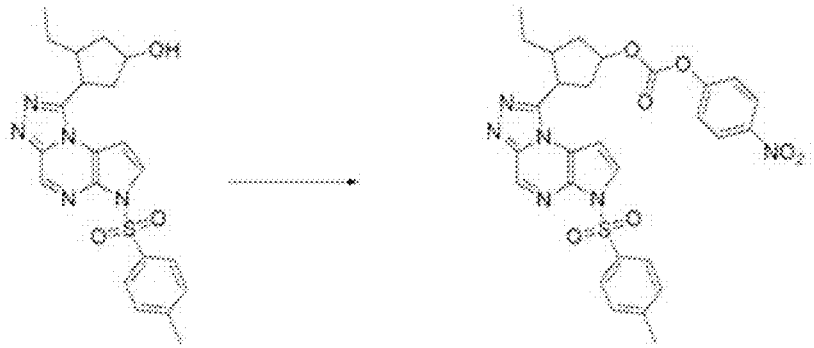
洗脱，得到富含1-((1S,2R,4R)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪的呈比例混合物(1.56g,62%):LC/MS(表1,方法b)R_t=3.36min;MS m/z:540$(M+H)^+$。

[0992] 步骤N:3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇



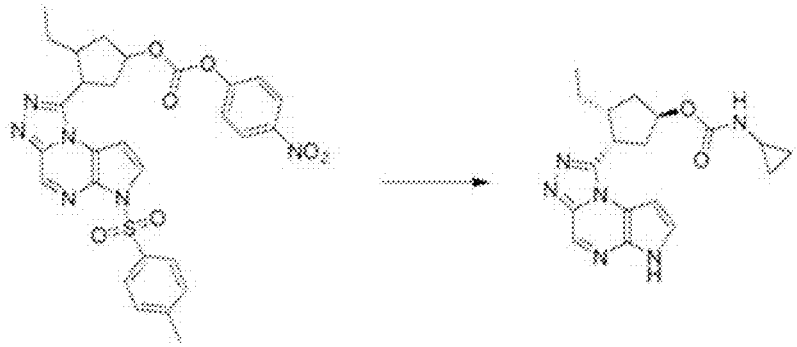
将富含1-((1S,2R,4R)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪的呈比例混合物(1.55g,2.87mmol)悬浮在乙醇(30mL)中。滴加浓HCl(0.3mL,3.65mmol)。在约1h后，将该悬浮液超声波处理，直至所有固体溶于溶液中。加入EtOAc(250mL)并将有机物用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 30mL)和盐水(30mL)洗涤，用无水$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。将该残余物使用硅胶层析提纯，用30-80%EtOAc/DCM洗脱，得到富含(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇的呈比例混合物(1.09g,90%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.99min;MS m/z:426$(M+H)^+$。

[0993] 步骤O:3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基4-硝基苯基碳酸酯



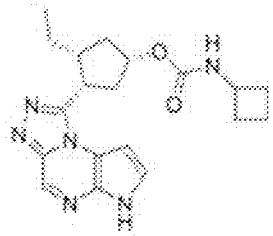
向富含(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇的呈比例混合物(1.20g,2.82mmol)/吡啶(10mL)中加入DMAP(0.103g,0.846mmol)和4-硝基苯基氯甲酸酯(0.853g,4.23mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌约1h。将该反应混合物使用硅胶层析提纯，用0-30%EtOAc/DCM洗脱，得到富含(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基4-硝基苯基碳酸酯的呈比例混合物(0.72g。43%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.64min;MS m/z:591$(M+H)^+$。

[0994] 步骤P:(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基环丙基氨基甲酸酯



向富含(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基4-硝基苯基碳酸酯的呈比例混合物(0.211g,0.357mmol)/1,4-二噁烷(1.5mL)中加入环丙胺(0.102g,1.786mmol)。在约1h后,加入NaOH水溶液(1N,1.5mL,1.5mmol),将该反应混合物在约60℃加热约30min,然后冷却至环境温度。将该反应混合物用DCM(3x 5mL)萃取。将合并的有机溶剂在减压下浓缩。将该残余物使用硅胶层析提纯,用0-100%EtOAc:MeOH(9:1)/EtOAc洗脱,得到(1R,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基环丙基氨基甲酸酯(0.0847g,67%):LC/MS(表1,方法b)R_t=1.73min;MS m/z:355$(M+H)^+$。

