I758291

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I758291 B**

(45)公告日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：106115093 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 05 月 08 日

(51)Int. Cl.： ***C07D471/04 (2006.01)*** ***C07D487/04 (2006.01)***
A61K31/4196 (2006.01) ***A61K31/437 (2006.01)***
A61K31/444 (2006.01) ***A61P9/00 (2006.01)***
A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/05/09 歐洲專利局 16168809.8

(71)申請人：德商拜耳廠股份有限公司 (德國) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國
德商拜耳製藥股份有限公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國

(72)發明人：比貝爾 妮可 BIBER, NICOLE (DE)；布魯克席奈德 達米恩 BROCKSCHNIEDER, DAMIAN (DE)；格里克 科斯坦 GERICKE, KERSTEN MATTHIAS (DE)；柯林 佛羅倫 KOELLING, FLORIAN (DE)；盧斯蒂格 克萊門斯 LUSTIG, KLEMENS (DE)；梅丁 約格 MEDING, JOERG (DE)；梅爾 海因里希 MEIER, HEINRICH (DE)；紐鮑爾 托馬斯 NEUBAUER, THOMAS (DE)；雪夫爾 馬蒂納 SCHAEFER, MARTINA (DE)；帝曼默 安德烈斯 TIMMERMANN, ANDREAS (DE)；祖博夫 狄梅崔 ZUBOV, DMITRY (RU)；提爾傑 卡斯坦 TERJUNG, CARSTEN (DE)；林德納 尼爾斯 LINDNER, NIELS (DE)；巴道克 沃爾克 BADOCK, VOLKER (DE)；默斯邁爾 迪特 MOOSMAYER, DIETER (DE)；宮武 翁多薩勃勒 秀樹 MIYATAKE ONDOZABAL, HIDEKI (ES)；摩爾 史蒂芬 MOORE, STEVEN (GB)；舒爾茲 亞歷山大 SCHULZ, ALEXANDER (DE)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

WO	97/07116A1	WO	2006/052962A2
WO	2008/144748A1	WO	2013/118986A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：7 共 1043 頁

(54)名稱

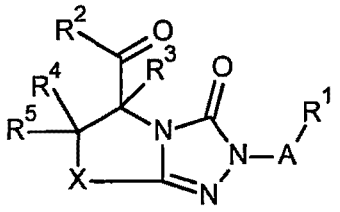
經取代 5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-A]吡啶-3(2H)-酮及 2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-C][1,2,4]三唑-3-酮及其用途

(57)摘要

本申請案係有關一種新穎之經取代 5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮與 2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮、其製法、其單獨或組合用於治療及/或預防疾病之用途、其用於製造供治療及/或預防疾病之醫藥上之用途，尤其供治療及/或預防肺發炎病變。

The present application relates to novel substituted 5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-ones and 2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-ones, to processes for preparation thereof, to the use thereof, alone or in combinations, for treatment and/or prophylaxis of diseases, and to the use thereof for production of medicaments for treatment and/or prophylaxis of diseases, especially for treatment and/or prophylaxis of lung inflammation disorders.

特徵化學式：



(I)

I758291

公告本

發明摘要

※ 申請案號：106115093

※ 申請日：106年5月8日

※IPC 分類：C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

經取代 5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-A]吡啶-3(2H)-酮及 2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-C][1,2,4]三唑-3-酮及其用途

SUBSTITUTED 5,6,7,8-TETRAHYDRO[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PYRIDIN-3(2H)-ONES AND 2,5,6,7-TETRAHYDRO-3H-PYRROLO[2,1-C][1,2,4] TRIAZOL-3-ONES AND USE THEREOF

【中文】

本申請案係有關一種新穎之經取代 5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮與 2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮、其製法、其單獨或組合用於治療及/或預防疾病之用途、其用於製造供治療及/或預防疾病之醫藥上之用途，尤其供治療及/或預防肺發炎病變。

【英文】

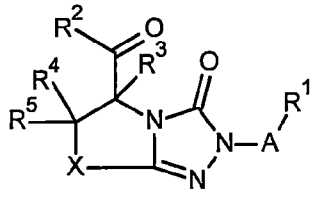
The present application relates to novel substituted 5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-ones and 2,5,6,7-tetrahydro-3H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-ones, to processes for preparation thereof, to the use thereof, alone or in combinations, for treatment and/or prophylaxis of diseases, and to the use thereof for production of medicaments for treatment and/or prophylaxis of diseases, especially for treatment and/or prophylaxis of lung inflammation disorders.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

經取代 5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-A]吡啶-3(2H)-酮及 2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-C][1,2,4]三唑-3-酮及其用途

SUBSTITUTED 5,6,7,8-TETRAHYDRO[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PYRIDIN-3(2H)-ONES AND 2,5,6,7-TETRAHYDRO-3H-PYRROLO[2,1-C][1,2,4] TRIAZOL-3-ONES AND USE THEREOF

【技術領域】

本申請案係有關一種新穎之經取代 5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮與 2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮、其製法、其單獨或組合用於治療及/或預防疾病之用途、其用於製造供治療及/或預防疾病之醫藥上之用途，尤其供治療及/或預防肺發炎病變。

【先前技術】

脯胺醯基內切肽酶酵素(PREP、脯胺醯基寡肽酶、PE、POP)為一種絲胺酸蛋白酶，其從脯胺酸胺基酸開始裂解長度至多 30 個胺基酸之肽[Moriyama 等人, *J. Biochem.* 1988, 104:112-117]。所有器官與組織中，均由細胞(包括白血球與上皮細胞)連續表現及分泌 PREP。當與刺激物發炎物質接觸時即增加釋出[Szul 等人, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2016, 54:359-369]。雖然中樞神經系統之 PREP 涉及肽神經遞質降解，但整個周邊(包括肺)中之 PREP 為特別在退化及發炎過程中裂解膠原蛋白降解產物之酵素。由於膠原蛋白之胺基酸序列中含高量脯胺酸與甘胺酸，因此藉由降解膠原蛋白片段，會在其中形成脯胺酸-甘胺酸-脯胺酸(PGP)序列之三肽[Weathington 等人, *Nat. Med.* 2006, 12：317-323]。來自患有慢性發炎肺疾(如：慢性阻塞性肺病

(COPD)或囊腫纖維化(黏液黏稠病，CF))之患者之痰已說明顯著提高之 PGP 濃度[O'Reilly 等人, Respir. Res. 2009, 10：38 doi:10.1186/1465-9921-10-38；Gaggar 等人, *J. Immunol.* 2008, 180：5662-5669]。PGP 係由 PREP 製造，為嗜中性粒細胞(簡稱嗜中性球)之化學激素，表示 PGP 會造成嗜中性球移動進入 PGP 濃度提高之組織中。有幾點指標，這種吸引嗜中性球之機轉係基於經由 PGP-敏感性受體(例如：CXCR1、CXCR2)直接刺激嗜中性球細胞膜或間接透過由其他細胞型態(例如：巨噬細胞、上皮細胞)釋出之其他化學激素(例如：間白素(例如：間白素-8、CXCL8)所引發。PGP 對嗜中性球之化學激素之效應已在活體外及活體內被重覆證實[Weathington 等人, *Nat. Med.* 2006, 12：317-323；De Kruijf 等人, *Eur. J. Pharmacol.* 2010, 643:29-33；Overbeek 等人, *Eur. J. Pharmacol.* 2011, 668:428-434；Braber 等人, *Eur. J. Pharmacol.* 2011, 668:443-449]。在動物實驗中，藉由補充添加三肽(蘇胺酸-精胺酸-蘇胺酸，RTR)及藉由投與 CXCR2 受體阻斷劑來消除 PGP 效應。已在小鼠的肺上顯示，當重覆施加 PGP，會引發肺氣腫。此外，香菸的煙會使曝露到香菸的煙的小鼠肺中 PGP 濃度增加。同時投與中和 PGP 之 RTR 會消除上述由香菸的煙誘發的效應。[Braber 等人, *Eur J. Pharmacol.* 2011, 668:443-449；Braber 等人, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Pysiol.* 2011, 300：L255-L265]。

慢性阻塞性肺病(COPD)為一種與慢性支氣管炎、喘不過氣、咳嗽及咳痰有關，且與肺組織衰退(肺氣腫)有關之肺部疾病。支氣管中阻塞性變化會增加限制肺功能，因此會隨病變演進而喪失功能性肺組織。呼氣受阻後常見的結果為肺過度充氣。

造成 COPD 發生的最常見原因為長期吸入香菸的煙。此外，以全球規模而言，隨區域差異，10%至 40%患者發展出的 COPD 並不歸因於香菸的煙，但可能係曝露到環境毒物所致，例如：來自煤或森林火災或排放的柴

油廢氣[Salvi, *Clin. Chest Med.* 2014, 35:17-27]。

目前，僅可能治療 COPD 之症狀。COPD 患者主要接受支氣管擴張藥，讓呼吸較順暢。抑制發炎的藥物用法目前仍受到限制。

除了上述慢性症狀，COPD 患者的健康狀態經常承受急性發作的短時間惡化，任何一次都會破壞健康狀態，其等都需要額外治療[Ewig, *Klinikarzt* 2013, 42：182-187]。目前此等疾病發作(稱為急性惡化)的治療都侷限在投與氧氣及全身性投與皮質類固醇。

在臨床 COPD 研究中，已顯示羅氟司特(roflumilast)(一種消炎 PDE4 抑制劑)會造成接受治療的 COPD 患者的痰與血清中 PGP 濃度下降[Wells 等人, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015, 192：934-942]。

促炎 PGP 濃度升高亦特別說明於休克肺(急性呼吸症候群，ARDS)及眼睛角膜損傷中[Hahn 等人, *Sci. Adv.* 2015, 1: e1500175；Pfister 等人, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998, 39:1744-1750]。此時，亦準備 PGP 的促炎效應，其首先提高血管通透性，其次，如上已述，增加募集嗜中性球(嗜中性球增多症)，因此增加發炎。由於發炎過程中 PGP 之形成與組織破壞直接相關，且 PGP 進而促進發炎，因此 PGP 可能涉及獨立的慢性發炎過程。此時應特別述及基於慢性發炎之 COPD 與 COPD 之急性惡化(AE-COPD)[Russell 等人, *Curr Opin Pilm Med.* 2016, 22：91-99；Anzueto, *Eur. Respir. Rev.* 2010, 19:113-118]。但仍有肺部及其他組織與器官(例如：皮膚、眼睛、血管、結遞組織、骨骼與肌肉)之其他慢性發炎病變與傷口癒合病變可因抑制 PREP 以致 PGP 濃度降低而受益。

PREP 抑制劑之可能應用範圍為涉及 PREP 或 PREP 之受質與產物之急性與慢性病理過程。由於 PREP 抑制劑之這種抗發炎效應可能不會直接干預免疫系統功能，因此可能不會有免疫抑制效應，因此抑制 PREP 的一項優點為使接受治療的患者比接受傳統免疫調控作用原理治療的患者減少副作用

的發生。由於 PGP 係由經過 PREP 酵素(其係持續性表現，亦即含量恆定)產生的膠原蛋白片段所形成，因此 PGP 的產生不受免疫系統控制或調節，應可預期亦可在患者中產生抗發炎效應，其中降低皮質類固醇的效應，例如因抗性引起的效應。特別在 COPD 患者中，皮質類固醇抗性說明於急性惡化以外之穩定期。此外，亦可能在皮質類固醇完全有效時及在其效應受到限制或大幅降低時，預期與皮質類固醇組合時會有加成或促效效應。同樣有可能與所有其他發炎作用機轉組合。

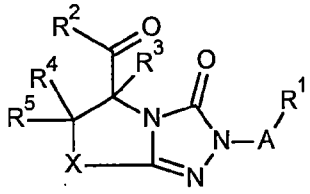
由於可藉由抑制 PREP 來預防 PGP 形成，PGP 在所有具有發炎成份及涉及膠原蛋白或其片段的病變的發炎過程中扮演領導角色，因此抑制 PREP 可以正面影響許多病變，如：自體免疫病變、慢性發炎病變，如：類風濕病變、感染事件、退化過程(皮膚、器官、骨頭、肌肉)。

本發明要解決的問題為判別及提供可作為脯胺醯基內切肽酶酵素(PREP、脯胺醯基寡肽、PE、POP)之強力抑制劑之新穎低分子量化合物，且在急性或慢性、病理性或發炎性退化過程中，減少依賴PREP產生之PGP，特定言之降低器官(尤指肺)募集嗜中性粒細胞。

申請案 WO2006052962A2 說明三環三唑，用於經由抑制整合素來控制所發生的病變。由 WO2011062864A2 中已知 1,2-二氫-3H-吲唑-3-酮作為 NOX 抑制劑，用於控制如：COPD、阿茲海默症、發炎或纖維化病變。

【發明內容】

本發明提供一種通式(I)化合物



(I)

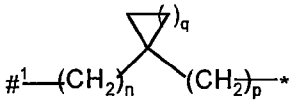
其中

A 為(C_1-C_4)-伸烷基或 CD_2，

其中(C_1-C_4)-伸烷基可經羥基與(C_1-C_4)-烷氧基取代及經氟至多五取代，

或

為如下式基團



其中

n 為 0 或 1，

p 為 0 或 1，

q 為 1 或 2，

其中

$\#^1$ 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

* 標示與 R^1 之鍵結，

X 為 $-CR^6R^7-$、$\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$、$\#^2-CR^6=CR^8-**$ 或 $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-CR^{10}R^{11}-**$，

其中$\#^2$ 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中** 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結，

其中

R^6 為氫、氟、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、三氟甲氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

其中(C_1-C_4)-烷基可經(C_1-C_4)-烷氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代及經氟至多五取代，

R^7 為氫、氟或(C_1-C_4)-烷基，

其中(C_1-C_4)-烷基可經氟至多五取代，

或

R^6與R^7與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

或

R^6與R^7與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環、環丁基環或環戊基環，

或

R^6與R^4與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環、環丁基環或環戊基環，

R^8 為氫、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、氟、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

其中(C_1-C_4)-烷基可經(C_1-C_4)-烷氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代及經氟至多五取代，

R^9 為氫、氟或(C_1-C_4)-烷基，

其中(C_1-C_4)-烷基可經氟至多五取代，

或

R^8與R^9與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環、環丁基環或環戊基環，

或

R^7與R^9與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環、環丁基環或環戊基環，

R^{10} 為氫、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、氟、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

其中(C_1-C_4)-烷基可經(C_1-C_4)-烷氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代及經氟至多五取代，

R^{11} 為氫、氟或(C_1-C_4)-烷基，

其中(C_1-C_4)-烷基可經氟至多五取代，

或

R^{10} 與 R^{11} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環、環丁基環或環戊基環，

R^1 為(C_3-C_7)-環烷基、苯基或 5-至 10-員雜芳基，

其中(C_3-C_7)-環烷基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：鹵素、氰基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基與(C_1-C_4)-烷氧基，

其中(C_1-C_4)-烷基可經氟至多五取代，

其中苯基可經 1 至 4 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：鹵素、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_3-C_5)-環烷氧基、單氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基羰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、胺基羰基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、(C_3-C_5)-環烷基胺基羰基、(C_1-C_4)-烷基硫基、(C_1-C_4)-烷基磺醯基、(C_1-C_4)-烷基磺醯亞胺基、(C_1-C_4)-環烷基磺醯基、胺基磺醯基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基磺醯基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基磺醯基、(C_1-C_4)-烷基亞磺醯基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

或

其中苯基可與(C_3-C_7)-環烷基、(C_3-C_7)-雜環基或 5-至 6-員雜芳基稠合，

其中苯基可經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中(C_3-C_7)-環烷基、(C_3-C_7)-雜環基與 5-至 6-員雜芳基可經 1 或 2 個(C_1-C_4)-烷基取代基取代，

其中(C_1-C_4)-烷基可經(C_1-C_4)-烷氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代，及經氟至多五取

代，

或

其中 5-至 10-員雜芳基可經 1 至 4 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：鹵素、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_3-C_5)-環烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苯基、羥基羰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、胺基羰基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、(C_3-C_5)-環烷基胺基羰基、(C_1-C_4)-烷基硫基、(C_1-C_4)-烷基磺醯基、(C_1-C_4)-烷基磺醯亞胺基、(C_1-C_4)-環烷基磺醯基、胺基磺醯基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基磺醯基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基磺醯基、(C_1-C_4)-烷基亞磺醯基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

其中苯基可經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

或

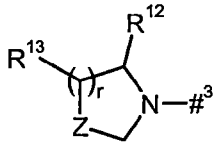
其中 5-至 10-員雜芳基可與(C_3-C_7)-環烷基或(C_3-C_7)-雜環基稠合，

其中 5-至 10-員雜芳基可經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中(C_3-C_7)-環烷基與(C_3-C_7)-雜環基可經 1 或 2 個(C_1-C_4)-烷基取代基取代，

其中(C_1-C_4)-烷基可經(C_1-C_4)-烷氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代，及經氟至多五取代，

R^2 為如下式基團



其中

$\#^3$ 標示與羰基碳原子之鍵結，

r 為 0 或 1，

Z 為 O、NR^{18}、S、SO、SO_2 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

其中

R^{14A} 為氫、鹵素、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、羥基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_3-C_5)-環烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 2,2,2-三氟乙氧基，

其中(C_1-C_4)-烷基可經羥基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代，

R^{14B} 為氫、氟或(C_1-C_4)-烷基，

其中(C_1-C_4)-烷基可經氟至多五取代，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

R^{18} 為氫或甲基，

R^{12} 為氫、氰基、(C_1-C_4)-烷基、乙醯基或甲醯基，

其中(C_1-C_4)-烷基可經羥基取代或經氟至多五取代，

其中乙醯基可經羥基取代或經氟至多三取代，

R^{13} 為氫、氟或(C_1-C_4)-烷基，

或

R^{12} 與 R^{13} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環，

其中環丙基或環丁基環可經氟至多二取代，

或

R^{13} 與 R^{14A} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環，

其中環丙基或環丁基環可經氟至多二取代，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環，

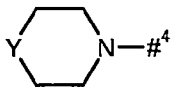
其中環丙基或環丁基環可經氟至多二取代，

其中當 R^{12} 不為氫時，則 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 為氫，

其中當 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 其中一個取代基不為氫時，則 R^{12} 為氫，

或

為下式基團



其中

$\#^4$ 標示與羰基碳原子之鍵結，

Y 為 NR^{15}、$CR^{16A}R^{16B}$、氧或硫，

其中

R^{15} 為氫或甲基，

R^{16A} 為氫或甲基，

R^{16B} 為氫或甲基，

R^3 為氫或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

R^4 為氫、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基、氟、羥基、單-$(C_1\text{-}C_4)$-烷基胺基或二-$(C_1\text{-}C_4)$-烷基胺基，

其中$(C_1\text{-}C_4)$-烷基可經$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基、羥基、單-$(C_1\text{-}C_4)$-烷基胺基或二-$(C_1\text{-}C_4)$-烷基胺基取代，及經氟至多五取代，

R^5 為氫或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

其中$(C_1\text{-}C_4)$-烷基可經氟至多五取代，

或

R^4 與 R^5 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

或

R^4 與 R^5 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環、環丁基環或環戊基環，

及式(I)化合物之鹽類、溶劑合物、與鹽類之溶劑合物。

本發明化合物為式(I)化合物及其鹽類、溶劑合物、與鹽類之溶劑合物，若化合物包括在式(I)中但尚未呈其鹽類、溶劑合物、及鹽類之溶劑合物時，則為式(I)所包括化合物及如下文所述及化學式之化合物與其鹽類、溶劑合物、及鹽類之溶劑合物，及式(I)所包括化合物及如下文操作實例所述及化合物與其鹽類、溶劑合物、及鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，較佳鹽類為本發明化合物之生理上可接受之鹽類。亦包括本身不適合醫藥用途，但可用於例如：單離或純化本發明化合物之鹽類。

本發明化合物之生理上可接受之鹽類包括礦物酸、羧酸與磺酸之酸加成鹽類，例如：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、與苯甲酸。

本發明化合物之生理上可接受之鹽類亦包括習知鹼類之鹽類，例如：較佳為鹼金屬鹽類(例如：鈉與鉀鹽類)、鹼土金屬鹽類(例如：鈣與鎂鹽類)、衍生自氨或具有 1 至 16 個碳原子之有機胺類之銨鹽類，例如：較佳為乙基胺、二乙基胺、三乙基胺、乙基二異丙基胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己基胺、二甲基胺基乙醇、普魯卡因、二苯甲基胺、*N*-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、乙二胺與 N-甲基哌啶。

本發明內容中，溶劑合物係指彼等由本發明化合物與溶劑分子配位形成之固態或液態複合物型式。水合物為與水配位之特定溶劑合物型式。本發明內容中之較佳溶劑合物為水合物。

本發明化合物基於其結構，可能出現不同立體異構物型式，亦即呈組態異構物，或若適當時，可呈構形異構物(對映異構物與/或非對映異構物，包括彼等阻轉異構物)。本發明因此包括對映異構物與非對映異構物、及其

各混合物。可依已知方式，從此等對映異構物與/或非對映異構物之混合物中單離出立體異構性上均一之組成份；為了此目的較佳係採用層析法，尤指於非對掌性或對掌性相上進行之 HPLC 層析法。若以羧酸作為中間物或終產物時，亦可使用對掌性胺鹼，經由非對映異構性鹽分離。

若本發明化合物出現互變異構型時，本發明包括所有互變異構型。

通式(I)化合物可呈同位素變體型式。本發明因此包含通式(I)化合物之一或多種同位素變體，尤指通式(I)含氘化合物。

術語化合物或試劑之「同位素變體」之定義為化合物含有非天然比例之一或多種同位素形成此等化合物。

術語「通式(I)化合物之同位素變體」之定義為通式(I)化合物含有非天然比例之一或多種同位素形成此等化合物。

咸了解「非天然比例」之表示法意指此等同位素之比例高於其天然頻率。此時所採用同位素之天然頻率可參見「Isotopic Compositions of the Elements 1997」, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998。

此等放射性同位素實例為氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴、與碘之安定及放射性同位素，如：^{2}H(氘)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{18}F、^{36}Cl、^{82}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I與^{131}I。

在治療及/或預防本文明確說明之病變時，通式(I)化合物之同位素變體(群)較佳包含氘(「通式(I)含氘化合物」)。以其中已納入一或多個放射性同位素(如：^{3}H 或 ^{14}C)之通式(I)化合物之同位素變體較有利，例如：用於醫藥與/或受質組織分佈研究。此等同位素由於容易納入及檢測，因此特別適用。可在通式(I)化合物中納入發射正子之同位素，如：^{18}F 或 ^{11}C。此等通式(I)化合物之同位素變體適用於活體內顯影用途。含氘與含 ^{13}C 之通式(I)化合物可用於臨床前或臨床之質譜分析試驗中。

通式(I)化合物之同位素變體可採用彼等習此相關技藝者習知之製法，依本文所說明反應圖與/或實例中之說明，改用具有同位素變體之試劑替代試劑，較佳係含氘試劑製備。依據所需之氘化位點，有時候來自 D_2O 之氘可直接納入化合物中或納入可用於合成此等化合物之試劑中。另一種適用於將氘納入分子中之試劑為氘氣。一種納入氘之快速途徑為烯羥鍵與炔烴鍵之催化性氘化法。在含官能基之烴中直接交換氫與氘時，亦可能於氘氣之存在下使用金屬觸媒(亦即 Pd、Pt 與 Rh)。各種不同氘化試劑與合成單位可自如，例如：C/D/N Istopes, Quebec, Canada；Cambridge Istope Laboratories Inc., Andover, MA, USA；與 CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA 等公司取得商品。

術語「通式(I)含氘化合物」之定義為通式(I)化合物中一或多個氫原子被一或多個氘原子置換，及通式(I)化合物中每一個氘化位置之氘的頻率高於氘之天然頻率約 0.015%。更特定言之，通式(I)含氘化合物中，通式(I)化合物中每一個氘化位置之氘於此位置或此等位置的頻率高於 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或 80%，較佳係高於 90%、95%、96%或 97%，甚至更佳為高於 98%或 99%。咸了解，每一個氘化位置之氘頻率與其他氘化位置之氘頻率分別獨立。

透過選擇性納入一或多個氘原子進入通式(I)化合物中，可能改變物化性質(例如：分子之酸性[C. L. Perrin,等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4490]、鹼性[C. L. Perrin 等人, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641]、親脂性[B. Testa 等人, Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271])與/或代謝型態，且可改變母化合物對代謝物之比例或代謝物之形成量。此等變化可能產生特定醫療效益，因此較適用於特定狀況下。已有報告指出，當改變代謝物之比例時，會降低新陳代謝與代謝轉換之速率(A. E. Mutlib 等人, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。此等在曝露到母藥物及代謝物下之變化對通式(I)含氘化合物之藥

效學、耐受性及效力具有重要影響。有時候，氘取代會降低或消除不要或有毒之代謝物之形成，並加強形成所需代謝物(例如：Nevirapine: A. M. Sharma 等人, Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410；Efavirenz: A. E. Mutlib 等人, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。其他例子中，氘化之主要效應為降低全身清除速率。因此，可延長化合物之生物半衰期。潛在之臨床效益將包括藉由降低高峰值及提高谷底值來維持全身曝露量之能力。此舉將會隨特定化合物藥物動力學/藥效學關係來降低副作用及加強效力。此氘效應實例為 ML-337(C. J. Wenthur 等人, J. Med. Chem., 2013, 56, 5208)與歐丹卡特(odanacatib)(K. Kassahun 等人, WO2012/112363)。亦有其他例子報告其中降低代謝速率時，會提高藥物曝露量，但不會改變全身清除速率(例如：羅非昔布(Rofecoxib)：F. Schneider 等人, Arzneim. Forsch. Drug. Res., 2006, 56, 295；特帕威(Telaprevir)：F. Maltais 等人, J. Med. Chem., 2009, 52, 7993)。展現此效應之氘化藥物可能降低劑量要求(例如：減少投藥次數或較低劑量即可達到所需效應)及/或產生較少代謝物負擔。

通式(I)化合物可能具有可被代謝之多重潛在位點。為了對物化性質與代謝型態產生最佳之上述效應，可選擇具有某些一或多個氘-氫交換形態之通式(I)含氘化合物。特定言之，通式(I)含氘化合物(群)之氘原子(群)係附接通式(I)化合物之碳原子及/或位在彼等可被代謝酵素(如：例如：細胞色素 P_{450})攻擊的位點。

此外，本發明亦包括根據本發明化合物之前藥。「前藥」一詞係指其本身可能具有生物活性或沒有生物活性，但可於體內停留期間反應(例如：經過代謝或水解)形成本發明化合物之化合物。

本發明內容中，除非另有其他說明，否則取代基之定義如下：

本發明內容中，烷基為具有指明之特定碳原子數之直鏈或分支之烷基。較佳實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基丙

基、第三丁基、正戊基、異戊基、1-乙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,4-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基與 1,4,4-三甲基戊基。

本發明內容中，烷基羰基為具有指明之特定碳原子數且具有羰基附接在碳原子上之直鏈或分支之烷基。較佳實例包括：甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、異丙基羰基與第三丁基羰基。

本發明內容中，烷氧基為具有指明之特定碳原子數之直鏈或分支之烷氧基。較佳實例包括：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基與第三丁氧基。