[0995] 实施例#42:(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基环丁基氨基甲酸酯

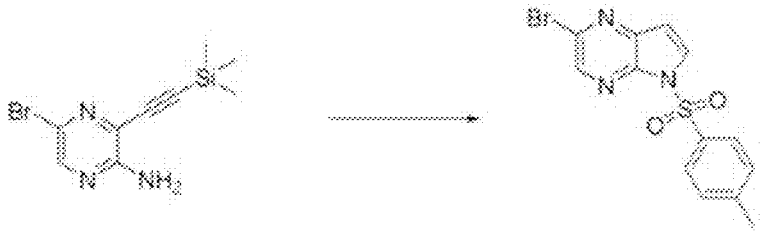


步骤A:5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



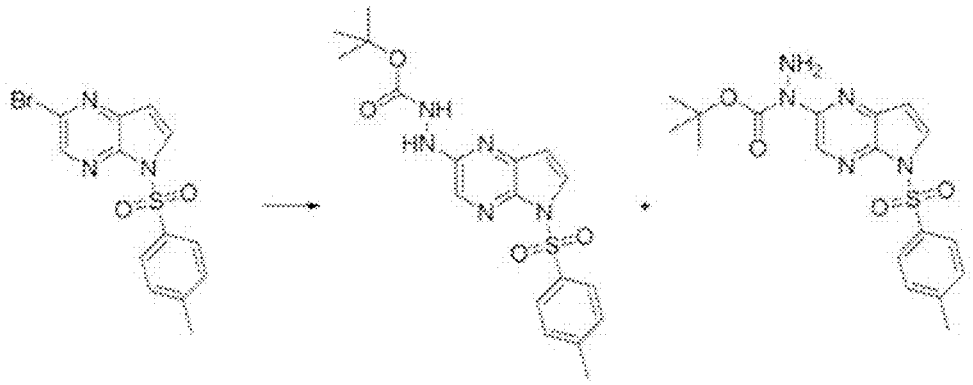
向3,5-二溴吡嗪-2-胺(125g,494mmol),TEA(207.0mL,1483mmol)和碘化铜(I)(0.941g,4.94mmol)的THF(1255mL)溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.47g,4.94mmol)。将该反应混合物在约-5-0℃冷却,并用约15min滴加(三甲基甲硅烷基)乙炔(65.0mL,470mmol)的THF(157mL)溶液。将该反应混合物在约-5-0℃搅拌约1.5h,然后使其加热至室温过夜。然后将该反应混合物通过Celite®垫过滤,并用THF洗涤,直至没有更多的产物洗脱。将滤液在减压下浓缩,得到橙褐色固体。将该固体粉碎并用温的石油醚(b.p.30-60℃,400mL)超声波处理,冷却至室温,收集,用石油醚(b.p.30-60℃;2x 60mL)洗涤,并干燥,得到为褐色固体的5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(124g,93%,93%纯度):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.51min;MS m/z:270,272$(M+H)^+$。

[0996] 步骤B:2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



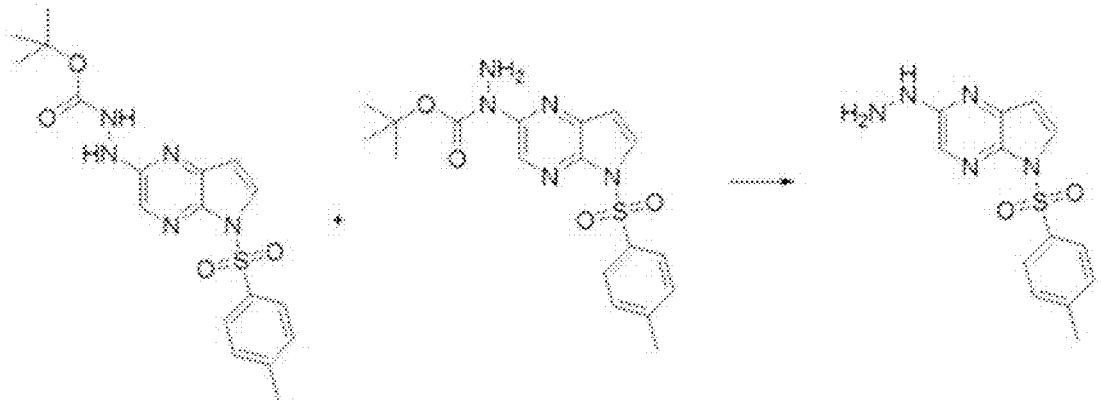
在约0℃向5-溴-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00g,11.1mmol)的DMF(60mL)溶液中分三部分加入NaH(60%在矿物油中的分散体,0.577g,14.4mmol)。在约15min后,加入对甲苯磺酰氯(2.75g,14.4mmol),并使该反应缓慢加热至环境温度。在约16h后,将该反应混合物倒入冰冷却的水(120mL)中,并通过真空过滤收集沉淀。将粗制固体溶解在DCM(15mL)中并利用硅胶层析提纯,用DCM洗脱,得到2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.16g,52%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.58min;MS m/z:352,354$(M+H)^+$。

[0997] 步骤C:2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯



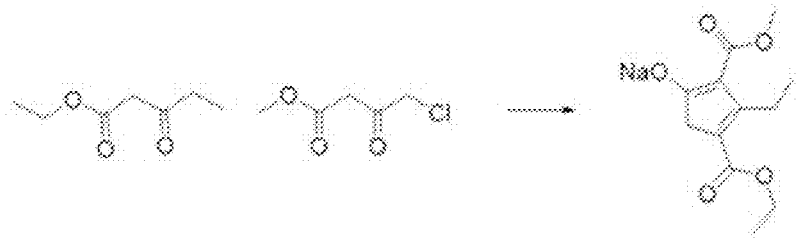
向烧瓶中加入$Pd_2(dba)_3$(3.90g,4.26mmol),二叔丁基-(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)磷烷(3.62g,8.52mmol)和1,4-二噁烷(453mL)。将催化剂-配体混合物通过真空/氮吹洗(3次)脱气,并在约80℃加热约10min。然后加入2-溴-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(30.0g,85mmol),肼甲酸叔丁基酯(16.9g,128mmol)和NaOt-Bu(12.28g,128mmol)。在另外的真空/氮吹洗后,将该反应在约80℃加热。在约50min后,将该反应混合物冷却至环境温度并通过硅胶的垫(6cm高度x 6cm直径)过滤,用Celite®(1cm高度x 6cm直径)置顶,同时用EtOAc(3x 150mL)洗涤。将水(300mL)加到滤液中,并将有机层分离。将水层用另外的EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和NH_4Cl水溶液,饱和碳酸氢钠水溶液和盐水(各400mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到黑褐色油(45g)。将褐色油溶解在DCM(250mL)中,加入硅胶(200g),将该混合物在减压下浓缩。将所得的硅石混合物使用硅胶层析提纯,用25-65%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯[主要的区域异构体]和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯[次要的区域异构体]的混合物(18.8g,50%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.47min;MS m/z:404$(M+H)^+$。

[0998] 步骤D:2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪



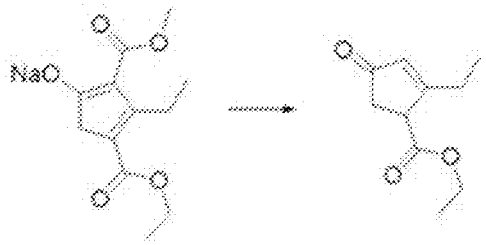
向2-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯和1-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸叔丁基酯(49.2g,122mmol)在1,4-二噁烷(290mL)中的混合物中加入HCl(在1,4-二噁烷中为4M,226mL,902mmol)。将该反应在约60℃加热约2.5h,然后冷却至约15-20℃。将固体通过真空过滤收集,用EtOAc(3x 50mL)洗涤,然后用Et_2O(60mL)粉碎,通过真空过滤收集并在真空下干燥至恒定重量,生成35.6g固体。将该固体用饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc(1:1,400mL)的混合物搅拌。在约1h后,将固体通过真空过滤收集,用冰冷却的水(3x 30mL)和EtOAc(3x 30mL)洗涤,并在真空箱中干燥至恒定重量,得到为黄褐色固体的2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(21.2g,57%):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.88min;MS m/z:304$(M+H)^+$。