本發明內容中，環烷氧基為具有指明之特定環碳原子數且利用氧原子連接之單環狀飽和烷基。較佳實例包括：環丙基氧、環丁基氧、環戊基氧與環己基氧。

本發明內容中，環烷基或碳環為具有指明之特定環碳原子數之單環狀飽和烷基。較佳實例包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基與環庚基。

本發明內容中，環烷基羰基為具有指明之特定環碳原子數及附接在碳原子上之羰基之單環狀飽和烷基。較佳實例包括：環丙基羰基、環丁基羰基、環戊基羰基、環己基羰基與環庚基羰基。

本發明內容中，烷氧基羰基為具有指明之特定碳原子數及附接在氧原子上之羰基之直鏈或分支之烷氧基。較佳實例包括：甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基與第三丁氧基羰基。

本發明內容中，雜環或雜環基為具有指明之特定環原子數且包含一或兩個選自 N、O、S、SO 與 SO_2 群組中之環雜原子，利用環碳原子或可視需要利用環氮原子連接之單環或雙環狀飽和雜環。較佳實例包括：氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、吡咯啶基、吡唑啶基、四氫呋喃基、硫雜環戊烷基、

哌啶基、哌咁基、四氫哌喃基、四氫硫哌喃基、嗎啉基、硫嗎啉基、六氫氮雜環庚烯基與六氫-1,4-二氮雜環庚烯基。較佳係氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌咁基、四氫哌喃基與嗎啉基。

本發明內容中，氮雜雜環基為具有指明之特定環原子數且包含一個氮原子且可再包含一或兩個選自N、O、S、SO與/或SO_2群組中之環雜原子(群)，利用環氮原子連接之單環或雙環狀、飽和或部份不飽和雜環。較佳實例包括：吡咯啶基、吡唑啶基、哌啶基、哌咁基、嗎啉基、硫嗎啉基、1,1-二側氧基硫嗎啉基、六氫氮雜環庚烯基、六氫-1,4-二氮雜環庚烯基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、吲哚啉基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基、9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷基與奎寧環基。

本發明內容中，雜芳基為具有指明之特定環原子數且包含至多四個選自N、O、與S之相同或相異環雜原子，利用環碳原子或可視需要利用環氮原子連接之單環或雙環狀芳香系雜環(雜芳香系)。較佳實例包括：呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、喹啉基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒咁基、吡咁基、與三咁基。

本發明內容中，單烷基胺基羰基為利用羰基連接之胺基，其具有一個具有指明之特定碳原子數之直鏈或分支烷基取代基。較佳實例包括：甲基胺基羰基、乙基胺基羰基、正丙基胺基羰基、異丙基胺基羰基、正丁基胺基羰基、第三丁基胺基羰基、正戊基胺基羰基與正己基胺基羰基。

本發明內容中，二烷基胺基羰基為利用羰基連接之胺基，其具有 2 個相同或相異之分別具有指明之特定碳原子數之直鏈或分支烷基取代基。較佳實例包括：*N,N*-二甲基胺基羰基、*N,N*-二乙基胺基羰基、*N*-乙基-*N*-甲基胺基羰基、*N*-甲基-*N*-正丙基胺基羰基、*N*-正丁基-*N*-甲基胺基羰基、*N*-第三丁基-*N*-甲基胺基羰基、*N*-正戊基-*N*-甲基胺基羰基與 *N*-正己基-*N*-甲基胺基

羰基。

本發明內容中，單烷基胺基磺醯基為利用磺醯基連接之胺基，其具有一個具有指明之特定碳原子數之直鏈或分支烷基取代基。較佳實例包括：甲基胺基磺醯基、乙基胺基磺醯基、正丙基胺基磺醯基、異丙基胺基磺醯基、正丁基胺基磺醯基、第三丁基胺基磺醯基、正戊基胺基磺醯基與正己基胺基磺醯基。

本發明內容中，二烷基胺基羰基為利用磺醯基連接之胺基，其具有 2 個相同或相異之分別具有指明之特定碳原子數之直鏈或分支烷基取代基。較佳實例包括：*N,N*-二甲基胺基磺醯基、*N,N*-二乙基胺基磺醯基、*N*-乙基-*N*-甲基胺基磺醯基、*N*-甲基-*N*-正丙基胺基磺醯基、*N*-正丁基-*N*-甲基胺基磺醯基、*N*-第三丁基-*N*-甲基胺基磺醯基、*N*-正戊基-*N*-甲基胺基磺醯基與 *N*-正己基-*N*-甲基胺基磺醯基。

本發明內容中，單烷基胺基為具有含有指明特定碳原子數之直鏈或分支之烷基取代基之胺基。較佳實例包括：甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、正丁基胺基、第三丁基胺基、正戊基胺基與正己基胺基。

本發明內容中，二烷基胺基為具有兩個相同或相異之分別具有指明之特定碳原子數之直鏈或分支烷基取代基之胺基。較佳實例包括：*N,N*-二甲基胺基、*N,N*-二乙基胺基、*N*-乙基-*N*-甲基胺基、*N*-甲基-*N*-正丙基胺基、*N*-正丁基-*N*-甲基胺基、*N*-第三丁基-*N*-甲基胺基、*N*-正戊基-*N*-甲基胺基與 *N*-正己基-*N*-甲基胺基。

本發明內容中，鹵素包括氟、氯、溴與碘。較佳係指氯或氟。

本發明內容中，側氧基為利用雙鍵附接碳原子之氧原子。

A、X 與 R^2 可代表之基團之化學式中，以代號$^{\#1}$ 或$^{\#2}$ 或$^{\#3}$ 或$^{\#4}$ 或$^{\#5}$ 或* 或** 或*** 標示之直線之終點不代表碳原子或 CH_2 基團，但係 A、X 與 R^2 所鍵結各原子之鍵結之一部份。

若本發明化合物中之基團經取代時，該基團可經單取代或多取代，除非本文中另有說明。本發明內容中，所有出現超過一次之基團之定義均分別獨立。較佳為經 1 或 2 個相同或相異取代基取代。極特別佳為經 1 個取代基取代。

本發明內容中，術語「治療」或「處理」包括抑制、延遲、檢查、減輕、減弱、限制、降低、壓制、驅除或治癒疾病、病症、病變、損傷或健康問題、或此等狀態與/或此等狀態之症狀之發展、過程或演進。咸了解，術語「醫療」係術語「治療」之同義字。

在本發明內容中，術語「預防」、「防止」或「排除」係以同義字使用，並意指避免或降低染上、經歷、罹患或患有疾病、病症、病變、損傷或健康問題、或此等狀態與/或此等狀態之症狀之發展、過程或演進之風險。可能部份或完全治療或預防疾病、病症、病變、損傷或健康問題。

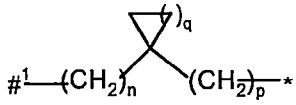
本發明內容中，較佳係指通式(I)化合物，其中

A 為(C_1-C_4)-伸烷基，

其中(C_1-C_4)-伸烷基可經羥基與甲氧基取代，且可經氟至多三取代，

或

為如下式基團



其中

n 為 1，

p 為 0，

q 為 1，

其中

#[1] 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

* 標示與 R^1 之鍵結，

X 為-CR^6R^7-或 #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**，

其中#^{2}標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結，

其中

R^6 為氫、氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

其中甲基與乙基可經氟至多三取代，

R^7 為氫、氟或甲基，

其中甲基可經氟至多三取代，

或

R^6與 R^7 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

或

R^6與 R^7 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環，

或

R^6與 R^4 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環，

R^8 為氫、氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

其中甲基與乙基可經氟至多三取代，

R^9 為氫、氟或甲基，

其中甲基可經氟至多三取代，

或

R^8與 R^9 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環，

R^1 為(C_5-C_6)-環烷基、苯基或 5-至 10-員雜芳基，

其中(C_5-C_6)-環烷基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物之群中之取 代

基取代：氟、氰基、三氟甲基、甲基、乙基、甲氧基與乙氧基，

其中甲基與乙基可經氟至多三取代，

其中苯基可經 1 至 4 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：鹵素、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基，(C_3-C_5)-環烷氧基、單氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基羰基，(C_1-C_4)-烷氧基羰基、胺基羰基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、(C_1-C_4)-烷基硫基，(C_1-C_4)-烷基磺醯基，(C_1-C_4)-烷基磺醯亞胺基、胺基磺醯基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基磺醯基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基磺醯基、(C_1-C_4)-烷基亞磺醯基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

或

其中苯基可與環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基或 5-至 6-員雜芳基稠合，

其中苯基可經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基與 5-至 6-員雜芳基可經 1 或 2 個甲基或乙基取代基取代，

其中甲基與乙基可經甲氧基、羥基、單甲基胺基或二乙基胺基取代，及經氟至多三取代，

或

其中 5-至 10-員雜芳基可經 1 至 4 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：鹵素、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_3-C_5)-環烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、羥基羰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、胺基羰基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、(C_1-C_4)-烷基硫基、(C_1-C_4)-烷基磺醯基、(C_1-C_4)-烷基磺醯亞胺基、胺基磺醯基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基磺醯

基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基磺醯基、(C_1-C_4)-烷基亞磺醯基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

或

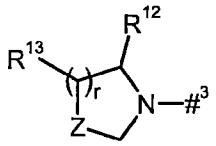
其中 5-至 10-員雜芳基可與環戊基、環己基或 5-至 6-員雜環基稠合，

其中 5-至 10-員雜芳基可經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中環戊基、環己基與 5-至 6-員雜環基可經 1 或 2 個(C_1-C_4)-烷基取代基取代，

其中(C_1-C_4)-烷基可經(C_1-C_4)-烷氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代，及經氟至多五取代，

R^2 為如下式基團



其中

$\#^3$ 標示與羰基碳原子之鍵結，

r 為 0 或 1，

Z 為 S、SO、SO_2 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

其中

R^{14A} 為氫、鹵素、氰基、(C_1-C_4)-烷基、環丙基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、羥基、甲氧基、乙氧基、環丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、羥基羰基、胺基羰基或胺基，

其中(C_1-C_4)-烷基可經羥基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代，

R^{14B} 為氫、氟、甲基或三氟甲基，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

R^{12} 為氫、氰基、甲基、乙基、乙醯基或甲醯基，

其中甲基可經羥基取代，或經氟至多五取代，

其中乙醯基係經羥基取代，或經氟至多三取代，

R^{13} 為氫、氟或甲基，

或

R^{12} 與 R^{13} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環可經氟至多二取代，

或

R^{13} 與 R^{14A} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環，

其中環丙基或環丁基環可經氟至多二取代，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環，

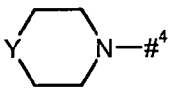
其中環丙基或環丁基環可經氟至多二取代，

其中 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 為氫當 R^{12} 不為氫時，

其中當 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 其中一個取代基不為氫時，則 R^{12} 為氫

或

為如下式基團



其中

$\#^4$ 標示與羰基碳原子之鍵結，

Y 為 NR^{15}、$CR^{16A}R^{16B}$、氧或硫，

其中

R^{15} 為氫或甲基，

R^{16A} 為氫或甲基，

R^{16B} 為氫或甲基，

R^3 為氫或甲基，

R^4 為氫、氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

其中甲基與乙基可經氟至多三取代，

R^5 為氫、氟或甲基，

其中甲基可經氟至多三取代，

或

R^4 與 R^5 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

及式(I)化合物之鹽類、溶劑合物、與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，特別佳係指通式(I)化合物，其中

A 為 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$ 、 $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$ 、 $\#^5-CH_2CHF-***$ 或 $\#^5-CH_2CF_2-***$ ，

其中$\#^5$ 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

其中*** 標示與 R^1 基團之鍵結，

X 為 $-\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$ ，

其中$\#^2$ 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中** 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結，

其中

R^6 為氫、氟、甲基、三氟甲基或羥基，

R^7 為氫、氟或甲基，

或

R^6與R^7 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

R^1 為苯基或5-至6-員雜芳基，

其中苯基係經1至3個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、甲基硫基、甲基磺醯基、甲基磺醯亞胺基、胺基磺醯基或甲基亞磺醯基，

或

其中苯基可與環戊基、環己基、5-至6-員雜環基或5-至6-員雜芳基稠合，

其中環戊基、環己基、$(C_5$-$C_6)$-雜環基與5-至6-員雜芳基可經1或2個甲基或乙基取代基取代，

或

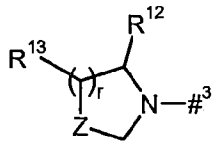
其中5-至6-員雜芳基可經1至3個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲基胺基羰基、第三丁基胺基羰基、二甲基胺基羰基，

其中5-至6-員雜芳基可與環戊基、環己基、5-至6-員雜環基、苯基或5-至6-員雜芳基稠合，

其中5-至6-員雜芳基可經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中環戊基、環己基、5-至6-員雜環基、苯基與5-至6-員雜芳基可經1或2個$(C_1$-$C_4)$-烷基取代基取代，

R^2 為如下式基團



其中

$\#^3$ 標示與羰基碳原子之鍵結，

r 為 0 或 1，

當 r 為 0 時，Z 為 S 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

當 r 為 1 時，Z 為 S、SO、SO_2 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

其中各

R^{14A} 為氫、氟、甲基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、羥基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基，

R^{14B} 為氫或氟，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

R^{12} 為氫、氰基、甲基、乙醯基或甲醯基，

其中乙醯基係經羥基取代，或經氟至多三取代，

R^{13} 為氫、氟或甲基，

或

R^{12} 與 R^{13} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

或

R^{13} 與 R^{14A} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環可經氟至多二取代，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環可經氟至多二取代，

其中當 R^{12} 不為氫時，則 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 為氫，

其中當 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 其中一個取代基不為氫時，則 R^{12} 為氫，

R^3 為氫，

R^4 為氫、氟或甲基，

R^5 為氫，

及式(I)化合物之鹽類、溶劑合物、與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，特別佳係指通式(I)化合物，其中

A 為 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$ 、 $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$、$\#^5-CH_2CHF-***$或$\#^5-CH_2CF_2-***$，

其中$\#^5$ 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

其中***標示與 R^1 基團之鍵結，

X 為- $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$，

其中$\#^2$ 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結，

其中

R^6 為氫、氟、甲基、三氟甲基或羥基，

R^7 為氫、氟或甲基，

或

R^6 與 R^7 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

R^8 為氫、氟、甲基或三氟甲基，

R^9 為氫、氟或甲基，

R^1 為苯基或 5-至 6-員雜芳基，

其中苯基係經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：

氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、甲基硫基、甲基磺醯基、甲基磺醯亞胺基、胺基磺醯基或甲基亞磺醯基，

或

其中苯基可與環戊基、環己基、5-至6-員雜環基或5-至6-員雜芳基稠合，

其中環戊基、環己基、5-至6-員雜環基與5-至6-員雜芳基可經1或2個甲基或乙基取代基取代，

或

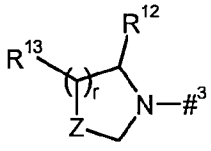
其中5-至6-員雜芳基可經1至3個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲基胺基羰基、第三丁基胺基羰基、二甲基胺基羰基，

其中5-至6-員雜芳基可與環戊基、環己基、5-至6-員雜環基、苯基或5-至6-員雜芳基稠合，

其中5-至6-員雜芳基可經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中環戊基、環己基、5-至6-員雜環基、苯基與5-至6-員雜芳基可經1或2個(C_1-C_4)-烷基取代基取代，

R^2 為如下式基團



其中

$\#^3$ 標示與羰基碳原子之鍵結，

R 為0或1，

當 r 為 0 時，Z 為 S 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

當 r 為 1 時，Z 為 S、SO、SO_2 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

其中各

R^{14A} 為氫、氟、甲基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、羥基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基，

R^{14B} 為氫或氟，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

R^{12} 為氫、氰基、甲基、乙醯基或甲醯基，

其中乙醯基係經羥基取代，或經氟至多三取代，

R^{13} 為氫、氟或甲基，

或

R^{12} 與 R^{13} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

或

R^{13} 與 R^{14A} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環可經氟至多二取代，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環可經氟至多二取代，

其中當 R^{12} 不為氫時，則 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 為氫，

其中當 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 其中一個取代基不為氫時，則 R^{12} 為氫，

R^3 為氫，

R^4 為氫、氟或甲基，

R^5 為氫，

及式(I)化合物之鹽類、溶劑合物、與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，特別佳係指通式(I)化合物，其中

A 為 $–CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $^{\#5}-CH_2CH(CH_3)-^{***}$ 、 $^{\#5}-CH_2C(CH_3)_2-^{***}$、$^{\#5}-CH_2CHF-^{***}$或$^{\#5}-CH_2CF_2-^{***}$，

其中$^{\#5}$ 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

其中***標示與 R^1 基團之鍵結，

X 為- $^{\#2}-CR^6R^7-CR^8R^9-^{**}$，

其中$^{\#2}$ 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結，

其中

R^6 為氫、氟、甲基、三氟甲基或羥基，

R^7 為氫、氟或甲基，

或

R^6 與 R^7 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

R^8 為氫、氟、甲基或三氟甲基，

R^9 為氫、氟或甲基，

R^1 為苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基或吡啶基，

其中苯基係經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、甲基硫基、甲基磺醯基、甲基磺醯亞胺基、胺基磺醯基或甲基亞磺醯基，

或

其中苯基可與環戊基、環己基、吡唑基或吡啶基稠合，

其中環戊基、環己基、吡唑基或吡啶基可經 1 或 2 個甲基或乙基取代基取代，

或

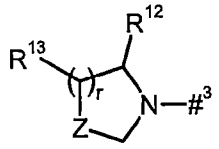
其中吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基或吡啶基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲基胺基羰基、第三丁基胺基羰基、二甲基胺基羰基，

其中吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基或吡啶基可與環戊基、環己基、苯基或吡啶基稠合，

其中吡啶基可經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中環戊基、環己基、苯基與吡啶基可經 1 或 2 個(C_1-C_4)-烷基取代基取代，

R^2 為如下式基團



其中

$\#^3$ 標示與羰基碳原子之鍵結，

r 為 0 或 1，

當 r 為 0 時，Z 為 S 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

當 r 為 1 時，Z 為 S、SO、SO_2 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

其中各

R^{14A} 為氫、氟、甲基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、羥基、

甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基，

R^{14B} 為氫或氟，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

R^{12} 為氫、氰基、甲基、乙醯基或甲醯基，

其中乙醯基係經羥基取代，或經氟至多三取代，

R^{13} 為氫、氟或甲基，

或

R^{12} 與 R^{13} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

或

R^{13} 與 R^{14A} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環可經氟至多二取代，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環可經氟至多二取代，

其中當 R^{12} 不為氫時，則 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 為氫，

其中當 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 其中一個取代基不為氫時，則 R^{12} 為氫，

R^3 為氫，

R^4 為氫、氟或甲基，

R^5 為氫，

及式(I)化合物之鹽類、溶劑合物、與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，較佳者亦指式(I)化合物，其中

A 為 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $^{\#5}-CH_2CH(CH_3)-^{***}$ 、 $^{\#5}-CH_2C(CH_3)_2-^{***}$、$^{\#5}-CH_2CHF-^{***}$或$^{\#5}-CH_2CF_2-^{***}$，

其中$^{\#5}$ 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵

結，

其中***標示與 R^1 基團之鍵結，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，特別佳者亦指式(I)化合物，其中

A 為–CH_2-、-$CH(CH_3)$-或-CH_2CH_2-，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，特別佳者亦指式(I)化合物，其中

A 為–CH_2-，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，較佳者亦指式(I)化合物，其中

X 為- #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**，

其中#^{2} 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結，

其中

R^6 為氫、氟、甲基、三氟甲基或羥基，

R^7 為氫、氟或甲基，

或

R^6 與 R^7 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，較佳者亦指式(I)化合物，其中

X 為- #^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**，

其中#^{2} 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵

結，

其中

R^6 為氫、氟、甲基、三氟甲基或羥基，

R^7 為氫、氟或甲基，

或

R^6 與 R^7 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

R^8 為氫、氟、甲基或三氟甲基，

R^9 為氫、氟或甲基，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，特別佳者亦指式(I)化合物，其中

X 為- $\#^2$-CR^6R^7-CR^8R^9-**，

其中$\#^2$ 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結，

其中

R^6 為氫、氟、甲基或三氟甲基，

R^7 為氫，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，特別佳者亦指式(I)化合物，其中

X 為- $\#^2$-CR^6R^7-CR^8R^9-**，

其中$\#^2$ 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結，

其中

R^6 為三氟甲基，

R^7 為氫，

R^8 為氫，

R^9 為氫，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，較佳者亦指式(I)化合物，其中

X 為- $\#^2$-CR^6R^7-CR^8R^9-**，

其中$\#^2$ 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結，

其中

R^6 為氫，

R^7 為氫，

R^8 為氫、氟、甲基或三氟甲基，

R^9 為氫、氟或甲基，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，特別佳者亦指式(I)化合物，其中

X 為- $\#^2$-CR^6R^7-CR^8R^9-**，

其中$\#^2$ 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結，

其中

R^6 為氫，

R^7 為氫，

R^8 為氟，

R^9 為氟，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，特別佳者亦指式(I)化合物，其中

X 為- $\#^2$-CR^6R^7-CR^8R^9-**，

其中$\#^2$ 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結，

其中

R^6 為氫，

R^7 為氫，

R^8 為氫，

R^9 為氫，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，較佳者亦指式(I)化合物，其中

R^1 為苯基或 5-至 6-員雜芳基，

其中苯基係經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、甲基硫基、甲基磺醯基、甲基磺醯亞胺基、胺基磺醯基或甲基亞磺醯基，

或

其中苯基可與環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基或 5-至 6-員雜芳基稠合，

其中環戊基、環己基、$(C_5$-$C_6)$-雜環基與 5-至 6-員雜芳基可經 1 或 2 個甲基或乙基取代基取代，

或

其中 5-至 6-員雜芳基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲基胺基羰基、第三丁基胺基羰基、二甲基胺基羰基，

其中 5-至 6-員雜芳基可與環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基、苯基或 5-至 6-員雜芳基稠合，

其中 5-至 6-員雜芳基可經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基、苯基與 5-至 6-員雜芳基可經 1 或 2 個$(C_1$-$C_4)$-烷基取代基取代，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，較佳者亦指式(I)化合物，其中

R^1 為 5-至 6-員雜芳基，

其中 5-至 6-員雜芳基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲基胺基羰基、第三丁基胺基羰基、二甲基胺基羰基，

其中 5-至 6-員雜芳基可與環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基、苯基或 5-至 6-員雜芳基稠合，

其中 5-至 6-員雜芳基可經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基、苯基與 5-至 6-員雜芳基可經 1 或 2 個(C_1-C_4)-烷基取代基取代，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，較佳者亦指式(I)化合物，其中

R^1 為苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基或吡啶基，

其中苯基係經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、甲基硫基、甲基磺醯基、甲基磺醯亞胺基、胺基磺醯基或甲基亞磺醯基，

或

其中苯基可與環戊基、環己基、吡唑基或吡啶基稠合，

其中環戊基、環己基、吡唑基或吡啶基可經 1 或 2 個甲基或乙基取代基取代，

或

其中吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基或吡啶基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲基胺基羰基、第三丁基胺基羰基、二甲基胺基羰基，

其中吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基或吡啶基可與環戊基、環己基、苯基或吡啶基稠合，

其中吡啶基可經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中環戊基、環己基、苯基與吡啶基可經 1 或 2 個(C_1-C_4)-烷基取代基取代，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，較佳者亦指式(I)化合物，其中

R^1 為苯基，

其中苯基係經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、甲基硫基、甲基磺醯基、甲基磺醯亞胺基、胺基磺醯基或甲基亞磺醯基，

或

其中苯基可與環戊基、環己基、吡唑基或吡啶基稠合，

其中環戊基、環己基、吡唑基或吡啶基可經 1 或 2 個甲基或乙基取代基取代，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，特別佳者亦指式(I)化合物，其中

R^1 為吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基或噁二唑基，

其中苯基可與環戊基、環己基、吡唑基或吡啶基稠合，

其中環戊基、環己基、吡唑基或吡啶基可經 1 或 2 個甲基或乙基取代基取代，

其中吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基或噁二唑基可經 1 至 3 個分別獨立選自下列各物之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲

基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲基胺基羰基、第三丁基胺基羰基、二甲基胺基羰基，

其中吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基或吡啶基可與環戊基、環己基、苯基或吡啶基稠合，

其中吡啶基可經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中環戊基、環己基、苯基與吡啶基可經 1 或 2 個(C_1-C_4)-烷基取代基取代，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，特別佳者亦指式(I)化合物，其中

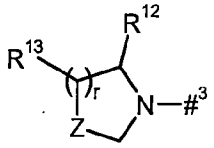
R^1 為吡啶基，

其中吡啶基可經 1 或 2 個分別獨立選自下列各物所組成之群中之取代基取代：氟、氯、三氟甲基與甲氧基，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，較佳者亦指式(I)化合物，其中

R^2 為如下式基團



其中

$\#^3$ 標示與羰基碳原子之鍵結，

r 為 0 或 1，

當 r 為 0 時，Z 為 S 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

當 r 為 1 時，Z 為 S、SO、SO_2 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

其中各

R^{14A} 為氫、氟、甲基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、羥基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基，

R^{14B} 為氫或氟，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

R^{12} 為氫、氰基、甲基、乙醯基或甲醯基，

其中乙醯基係經羥基取代，或經氟至多三取代，

R^{13} 為氫、氟或甲基，

或

R^{12} 與 R^{13} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

或

R^{13} 與 R^{14A} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環可經氟至多二取代，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環可經氟至多二取代，

其中當 R^{12} 不為氫時，則 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 為氫，

其中當 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 其中一個取代基不為氫時，則 R^{12} 為氫，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，較佳者亦指式(I)化合物，其中

R^3 為氫，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明內容中，較佳者亦指式(I)化合物，其中

R^4 為氫、氟或甲基，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

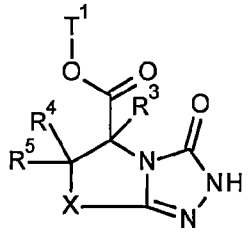
本發明內容中，較佳者亦指式(I)化合物，其中

R^5 為氫，

及其溶劑合物、鹽類與鹽類之溶劑合物。

本發明進一步提供一種製備本發明式(I)化合物之方法，其特徵在於

[A] 由式(II)化合物



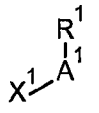
(II)

其中 A^1、R^1、R^3、R^4、R^5 與 X 分別如上述定義，

及

T^1 為(C_1-C_4)-烷基或苯甲基，

於惰性溶劑中，於合適鹼之存在下，與式(III)化合物反應



(III)

其中

A^1 為 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$ 、 $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$、$\#^5-CH_2CHF-***$或$\#^5-CH_2CF_2-***$，

其中$\#^5$標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

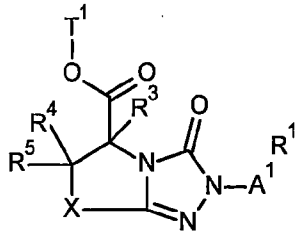
其中***標示與 R^1 基團之鍵結，

R^1 具有如上述定義，

及

X^1 為合適之脫離基，尤指氯、溴、碘、甲磺酸根{(甲基磺醯基)氧}、三氟甲磺酸根{[(三氟甲基)磺醯基]氧}、九氟丁磺酸根{[(九氟丁基)磺醯基]氧}、硝基苯磺酸根{[(4-硝基苯基)磺醯基]氧}或甲基苯磺酸根{[(4-甲基苯基)磺醯基]氧}，

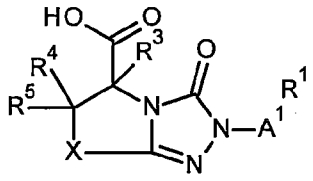
產生式(IV)化合物



(IV)

其中 A^1、R^1、R^3、R^4、R^5、X 與 T^1 分別如上述定義，

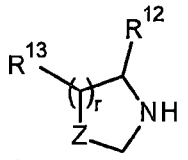
然後由後者於惰性溶劑中，於合適鹼或酸之存在下，脫除「T^1」基團，轉化成式(V)化合物



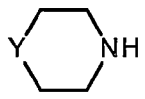
(V)

其中 A^1、R^1、R^3、R^4、R^5 與 X 分別如上述定義，

及後者再於惰性溶劑中，於醯胺偶合條件下，與式(VI-A)或(VI-B)胺反應



(VI-A) 或



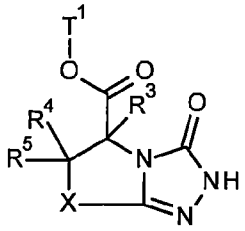
(VI-B)

其中 Y、Z、R^{12} 與 R^{13} 分別如上述定義，

然後再採用彼等熟悉此相關技藝者已知之方法脫除任何保護基，所得式(I)化合物可視需要使用適當之(i)溶劑與/或(ii)酸或鹼轉化成其溶劑合物、鹽類與/或鹽類之溶劑合物，

或

[B] 由式(II)化合物



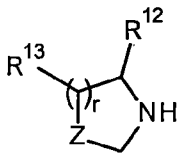
(II)

其中 A^1、R^1、R^3、R^4、R^5 與 X 分別如上述定義，

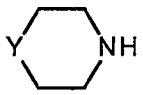
及

T^1　為(C_1-C_4)-烷基或苯甲基，

於惰性溶劑中，於合適鹼之存在下，與式(VI-A)或(VI-B)胺反應



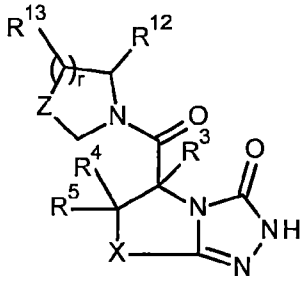
(VI-A)　或



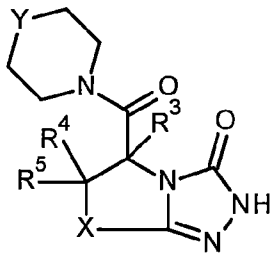
(VI-B)

其中 Y、Z、R^{12} 與 R^{13} 分別如上述定義，

產生式(XXIII-A)或(XXIII-B)化合物



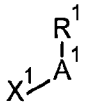
(XXIII-A)或



(XXIII-B)

其中 R^3、R^4、R^5、R^{12}、R^{13}、X、Y 與 Z 分別如上述定義，

後者於惰性溶劑中，於合適鹼之存在下，與式(III)化合物反應



(III)

其中

A^1　為 –CH_2- 、 -$CH(CH_3)$- 、 -CH_2CH_2- 、 #^{5}-$CH_2CH(CH_3)$-*** 、

$^{\#5}$-$CH_2C(CH_3)_2$-***、$^{\#5}$-CH_2CHF-***或$^{\#5}$-CH_2CF_2-***，

其中$^{\#5}$標示與5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

其中***標示與R^1基團之鍵結，

R^1　　具有如上述定義，

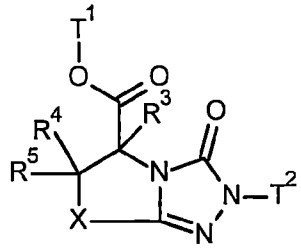
及

X^1　為合適之脫離基，尤指氯、溴、碘、甲磺酸根{(甲基磺醯基)氧}、三氟甲磺酸根{[(三氟甲基)磺醯基]氧}、九氟丁磺酸根{[(九氟丁基)磺醯基]氧}、硝基苯磺酸根{[(4-硝基苯基)磺醯基]氧}或甲基苯磺酸根{[(4-甲基苯基)磺醯基]氧}，

然後再採用彼等熟悉此相關技藝者已知之方法脫除任何保護基，所得式(I)化合物可視需要使用適當之(i)溶劑與/或(ii)酸或鹼轉化成其溶劑合物、鹽類與/或鹽類之溶劑合物，

或

[C] 由式(VII)化合物



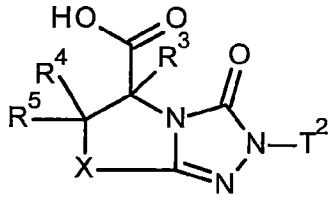
(VII)

其中R^3、R^4、R^5與X分別如上述定義，及

T^1　為(C_1-C_4)-烷基或苯甲基，

T^2　為4-甲氧基苯甲基、苯甲基、烯丙基、β-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEM)、甲氧基甲基(MOM)或苯甲基氧甲基，

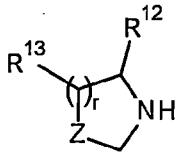
於惰性溶劑中，於合適鹼或酸之存在下，水解酯基，轉化成式(VIII)化合物

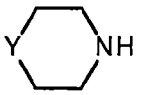


(VIII)

其中 R^3、R^4、R^5、T^2 與 X 分別如上述定義，

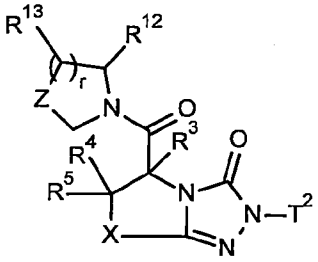
後者再於惰性溶劑中，於醯胺偶合條件下，與式(VI-A)胺反應

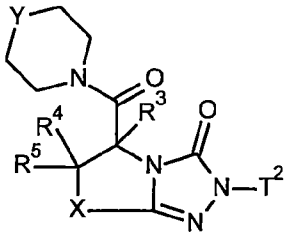


(VI-A) 或  (VI-B)

其中 Z、R^{12} 與 R^{13} 分別如上述定義，

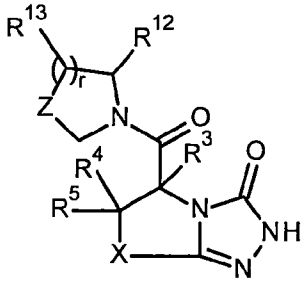
產生式(IX-A)或(IX-B)化合物

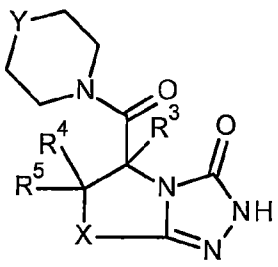


(IX-A) 或  (IX-B)

其中 R^3、R^4、R^5、R^{12}、R^{13}、T^2、X、Y 與 Z 分別如上述定義，

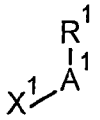
於惰性溶劑中，於合適鹼或酸之存在下，或可視需要於鈀觸媒之存在下脫除保護基「T^2」，所得式(X-A)或(X-B)化合物



(X-A) 或  (X-B)

其中 R^3、R^4、R^5、R^{12}、R^{13}、X、Y 與 Z 分別如上述定義，

於惰性溶劑中，於合適鹼之存在下，與式(III)化合物反應



(III)

其中

A^1 為 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$ 、 $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$ 、 $\#^5-CH_2CHF-***$ 或 $\#^5-CH_2CF_2-***$ ，

其中 $\#^5$ 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

其中*** 標示與 R^1 基團之鍵結，

R^1 具有如上述定義，

及

X^1 為合適之脫離基，尤指氯、溴、碘、甲磺酸根{(甲基磺醯基)氧}、三氟甲磺酸根{[(三氟甲基)磺醯基]氧}、九氟丁磺酸根{[(九氟丁基)磺醯基]氧}、硝基苯磺酸根{[(4-硝基苯基)磺醯基]氧}或甲基苯磺酸根{[(4-甲基苯基)磺醯基]氧}，

然後再採用彼等熟悉此相關技藝者已知之方法脫除任何保護基，所得式(I)化合物可視需要使用適當之(i)溶劑與/或(ii)酸或鹼轉化成其溶劑合物、鹽類與/或鹽類之溶劑合物。

式(III)、(VI-A)與(VI-B)化合物可自商品取得或自文獻中已知，或可依文獻中已知方法製備。

用於製程步驟(II) +(III) →(IV)或(X) +(III) →(I)之惰性溶劑為例如：鹵化烴類，如：二氯甲烷、四氯甲烷、三氯乙烯或氯苯，醚類，如：乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲基醚或二乙二醇二甲基醚，烴類，如：苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或礦物油餾份，醇類，如：甲醇、乙醇、正

丙醇、異丙醇、正丁醇、2,2,2-三氟乙醇，或其他溶劑，如：丙酮、甲基乙基酮、乙酸乙酯、乙腈、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、二甲亞碸、*N,N'*-二甲基伸丙基脲(DMPU)、*N*-甲基吡咯啶酮(NMP)或吡啶。同樣可能使用上述溶劑之混合物。較佳係使用二甲基甲醯胺或乙腈。

適合製程步驟(II) +(III) →(IV)或(X) +(III) →(I)之鹼類為常見之無機或有機鹼類。此等較佳包括鋰、鈉、鉀、鹼金屬氫氧化物，例如：氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，醇鹽類，如：第三丁醇鉀、甲醇鹽、乙醇鹽、鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽，如：碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣或碳酸銫，可視需要添加鹼金屬碘化物，例如：碘化鈉或碘化鉀，或有機胺類，如：三乙基胺、*N*-甲基嗎啉、*N*-甲基哌啶、*N,N*-二異丙基乙基胺、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO®)。較佳係使用碳酸銫。

該反應通常在溫度範圍 0°C 至 +120°C，較佳在+20°C 至 +80°C，最佳在室溫下，可視需要於微波下進行。該反應可在標準壓力、加壓或減壓(例如：0.5 至 5 巴)下進行。

化合物(IV)形成式(V)化合物或化合物(VII)形成式(VIII)化合物時，酯類之水解反應係採用習知方法，於惰性溶劑中，使用酸類或鹼類處理酯類，其中後者由先形成之鹽類經過酸處理，轉化成游離羧酸。若為第三丁酯時，較佳係使用酸水解該酯。

適合此等反應之惰性溶劑為水或常用於裂解酯之有機溶劑。此等較佳包括醇類，如：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇或第三丁醇，或醚類，如：乙醚、四氫呋喃、二噁烷或乙二醇二甲基醚，或其他溶劑，如：丙酮、二氯甲烷、二甲基甲醯胺或二甲亞碸。同樣可能使用上述溶劑之混合物。若水解鹼性酯時，較佳係使用水與二噁烷、四氫呋喃、甲醇及/或乙醇及/或正丙醇之混合物。若與三氟乙酸反應時，較佳係使用二氯甲烷，及

若與氯化氫反應時，較佳係使用四氫呋喃、乙醚、二噁烷或水。

合適之鹼類為常見之無機鹼類。此等較佳包括鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，例如：氫氧化鈉、氫氧化鋰、氫氧化鉀或氫氧化銫，或鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽，如：碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈣。特別佳係指氫氧化鈉或氫氧化鋰。

適合水解酯之酸類一般為硫酸、氯化氫/鹽酸、溴化氫/氫溴酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸或三氟甲烷磺酸或其混合物，可視需要添加水。以第三丁酯為例，較佳係指氯化氫或三氟乙酸，及以甲基酯為例，較佳為鹽酸。

酯之水解反應通常在溫度範圍0°C至 +100°C，較佳在+0°C至 +50°C，更佳在室溫下進行。

此等轉化反應可在常壓、加壓或減壓(例如：0.5 至 5 巴)下進行。通常，各例中係使用標準壓力。

用於醯胺偶合法(V) +(VI-A) →(I)或(V) +(VI-B) →(I)或(VIII) +(VI-A) →(IX-A)或(VIII) +(VI-B) →(IX-B)之惰性溶劑為例如：醚類，如：乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲基醚或二乙二醇二甲基醚，烴類，如：苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或礦物油餾份，鹵化烴類，如：二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯，或其他溶劑，如：丙酮、乙酸乙酯、乙腈、吡啶、二甲亞碸、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N,N'*-二甲基伸丙基脲(DMPU)或*N*-甲基吡咯啶酮(NMP)。同樣可能使用上述溶劑之混合物。較佳係二氯甲烷、四氫呋喃、二甲基甲醯胺或此等溶劑之混合物。

適於醯胺形成法 v 或(VIII) +(VI-A) →(IX-A)或(VIII) +(VI-B) →(IX-B)之縮合劑為例如：碳化二亞胺，如：*N,N'*-二乙基-、*N,N'*-二丙基-、*N,N'*-二異丙基-、*N,N'*-二環己基碳化二亞胺(DCC)或*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基

碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)、碳醯氯衍生物，如：*N,N'*-羰基二咪唑(CDI)、1,2-噁唑鎓化合物，如：2-乙基-5-苯基-1,2-噁唑鎓 3-硫酸鹽或 2-第三丁基-5-甲基異噁唑鎓過氯酸鹽，醯基胺基化合物，如：2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉或氯甲酸異丁基酯、丙烷膦酸酐(T3P)、1-氯-*N,N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺、氰基膦酸二乙基酯、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)磷醯氯、苯并三唑-1-基氧參(二甲基胺基)鏻六氟磷酸鹽、苯并三唑-1-基氧參(吡咯啶基)鏻六氟磷酸鹽(PyBOP)、*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓四氟硼酸鹽(TBTU)、*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(HBTU)、2-(2-側氧基-1-(2*H*)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸鹽(TPTU)、*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(HATU)或 *O*-(1*H*-6-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸鹽(TCTU)、可視需要與其他輔劑組合，如：1-羥基苯并三唑(HOBt)或 *N*-羥基琥珀醯亞胺(HOSu)，及亦作為鹼類之鹼金屬碳酸鹽，例如：碳酸鈉或碳酸鉀或碳酸氫鈉或碳酸氫鉀，或有機鹼類，如：三烷基胺類，例如：三乙基胺、*N*-甲基嗎啉、*N*-甲基哌啶或 *N,N*-二異丙基乙基胺。較佳係使用 HATU。

縮合反應(V) +(VI-A) →(I)或(V) +(VI-B) →(I)或(VIII) +(VI-A) →(IX-A)或(VIII) +(VI-B) →(IX-B)通常在溫度範圍-20°C 至 +100°C，較佳在 0°C 至 +60°C 內進行。該轉化反應可在標準壓力、加壓或減壓(例如：0.5 至 5 巴)下進行。通常使用標準壓力。

或者，式(V)或(VIII)羧酸亦可先轉化成對應之羰基氯，後者再直接反應或另外再與式(VI)胺反應，形成本發明化合物。可採用彼等習此相關技藝者習知之方法，由羧酸形成羰基氯，例如：使用亞硫醯氯或草醯氯，於合適鹼之存在下，例如：於吡啶之存在下，且可視需要添加二甲基甲醯胺，可視需要於合適之惰性溶劑中處理。

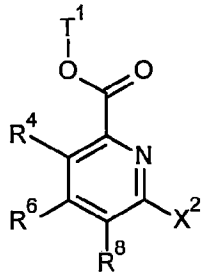
反應步驟(IX) →(X)中之保護基係採用保護基化學法中已知之標準方法

來脫除，較佳係與酸反應，例如：與三氟乙酸於二氯甲烷中反應，與鹼反應，例如：與氨於甲醇中反應，於鈀觸媒之存在下，例如：活性碳載鈀，於惰性溶劑中，例如：乙醇或乙酸乙酯、2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)或硝酸銨鈰(IV)(CAN)中氫解[亦參見例如：T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts 之 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999]。

用於反應(II) +(VI-A) →(XXIII-A)或(II) +(VI-B) →(XXIII-B)之惰性溶劑為例如：吡咯啶、甲苯、乙腈、四氫呋喃或二氯甲烷。較佳係使用吡咯啶。

反應(II) +(VI-A) →(XXIII-A)或(II) +(VI-B) →(XXIII-B)通常在溫度範圍 20°C 至 +200°C，較佳在 80°C 至 +200°C 內進行。該轉化反應可在標準壓力或加壓(例如：1 至 5 巴)下進行。通常使用標準壓力。

式(II)中 X 為#^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**，及 R^3、R^7 與 R^9 為氫之化合物之製法係由式(XI)化合物



(XI)

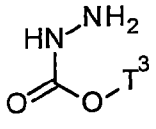
其中

T^1 為(C_1-C_4)-烷基或苯甲基，

X^2 為氟、氯、溴或碘，

及 R^4、R^6 與 R^8 分別如上述定義，

於惰性溶劑中，於合適鹼及可視需要選用之鈀觸媒之存在下，與式 XII 化合物反應

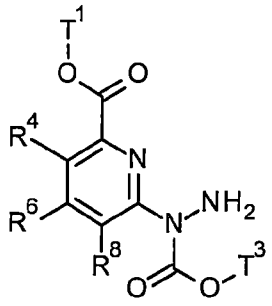


(XII)

其中

T^3 為苯甲基或第三丁基，

產生式(XIII)化合物

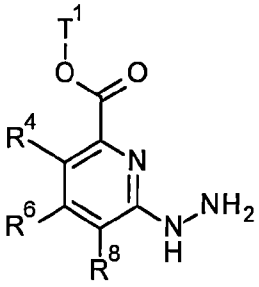


(XIII)，

其中

R^4、R^6、R^8、T^1 與 T^3 分別如上述定義，

於合適惰性溶劑中，於鈀觸媒之存在下進行氫解反應，脫除保護基 T^3，所得式(XIV)化合物

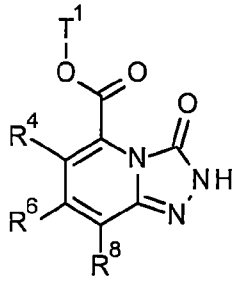


(XIV)

其中

R^4、R^6、R^8 與 T^1 分別如上述定義，

於合適溶劑中，使用式(XV)碳醯氯衍生物進行環化



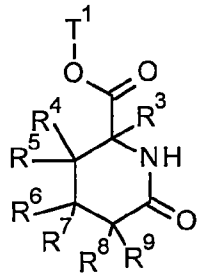
(XV)

其中 R^4、R^6、R^8 與 T^1 分別如上述定義，

然後於合適溶劑中，於鈀觸媒之存在下，於氫氣壓下氫化，

所得式(II)化合物可視需要使用適當之(i)溶劑與/或(ii)酸或鹼類，轉化成其溶劑合物、鹽類及/或鹽類之溶劑合物。

式(II)或(IV)中 X 為#^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**之化合物之製法可由式(XVI)化合物

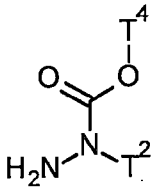


(XVI)

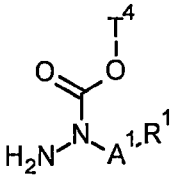
其中 T^1 為(C_1-C_4)-烷基或苯甲基，

及 R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8 與 R^9 分別如上述定義，

於合適溶劑中，於三甲基氧鎓四氟硼酸鹽之存在下，與式(XVII-A)或(XVII-B)化合物反應。



(XVII-A)或



(XVII-B)

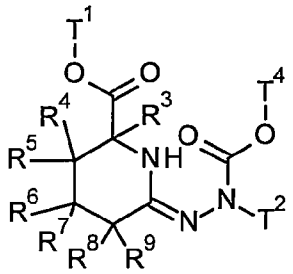
其中

T^2 為 4-甲氧基苯甲基，

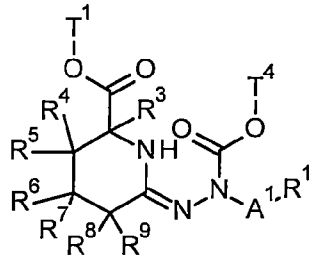
T^4 為甲基或乙基，

及 A^1 與 R^1 分別如上述定義，

產生式(XVIII-A)或(XVIII-B)化合物



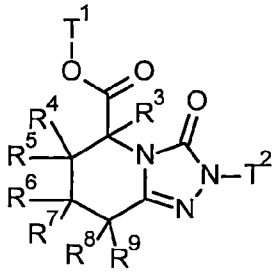
(XVIII-A)，



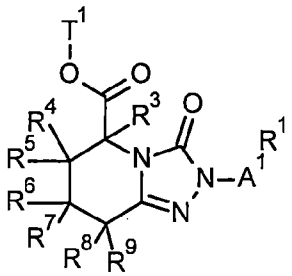
(XVIII-B)，

其中

A^1、R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、T^1、T^2與T^4分別如上述定義，後者再於合適溶劑中環化，產生式(XIX-A)或(XIX-B)化合物



(XIX-A)，或



(XIX-B)，

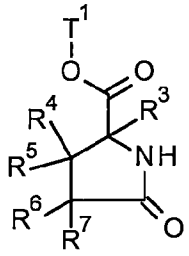
其中A^1、R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、T^1與T^2分別如上述定義，及針對式(XIX-A)化合物，再於惰性溶劑中，於合適酸之存在下脫除T^2保護基，

所得式(II)化合物可視需要使用適當之(i)溶劑與/或(ii)酸或鹼類，轉化成其溶劑合物、鹽類及/或鹽類之溶劑合物。

當式(IV)中，X為#^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**時，式(XIX-B)化合物相當於式(IV)化合物。

當式(VII)中，X為#^{2}-CR^6R^7-CR^8R^9-**時，式(VII)化合物相當於式(XIX)化合物。

式(II)中X為-CR^6R^7-之化合物之製法可由式(XX)化合物

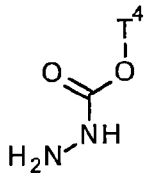


(XX)

其中 T^1 為(C_1-C_4)-烷基或苯甲基，

及 R^3、R^4、R^5、R^6 與 R^7 分別如上述定義，

於合適溶劑中，先於三甲基氧鎓四氟硼酸鹽之存在下，與式(XXI)化合物反應

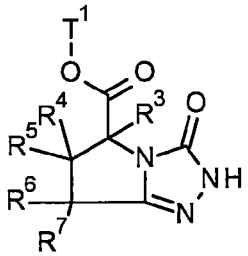


(XXI)

其中

T^4 為甲基、乙基、第三丁基或苯甲基，

產生式(XXII)化合物



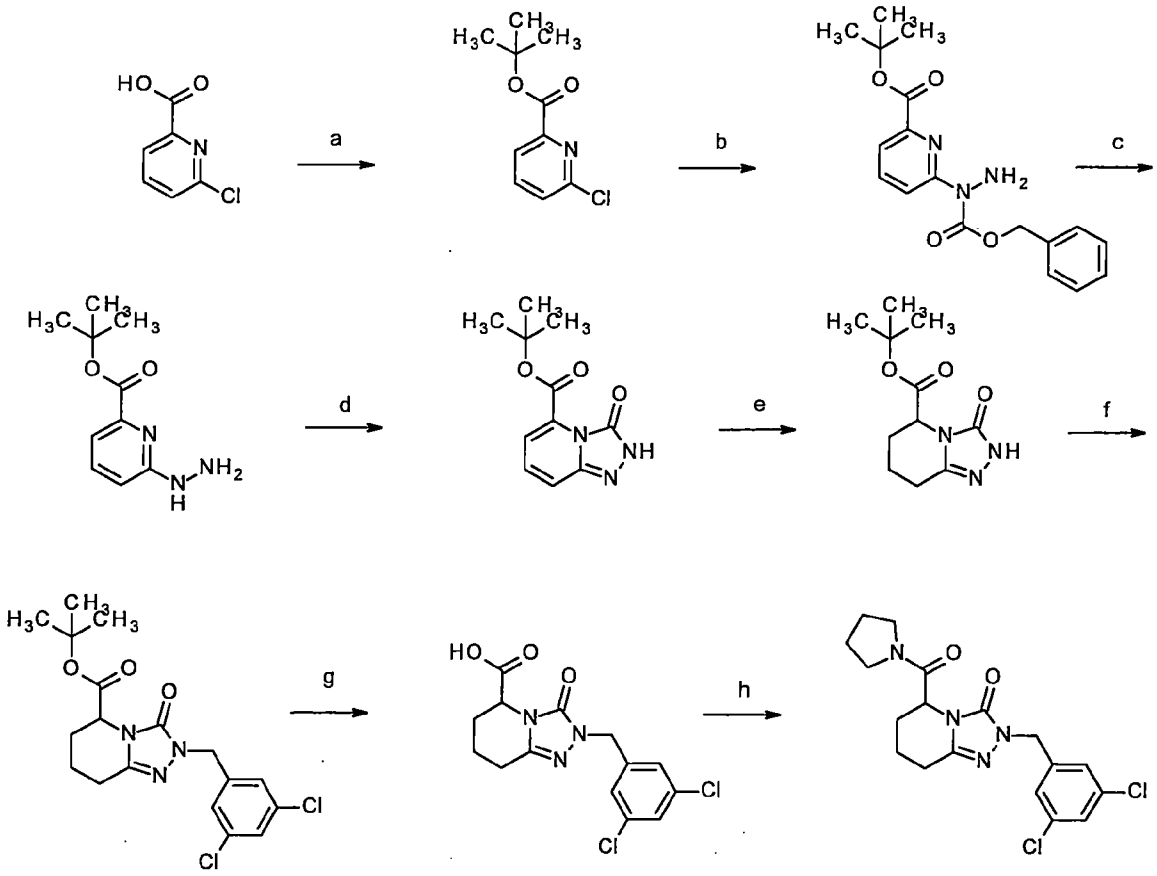
(XXII)