[0999] 步骤E:4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠



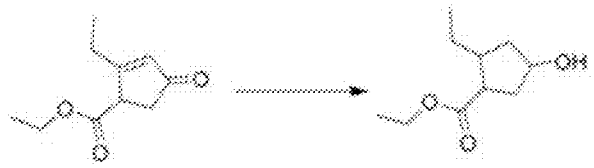
在圆底烧瓶中装入THF(1.5L),然后分批加入NaH(60%在矿物油中的分散体,70.0g,1.75mol)。加入另外的THF(500mL),并将所得的混合物冷却至约-10℃,且为了将内温保持在约10℃以下,用约1h滴加丙酰基乙酸乙酯(250mL,1.80mol)。将所得混合物在环境温度下搅拌约0.5h,得到澄清的黄色溶液,用约5min滴加4-氯乙酰乙酸甲酯(100mL,0.88mol)。将所得混合物在约50℃加热约19h,得到红橙色悬浮液。将该反应混合物冷却至环境温度,在减压下浓缩并将所得液体转移至烧杯,用水(350mL)稀释。将混合物在冰浴中搅拌约2h。将固体通过真空过滤收集并将滤饼用水(150mL)冲洗,在真空下干燥约1h。将该固体悬浮在Et_2O(1.5L)中,过滤,用Et_2O(1.5L)洗涤,在真空下干燥。将所得固体与甲苯(1L)共沸,得到重新悬浮在Et_2O(1L)中的固体,并通过真空过滤收集。将滤饼用Et_2O(500mL)洗涤,在真空下干燥,得到为淡棕色固体的4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠(204.2g,89%):^1H NMR(DMSO-d_6)δ3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.46(s,3H),3.04(q,J=7.2Hz,2H),2.66(s,2H),1.13(t,J=7.1Hz,3H),0.99(t,J=7.3Hz,3H)。

[1000] 步骤F:2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙基酯



在5升圆底烧瓶中装入4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)环戊-1,3-二烯醇化钠(316g,1205mmol),KCl(126g,1687mmol,JT-Baker),AcOH(241mL,4218mmol,JT-Baker),甲苯(1850mL)和水(130mL)。将该反应在回流下加热约6h,然后冷却至环境温度,并滴加到$NaHCO_3$(8%水溶液,3.5L)中。将所得二相混合物用MTBE(2x 1.5L)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥且在减压下浓缩,得到191g的粗制物质,将其通过真空蒸馏(97-99℃,0.600mm Hg)提纯,得到2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(160g,69%):^1H NMR($CDCl_3$)δ6.04(m,1H),4.26-4.15(m,2H),3.76-3.69(m,1H),2.75-2.57(m,2H),2.56-2.44(m,2H),1.32-1.26(m,3H),1.23-1.18(m,3H)。

[1001] 步骤G:2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸乙基酯



向氯化铜(I)(0.136g,1.37mmol),(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.854g,1.37mmol)和NaOt-Bu(0.132g,1.37mmol)在甲苯(50mL)中的混合物中、在环境温度下搅拌约15min,然后冷却至约5℃,加入聚甲基氢硅氧烷(12mL,55mmol)。在约5℃将该反应混合物搅拌约40min,然后冷却至约-12℃。一次全部加入2-乙基-4-氧代环戊-2-烯甲酸乙酯(5.00g,27.4mmol)和t-BuOH(14mL,148mmol)的甲苯(50mL)溶液,并在约-12℃将该反应混合物搅拌约16h。通过添加MeOH(50mL)将该反应混合物猝灭。将溶剂在减压下除去。将该残余物溶解在MeOH(35mL)中并通过Celite®的垫过滤。将滤液在减压下浓缩,将残余物用EtOAc(100mL)粉碎并过滤。将滤液在减压下浓缩并将残余物使用硅胶层析提纯,用0-10%EtOAc/庚烷的梯度洗脱,得到(1S,2R,4S)-乙基2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸酯(1.11g,22%):^1H NMR($CDCl_3$)δ4.30(m,1H),4.24-4.08(m,2H),2.88(td,J=2.1,7.1Hz,1H),2.40(dt,J=7.8,14.0Hz,1H),2.08-1.91(m,3H),1.52-1.31(m,3H),1.29(t,J=7.1Hz,3H),0.94(t,J=7.4Hz,3H)。

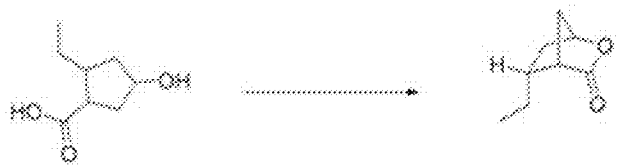
[1002] 步骤H:2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸



将NaOH水溶液(1N,12mL,12mmol)加到富含(1S,2R,4S)-乙基2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸酯的呈比例混合物(1.11g,5.96mmol)中。将该反应混合物在环境温度下搅拌约3天,然后用Et_2O(3x 25mL)萃取。弃去该Et_2O萃取物,并将水性部分冷却至约0℃。缓慢加入HCl水溶液(5N),将pH调至约2。将所得的水性悬浮液用EtOAc(3x 40mL)萃取。将合并的有机层用盐水