其中 R^3、R^4、R^5、R^6、R^7 與 T^1 分別如上述定義。

式(XI)、(XII)、(XVII-A)、(XVII-B)、(XX)與(XXI)化合物可自商品取得或自文獻中已知，或可類似文獻中之製法製備。

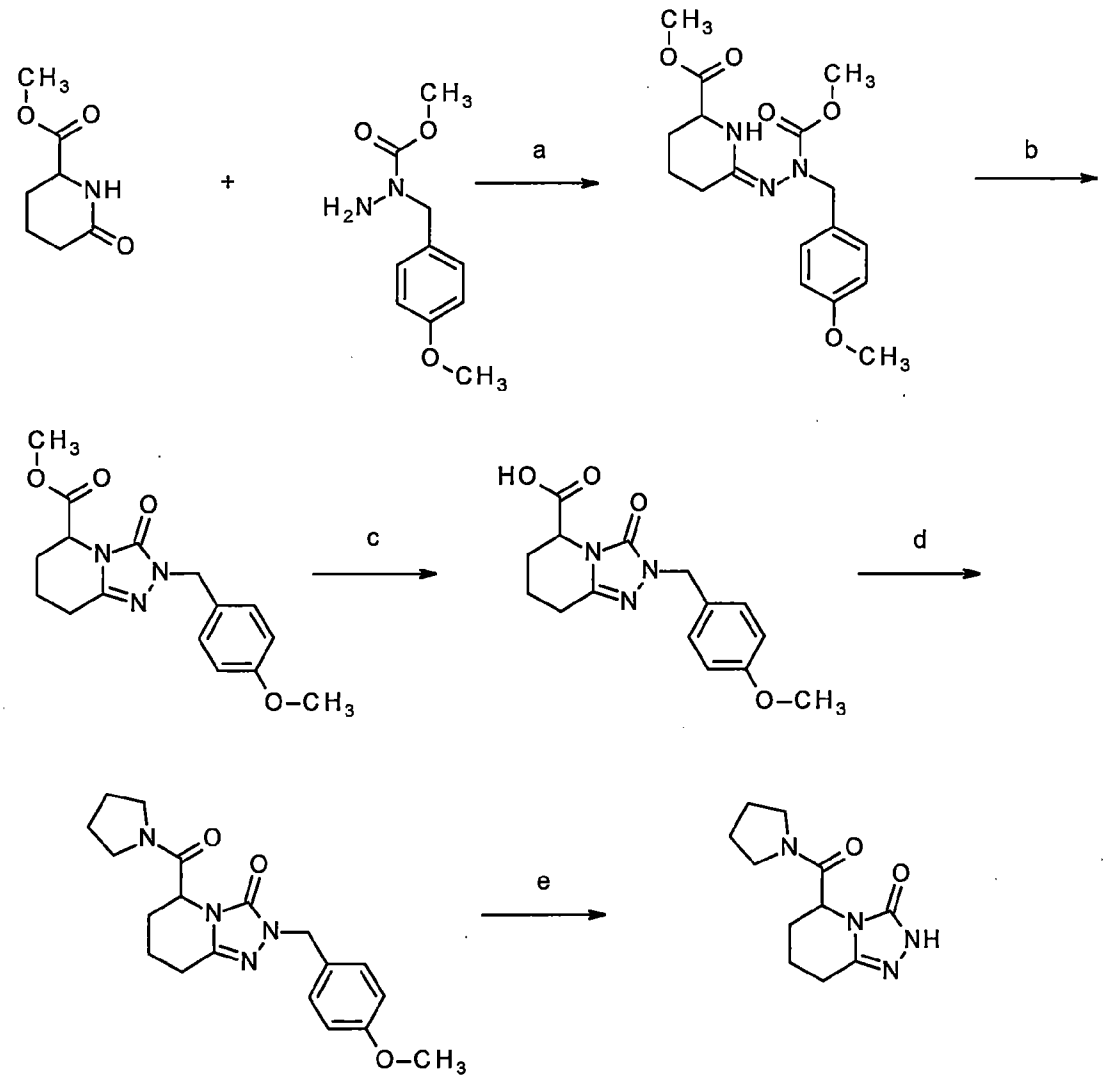
上述製法可利用下列反應圖舉例說明(反應圖 1-3)：

反應圖 1：



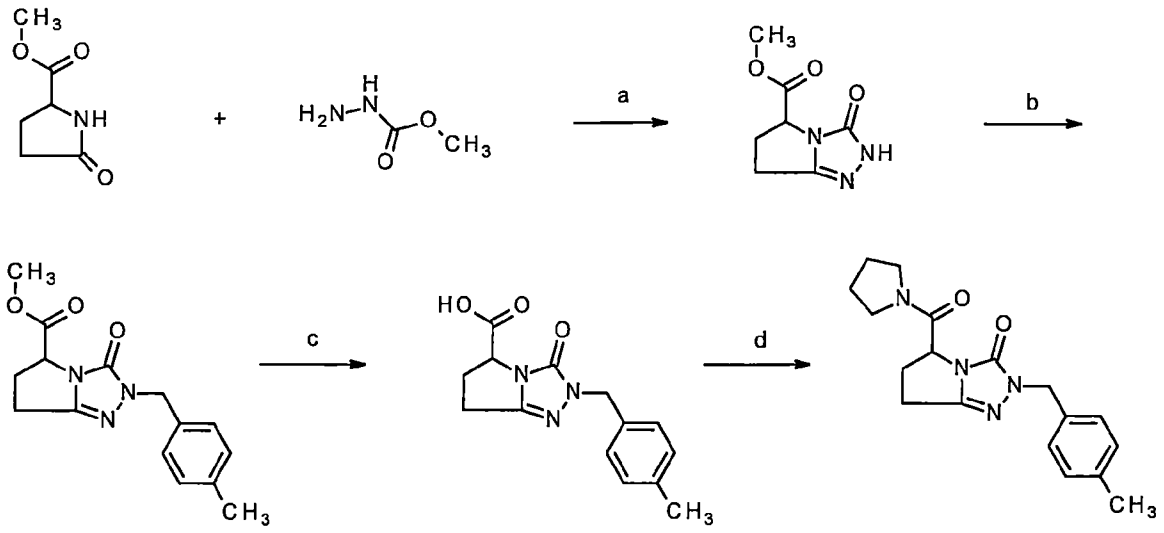
a) 第三丁醇，吡啶，對甲苯磺醯氯，RT；b)肼基甲酸苯甲基酯，碳酸銫，1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵，雙(二亞苯甲基丙酮)鈀(0)，於甲苯中，80°C；c) Pd/C 5%，1 巴 H_2，於甲苯/甲醇中，RT；d)羰基二咪唑，THF，RT；e) Pd/C 5%，34.5 巴 H_2，於甲苯/甲醇中，RT；f)碳酸銫，1-(溴甲基)-3,5-二氯苯，於乙腈中，RT；g) HCl，於 1,4-二噁烷中，RT；h) HATU，三乙基胺，吡咯啶，於 THF 中，RT。

反應圖 2：



a) 1. (5RS)-6-側氧基哌啶-2-羧酸甲基酯，三甲基氧鎓四氟硼酸鹽，二氯甲烷，RT；2. 1-(4-甲氧基苯甲基)肼羧酸甲基酯，二氯甲烷，RT；b) DMF，150°C；c) 氫氧化鋰，THF/水，RT；d) HATU，三乙基胺，吡咯啶，於 DMF 中，RT；e) 三氟乙酸，150°C。

反應圖 3：



a) 1. 三甲基氧鎓四氟硼酸鹽與 5-側氧基-L-脯胺酸甲基酯，於二氯甲烷中，RT；2. 肼基甲酸甲基酯，RT；3. DMF，170°C；b) 碳酸銫，1-(溴甲基)-4-甲基苯，於乙腈中，RT；c) 氫氧化鋰，於水/THF 中，RT；d) HATU，二異丙基乙基胺，吡咯啶，於 DMF/二氯甲烷中，RT。

製程步驟(XI) +(XII) →(XIII)係於在反應條件下呈惰性之溶劑中進行。合適溶劑為例如：醚類，如：1,4-二噁烷、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、乙醚、二-正丁基醚、乙二醇二甲基醚或二乙二醇二甲基醚，醇類，如：第三丁醇或戊醇或其他溶劑，如：二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞碸(DMSO)、二甲基乙醯胺(DMA)、甲苯或乙腈。同樣可能使用上述溶劑之混合物。較佳係第三丁醇、1,4-二噁烷與甲苯。

製程步驟(XI) +(XII) →(XIII)係於合適鈀觸媒之存在下進行。合適鈀觸媒之實例為活性碳載鈀、乙酸鈀(II)、雙(二亞苯甲基丙酮)鈀(0)、肆(三苯基膦)鈀(0)、雙(三苯基膦)鈀(II)氯化物、雙(乙腈)鈀(II)氯化物、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與對應之二氯甲烷複合物，可視需要與其他膦配體組合，例如：2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(BINAP)、(2-聯苯)二-第三丁基膦、二環己基[2',4',6'-參(1-甲基乙基)聯苯-2-基]膦(XPhos)、雙(2-苯基膦基

苯基)醚(DPEphos)或 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸(Xantphos) [參見例如：Hassan J.等人, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469]、2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯(BrettPhos)、2-二環己基膦基-2′,6′-二甲氧基聯苯(SPhos)、2-二環己基膦基-2′,6′-二異丙氧基聯苯(RuPhos)、2-(二-第三丁基膦基)-3-甲氧基-6-甲基-2′,4′,6′-三-異丙基-1,1′-聯苯(RockPhos)與 2-二-第三丁基膦基-2′,4′,6′-三異丙基聯苯(*tert*-ButylXPhos)。此外，亦可能使用對應之前觸媒，如：氯-[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯][2-(2-胺基乙基)-苯基]鈀(II)(BrettPhos 前觸媒) [參見例如：S. L. Buchwald 等人, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 916]，可視需要與其他膦配體組合，如：2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯(BrettPhos)。較佳係雙(二亞苯甲基丙酮)鈀(0)與 4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫噸(Xantphos)及與氯-[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯][2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)(BrettPhos 前觸媒)之組合。

轉化反應(XI) +(XII) →(XIII)係於合適鹼之存在下進行。適合此轉化反應之鹼類為常見之無機或有機鹼類。此等較佳包括鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽，如：碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣或碳酸銫、鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，如：氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋇，鹼金屬或鹼土金屬磷酸鹽，如：磷酸鉀，鹼金屬醇鹽，如：第三丁醇鈉或第三丁醇鉀與甲醇鈉，鹼金屬酚鹽類，如：酚鹽鈉，胺化物，如：胺化鈉、雙(三甲基矽烷基)胺化鋰、雙(三甲基矽烷基)胺化鈉或雙(三甲基矽烷基)胺化鉀或二異丙基胺化鋰，或有機胺類，如：1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)。較佳係使用碳酸銫、碳酸鉀、第三丁醇鈉或第三丁醇鉀或雙(三甲基矽烷基) 胺化鋰。

製程步驟(XI) +(XII) →(XIII)通常在溫度範圍 0°C 至 +200°C，較佳在 +10°C 至 +150°C 內進行。該等轉化反應亦可在密閉容器(微波管)中，於微

波下進行。該轉化反應可在標準壓力、加壓或減壓(例如：0.5 至 5 巴)下進行。該等操作法通常在標準壓力下或在密閉容器(微波管)中，在低於或高於所使用溶劑之沸點下進行。較佳係在密閉容器(微波管)中，在高於溶劑沸點之溫度下及在加壓下，使用或不使用微波下進行。

反應步驟(XIII) →(XIV)中之保護基係採用保護基化學法中之習知方法來脫除，較佳係與酸，例如：三氟乙酸反應，於鈀觸媒之存在下，例如：活性碳載鈀，於惰性溶劑中，例如：乙醇或乙酸乙酯中氫解[亦參見例如：T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts 之 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999]。

用於製程步驟(XIV) →(XV)之惰性溶劑為例如：醚類，如：乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲基醚或二乙二醇二甲基醚，烴類，如：苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或礦物油餾份，鹵化烴類，如：二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯，或其他溶劑，如：丙酮、乙酸乙酯、乙腈、吡啶、二甲亞碸、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N,N'*-二甲基伸丙基脲(DMPU)或 *N*-甲基吡咯啶酮(NMP)。同樣可能使用上述溶劑之混合物。較佳係二氯甲烷、四氫呋喃、二甲基甲醯胺或此等溶劑之混合物。

用於製程步驟(XIV) →(XV)之合適碳醯氯衍生物實例為例如：*N,N'*-羰基二咪唑(CDI)、氯碳酸三氯甲基酯(二碳醯氯)、雙(三氯甲基)碳酸酯(三碳醯氯)或氯甲酸芳基酯。較佳係使用 *N,N'*-羰基二咪唑(CDI)。

製程步驟(XIV) →(XV)通常在溫度範圍 -20°C 至 +100°C，較佳在 0°C 至 +60°C 內進行。該轉化反應可在標準壓力、加壓或減壓(例如：0.5 至 5 巴)下進行。通常使用標準壓力。

用於製程步驟(XV) →(II)之惰性溶劑為例如：醚類，如：乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲基醚或二乙二醇二甲基醚，烴類，如：苯、甲苯、

二甲苯、己烷、環己烷或礦物油餾份，或其他溶劑，如：丙酮、乙酸乙酯、乙腈、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N,N'*-二甲基伸丙基脲(DMPU)或 *N*-甲基吡咯啶酮(NMP)。同樣可能使用上述溶劑之混合物。較佳係二氯甲烷、四氫呋喃、二甲基甲醯胺或此等溶劑之混合物。

製程步驟(XV) →(II)通常在溫度範圍 -20°C 至 +100°C，較佳在 0°C 至 +60°C 內進行。該轉化反應可在標準或加壓之氫氣壓(例如：1.0 至 100 巴)下進行。通常使用加壓之氫氣壓。

用於製程步驟(XVI) +(XVII-A) →(XVIII-A)或(XVI) +(XVII-B) →(XVIII-B)或(XXI) +(XXI) →(XXII)之惰性溶劑為例如：醚類，如：乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲基醚或二乙二醇二甲基醚，烴類，如：苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或礦物油餾份，鹵化烴類，如：二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯，或其他溶劑，如：*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N,N'*-二甲基伸丙基脲(DMPU)或 *N*-甲基吡咯啶酮(NMP)。同樣可能使用上述溶劑之混合物。較佳係二氯甲烷。

製程步驟(XVI) +(XVII-A) →(XVIII-A)或(XVI) +(XVII-B) →(XVIII-B)或(XXI) +(XXI) →(XXII)通常在溫度範圍 -20°C 至 +100°C，較佳在 0°C 至 +60°C 內進行。該轉化反應可在標準壓力、加壓或減壓(例如：0.5 至 5 巴)下進行。通常使用標準壓力。

用於製程步驟(XVI) +(XVII-A) →(XVIII-A)或(XVI) +(XVII-B) →(XVIII-B)或(XXI) +(XXI) →(XXII)之惰性溶劑為例如：醚類，如：二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲基醚或二乙二醇二甲基醚，烴類，如：苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或礦物油餾份，鹵化烴類，如：三氯甲烷、四氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯，或其他溶劑，如：丙酮、乙酸乙酯、乙腈、吡啶、二甲亞碸、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N,N'*-二

甲基伸丙基脲(DMPU)或 *N*-甲基吡咯啶酮(NMP)。同樣可能使用上述溶劑之混合物。較佳係 *N,N*-二甲基甲醯胺。

製程步驟(XVI) +(XVII-A) →(XVIII-A)或(XVI) +(XVII-B) →(XVIII-B)通常在溫度範圍 20°C 至 +100°C，較佳在 0°C 至 +60°C 20°C 至 +250°C，較佳在 100°C 至 +200°C 內進行。該轉化反應可在標準壓力、加壓或減壓(例如：0.5 至 5 巴)下進行。通常使用標準壓力。

用於製程步驟(XVIII-A) →(XIX-A)或(XVIII-B) →(XIX-B)之惰性溶劑為例如：醚類，如：乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲基醚或二乙二醇二甲基醚，烴類，如：苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或礦物油餾份，鹵化烴類，如：二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯，或其他溶劑，如：丙酮、乙酸乙酯、乙腈、吡啶、二甲亞碸、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N,N'*-二甲基伸丙基脲(DMPU)或 *N*-甲基吡咯啶酮(NMP)。同樣可能使用上述溶劑之混合物。較佳係二氯甲烷與乙腈。

製程步驟(XVIII-A) →(XIX-A)或(XVIII-B) →(XIX-B)通常在溫度範圍 20°C 至 +250°C，較佳在 100°C 至 +200°C 內進行。該轉化反應可在標準壓力、加壓或減壓(例如：0.5 至 5 巴)下進行。通常使用標準壓力。

出現在式(II)與(VII)起始化合物中之任何羥基、胺基及/或醯胺基，若適當時或必要時，亦可呈暫時之保護型，在特定反應順序結束後再釋出[有關此等保護基之適合性、引入法與脫除法可參見例如：T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts 之 *Protective Groups in Organic Synthesis,* Wiley, New York, 1999]。

其他本發明化合物亦可由依上述方法製得之式(I)化合物，視需要藉由轉化各取代基(尤指彼等所列之 R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9)之官能基來製備。此等轉化法係採用彼等習此相關技藝者習知之方法進行，且包括例如，諸如：親核性與親電子性取代法、氧化法、還原法、氫化法、過渡金屬-催

化偶合反應、消去法、烷化法、胺化法、酯化法、酯水解法、醚化法、醚水解法、甲醯胺形成法、脫水法、及引入與脫除臨時保護基等反應。

詳細製程亦可參見實驗中，有關起始化合物與中間物製法等章節。

【圖式簡單說明】

圖示說明：

圖 1：實例 237 與豬 PREP 之複合物。

圖 2：實例 358 與豬 PREP 之複合物。

圖 3：實例 454 與豬 PREP 之複合物。

圖 4：實例 108 與豬 PREP 之複合物。

圖 5：實例 113 與豬 PREP 之複合物。

圖 6：實例 157 與豬 PREP 之複合物。

圖 7：實例 026 與豬 PREP 之複合物。

【實施方式】

本發明化合物具有有價值之藥理性質，可用於預防及治療人類與動物之疾病。

本發明化合物為強效且化學上安定之人類脯胺醯基內切肽酶(PREP、PE、脯胺醯基寡肽酶、POP)之抑制劑，因此適合治療及/或預防病變與病理過程，尤指彼等其中 PREP 或 PREP 產物 PGP(脯胺酸-甘胺酸-脯胺酸)涉及感染性或非感染性發炎事件及/組織或血管再造過程。

本發明內容中，此等尤其包括呼吸道與肺部之病變，如：慢性阻塞性肺病(COPD)、囊腫纖維化(黏液黏稠病，CF)、氣喘與間質性肺病群(ILD)、及心血管系統病變，如：動脈硬化與心肌炎。

COPD 之型式尤其包括由香菸的煙引起的肺氣腫、慢性支氣管炎(CB)、

COPD 之肺高血壓(PH-COPD)、支氣管擴張(BE)與其組合，尤指該疾病之急性惡化階段(AE-COPD)。

氣喘型式包括具有間歇性或持續性特徵之不同嚴重性之氣喘性病變，如：頑固型氣喘、支氣管性氣喘、過敏性氣喘、內因性氣喘、外因性氣喘與醫藥-或灰塵誘發之氣喘。

間質性肺疾病群(ILD)包括特發性肺纖維化(IPF)、肺類肉瘤與急性間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、淋巴性間質性肺炎、呼吸性細支氣管炎間質性肺病、隱源性氣質化肺炎、脫屑性間質性肺炎與未分類之特發性間質性肺炎、與肉芽腫間質性肺病、已知原因之間質性肺病與其他未知原因之間質性肺病。

本發明化合物亦可用於治療與/或預防呼吸道與肺之其他病變，例如：肺動脈高血壓(PAH)與其他型式之肺高血壓(PH)、阻塞性細支氣管炎症候群(BOS)、急性呼吸困難症候群(ARDS)、急性肺傷害(ALI)、α1-抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)與囊腫纖維化(CF)、各種型式之支氣管炎(慢性支氣管炎、感染性支氣管炎、嗜伊紅性支氣管炎)、支氣管擴張症、肺炎、農夫肺與相關疾病、由感染與非感染造成之咳嗽型與著涼型疾病(慢性發炎咳嗽、醫原性咳嗽)、黏膜發炎(包括藥物性鼻炎、血管運動性鼻炎與季節性過敏性鼻炎，例如：花粉熱)、與息肉。

本發明化合物亦可用於治療及/或預防心血管病變，例如：高血壓、心臟衰竭、冠狀動脈心臟病、穩定性與不穩定性心絞痛、腎臟高血壓、周邊與心血管病變、心律不整、心房與心室心律不整、及傳導障礙(例如：房室傳導第 I-III 級阻滯)、上心室心搏過速、心房顫動、心房撲動、心室顫動、心室撲動、心室心搏過速、尖端扭轉性室性心搏過速、心房與心室期前收縮、AV-交界區期前收縮、病竇症候群、昏厥、AV 結折返性心動過速、沃爾夫-巴金森-懷特氏症候群(Wolff-Parkinson-White syndrome)、急性冠狀動

脈症候(ACS)、自體免疫性心臟病(心包炎、心內膜炎、心瓣膜炎、大動脈炎、心肌症)、拳擊手心肌病、動脈瘤、休克(如：心源性休克、敗血性休克與過敏性休克)；亦供治療及/或預防血栓性栓塞病變與絕血，如：心肌絕血、心肌梗塞、中風、心臟肥大、短暫性與絕血發作、子癇前症、發炎性心血管病變、冠狀動脈與周邊動脈痙攣、水腫形成(如，例如：肺水腫、腦水腫、腎水腫或因心臟衰竭造成之水腫)、周邊灌流紊亂、再灌流傷害、動脈與靜脈血栓形成、微量白蛋白尿、心肌功能不全、內皮功能障礙、微血管與大血管傷害(脈管炎)；亦供預防術後再狹窄(例如：經過溶栓術療法、經皮血管腔內血管成形術(PTA)、經皮血管腔內冠狀動脈血管成形術(PTCA)、心臟移植與繞道手術後)。

本發明內容中，「心臟衰竭」一詞包括心臟衰竭之急性型與慢性型，及更專一性或相關之疾病型態，如：急性失代償性心臟衰竭、右心臟衰竭、左心臟衰竭、全部心臟衰竭、絕血性心肌病變、擴張型心肌病變、肥大型心肌病變、特發性心肌病變、先天性心臟缺陷、心臟瓣膜缺陷、與心臟瓣膜缺陷相關之心臟衰竭、二尖瓣狹窄、二尖瓣閉鎖不全、主動脈瓣狹窄、主動脈瓣閉鎖不全、三尖瓣狹窄、三尖瓣閉鎖不全、肺動脈瓣狹窄、肺動脈瓣閉鎖不全、綜合心臟瓣膜缺陷、心肌發炎(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病性心臟衰竭、酒精性心肌病變、心臟儲積病變、及舒張性心臟衰竭與收縮性心臟衰竭。

本發明化合物亦適合治療及/或預防腎病變，特定言之腎功能不全與腎衰竭。本發明內容中，術語「腎功能不全」與「腎衰竭」一詞包括其急性與慢性癥兆二者，及本身或相關腎疾病，如：腎灌流不足、透析中低血壓、阻塞性尿路疾病、腎絲球病變、腎絲球腎炎、急性腎絲球腎炎、腎絲球硬化症、腎小管間質腎炎疾病、腎病變疾病(如：原發性與先天性腎臟疾病)、腎炎、免疫性腎臟疾病(如：腎臟移植排斥與免疫複合誘發之腎臟疾病)、由

毒性物質誘發之腎病變、由顯影劑誘發之腎病變、糖尿病性與非糖尿病性腎病變、腎盂腎炎、腎囊腫、腎硬化、高血壓性腎硬化，及可採用診斷法判別其特徵之腎病症候群，例如：異常降低之肌酸酐與/或水排泄、血中異常升高之尿素、氮、鉀與/或肌酸酐濃度、腎酵素(例如：麩胺醯基合成酶)活性改變、尿液滲透壓或尿液體積改變、微量白蛋白尿增加、大量微蛋白尿、腎絲球與小動脈損傷、細管擴張、高磷酸血症與/或需要洗腎。本發明亦涵括一種以本發明化合物於治療及/或預防腎功能不全後遺症上之用途，例如：高血壓、肺水腫、心臟衰竭、尿毒症、貧血、電解質異常(例如：高血鈣症、低血鈉症)及骨骼與碳水化合物代謝障礙。

此外，本發明化合物適合治療及/或預防泌尿系統病變，例如：良性攝護腺症候群(BPS)、良性攝護腺增生(BPH)、良性攝護腺肥大(BPE)、膀胱出口阻塞(BOO)、下泌尿道症候群(LUTS)、神經性膀胱過動症(OAB)、失禁(例如：混合型尿失禁、急迫性尿失禁、應力性尿失禁或溢流型尿失禁(MUI、UUI、SUI、OUI))、骨盆腔疼痛、及勃起功能障礙與女性性功能障礙。

本發明化合物亦可用於治療女性生殖系統病變，如：子宮肌瘤、子宮內膜異位症、經痛與提早收縮。此外，其等適合預防或治療多毛症或毛髮增多症。

此外，本發明化合物具有抗發炎作用，因此可用為消炎劑，供治療及/或預防敗血病(SIRS)、多發性器官衰竭(MODS、MOF)、腎臟發炎性病變、慢性腸部發炎(IBD、克隆氏(Crohn's)症、潰瘍性結腸炎)、胰臟炎、腹膜炎、膀胱炎、尿道炎、攝護腺炎、附睾炎、卵巢炎、輸卵管炎、外陰陰道炎、類風濕病變、骨關節炎、中樞神經系統的發炎性病變、多發性硬化、發炎性皮膚病變與發炎性眼睛病變。

此外，根據本發明化合物亦適合治療及/或預防內部器官之纖維化病變，例如：肺、心臟、腎臟、骨髓及特定言之肝臟，及皮膚纖維化與眼睛之纖

維化病變。本發明內容中，「纖維化病變」術語特定言之包括下列病變，如：肝纖維化、肝硬化、肺纖維化、心肌內膜纖維化、腎病變、腎絲球腎炎、腎間質纖維化、因糖尿病造成之纖維化傷害、骨髓纖維化、腹膜纖維化與類似纖維化病變、硬皮症、硬斑病、蟹足腫、肥厚疤、痣、糖尿病性視網膜病變、增生性玻璃體視網膜病變及結締組織病變(例如：類肉瘤病)。本發明化合物同樣亦適合促進傷口癒合，控制手術後結疤，例如：青光眼手術後，及用在老化及角質化皮膚之美容。

本發明化合物亦可用於治療及/或預防貧血，如：溶血性貧血，特定言之血紅素病變，如：鐮刀狀細胞貧血與地中海貧血、巨胚紅血球貧血、缺鐵性貧血、因急性失血造成之貧血、骨髓浸潤性貧血與再生不良性貧血。

此外，本發明化合物適合治療癌症，例如：皮膚癌、腦腫瘤、乳癌、骨髓腫瘤、白血病、脂肪肉瘤、胃腸道、肝、胰、肺、腎、輸尿管、攝護腺與生殖道之癌瘤，及淋巴增生系統之惡性腫瘤，例如：霍奇金氏(Hodgkin's)與非霍奇金氏淋巴瘤。

此外，本發明化合物可用於治療及/或預防動脈硬化、脂質代謝失常與血脂異常(低脂蛋白血症、高三酸甘油酯血症、高脂血症、混合型高脂血症、高膽固醇血症、無β脂蛋白血症、豆固醇血症)、黃瘤症、丹吉爾症(Tangier disease)、脂肪過多症、肥胖症、代謝病變(代謝症候群、高血糖症、胰島素-依賴性糖尿病、非胰島素-依賴性糖尿病、妊娠糖尿病、高胰島素血症、胰島素抗性、葡萄糖失耐症、與糖尿病後遺症、如：視網膜病變、腎病變與神經病變)、胃腸道與腹部病變(舌炎、牙齦炎、牙周病、食道炎、嗜伊紅性胃腸炎、肥大細胞增生症、克隆氏症(Crohn's disease)、大腸炎、直腸炎、肛門瘙癢症、下痢、乳糜瀉、肝炎、肝纖維化、肝硬化、胰炎與膽囊炎)、中樞神經系統病變與神經退化性病變(中風、阿茲海默症、帕金森氏症、失智、癲癇、抑鬱、多發性硬化)、免疫病變、甲狀腺病變(甲狀腺機能亢進)、