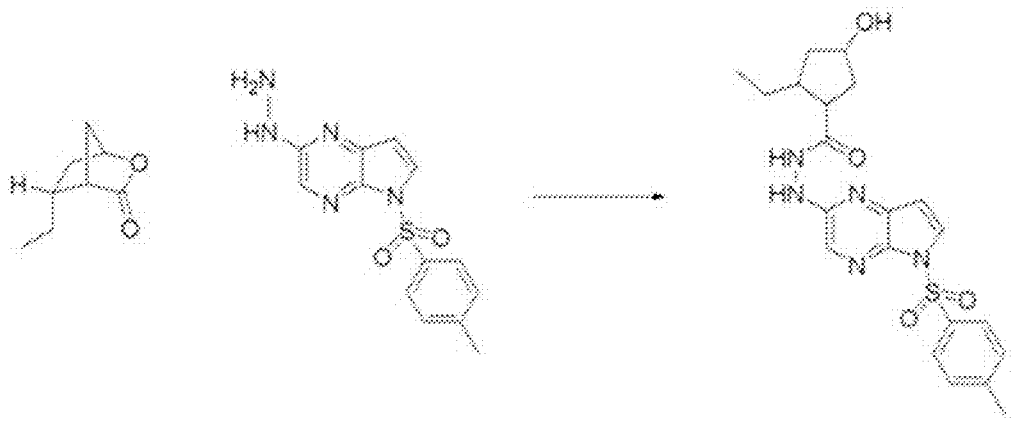
(2x 80mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤,且在减压下浓缩,得到为澄清油的富含(1S,2R,4S)-2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸的呈比例混合物(0.943g,100%):^1H NMR($CDCl_3$)δ4.36(tdd,J=2.6,4.9,7.4,1H),2.95(td,J=2.4,7.3,1H),2.41(dt,J=7.7,14.1,1H),2.16-1.94(m,3H),1.65-1.49(m,1H),1.49-1.32(m,2H),0.96(q,J=7.4,3H)。

[1003] 步骤I:5-乙基-2-氧杂双环[2.2.1]庚-3-酮



向富含(1S,2R,4S)-2-乙基-4-羟基环戊烷甲酸的呈比例混合物(0.943g,5.96mmol)/DCM(60mL)中加入TEA(2.5mL,18mmol)和BOP-Cl(1.821g,7.15mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约2h,然后倒入Et_2O(350mL)中。将固体通过过滤除去,同时用Et_2O(50mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,得到黄色油,其溶解在DCM(5mL)中,并加入Et_2O,得到固体。将该上清液倾析并将该固体用另外的Et_2O洗涤。将合并的有机萃取物在减压下浓缩,得到含有约15mol%TEA的富含粗制(1S,4S,5R)-5-乙基-2-氧杂双环[2.2.1]庚-3-酮的呈比例混合物(0.912g,99%):^1H NMR($CDCl_3$)δ4.85(s,1H),2.88(s,1H),2.19(m,2H),2.08(m,1H),1.69(m,1H),1.41(m,3H),0.97(t,J=5.4,3H)。

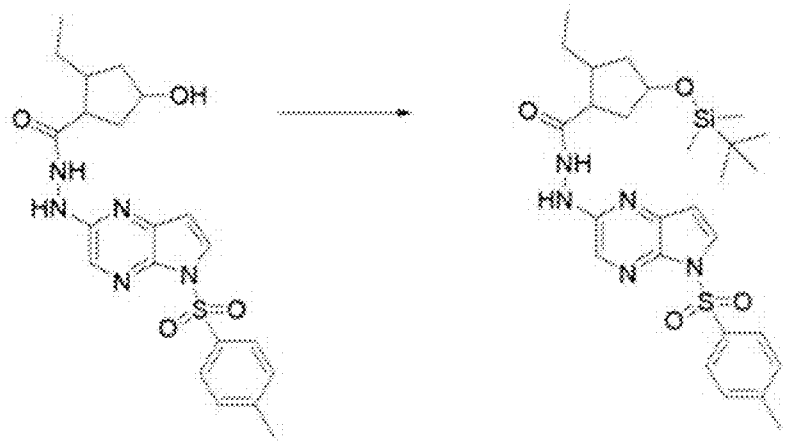
[1004] 步骤J:2-乙基-4-羟基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼



向富含(1S,4S,5R)-5-乙基-2-氧杂双环[2.2.1]庚-3-酮的呈比例混合物(0.835g,5.96mmol)/1,4-二噁烷(12mL)中加入2-肼基-5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(步骤D,1.810g,5.96mmol)。将该反应混合物在约80℃加热约16h,然后冷却至环境温度。继而加入1,4-二噁烷(25mL)和三甲基铝(在甲苯中为2N,9mL,18mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约30min,然后滴加HCl水溶液(1N,50mL),并将该反应混合物搅拌约30min。将层分离并将水层用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(10mL),饱和碳酸氢钠水溶液(15mL),盐水(15mL)洗涤并用无水$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。该残余物使用硅胶层析提纯,用100%EtOAc洗脱,得到富含(1S,2R,4S)-2-乙基-4-羟基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼的呈比例混合物(1.887g,71%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.05min;MS m/z:444$(M+H)^+$。

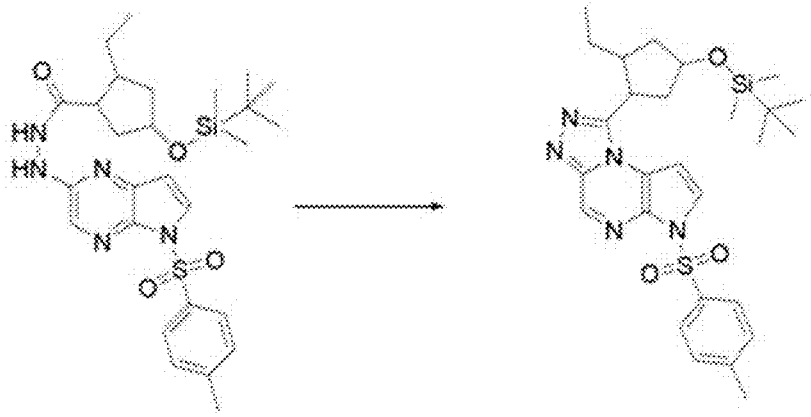
[1005] 步骤K:4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并

[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼



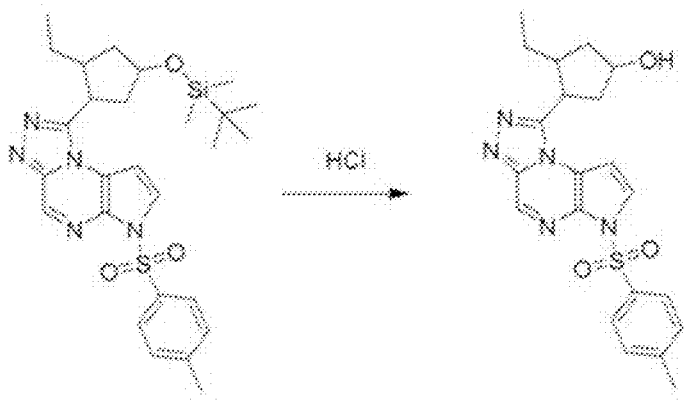
向富含(1S,2R,4S)-2-乙基-4-羟基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼的呈比例混合物(9.06g,20.43mmol)/DMF(40.9mL)中加入TBDMSCl(3.69g,24.51mmol)和咪唑(3.48g,51.1mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约4h。将溶剂在减压下除去。将该残余物用EtOAc(200mL)稀释,过滤,并用EtOAc(20mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。该残余物使用硅胶层析提纯,用0-50%EtOAc/DCM洗脱,得到为橙色固体的富含(1S,2R,4S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼的呈比例混合物(11.37g,100%):LC/MS(表1,方法b)R_t=3.14min;MS m/z:558$(M+H)^+$。

[1006] 步骤L:4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪



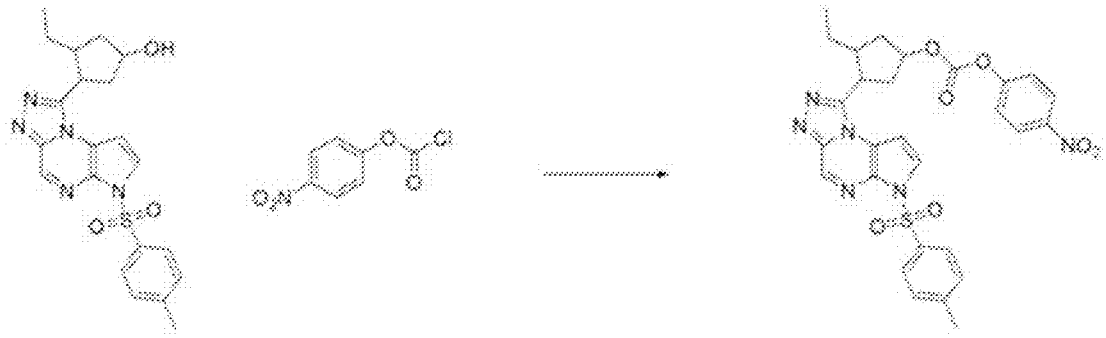
向富含(1S,2R,4S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基-N'-(5-甲苯磺酰基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)环戊烷碳酰肼的呈比例混合物(11.37g,20.38mmol)/1,4-二噁烷(204mL)中加入DIEA(14.24mL,82mmol),然后用约25min滴加亚硫酰氯(2.98mL,40.8mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌约1h并在约70℃加热约1h。将该反应混合物冷却至环境温度,加入EtOAc(600mL)。将有机混合物用水(80mL)和盐水(80mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。将该残余物使用硅胶层析提纯,用0-50%EtOAc/DCM洗脱,得到富含1-((1S,2R,4S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪的呈比例混合物(9.58g,87%)。LC/MS(表1,方法b)R_t=3.24min;MS m/z:540$(M+H)^+$。