皮膚病變(乾癬、痤瘡、濕疹、神經性皮膚炎、各種型式之皮膚炎，例如：abacribus 皮膚炎、光化性皮膚炎、過敏性皮膚炎、氨皮膚炎、人為性皮膚炎、自發性皮膚炎、異位性皮膚炎、熱激性皮膚炎、灼傷性皮膚炎、凍傷性皮膚炎、化妝品皮膚炎、焦痂性皮膚炎、剝脫性皮膚炎、壞疽性皮膚炎、血鬱滯性皮膚炎、皰疹樣皮膚炎、地衣樣皮膚炎、線狀皮膚炎、惡性皮膚炎、藥物疹皮膚炎、乾性掌蹠皮膚炎、寄生蟲性皮膚炎、光敏性皮膚炎、光毒性皮膚炎、膿皰性皮膚炎、脂溢性皮膚炎、日曬性皮膚炎、中毒性皮膚炎、梅勒尼氏潰瘍(Meleney's ulcer)、接觸性皮膚炎、感染性皮膚炎、膿性皮膚炎與酒渣鼻樣皮膚炎、以及角膜炎、大皰生成、脈管炎、蜂窩性組織炎、脂膜炎、紅斑性狼瘡、紅斑、淋巴瘤、皮膚癌、斯威特症候群(Sweet syndrome)、韋-克症候群(Weber-Christian syndrome)、瘢痕形成、疣形成、凍瘡)、炎性眼疾(類肉瘤病、瞼炎、結膜炎、虹膜炎、眼色素層炎、脈絡膜炎、眼炎)、病毒疾病(由流行性感冒病毒、腺病毒和冠狀病毒引起、例如HPV、HCMV、HIV、SARS)、骨骼骨和骨關節及骨骼肌之病變(各種形式關節炎，例如：尿黑酸症性關節炎、強直性關節炎、痢疾性關節炎(arthritis dysenterica)、滲出性關節炎、黴菌性關節炎、淋菌性關節炎、殘毀性關節炎(arthritis mutilans)、乾癬性關節炎、化膿性關節炎、風濕性關節炎、漿液性關節炎、梅毒性關節炎、結核性關節炎、痛風性關節炎、色素性絨毛結節性關節炎、非典型關節炎、血友病性關節炎、幼年慢性關節炎、類風濕性關節炎和轉移性關節炎、及斯蒂爾症候群(Still syndrome)、費爾蒂症候群(Felty)症候群、舍葛蘭症候群(Sjörgen syndrome)、克拉頓症候群(Clutton syndrome)、彭塞症候群(Poncet syndrome)、波特症候群(Pott syndrome)與賴特症候群(Reiter syndrome)，各種形式關節病，例如：變形性關節病、神經病性關節病、絕經期關節病、乾癬性關節病、與癆性關節病、全身性硬化、多種形式的炎性肌病，例如：流行性肌病、纖維性肌病、肌紅蛋白尿肌病、

骨化性肌病、骨化性神經機能肌病、多發性進行性骨化性肌病(myopathie ossificans progressiva multiplex)、化膿性肌病、風濕性肌病、旋毛蟲病肌病、熱帶肌病與傷寒肌病、及京特症候群(Günther syndrome)和明希邁爾症候群(Münchmeyer syndrome))、動脈的炎性變化(各種形式的動脈炎，例如：動脈內膜炎、動脈中層炎、動脈周炎、全身動脈炎、風濕性動脈炎、變形性動脈炎、顳動脈炎、頭側動脈炎、巨細胞性動脈炎(arteritis gigantocellularis)與肉芽腫性動脈炎(arteritis granulomatosa)、及霍頓症候群(Horton syndrome)、丘-斯症候群(Churg-Strauss syndrome)和高安動脈炎(Takayasu arteritis))、及穆-韋症候群(Muckle-Well syndrome)、菊池症(Kikuchi disease)、多軟骨炎、硬皮病及其它具有炎性或者免疫成分的病變、例如白內障、惡病質、骨質疏鬆症、痛風、失禁、麻風、凱撒里症候群(Sezary syndrome)、及腫瘤相關症候群、器官移植後的排斥反應事件、及傷口癒合與血管新生，特別是在慢性傷口情況下。

本發明化合物基於其生化及藥理性質型態，特別適合治療及/或預防發炎性肺病變，特別指慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、慢性支氣管炎、支氣管擴張症、COPD 之肺高血壓(PH-COPD)、COPD 之急性惡化、囊腫纖維化(黏液黏稠病，CF)、氣喘、與特發性肺纖維化(IPF)、阻塞性細支氣管炎症候群(BOS)、動脈硬化、心肌炎、與炎性皮膚及眼睛病變或內部器官之炎性病變。

本發明化合物基於其生化及藥理性質型態，極特別適合治療及/或預防肺病變，特別指慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、慢性支氣管炎、支氣管擴張症、COPD 之肺高血壓(PH-COPD)、COPD 之急性惡化、囊腫纖維化(黏液黏稠病，CF)、氣喘、與特發性肺纖維化(IPF)及阻塞性細支氣管炎症候群(BOS)。

上述詳細說明特徵之人類疾病亦可能發生在其他哺乳動物之類似病原

學，同樣可採用本發明化合物治療。

本發明內容中，術語「治療」或「處理」包括抑制、延遲、檢查、減輕、減弱、限制、降低、壓制、驅除或治癒疾病、病症、病變、損傷或健康問題、或此等狀態與/或此等狀態之症狀之發展、過程或演進。咸了解，術語「醫療」係術語「治療」之同義字。

在本發明內容中，術語「預防」、「防止」或「排除」係以同義字使用，並意指避免或降低染上、經歷、罹患或患有疾病、病症、病變、損傷或健康問題、或此等狀態與/或此等狀態之症狀之發展、過程或演進之風險。

可能部份或完全治療或預防疾病、病症、病變、損傷或健康問題。

本發明因此進一步提供以本發明化合物於治療及/或預防病變，尤指上述病變上之用途。

本發明進一步提供以本發明化合物於製造供治療及/或預防病變，尤指上述病變之醫藥上之用途。

本發明進一步提供一種包含至少一種本發明化合物之醫藥，供治療及/或預防病變，尤指上述病變。

本發明進一步提供以本發明化合物於治療及/或預防病變，尤指上述病變之方法上之用途。

本發明進一步提供治療及/或預防病變，尤指上述病變之方法，其係使用有效量之至少一種本發明化合物。

本發明化合物本身即可使用，或若需要時，可與一種或多種其他醫藥活性物質組合使用，只要此組合不會產生不期望且不可接受之副作用即可。本發明因此進一步提供一種包含至少一種本發明化合物與一或多種其他藥物，尤指供治療及/或預防上述病變之藥物。適合此目的之較佳組合活性成份實例包括：

●有機硝酸鹽與 NO 供體，例如：硝普鈉(sodium nitroprusside)、硝基甘油、

單硝酸異山梨醇(isosorbide mononitrate)、二硝酸異山梨醇(isosorbide dinitrate)、嗎多明(molsidomine)或 SIN-1，與吸入性 NO；

- 抑制環狀鳥苷單磷酸(cGMP)及/或環狀腺苷單磷酸(cAMP)降解之化合物，例如：磷酸二酯酶(PDE)之抑制劑 1、2、3、4 與/或 5，尤指 PDE 5 抑制劑，如：昔多芬(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)、他達拉非(tadalafil)、烏地那非(udenafil)、達生他非(dasantafil)、阿伐那菲(avanafil)、米羅那非(mirodenafil)或羅地那非(lodenafil)；
- 不依賴 NO 與血色素之可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)活化劑，如，特定言之 WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462 與 WO 02/070510 中說明之化合物；
- 不依賴 NO，但依賴血色素之可溶性鳥苷酸環化酶(sGC)刺激劑，如，特定言之利奧西呱(riociguat)及 WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301、WO 03/095451、WO 2011/147809、WO 2012/004258、WO 2012/028647 與 WO 2012/059549 中說明之化合物；
- 前列環素類似物與 IP 受體促效劑，其較佳實例係伊洛前列素(iloprost)、貝前列素(beraprost)、曲前列素(treprostinil)、依前列醇(epoprostenol)或希樂普(selexipag)；
- 內皮肽受體拮抗劑，其較佳實例係：波生坦(bosentan)、達盧生坦(darusentan)、安倍生坦(ambrisentan)或希塔生坦(sitaxsentan)；
- 抑制人類嗜中性球彈性蛋白酶(HNE)之化合物，其較佳實例係：西維來斯他(sivelestat)或 DX-890(利他(reltran))；
- 可抑制訊號轉導級聯之化合物，其較佳實例係選自激酶抑制劑之群中，特定言之選自酪胺酸激酶與/或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑之群中，其較佳實例係：尼達尼布(nintedanib)、達沙替尼(dasatinib)、尼祿替尼(nilotinib)、波舒替尼(bosutinib)、瑞格拉非尼(regorafenib)、蕾莎瓦(sorafenib)、紓癌

特(sunitinib)、西地尼布(cediranib)、阿西替尼(axitinib)、替拉替尼(telatinib)、伊馬替尼(imatinib)、布立尼布(brivanib)、帕唑帕尼(pazopanib)、瓦他拉尼(vatalanib)、吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、卡紐替尼(canertinib)、來他替尼(lestaurtinib)、培利替尼(pelitinib)、舒馬賽尼(semaxanib)或坦度替尼(tandutinib)；

- 抑制細胞外基質降解與變化之化合物，其較佳實例係：基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑，尤指基質裂解素(stromelysin)、膠原酶、明膠酶與蛋白聚醣酶(其中特別指 MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11 與 MMP-13)與金屬彈性蛋白酶(MMP-12)之抑制劑；
- 阻斷血清素與其受體結合之化合物，其較佳實例係：5-HT_{2B} 受體之拮抗劑，如：PRX-08066；
- 生長因子、細胞素與化學激素之拮抗劑，其較佳實例係：TGF-β、CTGF、IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-13 與整合素之拮抗劑；
- ρ-激酶抑制性化合物，其較佳實例係：法舒地爾(fasudil)、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095 或 BA-1049；
- 抑制可溶性環氧化物水解酶(sEH)之化合物，例如：*N,N'*-二環己基脲、12-(3-金剛烷-1-基-脲基)十二烷酸或 1-金剛烷-1-基-3-{5-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]戊基}脲；
- 影響心臟能量代謝之化合物，其較佳實例係乙莫克舍(etomoxir)、二氯乙酸鹽(dichloracetate)、雷諾嗪(ranolazine)或曲美他嗪(trimetazidine)；
- 抗阻塞劑，用於例如：治療慢性阻塞性肺病(COPD)或支氣管性氣喘，其較佳實例係選自下列之群中：吸入性或全身性投與β-腎上腺素激導性受體促效劑(β-擬似物)及吸入性投與抗毒蕈鹼激導性物質；
- 抗發炎、免疫調節性、免疫抑制性及/或細胞毒性劑，其較佳實例係選自下列之群中：全身性或吸入性投與之皮質類固醇，以及乙醯基半胱胺酸、

蒙魯司特(montelukast)、硫唑嘌呤(azathioprine)、環磷醯胺、羥基脲(hydroxycarbamide)、阿奇黴素(azithromycin)、吡非尼酮(pirfenidone)或恩博(etanercept)；

- 抗纖維化劑，其較佳實例係：腺苷 A2b 受體拮抗劑、神經鞘胺醇-1-磷酸受體 3(S1P3)拮抗劑、自分泌運動因子(autotaxin)抑制劑、溶血磷脂酸受體 1(LPA-1)與溶血磷脂酸受體 2(LPA-2)拮抗劑、離胺醯基氧化酶(LOX)抑制劑、離胺醯基氧化酶樣 2 抑制劑、CTGF 抑制劑、IL-13 拮抗劑、$\alpha_v\beta_6$-整合素拮抗劑、TGF-β拮抗劑、Wnt 訊號轉導途徑之抑制劑或 CCR2 拮抗劑；
- 抗血栓劑，其較佳實例係選自下列之群中：血小板凝集抑制劑、抗凝血劑與促纖維蛋白分解物質；
- 降血壓活性成份，其較佳實例係選自下列之群中：鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、血管活性肽酶抑制劑、內皮肽拮抗劑、腎素抑制劑、α-受體阻斷劑、β-受體阻斷劑、礦物皮質酮受體拮抗劑、及利尿劑；
- 脂質代謝修飾劑，其較佳實例係選自：甲狀腺受體促效劑、膽固醇合成抑制劑之群中，其較佳實例係：HMG-CoA 還原酶抑制劑或鯊烯合成抑制劑、ACAT 抑制劑、CETP 抑制劑、MTP 抑制劑、PPAR-α、PPAR-γ，及/或 PPAR-δ 促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂酶抑制劑、聚合性膽酸吸附劑、膽酸再吸收抑制劑與脂蛋白(a)拮抗劑；及/或
- 化療劑，如彼等用於例如：治療肺或其他器官之新生贅瘤。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 β-腎上腺素激導性受體促效劑組合投藥，其較佳實例係：沙丁胺醇(albuterol)、異丙腎上腺素(isoproterenol)、異丙喘寧(metaproterenol)、特布他林(terbutalin)、菲諾特洛(fenoterol)、福莫特羅(formoterol)、瑞普特羅(reproterol)、沙布坦(salbutamol)

或沙美特羅(salmeterol)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與抗膽鹼激導性物質組合投藥，其較佳實例係：異丙托溴銨(ipratropium bromide)、噻托溴銨(tiotropium bromide)或氧托溴銨(oxitropium bromide)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與皮質類固醇組合投藥，其較佳實例係：潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲基潑尼松龍、氟羥潑尼松龍(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他美松(betamethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、布地縮松(budesonide)或氟地縮松(fluticasone)。

咸了解，抗血栓劑較佳係選自血小板凝集抑制劑、抗凝血劑與促纖維蛋白分解物質之群中。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與血小板凝集抑制劑組合投藥，其較佳實例係：阿斯匹靈(aspirin)、氯吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidin)或雙嘧達莫(dipyridamol)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與凝血酶抑制劑組合投藥，其較佳實例係：希美加群(ximelagatran)、美拉加群(melagatran)、達比加群(dabigatran)、比伐盧定(bivalirudin)或克立生(clexane)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 GPIIb/IIIa 拮抗劑組合投藥，其較佳實例係：替羅非班(tirofiban)或阿昔單抗(abciximab)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 Xa 因子抑制劑組合投藥，其較佳實例係：利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、菲得沙班(fidexaban)、雷扎沙班(razaxaban)、磺達肝素(fondaparinux)、抑達肝素(idraparinux)、DU-176b、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512 或 SSR-128428。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與肝素或低分子量(LMW)肝素衍生物組合投藥。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與維生素 K 拮抗劑組合投藥，其較佳實例為：香豆素。

咸了解，降血壓劑較佳係指選自鈣拮抗劑、血管收縮素 AII 拮抗劑、ACE 抑制劑、內皮肽拮抗劑、腎素抑制劑、α-受體阻斷劑、β-受體阻斷劑、礦物皮質酮受體拮抗劑、與利尿劑之群中之化合物。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與鈣拮抗劑組合投藥，其較佳實例係：硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、維拉帕米(verapamil)或地爾硫卓(diltiazem)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與α_1-受體阻斷劑組合投藥，其較佳實例係：哌唑嗪(prazosin)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與β-受體阻斷劑組合投藥，其較佳實例係：普萘洛爾(propranolol)、阿替洛爾(atenolol)、汀洛爾(timolol)、本得洛爾(pindolol)、阿普洛爾(alprenolol)、歐普洛爾(oxprenolol)、本布洛爾(penbutolol)、布普洛爾(bupranolol)、美替洛爾(metipranolol)、納多洛爾(nadolol)、甲吲洛爾(mepindolol)、咔唑洛爾(carazalol)、索他洛爾(sotalol)、美托洛爾(metoprolol)、貝他洛爾(betaxolol)、塞利洛爾(celiprolol)、匹梭洛爾(bisoprolol)、卡替洛爾(carteolol)、艾司洛爾(esmolol)、拉貝洛爾(labetalol)、卡維地洛(carvedilol)、阿達洛爾(adaprolol)、蘭地洛爾(landiolol)、奈必洛爾(nebivolol)、依泮洛爾(epanolol)或布新洛爾(bucindolol)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與血管收縮素 AII 拮抗劑組合投藥，其較佳實例係：氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、維沙坦(valsartan)、特米沙坦(telmisartan)、恩布沙坦(embusartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、歐姆沙坦(olmesartan)、艾普沙坦(eprosartan)或艾利沙坦

(azilsartan)或雙重血管收縮素 AII 拮抗劑/NEP 抑制劑，其較佳實例係：LCZ696(維拉沙坦(valsartan)/賽庫比(sacubitril))。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 ACE 抑制劑組合投藥，其較佳實例係：依那普利(enalapril)、卡特普利(captopril)、利希普利(lisinopril)、阮米普利(ramipril)、得拉普利(delapril)、弗辛普利(fosinopril)、奎諾普利(quinopril)、普靈普利(perindopril)或散得普利(trandopril)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與內皮肽拮抗劑組合投藥，其較佳實例係：波生坦(bosentan)、達盧生坦(darusentan)、安倍生坦(ambrisentan)或希塔生坦(sitaxsentan)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與腎素抑制劑組合投藥，其較佳實例係：阿利克倫(aliskiren)、SPP-600 或 SPP-800。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與礦物皮質酮受體拮抗劑組合投藥，其較佳實例係：螺旋內酯固醇(spironolactone)、依普利酮(eplerenon)或吩瑞酮(finerenone)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與利尿劑組合投藥，其較佳實例係：服樂泄麥(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、托拉塞米(torsemide)、苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)、氯噻嗪(chlorthiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide)、泊利噻嗪(polythiazide)、三氯噻嗪(trichlormethiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、吲達帕胺(indapamide)、甲苯喹唑酮(metolazone)、喹噻酮(quinethazone)、乙醯唑胺(acetazolamide)、二氯磺胺(dichlorphenamide)、甲醋唑胺(methazolamide)、甘油、異山梨醇酯(isosorbide)、甘露糖醇、阿米洛利(amiloride)或三胺蝶呤(triamterene)。

咸了解，脂質代謝修飾劑較佳係指選自 CETP 抑制劑、甲狀腺受體促效劑、膽固醇合成抑制劑(如：HMG-CoA 還原酶抑制劑或鯊烯合成抑制劑)、

ACAT 抑制劑、MTP 抑制劑、PPAR-α、PPAR-γ，及/或 PPAR-δ 促效劑、膽固醇吸收抑制劑、聚合性膽酸吸附劑、膽酸再吸收抑制劑、脂酶抑制劑與脂蛋白(a)拮抗劑之群中。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 CETP 抑制劑組合投藥，其較佳實例係：托徹普(torcetrapib)(CP-529 414)、JJT-705 或 CETP 疫苗(Avant)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與甲狀腺受體促效劑組合投藥，其較佳實例係：D-甲狀腺素、3,5,3'-三碘甲狀腺原胺酸(T3)、CGS 23425 或阿昔替羅(axitirome)(CGS 26214)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與史達汀抑制素類(statins)之 HMG-CoA 還原酶抑制劑組合投藥，其較佳實例係：羅瓦斯達汀(lovastatin)、辛伐達汀(simvastatin)、普伐達汀(pravastatin)、弗瓦達汀(fluvastatin)、阿伐達汀(atorvastatin)、樂瓦達汀(rosuvastatin)或皮瓦達汀(pitavastatin)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與鯊烯合成抑制劑組合投藥，其較佳實例係：BMS-188494 或 TAK-475。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 ACAT 抑制劑組合投藥，其較佳實例係：阿伐麥布(avasimibe)、亞油甲苄胺(melinamide)、帕替麥布(pactimibe)、依魯麥布(eflucimibe)或 SMP-797。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 MTP 抑制劑組合投藥，其較佳實例係：英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757 或 JTT-130。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 PPAR-γ促效劑組合投藥，其較佳實例係：皮利酮(pioglitazone)或羅格列酮(rosiglitazone)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與 PPAR-δ 促效劑組合投藥，其較佳實例係：GW 501516 或 BAY 68-5042。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與膽固醇吸收抑制劑組合

投藥，其較佳實例係：依澤替米貝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕馬苷(pamaqueside)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與脂酶抑制劑組合投藥，其較佳實例係：羅氏鮮(orlistat)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與聚合性膽酸吸附劑組合投藥，其較佳實例係：消胆胺(cholestyramine)、降胆寧(colestipol)、克利凡(colesolvam)、考來膠(CholestaGel)或克利美(colestimide)。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與膽酸再吸收抑制劑組合投藥，其較佳實例係：ASBT(= IBAT)抑制劑，例如：AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435 或 SC-635。

本發明較佳具體實施例中，本發明化合物係與脂蛋白質(a)拮抗劑組合投藥，其較佳實例係：真卡本鈣(gemcabene calcium)(CI-1027)或菸鹼酸。

特別佳係本發明化合物與一或多種選自下列所組成群中之其他活性成份之組合：PDE 5 抑制劑、sGC 活化劑、sGC 刺激劑、前列環素類似物、IP 受體促效劑、內皮肽拮抗劑、抑制訊號轉導級聯之化合物與吡非尼酮(pirfenidone).

本發明進一步提供一種醫藥，其包含至少一種本發明化合物，通常共同使用一種或多種惰性無毒之醫藥上合適之賦形劑，且其係供上述目的之用途。

本發明化合物可產生全身作用及/或局部作用。基於此目的，其可依合適方式投藥，例如：經口、非經腸式、經肺、鼻、舌下、舌部、頰內、直腸、皮膚、穿皮式、經結膜或經耳朵途徑，或呈植入物或人工支架投藥。

本發明化合物可針對此等投藥途徑，呈合適之投藥劑型投藥。

適合經口投藥之劑型為可依據先前技藝操作且可快速釋放及/或依修飾方式釋放本發明化合物之劑型，其包含呈結晶及/或非晶型及/或溶解型之本

發明化合物，例如：錠劑(無包衣或有包衣錠劑，例如：包覆抗胃酸包衣或可延緩溶解或不溶解以控制本發明化合物釋放之包衣)、可於口腔中迅速崩解之錠劑或膜衣錠/嚼錠、膜衣錠/冷凍乾燥物或膠囊(例如：硬式或軟式明膠囊)、糖衣錠、粒劑、丸劑、粉劑、乳液、懸浮液、氣霧劑或溶液。

非經腸式投藥法可繞過吸收步驟進行(例如：經靜脈內、經動脈內、經心臟內、經脊柱內或經腰椎內投藥)，或包括吸收作用進行(例如：經吸入、肌內、皮下、皮內、經皮膚或經腹膜內投藥)。適合非經腸式投藥之投藥劑型包括呈溶液、懸浮液、乳液、冷凍乾燥物或無菌粉末之注射或輸液製劑。

其他投藥途徑之合適實例為：吸入性醫藥型(包括粉劑吸入器、噴霧劑、定劑量氣溶膠)、鼻用滴劑、溶液或噴液；經舌部、舌下或頰內投藥之錠劑、膜衣錠/嚼錠或膠囊；栓劑、投藥至耳朵或眼睛之製劑、陰道用膠囊、水性懸浮液(洗液、搖溶混合物)、親脂性懸浮液、油膏、乳霜、穿皮式醫療系統(例如：貼布)、乳劑、糊劑、泡沫劑、灑粉、植入物或人工支架。

以口服及非經腸式投藥法較佳，尤指口服、經靜脈內與經肺內(吸入性)投藥較佳。

本發明化合物可轉化成上述投藥劑型。其可依本身已知方式，與惰性無毒之醫藥上合適之賦形劑混合。此等賦形劑包括載劑(例如：微晶纖維素、乳糖、甘露糖醇)、溶劑(例如：液態聚乙二醇)、乳化劑與勻散劑或濕化劑(例如：十二烷基硫酸鈉、聚氧山梨糖醇酐油酸酯)、結合劑(例如：聚乙烯吡咯啶酮)、合成與天然聚合物(例如：白蛋白)、安定劑(例如：抗氧化劑，例如：抗壞血酸)、著色劑(例如：無機色素，例如：氧化鐵)與調味料及/或矯味劑。

通常，若非經腸式投藥時，已發現有利之投藥量為約 0.001 至 1 mg/kg 體重，較佳為約 0.01 至 0.5 mg/kg 體重，以得到有效結果。若經口投藥時，其劑量為約 0.01 至 100 mg/kg，較佳為約 0.01 至 20 mg/kg，最佳為 0.1 至 10 mg/kg 體重。若經肺內投藥時，其劑量通常為每次吸入約 0.1 至 50 mg 。

儘管如此，有時候可能必需偏離上述劑量，明確言之，依體重、投藥途徑、個人對活性成份之反應、製劑性質、及投藥時間或間隔而定。因此，有些病例可能低於上述最低劑量已足夠，但其他病例可能需超過上述劑量上限才足夠。若投與相當大量時，建議在一天內分成許多小劑量投藥。

下列操作實例說明本發明。本發明並未受到此等實例限制。

本發明進一步提供一種醫藥組成物，其包含至少一種本發明化合物，通常共同使用一種或多種惰性無毒之醫藥上合適之賦形劑，且其係供上述目的之用途，

本發明化合物可產生全身作用及/或局部作用。基於此目的，其可依合適方式投藥，例如：經口、非經腸式、經肺、鼻、舌下、舌部、頰內、直腸、陰道、皮膚、穿皮式、經結膜或經耳朵途徑，或呈植入物或人工支架投藥。

本發明化合物可針對此等投藥途徑，呈合適之投藥劑型投藥。

適合經口投藥之劑型為彼等可依據先前技藝操作且可快速傳遞及/或依修飾方式傳遞本發明化合物之劑型，其包含呈結晶及/或非晶型及/或溶解型之本發明化合物，例如：錠劑(無包衣或有包衣錠劑，例如：包覆抗胃酸包衣或不溶解或可延緩溶解以控制本發明化合物釋放之包衣)、可於口腔中迅速崩解之錠劑、或膜衣錠/嚼錠、膜衣錠/冷凍乾燥物、膠囊(例如：硬式或軟式明膠囊)、糖衣錠、粒劑、丸劑、粉劑、乳液、懸浮液、氣霧劑或溶液。

非經腸式投藥法可繞過吸收步驟進行(例如：經靜脈內、經動脈內、經心臟內、經脊柱內或經腰椎內途徑)，或包括吸收作用進行(例如：經肌內、皮下、皮內、經皮膚、經玻璃體內或經腹膜內途徑)。適合非經腸式投藥之投藥劑型包括呈溶液、懸浮液、乳液、冷凍乾燥物或無菌粉末之注射或輸液製劑。

其他投藥途徑之合適投藥劑型為例如：供吸入之醫藥型式(包括粉劑吸

入器、噴霧劑)、鼻用滴劑、溶液或噴液；供經舌部、舌下或頰內投藥之錠劑、膜衣錠/嚼錠或膠囊、栓劑、眼滴劑、眼藥膏、洗眼液、耳塞劑、滴耳藥、噴液、粉劑、沖洗液或棉球、陰道用膠囊、水性懸浮液(洗液、搖溶混合物)、親脂性懸浮液、乳液、微乳液、油膏、乳霜、穿皮式醫療系統(例如：貼布)、乳劑、糊劑、泡沫劑、灑粉劑、植入物或人工支架。

本發明化合物可轉化成上述投藥劑型。其可依本身已知方式，與醫藥上合適之賦形劑混合來達成。此等賦形劑包括：

- 填料與載劑(例如：纖維素、微晶纖維素，例如：Avicel®、乳糖、甘露糖醇、澱粉、磷酸鈣，例如：Di-Cafos®)，
- 油膏基質(例如：凡士林、石蠟、三酸甘油酯、蠟類、羊毛蠟、羊毛蠟醇、羊毛脂、親水性油膏、聚乙二醇)，
- 栓劑基質(例如：聚乙二醇、可可脂、硬脂)，
- 溶劑(例如：水、乙醇、異丙醇、甘油、丙二醇、中鏈三酸甘油酯、脂肪油、液態聚乙二醇、石蠟)，
- 界面活性劑、乳化劑、勻散劑或濕化劑(例如：十二烷基硫酸鈉、卵磷脂、磷脂類、脂肪醇(例如：Lanette®)、山梨糖醇酐脂肪酸酯類(例如：Span®)、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯類(例如：Tween®)、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯類(例如：Cremophor®)、聚氧乙烯脂肪酸酯類、聚氧乙烯脂肪醇醚類、甘油脂肪酸酯類、泊洛沙姆(poloxamer)(例如：Pluronic®))，
- 緩衝物質，及酸類與鹼類(例如：磷酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸、乙酸、鹽酸、氫氧化鈉、碳酸銨、三羥基胺基甲烷、三乙醇胺)，
- 等滲劑(例如：葡萄糖、氯化鈉)，
- 吸附劑(例如：細粒矽石)，
- 提高黏度劑、凝膠形成劑、增稠劑或結合劑(例如：聚乙烯吡咯烷酮、

甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素-鈉、澱粉、卡波姆(carbomer)、聚丙烯酸(例如：Carbopol®)、藻酸鹽、明膠)，

- 崩解劑(例如：改質澱粉、羧甲基纖維素-鈉、澱粉乙醇酸鈉(例如：Explotab®)、交聯聚乙烯吡咯烷酮、交聯羧甲纖維素-鈉(例如：AcDiSol®))，
- 流動調節劑、潤滑劑、助滑劑與釋模劑(例如：硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、細粒矽石(例如：Aerosil®))，
- 包衣劑(例如：糖、蟲膠)及可以快速或修飾溶解之膜片或擴散膜之膜形成劑(例如：採用聚乙烯吡咯烷酮(例如：Kollidon®)、聚乙烯醇、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素酞酸酯、纖維素乙酸酯、纖維素乙酸酯酞酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如：Eudragit®))，
- 膠囊材料(例如：明膠、羥基丙基甲基纖維素)，
- 合成性聚合物(例如：聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如：Eudragit®)，聚乙烯吡咯烷酮(例如：Kollidon®)、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚環氧乙烷、聚乙二醇與其共聚物與嵌段共聚物)，
- 增塑劑(例如：聚乙二醇、丙二醇、甘油、三乙酸甘油酯、三乙醯基檸酸酯、酞酸二丁酯)，
- 滲透加強劑，
- 安定劑(例如：抗氧化劑，例如：抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血基酯、抗壞血酸鈉、丁基羥基苯甲醚、丁基羥基甲苯、沒食子酸丙基酯)，
- 防腐劑(例如：對羥基苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞、氯化烷基二甲基苄基銨、醋酸氯己定(chlorhexidine acetate)、苯甲酸鈉)，
- 染劑(例如：無機色素，例如：氧化鐵、二氧化鈦)，

- 風味劑、甜味劑、調味劑與/或矯味劑。

較佳係經口或非經腸式投藥，尤指經口投藥。

本發明化合物可轉化成上述投藥劑型。其可依本身已知方式，與惰性無毒之醫藥上合適之賦形劑混合。此等賦形劑包括載劑(例如：微晶纖維素、乳糖、甘露糖醇)、溶劑(例如：液態聚乙二醇)、乳化劑與勻散劑或濕化劑(例如：十二烷基硫酸鈉、聚氧山梨糖醇酐油酸酯)、結合劑(例如：聚乙烯吡咯啶酮)、合成與天然聚合物(例如：白蛋白)、安定劑(例如：抗氧化劑，例如：抗壞血酸)、著色劑(例如：無機色素，例如：氧化鐵)與調味料及/或矯味劑。

通常，若非經腸式投藥時，已發現有利之投藥量為約 0.1 至 6 mg/kg 體重，以得到有效結果。若經口投藥時，其劑量為約 0.1 至 10 mg/kg 體重。

儘管如此，有時候可能必需偏離上述劑量，明確言之，依體重、投藥途徑、個人對活性成份之反應、製劑性質、及投藥時間或間隔而定。因此，有些病例可能低於上述最低劑量已足夠，但其他病例可能需超過上述劑量上限才足夠。若投與相當大量時，建議在一天內分成許多小劑量投藥。

下列操作實例說明本發明。本發明並未受到此等實例限制。

除非另有說明，否則下文試驗與實例中之百分比係指重量百分比；份數係指重量份數。液體/液體溶液之溶劑比例、稀釋比例與濃度數據分別以體積計。

A. 實例

縮寫與字頭語：

Ac	乙醯基
aq.	水性，水溶液
boc	第三丁氧基羰基
br.d	寬雙峰(NMR)
br.m	寬多峰(NMR)
br.s	寬單峰(NMR)

br.t	寬參峰(NMR)
c	濃度
cat.	催化性
d	雙峰(NMR)
de	非對映異構性過量
TLC	薄層層析法
DCI	直接化學電離化(MS)
dd	雙重雙峰(NMR)
ddd	兩組雙重雙峰(NMR)
dist.	蒸餾
DIAD	偶氮二羧酸二異丙基酯
DIEA	*N,N*-二異丙基乙基胺
DMAP	4-*N,N*-二甲基胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DSC	差示掃瞄量熱計
dt	雙重參峰(NMR)
EDC	*N'*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
ee	對映異構性過量
ent	純對映異構性，對映異構物
eq.	當量(數)
ESI	電噴灑電離化(MS)
Et	乙基
GC-MS	氣相層析法-偶聯質譜儀
h	小時(數)
HATU	*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽
HBTU	*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽

HOBt	1-羥基-1*H*-苯并三唑水合物
HPLC	高壓高效液相層析法
ID	內直徑
iPr	異丙基
J	偶合常數(NMR)
conc.	濃縮
LC-MS	液相層析法-偶聯質譜儀
m	多峰(NMR)
Me	甲基
min	分鐘(數)
MPLC	中壓液相層析法
MS	質譜儀
MTBE	甲基第三丁基醚
NMR	核磁共振光譜分析法
Pd/C	活性碳載鈀
Ph	苯基
PyBOP	苯并三唑-1-基氧參(吡咯啶基)鏻六氟磷酸鹽
quant.	全產率(產量)
rac	消旋性，消旋物
RT	室溫
R_t	滯留時間(HPLC)
mp	熔點
SFC	超臨界流體層析法
t	參峰(NMR)
tBu	第三丁基
tert	第三
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃

TPPO	三苯基膦氧化物
UV	紫外線光譜分析法
v/v	(溶液之)體積/體積比

HPLC、GC-MS 與 LC-MS 方法

方法 1：

儀器：Agilent MS Quad 6150；HPLC：Agilent 1290；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 2.1 mm；洗提液 A：1 升水+ 0.25 ml 99%甲酸，洗提液 B：1 升乙腈 + 0.25 ml 99%甲酸；梯度：0.0 min 90% A → 0.3 min 90% A → 1.7 min 5% A → 3.0 min 5% A；爐溫：50°C；流速：1.20 ml/min；UV 檢測：205305 nm。

方法 2：

儀器：Thermo DFS，Trace GC Ultra；管柱：Restek RTX-35，15 m x 200 μm x 0.33 μm；氦之恆定流速：1.20 ml/min；爐溫：60°C；入口：220°C；梯度：60°C，30°C/min → 300°C(維持 3.33 min)。

方法 3:

MS 儀器機型：Thermo Scientific FT-MS；UHPLC+儀器機型：Thermo Scientific UltiMate 3000；管柱：Waters，HSST3，2.1 x 75 mm，C18 1.8 μm；洗提液 A：1 升水+ 0.01%甲酸：洗提液 B：1 升乙腈 + 0.01%甲酸；梯度：0.0 min 10% B → 2.5 min 95% B → 3.5 min 95% B；爐溫：50°C；流速：0.90 ml/min；UV 檢測：210 nm/最佳積分路徑 210-300 nm。

方法 4:

儀器：Waters ACQUITY SQD UPLC 系統；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 1 mm；洗提液 A：1 升水+ 0.25 ml 99%甲酸，洗提液 B：1 升乙腈 + 0.25 ml 99%甲酸；梯度：0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min

5% A；爐溫：50°C；流速：0.40 ml/min；UV 檢測：208-400 nm。

方法 5:

儀器：HP 1100 Series 加裝 LC/MSD SL；管柱：CS MultoKrom 100-3 C18 60x4.6 mm；洗提液 A：1 升水+ 10 ml 99%甲酸，洗提液 B：1 升 + 10 ml 99% 甲酸；梯度：0.0 min 80% A -> 8.0 min 10% A -> 10.0 min 10% A；流速：1.00 ml/min；DAD 檢測：120 – 800 nm。

方法 6：

MS儀器：Waters(Micromass) Quattro Micro；Instrument Waters UPLC Acquity；管柱：Waters BEH C18 1.7 μ 50 x 2.1 mm；洗提液A：1升水+ 0.01 mol甲酸銨，洗提液B：1升乙腈；梯度：0.0 min 95% A → 0.1 min 95% A → 2.0 min 15% A → 2.5 min 15% A→ 2.51 min 10% A → 3.0 min 10% A；爐溫：40°C；流速：0.5 ml/min；UV檢測：210 nm

方法 7：

儀器：Waters Acquity, Waters Acquity 自動取樣器；管柱：XBridge BEH C18 2.5 μm 2.1 x 50 mm**(UPLC LG 500 nm)**；洗提液 A：10 mM 碳酸氫銨 pH 10，洗提液 B：乙腈；梯度：0.80 min 內 2-98% B，維持 98% B 歷時 1.30 min。

方法 8：

儀器：Waters ACQUITY SQD UPLC System；管柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 1 mm；洗提液 A：1 升水+ 0.25 ml 99%甲酸，洗提液 B：1 升乙腈 + 0.25 ml 99%甲酸；梯度：0.0 min 95% A → 6.0 min 5% A → 7.5 min 5% A；爐溫：50°C；流速：0.35 ml/min；UV 檢測：210-400 nm。

方法 9：

MS 儀器機型：ThermoFisher Scientific LTQ-Orbitrap-XL；HPLC 儀器機型：Agilent 1200SL；管柱：Agilent，POROSHELL 120，3 x 150 mm，SB – C18 2.7 μm；洗提液 A：1 升水+ 0.1%三氟乙酸：洗提液 B：1 升乙腈 + 0.1%三

氟乙酸；梯度：0.0 min 2% B → 0.3 min 2% B → 5.0 min 95% B → 10.0 min 95% B；爐溫：40°C；流速：0.75 ml/min；UV 檢測：210 nm。

方法 10：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5μm 100x30 mm；洗提液 A：水；洗提液 B：乙腈，流速：65 ml/min 加 5 ml 2%甲酸之水溶液，室溫，波長 200-400 nm，柱上注射(at-column)(完全注射)；梯度型態：0 至 2 min 之間 10%洗提液 B，2 至 2.2 min 之間到達 20%洗提液 B，2.2 至 7 min 之間到達 60%洗提液 B，7 至 7.5 min 之間到達 92%洗提液 B，7.5 至 9 之間維持 92% B。

方法 11：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5μm 100x30 mm；洗提液 A：水；洗提液 B：乙腈，流速：65 ml/min 加 5 ml 2%甲酸之水溶液，室溫，波長 200-400 nm，柱上注射(at-column)(完全注射)；梯度型態：0 至 2 min 之間 7.5%洗提液 B，2 至 7 min 之間到達 35%洗提液 B，7 至 7.5 min 之間到達 92%洗提液 B，7.5 至 9 min 之間維持 92% B。

方法 12：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：XBridge C18 5μm 100x30 mm；洗提液 A：水；洗提液 B：乙腈，流速：65 ml/min 加 5 ml 2%氨水，室溫，波長 200-400 nm，柱上注射(at-column)(完全注射)；梯度型態：在 0 至 2 min 之間 7.5%洗提液 B，在 2 至 7 min 之間到達 35%洗提液 B，在 7 至 7.5 min 之間到達 92%洗提液 B，在 7.5 至 9 min 之間維持 92% B。

方法 13：

儀器 MS：Waters SQD2；Instrument HPLC：Waters UPLC；管柱：Zorbax SB-Aq(Agilent)，50 mm x 2.1 mm，1.8 μm；洗提液 A：水+ 0.025%甲酸，洗提液 B：乙腈(ULC) + 0.025%甲酸；梯度：0.0 min 98%A - 0.9 min 25%A –

1.0 min 5%A - 1.4 min 5%A – 1.41 min 98%A – 1.5 min 98%A；爐溫：40°C；流速：0.600 ml/min；UV 檢測：DAD；210 nm。

方法 14：

儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：Phenomenex Kinetex C18 5μm 100x30 mm；洗提液 A：水；洗提液 B：乙腈，流速：65 ml/min 加 5 ml 2% 甲酸之水溶液，室溫，波長 200-400 nm，柱上注射(at-column)(完全注射)；梯度型態：在 0 至 2 min 之間 10%洗提液 B，在 2 至 2.2 min 之間到達 20% 洗提液 B，在 2.2 至 7 min 之間到達 60%洗提液 B，在 7 至 7.5 min 之間到達 92%洗提液 B，在 7.5 至 9 min 之間維持 92% B。

方法 15：

儀器：Waters Single Quad MS 系統；儀器：Waters UPLC Acquity；管柱：Waters BEH C18 1.7 μm 50 x 2.1 mm；洗提液 A：1 升水+ 1.0 ml(25%氨)/升，洗提液 B：1 升乙腈；梯度：0.0 min 92% A → 0.1 min 92% A → 1.8 min 5% A → 3.5 min 5% A；爐溫：50°C；流速：0.45 ml/min；UV 檢測：210 nm(208-400 nm)。

進一步詳細說明：

若採用層析法純化本發明化合物時，特別指管柱層析法，係由預填充矽膠卡管，例如：Biotage SNAP 卡管、KP-Sil®或 KP-NH®，與 Biotage 系統(SP4®或 Isolera Four®)組合使用。所採用之洗提液為己烷/乙酸乙酯或二氯甲烷/甲醇之梯度。

當利用上述方法，採用製備性 HPLC 純化本發明化合物時，若本發明化合物含有足夠鹼性或酸性官能基時，當洗提液包含添加物，例如：三氟乙酸、甲酸或氨時，則可得到呈例如：三氟乙酸鹽、甲酸鹽或銨鹽型式之本發明化合物。此等鹽型可採用熟悉此相關技術者已知之各種不同方法轉

化成相應游離鹼或酸。

此外，脒類可呈游離化合物或部份(若涉及乙酸時，則依製法而定)呈乙酸鹽或乙酸溶劑合物。

若為下文所說明本發明之合成性中間物與操作實例時，以對應之鹼或酸之鹽型指明之任何化合物通常係未知確實化學計量組成之鹽，係由個別製法與/或純化法製得。除非另有更詳細說明，否則加在名稱與結構式上之如：「鹽酸鹽」、「三氟乙酸鹽」、「鈉鹽」或「x 鹽酸」、「x CF_3COOH」、「x Na^+」不應因此解讀此等鹽類之化學計量意義，其等僅說明其中所呈現形成鹽之組份之特徵。

此點同時適用於利用所說明製法及/或純化法所製得未知化學計量組成(若有指定型態)之合成性中間物或操作實例或其鹽之溶劑合物型，例如：水合物。

此外，根據本發明之二級醯胺可能呈旋轉異構物/異構物混合物，特定言之在NMR試驗中。純度數值通常依據LC/MS圖譜中相應波峰之積分值，但其可能另外藉助於 ^{1}H-NMR 光譜測定。若沒有出示純度，則依據其在LC/MS 圖譜中之自動波峰積分值之純度通常為 100%或未明確測定其純度。

若純度<100%時，以理論值之%表示之產率通常已校正過純度。若含有溶劑或雜質時，正式產率可能「>100%」；此等例子中之產率則未經過溶劑或純度校正。

所有 ^{1}H NMR 光譜數據中，化學位移 δ[ppm] =係以 ppm 表示。

^{1}H NMR 光譜之括號內所報告質子訊號之多峰性代表各例所觀察到訊號形式，且不考慮任何更高級之訊號現象。通常，所出示之化學位移係指該訊號之中心。若為寬多峰時，則會出示間隔。被溶劑或水遮蔽之訊號係以實驗性指明或未列出。顯著變寬的訊號–例如：因分子部份基團快速旋轉

或因質子交換所致– 同樣係以實驗性指明(通常稱為寬多峰或寬單峰)或未列出。

若出示熔點與熔點範圍時，其係未經過校正。

所選定合成性中間物與操作實例之 ^{1}H NMR 數據係以 ^{1}H NMR 波峰列表型式出示。每個訊號峰先以 δ[ppm] = ppm 數值表示，然後訊號強度則列於圓括號中。所列出不同訊號峰之每對 δ[ppm] = 數值/訊號強度數字之間以分號作為分隔。因此某一實例之波峰列表型式為下列型式：δ[ppm] = $_1$(強度 $_1$), δ[ppm] = $_2$(強度 $_2$), ... , δ[ppm] = $_i$(強度 $_i$), ... , δ[ppm] = $_n$(強度 $_n$)。

陡峰訊號強度係與印出之 NMR 光譜實例中訊號高度(以 cm 計)呈相關性，且顯示訊號強度與其他訊號比較之真實比例。在寬峰訊號中，則可出示複數個峰或中間訊號及其相較於光譜中最高強度訊號之相對強度。^{1}H NMR 波峰列表類似印出之典型 ^{1}H NMR 圖，因此通常包含列於典型 NMR 解讀中之所有波峰。此外，可如同印出之典型 ^{1}H NMR 圖，其等亦顯示溶劑訊號、目標化合物之立體異構物(其同樣形成本發明主題之一部份)訊號、及/或雜質之波峰。目標化合物之立體異構物波峰與/或雜質波峰之平均強度通常低於目標化合物(例如：純度>90%)之波峰強度。此等立體異構物與/或雜質係典型出現在特定製法中。因此其波峰有助於藉由「副產物指印」辨識吾等製法之再現性。採用已知方法(MestreC，ACD-模擬法，或採用實驗性分析之預期數值)計算目標化合物波峰之專家若需要時，可以視需要另外選用其他強度濾波器，單離出目標化合物之波峰。此單離法即類似典型 ^{1}H NMR 解讀中相關波峰挑選法。有關 NMR 波峰列表之進一步詳細內容可參見公開文獻："Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications"(參見 Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1 August 2014 或 http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures)。在 Research Disclosure Database Number 605005 中例行說明之波峰挑選法中，「最小高

度」參數可設在 1%至 4%之間。依所分析化合物之化學結構及/或濃度而定，建議將「最小高度」參數設定在< 1%之數值。

下文中未明確說明其製法之所有反應物或試劑係購自一般市售商品來源。同樣未在下文中明確說明其製法且無法自商品取得或無法從一般來源取得之所有其他反應物或試劑，則可參考已說明其製法之公開文獻。

下文說明之中間物與操作實例中，在相關實例之 IUPAC 名稱中，與術語「消旋物」相關之「*5RS*」識別字意指其係 *5R* 對映異構物(→「*5RS*」中位置編號之後第一個字母)與對應之 *5S* 對映異構物(→位置編號之後第二個字母)之消旋性混合物。與敘述「對映異構物 1」與「對映異構物 2」相關之「*5RS*」識別字意指其等係兩種分開之單離型對映異構物，並未標明此等對映異構物之絕對組態(*5R* 或 *5S*)。類似識別字，如：因 IUPAC 命名規則而改變所命名組成之優先性與/或順序之「*5SR*」應依類似方式，依據此等指示解讀。

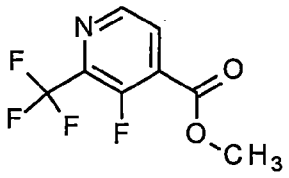
下文說明之中間物與操作實例中，在相關實例之 IUPAC 名稱中，與術語「消旋物」相關之「*5RS,7RS*」識別字意指其係 *5R,7R* 對映異構物(→ 各例之「*5RS,7RS*」中位置編號之後第一個字母)與對應之 *5S,7S* 對映異構物(→各例之位置編號之後第二個字母)之消旋性混合物。與敘述「對映異構物 1」與「對映異構物 2」相關之「*5RS,7RS*」識別字意指其等係兩種分開之單離型對映異構物，並未標明此等對映異構物之絕對組態(*5R,7R* 或 *5S,7S*)。類似識別字，如：因 IUPAC 命名規則而改變所命名組成之優先性與/或順序之「*5SR,7SR*」應依類似方式，依據此等指示解讀。

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之晶體結構解析指定為(5S)組態。同樣地，在實例 183-188、190-219、275-279、342-402、404-415、418-563 中指定為(5S)組態。

起始化合物與中間物：

中間物 1

3-氟-2-(三氟甲基)異菸酸甲酯

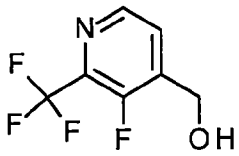


取 3-氟-2-(三氟甲基)異菸酸(1.00 g, 4.78 mmol)溶於甲醇(10 ml)，添加硫酸(310 µl, 5.7 mmol)。反應混合物加熱至 60°C 30 分鐘後，於室溫下攪拌隔夜。反應混合物在減壓下濃縮，殘質溶於乙酸乙酯，及使用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。有機相經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。得到 890 mg(70%純度，58%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.15 min；MS(ESIpos): m /z = 224 [M +H]$^+$

中間物 2

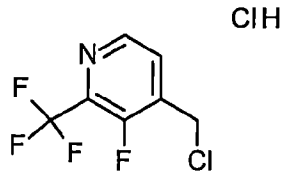
[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲醇



取 3-氟-2-(三氟甲基)異菸酸甲酯(890 mg, 70%純度，3.99 mmol)溶於甲醇(5.0 ml)，於 0°C 下分批添加硼氫化鈉(166 mg, 4.39 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與飽和氯化銨水溶液混合，及減壓移除甲醇。殘質與乙酸乙酯及水混合。水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 420 mg(54%理論值)標題化合物。該化合物直接進一步轉化。

中間物 3

4-(氯甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽

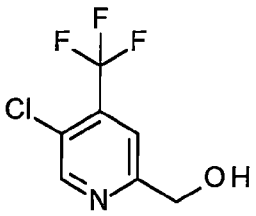


取[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲醇(420 mg, 2.15 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加亞硫醯二氯(310 µl, 4.3 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，再添加亞硫醯二氯(310 µl, 4.3 mmol)與一滴二甲基甲醯胺。反應混合物於室溫下攪拌一小時後，再度添加亞硫醯二氯(620 µl, 8.6 mmol)與一滴二甲基甲醯胺。再於室溫下攪拌 2 小時後，減壓移除溶劑。得到 379 mg(70%理論值)標題化合物。

GC-MS(方法 2): R_t = 2.74 min；MS(ESIpos): m /z = 213 [M +H]$^+$

中間物 4

5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲醇

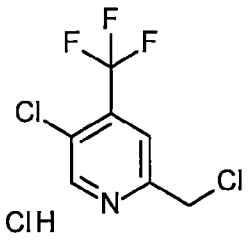


取 5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯(412 mg, 1.72 mmol)溶於甲醇(20 ml)，於 0°C 下分批添加硼氫化鈉(78.1 mg, 2.06 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物再次與硼氫化鈉(35 mg, 0.9 mmol)混合。於室溫下攪拌 2 天後，反應混合物與飽和氯化銨水溶液混合，減壓移除甲醇。殘質與乙酸乙酯及水混合。水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 295 mg(77%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.32 min；MS(ESIpos): m /z = 212 [M +H]$^+$

中間物 5

5-氯-2-(氯甲基)-4-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽

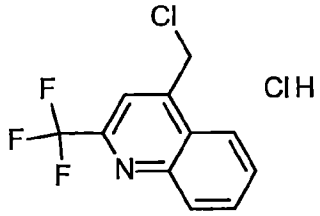


取[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲醇(295 mg, 1.39 mmol)溶於二氯甲烷(20 ml)，於室溫下添加亞硫醯二氯(200 µl, 2.8 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物 72 小時後，減壓移除溶劑。得到 274 mg(85%純度，63%理論值)標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(0.42), 3.937(2.06), 4.644(1.11), 4.903(16.00), 7.839(0.47), 8.078(5.73), 8.296(0.43), 8.857(0.51), 8.957(5.04), 9.102(0.45).

中間物 6

4-(氯甲基)-2-(三氟甲基)喹啉鹽酸鹽

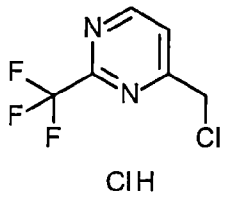


取[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲醇(350 mg, 1.54 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於 0°C 下添加亞硫醯二氯(220 µl, 3.1 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 336 mg(74%純度，57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 246 [M +H]$^+$

中間物 7

4-(氯甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶鹽酸鹽

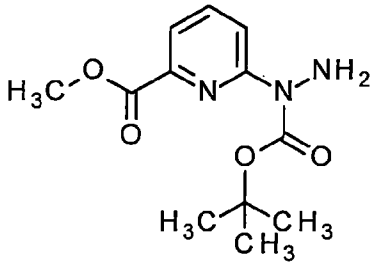


取[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲醇(313 mg, 1.76 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加亞硫醯二氯(260 µl, 3.5 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 4 小時後，減壓移除溶劑。得到 134 mg(61%純度，20%理論值)標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.678(0.60), 4.946(16.00), 5.366(0.57), 7.993(2.80), 8.006(2.88), 9.129(3.11), 9.142(3.06).