[1007] 步骤M:3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇



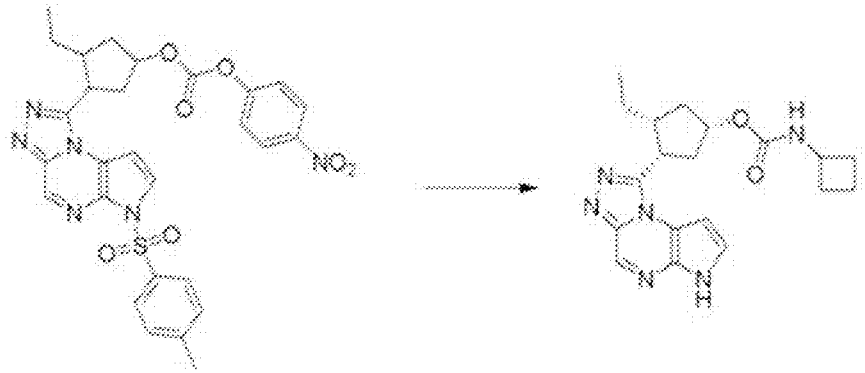
将富含1-((1S,2R,4S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-乙基环戊基)-6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪的呈比例混合物(9.58g,17.8mmol)溶解在乙醇(177mL)中。滴加浓缩的HCl(1.75mL,21.3mmol)。在约1h后,加入EtOAc(700mL)。将有机混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 120mL),盐水(120mL)洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。该残余物使用硅胶层析提纯,用30-100%EtOAc/DCM洗脱,得到富含(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇的呈比例混合物(6.73g,89%):LC/MS(表1,方法b)R_t=2.11min;MS m/z:426$(M+H)^+$。

[1008] 步骤N:3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基4-硝基苯基碳酸酯



向富含(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊醇的呈比例混合物(6.11g,14.4mmol)/吡啶(100mL)中加入DMAP(1.93g,15.8mmol)和4-硝基苯基氯甲酸酯(4.34g,21.5mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌约3.5h并在约33℃加热约1h。滤去该固体并用EtOAc(30mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。将该残余物使用硅胶层析提纯,用0-30%EtOAc/庚烷洗脱,得到富含(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基4-硝基苯基碳酸酯的呈比例混合物(6.63,78%)。LC/MS(表1,方法b)R_t=2.65min;MS m/z:591$(M+H)^+$。

[1009] 步骤O:(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基环丁基氨基甲酸酯



将富含(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺酰基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基4-硝基苯基碳酸酯的呈比例混合物(0.150g,0.254mmol)的1,4-二噁烷(1mL)溶液加入到环丁胺(0.090g,1.27mmol)的1,4-二噁烷(0.2mL)溶液中。在约1h后,加入NaOH水溶液(1N,1.5mL,1.50mmol)并将该反应混合物在约60℃加热约2h,然后冷却至室温。将有机溶剂在减压下除去。将所得水层混合物用AcOH酸化至约pH 5,并用DCM(3x5mL)萃取。将合并的有机萃取物在减压下浓缩。将残余物通过制备HPLC提纯(表1方法d),得到(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)环戊基环丁基氨基甲酸酯(0.0468g,50%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.17min;MS m/z:369$(M+H)^+$。

表 4. 选择的化合物的 Jak3 抑制数据

实施例#	JAK3 抑制 IC_{50}
A.1.105	B
A.1.65	B
A.1.78	A
AA.1.10	B
AA.1.100	C
AA.1.101	A
AA.1.102	C
AA.1.103	A
AA.1.104	A
AA.1.106	C
AA.1.107	A
AA.1.11	A
AA.1.12	A
AA.1.16	B
AA.1.18	A
AA.1.22	A
AA.1.25	A
AA.1.29	C
AA.1.3	B
AA.1.32	B
AA.1.33	B
AA.1.37	B
AA.1.42	C
AA.1.43	A
AA.1.44	B
AA.1.49	A
AA.1.5	B
AA.1.54	B
AA.1.6	A
AA.1.60	B
AA.1.61	B
AA.1.62	B
AA.1.63	C
AA.1.64	C
AA.1.66	C
AA.1.67	C
AA.1.76	C
AA.1.77	A
AA.1.79	A
AA.1.8	A
AA.1.80	C
AA.1.81	A
AA.1.9	B
AA.1.90	B
AA.1.91	B
AA.1.92	A
AA.1.93	C
AA.1.94	B
AA.1.95	C
AA.1.96	C
AA.1.97	C
AA.1.98	A
AA.1.99	B
D.1.10	B
D.1.11	B
D.1.12	B
D.1.13	B
D.1.21	B
D.1.22	B
D.1.24	B
D.1.25	A
D.1.29	B
D.1.30	B
D.1.31	A
D.1.33	C
D.1.35	A
D.1.38	B
D.1.39	B
D.1.45	A
D.1.46	A
D.1.47	B
D.1.49	B
D.1.50	C
D.1.51	C
D.1.52	B
D.1.54	C
D.1.56	B
D.1.58	B
D.1.59	B
D.1.60	C
D.1.61	C
D.1.62	C
D.1.63	C
D.1.64	C
D.1.65	C
D.1.66	C
D.1.67	B
D.1.69	C
D.1.70	B
D.1.71	C
D.1.72	B
D.1.73	C
D.1.76	B

实施例#	JAK3 酶 IC_{50}
D.1.77	B
D.1.78	A
D.1.79	A
D.1.80	A
D.1.81	A
D.1.82	B
D.1.83	A
D.1.84	B
D.2.10	C
D.2.11	B
D.2.13	A
D.2.15	B
D.2.19	B
D.2.21	B
D.2.22	B
D.2.23	C
D.2.24	A
D.2.5	B
D.2.6	C
DD.1.1	A
实施例#29	A
实施例#30	B
实施例#31	B
实施例#14	A
实施例#17	A
实施例#18	B
实施例#21	B
实施例#22	C
实施例#23	A
实施例#24	A
实施例#25	A
实施例#26	B
实施例#27	C
实施例#28	C
实施例#3	A
实施例#32	B
实施例#4	A
实施例#5	B
实施例#6	B
实施例#8	B
实施例#9	B
H.1.1	A
H.1.10	A
H.1.2	A
H.1.21	A
H.1.25	A
H.1.29	A
H.1.6	A
H.3.14	B
H.4.1	B
I.1.1	A
I.1.2	A
I.2.1	A
I.2.2	A
I.3.1	B
J.1.1	A
J.2.1	A
J.2.10	A
J.2.11	A
J.2.12	A
J.2.13	A
J.2.14	A
J.2.15	A
J.2.2	A
J.2.3	A
J.2.5	A
J.2.6	A
J.2.7	A
J.2.8	A
J.2.9	A

实施例#	JAK3 酶 IC_{50}
J.3.1	A
J.3.10	A
J.3.11	A
J.3.2	A
J.3.4	A
J.3.6	B
J.3.7	B
J.3.8	B
K.3.1	B
K.4.1	A
K.5.1	A
L.1.2	A
L.1.4	A
LL.1.1	B
LL.1.2	C
LL.1.3	C
LL.1.4	C
制备#GGG.1	B
QQ.1.4	A
UUU.1.1	A
UUU.1.1	A
YY.1.1	C
YY.1.2	C

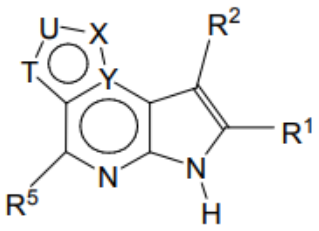
[1010] 表解(Key):

A <0.1μMB 0.1-1μM

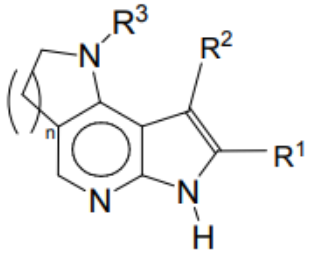
C >1μM

Abstract

The present invention relates to novel tricyclic compounds. The present invention provides compounds of Formula (I) and Formula (II)



Formula (I)



Formula (II)

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