中間物 8

6-[1-(第三丁氧基羰基)肼基]吡啶-2-羧酸甲基酯

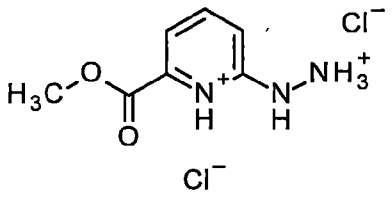


取 6-氯吡啶-2-羧酸甲基酯(32.5 g, 189 mmol)、肼羧酸第三丁酯(25.0 g, 189 mmol)與碳酸銫(61.6 g, 189 mmol)於甲苯(325 ml)中，使用氬氣脫氣後，添加[1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(6.9 g, 10 mmol)。反應混合物於 100°C 下攪拌隔夜。反應混合物使用二氯甲烷稀釋及通過矽藻土過濾。濾液在減壓下濃縮，殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：甲醇/二氯甲烷 4/96)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，及與甲基第三丁基醚攪拌。得到 28.8 g(57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5): R_t = 3.45 min；MS(ESIpos): m /z = 268 [M +H]$^+$

中間物 9

2-(聯胺(diazan)-2-鎓-1-基)-6-(甲氧基羰基)吡啶鎓二氯化物

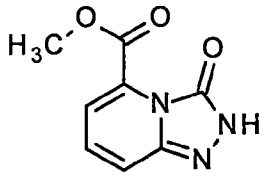


取 6-{1-[(苯甲基氧)羰基]肼基}吡啶-2-羧酸甲基酯(29.8 g, 112 mmol)溶於二噁烷(150 ml)，添加鹽酸(112 ml, 446 mmol, 4 M 二噁烷溶液)。反應混合物於室溫下攪拌 4 h，使用甲基第三丁基醚(500 ml)稀釋。攪拌 1 h 後，濾出固體，使用第三丁基醚洗滌及乾燥。得到 28.8 g(> 100%)標題化合物。

LC-MS(方法 5): R_t = 0.88 min；MS(ESIpos): m /z = 168 [M +H]$^+$

中間物 10

3-側氧基-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

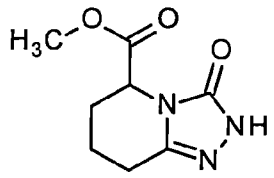


取 2-(聯胺-2-鎓-1-基)-6-(甲氧基羰基)吡啶鎓二氯化物(28.8 g, 112 mmol)溶於 THF(500 ml)，添加三乙基胺(46 ml, 335 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 15 min。隨後，添加 1,1-羰基二咪唑(19.9 g, 123 mmol)。反應混合物於 70°C 下攪拌 2 h。反應混合物過濾。取濾液在減壓下濃縮。殘質溶於稀鹽酸水溶液，及使用二氯甲烷/甲醇 9/1 萃取。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質懸浮於乙酸乙酯，及攪拌隔夜。過濾及乾燥後，得到 11.4 g(53%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5): R_t = 1.40 min；MS(ESIpos): m /z = 194 [M +H]$^+$

中間物 11

(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



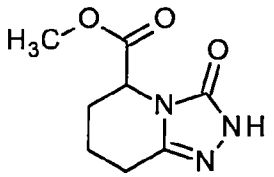
取 3-側氧基-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(17.6 g, 91.1 mmol)與活性碳載鈀(1.0 g, 10%)懸浮於甲醇(500 ml)，混合物於室溫下及氫氣壓(10 巴)下攪拌隔夜。反應混合物通過矽藻土過濾。濾液濃縮，得到 17.8 g(99%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 5): R_t = 1.35 min；MS(ESIpos): m /z = 198 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, MeOD) δ [ppm]= 1.64 - 1.74(br, 1H), 1.89 - 1.97(br, 1H), 2.15 - 2.29(br, 2H), 2.60 - 2.69(m , 1H), 2.77(dt, 1H), 3.79(s, 3H), 4.63(dd, 1H).

中間物 12

(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



取(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)利用對掌性製備性 SFC 分離[樣本製備：取 33.20 g 溶於 200 ml 甲醇；注射體積：4.0 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IC 20 µm，360 x 50 mm；洗提液：CO_2/異丙醇 80/20；流速：400 g/min；溫度 35°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 15.7 g 對映異構物 1，隨後洗提出 15.8 g 對映異構物 2。

對映異構物 1

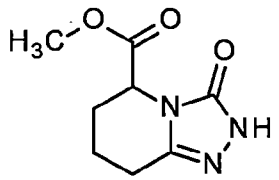
分析性對掌性 SFC：R_t = 2.76 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralpak® IC 50 x 4.6 mm；洗提液：CO_2/異丙醇 80：20；流速：3 ml/min；UV 檢測：210 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.54 min；MS(ESIpos): m /z = 198 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]= 1.45 – 1.60(m , 1H), 1.75 – 1.84(m , 1H), 1.98 – 2.17(m , 2H), 2.48 – 2.58(m , 1H), 2.59 – 2.68(m , 1H), 3.69(s, 3H), 4.51(dd, 1H), 11.42(s, 1H).

中間物 13

(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)



取(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)利用對掌性製備性 SFC 分離[樣本製備：取 33.20 g 溶於 200 ml 甲醇；注射體積：4.0 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IC 20 μm，360 x 50 mm；洗提液：CO_2/異丙醇 80/20；流速：400 g/min；溫度 35°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 15.7 g 對映異構物 1，隨後洗提出 15.8 g 對映異構物 2。

對映異構物 2

分析性對掌性 SFC：R_t = 3.90 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralpak® IC 50 x 4.6 mm；洗提液：CO_2/異丙醇 80：20；流速：3 ml/min；UV 檢測：210 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.54 min；MS(ESIpos): m /z = 198 [M +H]$^+$

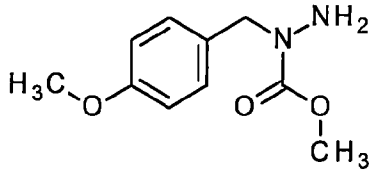
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]= 1.42 – 1.59(m , 1H), 1.72 – 1.86(m , 1H), 1.96 – 2.17(m , 2H), 2.44 – 2.59(m , 1H), 2.59 – 2.69(m , 1H), 3.69(s, 3H), 4.51(dd, 1H), 11.42(s, 1H).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

中間物 14

1-(4-甲氧基苯甲基)肼羧酸甲基酯



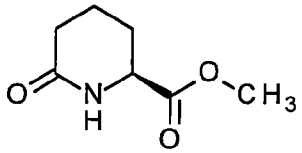
取(4-甲氧基苯甲基)肼二鹽酸鹽(1.50 g, 80%純度，5.33 mmol)溶於二氯甲烷(50 ml)，添加三乙基胺(2.6 ml, 19 mmol)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。此混合物隨後冷卻至 0°C，添加溶於二氯甲烷(10 ml)中之氯甲酸甲酯(450 µl, 5.9 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水混合。移除有機相，使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：環己烷/乙酸乙酯梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 1.04 g(92%純度，85%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.08 min；MS(ESIpos): m /z = 211 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.988(0.46), 3.314(7.32), 3.541(0.79), 3.622(16.00), 4.397(7.56), 4.553(4.94), 6.861(0.47), 6.868(3.43), 6.873(1.30), 6.885(1.38), 6.890(3.96), 6.897(0.47), 7.161(3.22), 7.182(2.79).

中間物 15

(2S)-6-側氧基哌啶-2-羧酸甲基酯(對映異構物)



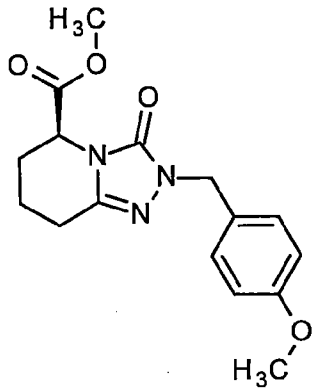
在 0°C 之先添加之甲醇(15 ml)中添加亞硫醯二氯(560 µl, 7.7 mmol)後，分批添加(2S)-6-側氧基哌啶-2-羧酸(1.00 g, 6.99 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，減壓移除溶劑，殘質與甲苯及三乙基胺(1.9 ml, 14 mmol)混合。混合物於室溫下攪拌 30 分鐘後，過濾，取濾液濃縮。得到 805 mg(70%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.26 min ； MS(ESIpos): m /z = 158 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.70), 0.008(1.69), 1.541(0.78), 1.550(1.05), 1.560(1.24), 1.566(1.90), 1.575(2.78), 1.584(3.48), 1.591(3.19), 1.594(3.57), 1.600(4.36), 1.610(3.31), 1.619(4.16), 1.628(3.71), 1.636(3.43), 1.644(5.02), 1.652(4.23), 1.660(4.33), 1.668(4.60), 1.676(2.96), 1.684(2.78), 1.693(1.99), 1.702(1.75), 1.708(1.01), 1.717(0.85), 1.745(1.91), 1.754(2.09), 1.759(2.49), 1.768(2.39), 1.778(3.46), 1.787(3.35), 1.793(3.60), 1.802(3.22), 1.810(2.52), 1.819(1.83), 1.901(2.92), 1.910(3.42), 1.916(3.20), 1.925(4.72), 1.935(4.50), 1.941(3.46), 1.949(4.49), 1.959(3.35), 1.968(1.78), 1.974(1.91), 1.983(1.62), 2.097(0.90), 2.113(0.85), 2.128(11.31), 2.141(16.00), 2.148(10.19), 2.156(7.22), 2.164(7.72), 2.188(0.61), 2.192(0.69), 2.208(0.70), 2.289(0.72), 2.306(1.34), 2.324(0.85), 2.523(0.72), 3.168(4.31), 3.311(4.19), 3.409(0.45), 3.480(0.73), 3.581(8.47), 3.635(7.91), 3.849(0.72), 4.049(4.37), 4.055(4.73), 4.063(8.78), 4.069(8.78), 4.077(4.66), 4.083(4.33), 7.542(6.15).

中間物 16

(5S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物)



先添加(2S)-6-側氧基哌啶-2-羧酸甲基酯(對映異構物)(300 mg, 1.91 mmol)至室溫與氬氣下之二氯甲烷(6.0 ml, 93 mmol)中。隨後，添加三甲基氧鎓四氟

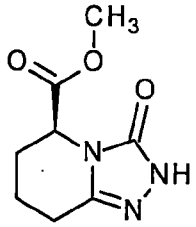
硼酸鹽(311 mg, 2.10 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 天。減壓移除溶劑，殘質與 DMF(5 ml)混合。隨後，添加 1-(4-甲氧基苯甲基)肼羧酸甲基酯(401 mg, 1.91 mmol)，反應混合物於 170°C 下攪拌 4 小時。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 156 mg(26%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.20 min；MS(ESIpos): m /z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.02), 1.784(0.43), 1.795(0.46), 2.045(0.41), 2.055(0.68), 2.068(0.64), 2.076(0.62), 2.084(0.47), 2.092(0.40), 2.100(0.48), 2.112(0.44), 2.120(0.47), 2.128(0.45), 2.564(0.76), 2.578(0.61), 2.603(0.56), 2.615(1.06), 2.627(0.59), 2.657(0.47), 2.669(0.42), 2.829(0.43), 3.700(14.01), 3.730(16.00), 3.743(0.70), 4.581(0.93), 4.591(1.04), 4.597(1.20), 4.607(0.91), 4.749(6.71), 6.882(3.25), 6.903(3.86), 7.161(3.37), 7.183(2.94).

中間物 17

(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物)



取(5S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(155 mg, 488 μmol)(對映異構物)溶於三氟乙酸(4.5 ml)，混合物於微波裝置中，於 150°C 下攪拌 1 小時。添加飽和氯化鈉水溶液至反應混合物中，使用飽和碳酸氫鈉水溶液調整溶液至 pH 7。添加二氯甲烷，

水相使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：二氯甲烷/甲醇梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，與乙酸乙酯混合，及過濾。濾液濃縮至 1 毫升，產物使用 10 ml 石油醚結晶。濾出固體，及減壓乾燥。得到 53.1 mg(53% 理論值)標題化合物，ee 為 88%。

經由分析性對掌性 HPLC 測得其係對映異構性超量。

消旋物之對照數值：

分析性對掌性 HPLC：對映異構物 1 R_t = 3.40，對映異構物 2 R_t = 4.09 min，比例 1：1 [管柱：Daicel Chiraltek® AY-3　3μm 50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 1：1，流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]

對映異構物:

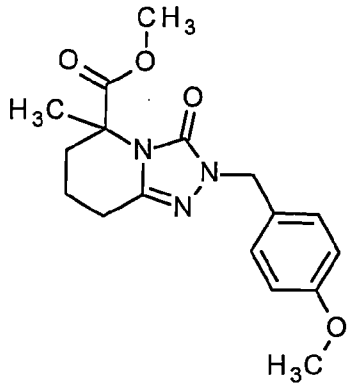
分析性對掌性 HPLC：對映異構物 1 R_t = 3.35，對映異構物 2 R_t = 4.01 min，比例 6:94 [管柱：Daicel Chiraltek® AY-3　3μm 50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 1：1，流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.506(0.41), 1.540(0.44), 1.774(0.50), 1.787(0.56), 1.800(0.48), 1.808(0.40), 2.026(0.49), 2.037(0.75), 2.050(0.70), 2.061(0.71), 2.069(0.52), 2.077(0.48), 2.085(0.55), 2.096(0.54), 2.105(0.55), 2.113(0.53), 2.560(0.95), 2.574(0.73), 2.601(0.65), 2.613(1.22), 2.626(0.67), 2.655(0.55), 2.669(0.46), 3.586(0.54), 3.687(16.00), 4.496(1.07), 4.506(1.20), 4.511(1.37), 4.521(1.06), 11.424(1.40).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

中間物 18

(5RS)-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



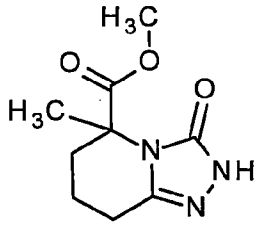
先添加(5RS)-2-甲基-6-側氧基哌啶-2-羧酸甲基酯(消旋物)(500 mg, 93%純度，2.72 mmol, CAS 89115-90-2)至室溫與氬氣下之二氯甲烷(10 ml)中。隨後，添加三甲基氧鎓四氟硼酸鹽(442 mg, 2.99 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌2天。減壓移除溶劑，殘質與DMF(5 ml)混合。隨後，添加1-(4-甲氧基苯甲基)肼羧酸甲基酯(571 mg, 2.72 mmol, 92%純度)，反應混合物於170°C下攪拌 8 小時。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性HPLC純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到186 mg(91%純度，19%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法3): R_t = 1.42 min；MS(ESIpos): m/z = 332 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.589(0.43), 1.597(0.42), 1.606(0.51), 1.623(0.42), 1.697(11.51), 1.769(0.47), 1.782(0.56), 1.802(0.43), 1.907(0.40), 1.935(0.74), 1.942(0.63), 1.960(0.63), 2.023(0.59), 2.030(0.65), 2.042(0.59), 2.050(0.53), 2.058(0.40), 2.570(2.79), 2.586(1.50), 2.829(3.14), 3.531(0.70), 3.645(0.69), 3.665(13.44), 3.730(16.00), 3.742(4.13), 4.677(0.71), 4.716(2.98), 4.736(2.97), 4.774(0.71), 5.753(5.67), 6.885(3.42), 6.906(4.16), 6.922(0.90), 7.148(3.49), 7.169(3.14), 7.232(0.92), 7.253(0.84), 7.632(0.93).

中間物19

(5RS)-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



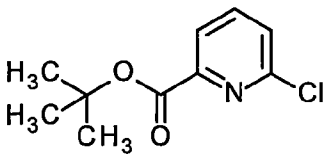
取 2-(4-甲氧基苯甲基)-5-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(186 mg, 560 μmol)溶於三氟乙酸(5.0 ml)，混合物於 150°C(微波裝置)下攪拌一小時。添加飽和氯化鈉水溶液至反應混合物中，使用飽和碳酸氫鈉水溶液調整溶液至 pH 7。添加二氯甲烷，水相使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：二氯甲烷/甲醇梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 40.5 mg(34%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.70 min；MS(ESIpos): m /z = 212 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.64), 0.008(0.61), 1.622(0.54), 1.631(0.51), 1.640(0.78), 1.654(15.63), 1.757(0.51), 1.771(0.63), 1.777(0.57), 1.785(0.46), 1.792(0.52), 1.880(0.46), 1.887(0.52), 1.903(0.40), 1.915(0.92), 1.922(0.83), 1.938(0.81), 1.946(0.65), 1.990(0.78), 1.998(0.84), 2.010(0.73), 2.018(0.68), 2.025(0.49), 2.033(0.43), 2.045(0.43), 2.568(3.91), 2.584(1.91), 3.309(16.00), 11.369(1.45).

中間物 20

6-氯吡啶-2-羧酸第三丁酯



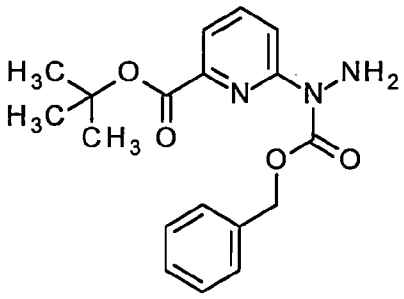
取 6-氯吡啶羧酸(80.0 g, 0.51 mol)溶於吡啶(300 ml)與第三丁醇(1.60 l)中後，

分批添加對甲苯磺醯氯(194 g, 1.02 mol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。添加飽和碳酸氫鈉水溶液後，混合物於室溫下攪拌 1 h。反應混合物濃縮至體積為 1.50 升，使用庚烷(500 ml)、乙酸乙酯(500 ml)與水(500 ml)稀釋。移除有機相，使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 104 g(96%理論值)標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]= 1.61(s, 9H), 7.45 – 7.48(dd, 1H), 7.74 – 7.77(t, 1H), 7.93 – 7.95(dd, 1H).

中間物 21

6-{1-[(苯甲基氧)羰基]肼基}吡啶-2-羧酸第三丁酯



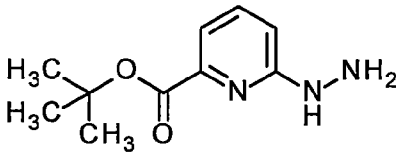
取 6-氯吡啶-2-羧酸第三丁酯(91.1 g, 0.43 mol)、肼羧酸苯甲基酯(70.9 g, 0.43 mol)、碳酸銫(174 g, 0.53 mol)與 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(17.1 g, 32.0 mmol)懸浮於氬氣下之甲苯(1.00 l)中。添加雙(二亞苯甲基丙酮)鈀(0)(9.76 g, 10.7 mmol)，反應混合物於 80°C 下攪拌 3 h。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，通過矽藻土過濾，及使用乙酸乙酯洗滌。移除有機相，使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾。濾液與矽膠混合，攪拌 10 min 後，過濾，使用乙酸乙酯洗滌。取濾液濃縮，及殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：庚烷/乙酸乙酯 4/1、2/1、1/1)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 112 g(77%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 7): R_t = 0.81 min；MS(ESIpos): m /z = 344 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]= 1.59(s, 9H), 5.30(s, 2H), 7.31 – 7.39(m , 3H), 7.42 – 7.45(m , 2H), 7.76 – 7.78(m , 2H), 7.98 – 8.12(dd, 1H).

中間物 22

6-肼基吡啶-2-羧酸第三丁酯

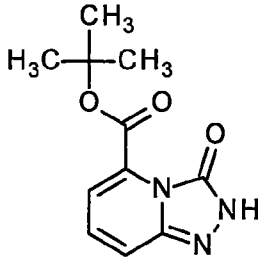


取 6-{1-[(苯甲基氧)羰基]肼基}吡啶-2-羧酸第三丁酯(112 g, 0.33 mol)與活性碳載鈀(11.2 g, 5%)懸浮於甲苯(100 ml)與甲醇(1.12 l)中，混合物於室溫及氫氣壓(1 巴)下攪拌隔夜。反應混合物通過矽藻土過濾，使用甲醇洗滌。減壓移除溶劑，得到 79.9 g(> 100%)標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]= 1.61(s, 9H), 6.92 – 6.95(d, 1H), 7.38 – 7.41(d, 1H), 7.53 – 7.58(dd, 1H).

中間物 23

3-側氧基-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



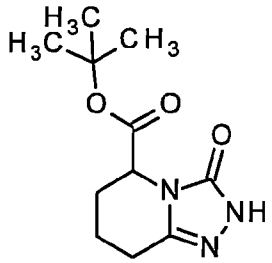
取 6-肼基吡啶-2-羧酸第三丁酯(79.9 g, 0.33 mol)溶於 THF(1.40 l)，並於室溫下攪拌添加 1,1-羰基二咪唑(74.3 g, 0.46 mol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。添加水(1.0 l)後，攪拌混合物 15 min，及減壓移除揮發性溶劑。水性殘質經過氯化鈉飽和，使用乙酸乙酯萃取。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。移除有機相，經硫酸鎂與矽膠脫水，及過濾。取濾液濃縮，及殘質經管柱層析法純化(SiO_2；洗提液：庚烷/乙酸乙酯 4/1、2/1、1/1、1/2)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 62.4 g(80%理論值，經過兩步驟)標題化合物。

LC-MS(方法 7): R_t = 0.50 min；MS(ESIpos): m /z = 180 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]= 1.62(s, 9H), 6.62 – 6.64(dd, 1H), 7.00 – 7.06(dd, 1H), 7.15 – 7.19(dd, 1H), 10.86(br s, 1H).

中間物 24

(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



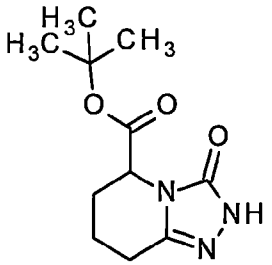
取 3-側氧基-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(34.5 g, 0.15 mol)與活性碳載鈀(6.90 g, 5%)懸浮於甲苯(60 ml)與甲醇(500 ml)中，混合物於室溫及氫氣壓(34.5 巴)下攪拌 24 h。反應混合物通過矽藻土過濾，及使用二氯甲烷/甲醇 9/1 洗滌。取濾液濃縮，及殘質與乙酸乙酯攪拌 30 min 後，過濾，及濃縮。得到 36.8 g(89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 7): R_t = 1.28 min；MS(ESIpos): m /z = 240 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]= 0.53(s, 9H), 0.74 – 0.91(m , 1H), 1.01 – 1.13(m , 1H), 1.21 – 1.32(m , 1H), 1.47 – 1.56(m , 1H), 1.88 – 2.00(m , 1H), 2.17 – 2.26(dt, 1H), 4.29 – 4.34(dd, 1H), 11.9(br s, 1H).

中間物 25

(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(對映異構物 2)



取(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)利用對掌性製備性SFC分離[樣本製備：取6.00 g溶於88 ml甲醇；注射體積：4.5 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IC 20 μm，370 x 50 mm；洗提液：CO_2/異丙醇：0.0 min 35%異丙醇，流速：200 g/min；14.0 min 35%異丙醇，流速：200 g/min；15.0 min 60%異丙醇，流速：115 g/min；37.0 min 60%異丙醇，流速：115 g/min；38.0 min 35%異丙醇，流速：200 g/min；42.0 min 35%異丙醇，流速：200 g/min；溫度38°C；UV檢測：210 nm]。分離後，先洗提出2.78 g對映異構物1，隨後洗提出2.79 g對映異構物2。

對映異構物 2

分析性對掌性 SFC：R_t = 4.20 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralpak® IC 50 x 4.6 mm；洗提液：CO_2/異丙醇 70：30；流速：3 ml/min；UV 檢測：210 nm]。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.60 min；MS(ESIpos): m /z = 239 [M +H]$^+$

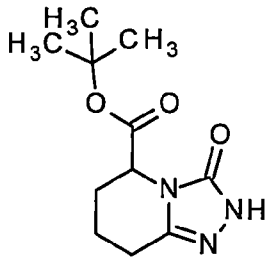
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]= 1.41(s, 9H), 1.49(dq, 1H), 1.72 – 1.84(m , 1H), 1.95 – 2.10(m , 2H), 2.46 – 2.56(m , 1H), 2.59 – 2.68(m , 1H), 4.35(t, 1H), 11.36(s, 1H).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

中間物 26

(5RS)3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(對映異構物 1)



取(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)利用對掌性製備性 SFC 分離 [樣本製備：6.00 g 溶於 88 ml 甲醇；注射體積：4.5 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IC 20 µm，370 x 50 mm；洗提液：CO_2/異丙醇：0.0 min 35%異丙醇，流速：200 g/min；14.0 min 35%異丙醇，流速：200 g/min；15.0 min 60%異丙醇，流速：115 g/min；37.0 min 60%異丙醇，流速：115 g/min；38.0 min 35%異丙醇，流速：200 g/min；42.0 min 35%異丙醇，流速：200 g/min；溫度 38°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 2.78 g 對映異構物 1，隨後洗提出 2.79 g 對映異構物 2。

對映異構物 1

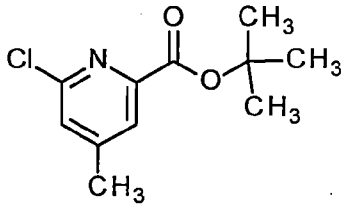
分析性對掌性 SFC：R_t = 1.67 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralpak® IC 50 x 4.6 mm；洗提液：CO_2/異丙醇 70：30；流速：3 ml/min；UV 檢測：210 nm]。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.60 min；MS(ESIpos): m /z = 239 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]= 1.41(s, 9H), 1.49(dq, 1H), 1.81(dt, 1H), 2.00 – 2.10(m , 2H), 2.45 – 2.56(m , 1H), 2.58 – 2.67(m , 1H), 4.35(t, 1H), 11.36(s, 1H).

中間物 27

6-氯-4-甲基吡啶-2-羧酸第三丁酯



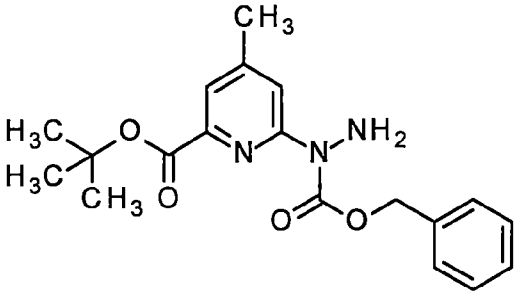
取 6-氯-4-甲基吡啶-2-羧酸(2.50 g, 14.6 mmol)溶於吡啶(10 ml)與第三丁醇(50 ml, 520 mmol)中，添加 4-甲基苯磺醯氯(5.56 g, 29.1 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜，使用飽和碳酸氫鈉水溶液與環己烷/乙酸乙酯 90/10 稀

釋。分離有機相，水相使用環己烷/乙酸乙酯 90/10 萃取。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 2.89 g(87%純度，75%理論值)標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.325(0.86), 1.340(0.86), 1.553(16.00), 7.614(0.68), 7.830(0.80).

中間物 28

6-{1-[(苯甲基氧)羰基]肼基}-4-甲基吡啶-2-羧酸第三丁酯



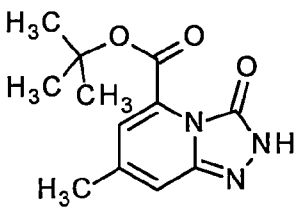
於氬氣下，取 6-氯-4-甲基吡啶-2-羧酸第三丁酯(2.89 g, 12.7 mmol)與肼羧酸苯甲基酯(2.32 g, 14.0 mmol)溶於甲苯(32 ml)，添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(657 mg, 635 μmol)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀-氯仿複合物(704 mg, 1.27 mmol)與碳酸銫(4.96 g, 15.2 mmol)。反應混合物於 80°C 下攪拌 4 h 後，添加水與乙酸乙酯。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠；洗提液：等濃度之甲醇/二氯甲烷 4/96)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 4.25 g(86%純度，81%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.96 min；MS(ESIpos): m /z = 358 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.317(0.87), 1.329(0.87), 1.549(16.00), 2.387(5.39), 5.192(4.02), 5.277(3.65), 7.314(0.79), 7.331(1.05), 7.344(1.30), 7.360(1.75), 7.380(0.82), 7.421(2.12), 7.440(1.40), 7.618(1.55), 7.649(1.81).

中間物 29

7-甲基-3-側氧基-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



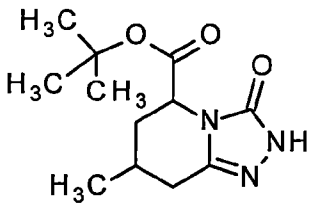
於氫氣下，在已先添加之活性碳載鈀(299 mg, 10%)中添加含 6-{1-[(苯甲基氧)羰基]肼基}-4-甲基吡啶-2-羧酸第三丁酯(1.80 g, 5.04 mmol)之甲醇(20 ml)。反應混合物於氫氣壓(1 巴)與室溫下攪拌隔夜。懸浮液使用甲醇稀釋，通過矽藻土過濾，及使用甲醇洗滌。反應混合物濃縮，及直接進一步轉化。殘質溶於 THF(40 ml)，添加二-1H-咪唑-1-基甲酮(980 mg, 6.04 mmol) 。反應混合物於室溫下攪拌 30 min。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 1.05 g(90%純度，75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.98 min；MS(ESIneg): m /z = 248 [M -H]$^-$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.536(16.00), 1.553(0.97), 2.218(3.39), 3.318(0.65), 6.597(1.20), 7.051(0.96), 12.345(0.65).

中間物 30

(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)



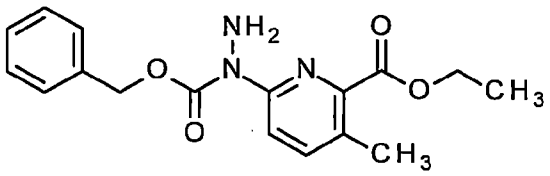
於氫氣下，在已先添加之活性碳載鈀(740 mg, 10%)中添加含 7-甲基-3-側氧基-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(3.1 g, 12.44 mmol)之甲醇(124 ml)。反應混合物於氫氣壓(1 巴)與室溫下攪拌隔夜。懸浮液使用甲醇稀釋，及通過矽藻土過濾，及使用甲醇洗滌。減壓移除溶劑。殘質溶於甲醇(124 ml)，與活性碳載鈀(740 mg, 10%)混合。反應混合物於氫氣壓(2 巴)與室溫下攪拌 48 h。懸浮液使用甲醇稀釋，及通過矽藻土過濾，及使用甲醇洗滌。減壓移除溶劑，得到 2.71 g(86%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.24 min；MS(ESIpos): m /z = 507 [2M+H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.015(2.13), 1.032(2.20), 1.400(0.73), 1.405(1.16), 1.416(16.00), 1.432(0.48), 2.181(0.46), 2.209(0.56), 4.184(0.45), 4.195(0.43), 11.342(0.73).

中間物 31

6-{1-[(苯甲基氧)羰基]肼基}-3-甲基吡啶-2-羧酸乙基酯

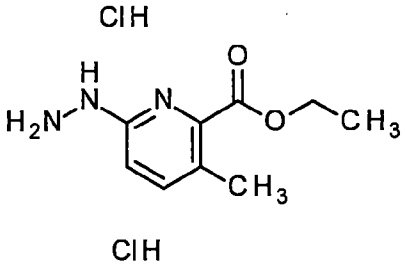


於氬氣下，取 6-氯-3-甲基吡啶-2-羧酸乙基酯(970 mg, 4.86 mmol)與肼羧酸苯甲基酯(969 mg, 5.83 mmol)溶於甲苯(9.7 ml)，添加參(二亞苯甲基丙酮)二鈀-氯仿複合物(251 mg, 243 μmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(269 mg, 486 μmol)與碳酸銫(1.90 g, 5.83 mmol)。反應混合物於 80°C 下攪拌 4 h 後，添加水與乙酸乙酯。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(SiO_2；洗提液：等濃度之甲醇/二氯甲烷 8/92)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 1.89 g(47%純度，55%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.89 min；MS(ESIpos): m /z = 330 $[M+H]^+$

中間物 32

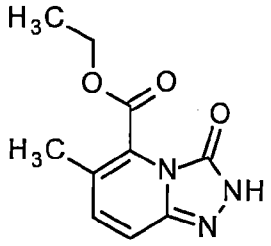
6-肼基-3-甲基吡啶-2-羧酸乙基酯二鹽酸鹽



於氬氣下，在已先添加之活性碳載鈀(232 mg, 10%)中添加含 6-{1-[(苯甲基氧)羰基]肼基}-3-甲基吡啶-2-羧酸乙基酯(1.89 g, 5.74 mmol)之甲醇(60 ml)。反應混合物於氫氣壓(1 巴)與室溫下攪拌隔夜。懸浮液使用甲醇稀釋，及通過矽藻土過濾，及使用甲醇洗滌。減壓移除溶劑，殘質溶於二噁烷，與二噁烷/鹽酸(4M)混合。過濾沉澱之固體，及使用甲基第三丁基醚洗滌，並進一步直接轉化。

中間物 33

6-甲基-3-側氧基-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯



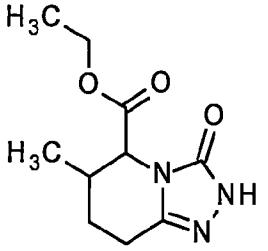
取 6-肼基-3-甲基吡啶-2-羧酸乙基酯二鹽酸鹽(419 mg, 1.56 mmol)溶於 THF(12 ml)，添加二-1H-咪唑-1-基甲酮(261 mg, 1.61 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 2 h。反應混合物與水及二氯甲烷混合，使用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 347 mg(89%純度，104%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.77 min；MS(ESIneg): m /z = 220 [M -H]$^-$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.282(5.00), 1.299(10.60), 1.317(5.79), 1.335(0.84), 1.356(2.69), 2.078(16.00), 2.118(0.45), 2.280(0.45), 2.395(0.71), 2.428(0.75), 4.331(1.67), 4.349(4.92), 4.367(4.80), 4.385(1.58), 7.060(2.57), 7.084(3.35), 7.239(3.24), 7.263(2.51), 7.632(0.45), 12.533(1.43).

中間物 34

(5RS,6RS)-6-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)



於氫氣下，在已先添加之活性碳載鈀(63 mg, 10%)中添加含 6-甲基-3-側氧基-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(297 mg, 1.34 mmol)之甲醇(10 ml)，反應混合物於氫氣壓(1 巴)與室溫下攪拌隔夜。懸浮液使用甲醇稀釋，及通過矽藻土過濾，及使用甲醇洗滌。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮。

殘質溶於甲醇(5.0 ml)，添加活性碳載鈀(25 mg, 10%)後，反應混合物於氫氣

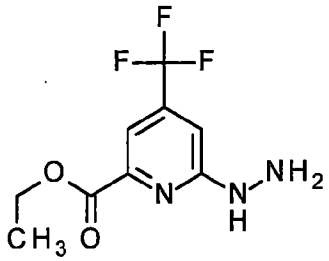
壓(1 巴)與室溫下攪拌隔夜。懸浮液使用甲醇稀釋，及通過矽藻土過濾，及使用甲醇洗滌。減壓移除溶劑，得到 117 mg(39%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.93 min；MS(ESIpos): m /z = 226 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.015(11.82), 1.033(12.24), 1.175(7.82), 1.193(16.00), 1.211(8.16), 1.236(0.40), 1.428(0.40), 1.441(0.50), 1.459(1.16), 1.473(1.29), 1.492(1.47), 1.505(1.43), 1.522(0.71), 1.536(0.62), 1.691(1.35), 1.698(1.45), 1.706(1.50), 1.717(0.89), 1.724(1.18), 1.732(1.11), 1.739(1.07), 2.246(0.67), 2.252(0.78), 2.263(1.08), 2.269(1.18), 2.278(1.20), 2.284(1.18), 2.292(1.12), 2.299(1.03), 2.309(0.72), 2.316(0.63), 2.557(1.30), 2.569(1.98), 2.584(1.68), 2.600(1.66), 2.615(1.39), 2.656(1.71), 2.661(2.10), 2.669(2.15), 2.675(1.92), 2.698(0.96), 2.703(1.08), 2.711(1.03), 2.717(0.80), 4.098(0.91), 4.107(1.22), 4.116(1.20), 4.125(4.30), 4.134(1.05), 4.142(6.35), 4.151(1.07), 4.160(4.32), 4.169(1.26), 4.178(1.27), 4.187(0.95), 4.419(4.25), 4.435(4.22), 11.412(1.99).

中間物 35

6-肼基-4-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸乙基酯



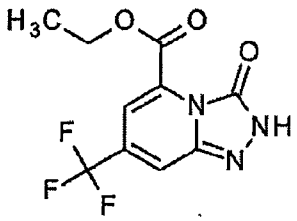
於氬氣下，取 6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸乙基酯(1000 mg, 3.94 mmol)與肼羧酸苯甲基酯(721 mg, 4.34 mmol)溶於甲苯(10 ml)，添加參(二亞苯甲基丙酮)二鈀-氯仿複合物(204 mg, 197 µmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(219 mg, 394 µmol)與碳酸銫(1.54 g, 4.73 mmol)。反應混合物於 80°C 下攪拌 4 h，及添加水與乙酸乙酯。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(SiO_2；洗提液：等濃度之甲醇/二氯甲烷 8/92)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，所得殘質進一步直接轉化。殘質溶於氬氣下之甲醇(50 ml)，添加活性碳載鈀(223 mg, 10%)。反應混合物於氫氣壓(1 巴)

與室溫下攪拌隔夜。再加活性碳載鈀(223 mg, 10%)，混合物於氫氣壓(1 巴)與室溫下攪拌隔夜。懸浮液使用甲醇稀釋，通過矽藻土過濾，及使用甲醇洗滌。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 385 mg(93%純度，38%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.91 min；MS(ESIpos): m /z = 250 [M +H]$^+$

中間物 36

3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯



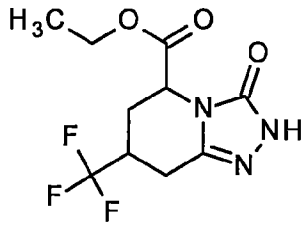
先添加 6-肼基-4-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸乙基酯(384 mg, 1.54 mmol)至 THF (19 ml)中，添加二-1H-咪唑-1-基甲酮(300 mg, 1.85 mmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及二氯甲烷混合。移除有機相，水相使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 391 mg(94%純度，87%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.71 min；MS(ESIpos): m /z = 276 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.299(7.46), 1.316(16.00), 1.334(7.58), 1.345(0.42), 1.357(1.20), 1.363(0.66), 2.525(0.47), 4.336(2.37), 4.354(7.32), 4.371(7.27), 4.389(2.27), 7.044(4.79), 7.048(4.79), 7.954(2.71), 7.957(3.98), 7.960(2.90).

中間物 37

(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)



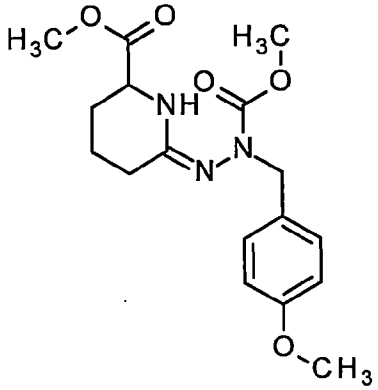
於氬氣下，在已先添加之活性碳載鈀(30 mg, 10%)中添加含 3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(100 mg, 363 μmol)之甲醇(5.0 ml)。反應混合物於氫氣壓(1 巴)與室溫下攪拌 40 h。懸浮液使用甲醇稀釋，及通過矽藻土過濾，及使用甲醇洗滌。減壓移除溶劑，得到 97.8 mg(87%純度，84%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.64 min；MS(ESIpos): m /z = 280 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.042(1.06), 1.056(2.04), 1.070(1.10), 1.199(8.42), 1.214(16.00), 1.228(8.00), 1.305(0.45), 1.356(1.36), 1.738(1.02), 1.763(2.47), 1.787(2.58), 1.812(1.20), 2.696(1.56), 2.721(2.08), 2.728(2.47), 2.752(2.57), 2.869(2.23), 2.896(1.50), 2.901(1.51), 3.057(1.19), 3.064(1.13), 3.072(1.13), 3.165(1.54), 3.174(1.56), 3.429(0.48), 3.439(0.55), 3.452(0.48), 4.141(0.78), 4.149(1.47), 4.156(2.22), 4.163(4.00), 4.170(4.33), 4.177(4.39), 4.184(3.95), 4.191(2.27), 4.198(1.47), 4.205(0.83), 4.319(0.42), 4.331(0.60), 4.432(2.24), 4.444(2.52), 4.455(2.47), 4.466(2.20), 7.628(0.41), 11.601(3.48).

中間物 38

(2RS)-6-[(4-甲氧基苯甲基)(甲氧基羰基)亞肼基]哌啶-2-羧酸甲基酯(消旋物)



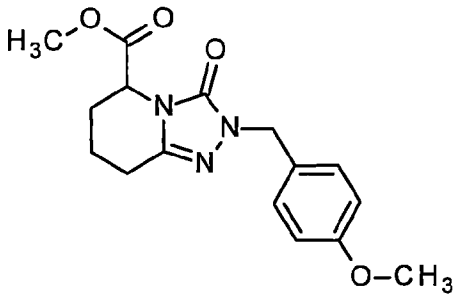
在氬氣下，含(2RS)-6-側氧基哌啶-2-羧酸甲基酯(消旋物)(685 mg, 4.36 mmol)之二氯甲烷(15 ml)中添加三甲基氧鎓四氟硼酸鹽(678 mg, 95%純度，4.36 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。然後添加 1-(4-甲氧基苯甲基)肼羧

酸甲基酯(1.29 g, 71%純度，4.36 mmol)，混合物於室溫下攪拌，同時偶爾檢查轉化情形連續數天。操作時，減壓移除揮發性組份。殘留之粗產物(1.52 g, 100%理論值)未進一步純化及直接轉化。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.51 min；MS(ESIpos): m /z = 350 [M +H]$^+$

中間物 39

(5RS)-2-(4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



取含(2RS)-6-[(4-甲氧基苯甲基)(甲氧基羰基)亞肼基]哌啶-2-羧酸甲基酯(消旋物)(1.52 g, 4.35 mmol)之 DMF(5 ml)於 150°C 下攪拌隔夜。操作時，取冷卻之混合物加至約 50 ml 水中，混合物使用氫氧化鈉水溶液鹼化至約 pH 9，使用 50 ml 二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，及在減壓下濃縮。所得粗產物經矽膠層析法純化(PuriFlash 50g 矽膠卡管，二氯甲烷 100% => 二氯甲烷：MeOH 80：1)。依此方式，得到兩份標題化合物：327 mg，60%純度(14%理論值)與 858 mg，72%純度(45%理論值)。

第二份之分析結果：

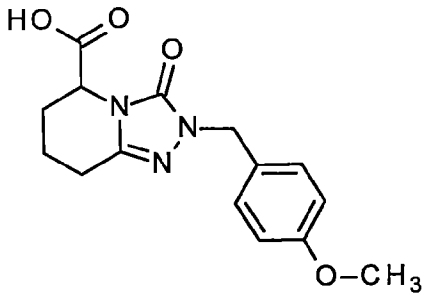
LC-MS(方法 6): R_t = 1.33 min；MS(ESIpos): m /z = 318 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.615(0.90), 2.731(9.35), 2.890(12.58), 3.700(13.65), 3.730(16.00), 3.736(6.83), 3.742(2.33), 4.492(1.54), 4.582(0.85), 4.591(0.94), 4.597(1.08), 4.607(0.82), 4.750(5.88), 6.882(3.29), 6.887(2.11), 6.899(1.66), 6.904(4.11), 6.908(1.73), 7.162(3.09), 7.167(1.04), 7.178(1.35), 7.183(3.40), 7.203(1.01), 7.923(0.79), 7.952(1.25).

中間物 40

(5RS)-2-(4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

啶-5-羧酸(消旋物)



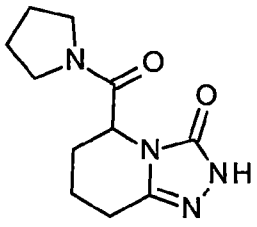
取(5RS)-2-(4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(320 mg, 60%純度，605 μmol)溶於水/THF(5 ml/5 ml)，添加氫氧化鋰(72.4 mg, 3.03 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌一個週末。操作時，加水，使用 1 N 鹽酸水溶液調至 pH 3，混合物經過氯化鈉飽和，及使用各 30 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，在減壓下濃縮，及乾燥。得到 250 mg(71%純度，97%理論值)標題化合物。所得產物未再純化即進一步使用。

依類似方式進行第二批，使用 850 mg(5RS)-2-(4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(72%純度，1.93 mmol)得到 625 mg 標題化合物(89%純度，95%理論值)。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.00 min；MS(ESIpos): m /z = 304 $[M+H]^+$

中間物 41

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



變化項 a)

取(5RS)-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(670 mg, 1.88 mmol)溶於三氟乙酸(15 ml)，於 150°C 之微波裝置中攪拌 1 h。操作時，冷卻之混合物濃縮，殘質經過 2 次注射，利用製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex C18 , 250x40mm 10μm。

流速：50 ml/min。梯度(A＝ 水+ 0.1%甲酸，B＝ 乙腈)：0 min 10% B，6 min 10% B，27 min 95% B，38 min 95% B 40 min 10% B。每次分離之運轉時間為 40 min。檢測：210 nm)。取產物濾份濃縮及冷凍乾燥。依此方式，得到 0.36 g(80%理論值)標題化合物。

變化項 b)

取含(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(500 mg, 2.54 mmol)與吡咯啶(5.0 ml, 60 mmol)之混合物先於 50°C 下攪拌 2 h，然後再 18 h 後，於 60°C 下約 24 h(採用 HPLC/LC-MS 追蹤轉化情形)。操作時，混合物與水混合，使用乙酸乙酯稀釋。水相再使用乙酸乙酯萃取 2 次。經過 LC-MS 檢查後，有機相棄置不要。取含產物之水相濃縮及減壓乾燥。殘質與乙酸乙酯/甲醇磨製，取母液濃縮，再度與溶劑混合物磨製，得到兩份標題化合物：45.7 mg(8%)與 112 mg(19%)。

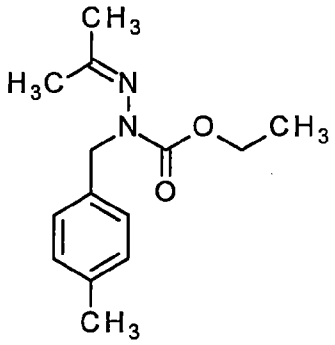
第二份之分析數據：

LC-MS(方法 6): R_t = 0.80 min；MS(ESIpos): m /z = 237 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.147(0.62), 1.662(1.69), 1.673(2.39), 1.682(4.36), 1.690(6.79), 1.700(8.57), 1.710(6.71), 1.720(3.20), 1.757(2.60), 1.771(9.56), 1.784(16.00), 1.798(11.83), 1.812(3.41), 1.894(3.39), 1.907(11.19), 1.921(15.40), 1.935(10.59), 1.948(4.95), 1.956(5.06), 1.965(4.50), 1.972(2.37), 1.978(2.52), 1.990(3.30), 1.999(3.57), 2.007(3.10), 2.019(2.87), 2.036(1.28), 2.049(0.83), 2.472(2.42), 2.518(5.78), 2.524(4.83), 2.571(3.49), 2.580(6.69), 2.590(3.51), 2.604(1.94), 2.613(3.22), 2.623(1.57), 2.636(0.62), 3.013(0.68), 3.027(1.51), 3.041(0.64), 3.225(2.19), 3.238(4.42), 3.248(4.27), 3.262(7.12), 3.276(3.96), 3.288(5.24), 3.324(12.41), 3.333(4.62), 3.338(5.10), 3.347(4.83), 3.362(2.48), 3.375(0.68), 3.437(2.33), 3.451(4.93), 3.457(3.84), 3.465(3.28), 3.471(6.13), 3.485(2.81), 3.579(2.85), 3.593(5.88), 3.599(3.34), 3.606(3.61), 3.612(4.77), 3.626(2.17), 4.637(5.45), 4.644(6.46), 4.650(7.06), 4.657(5.49), 11.270(6.83).

中間物 42

2-異亞丙基-1-(4-甲基苯甲基)肼羧酸乙基酯

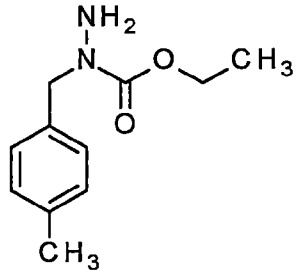


在含 2-異亞丙基肼羧酸乙基酯(CAS 6637-60-1；3.23 g, 22.4 mmol)之 55 ml 甲苯中，於氬氣下，添加氫氧化鉀粉末(4.11 g, 29.7 mmol)與四-正丁基銨硫酸氫鹽(734 mg, 2.16 mmol)。為了促進攪拌，添加 10 ml 甲苯。加熱至 50°C 後，滴加含 1-(溴甲基)-4-甲基苯(5.00 g, 27.0 mmol)之 15 ml 甲苯溶液，混合物加熱至 80°C，再攪拌 2.5 h。操作時，混合物與水混合，萃取後移除有機相。有機相再使用水萃取 2 次後，合併之有機相使用甲苯再萃取一次。有機相經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，濃縮，及減壓乾燥。所得粗產物經使用矽膠之層析法純化(儀器：Isolera 管柱：340g SNAP，洗提液：環己烷與 EtOAc 梯度：0 min 環己烷，10 min 環己烷，35 min 30% EtOAc，40 min 30% EtOAc)。 合併含產物之濾份，濃縮，及乾燥。依此方式，得到 3.76 g(56%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.96 min；MS(ESIpos): m /z = 249 $[M+H]^+$

中間物 43

1-(4-甲基苯甲基)肼羧酸乙基酯



取 2-異亞丙基-1-(4-甲基苯甲基)肼羧酸乙基酯(3.77 g, 15.2 mmol，依據 LC-MS 測得已部份水解成標題化合物)溶於乙醇/水(100 ml/66 ml)，加熱至回流，及攪拌 3 h。操作時，實質上高度濃縮該混合物，殘質溶於二氯甲烷/水及萃取。分相後，水相再使用二氯甲烷萃取 2 次，合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，濃縮，及減壓乾燥。依此方式，得到

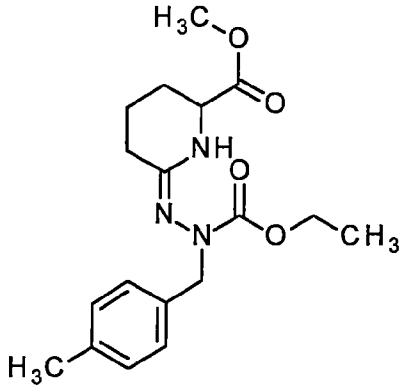
3.25 g(87%純度，89%理論值)標題化合物，其未進一步純化即進一步轉化。

LC-MS(方法 6): R_t = 1.53 min；MS(ESIpos): m /z = 209 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.159(0.80), 1.168(1.91), 1.185(3.86), 1.203(1.95), 1.667(1.33), 1.927(1.25), 2.267(1.24), 2.275(9.41), 4.035(1.18), 4.053(3.64), 4.071(3.59), 4.088(1.13), 4.425(5.48), 4.548(3.26), 7.126(16.00).

中間物 44

(2RS)-6-[(乙氧基羰基)(4-甲基苯甲基)亞肼基]哌啶-2-羧酸甲基酯(消旋物)



於氬氣下，在含(2RS)-6-側氧基哌啶-2-羧酸甲基酯(消旋物)(1.58 g, 10.1 mmol)之 20 ml 二氯甲烷中添加三甲基氧鎓四氟硼酸鹽(1.57 g, 95%純度，10.1 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌 18 h。然後滴加溶於 10 ml 二氯甲烷中之 1-(4-甲基苯甲基)肼羧酸乙基酯(2.41 g, 87%純度，10.1 mmol)，混合物於室溫下攪拌 26 h。操作時，減壓移除揮發性組份，殘質使用矽膠分離。(儀器：Isolera；管柱：100g SNAP 卡管，洗提液：環己烷與 EtOAc // EtOAc 與 MeOH 梯度：0min 30% EtOAc，3min 30% EtOAc，13min 100% EtOAc，18min 100% EtOAc，18,01min 10% MeOH，33min 10% MeOH)。合併含產物之濾份，濃縮，及減壓乾燥。產生 1.46 g(88%純度，37%理論值)標題化合物，其本身直接進一步轉化。

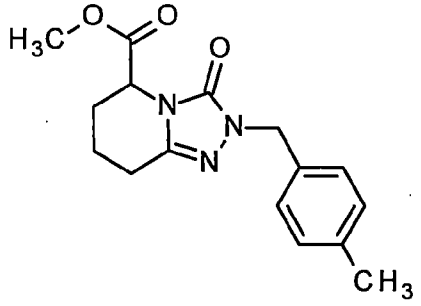
LC-MS(方法 3): R_t = 0.98 min；MS(ESIpos): m /z = 348 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.055(0.58), 1.149(1.00), 1.157(1.01), 1.167(1.78), 1.175(1.73), 1.184(0.92), 1.192(0.87), 1.644(0.91), 1.908(0.76), 1.988(2.45), 2.128(2.05), 2.141(2.19), 2.144(2.23), 2.148(1.42), 2.156(0.95), 2.164(0.99), 2.274(3.39), 2.279(4.35), 3.162(0.90), 3.175(0.90), 3.538(3.77), 3.578(0.99), 3.585(1.56), 3.638(3.98), 3.667(16.00), 3.675(1.67), 3.684(2.39),

3.701(3.26), 4.021(0.67), 4.038(0.81), 4.049(1.01), 4.056(1.07), 4.063(1.50), 4.069(1.44), 4.775(1.21), 7.127(1.68), 7.134(2.17), 7.174(1.17).

中間物 45

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



取含(2RS)-6-[(乙氧基羰基)(4-甲基苯甲基)亞肼基]哌啶-2-羧酸甲基酯(消旋物)(730 mg, 88%純度，1.85 mmol)之 DMF(15 ml)於 150°C 下攪拌隔夜。操作時，添加混合物至水中，使用 3 N 氫氧化鈉溶液鹼化，及使用二氯甲烷萃取。水相經過氯化鈉飽和，再使用二氯甲烷萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，及在減壓下濃縮。產生 288 mg(52%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.42 min；MS(ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.274(12.04), 2.580(0.80), 2.616(1.19), 2.731(10.86), 2.890(12.92), 3.285(1.12), 3.700(16.00), 4.588(1.05), 4.598(1.19), 4.604(1.34), 4.614(1.04), 4.775(6.63), 7.105(0.94), 7.119(1.09), 7.127(7.35), 7.134(6.83), 7.155(1.02), 7.952(1.56).

替代性合成法：

先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(500 mg, 2.54 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(909 mg, 2.79 mmol)與 1-(溴甲基)-4-甲基苯(493 mg, 2.66 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 560 mg(73%

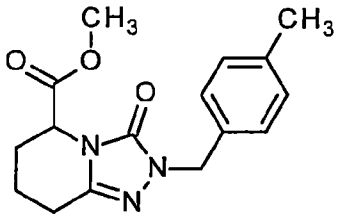
理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.05 min；MS(ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.61), 0.008(0.56), 1.787(0.45), 1.798(0.49), 1.812(0.42), 2.050(0.42), 2.060(0.71), 2.072(0.83), 2.080(0.64), 2.088(0.52), 2.096(0.44), 2.104(0.52), 2.108(0.45), 2.116(0.53), 2.124(0.51), 2.132(0.48), 2.274(11.08), 2.523(0.63), 2.566(0.81), 2.580(0.64), 2.605(0.58), 2.616(1.09), 2.629(0.60), 2.659(0.49), 3.701(16.00), 4.588(0.99), 4.598(1.12), 4.604(1.28), 4.614(0.97), 4.775(6.33), 7.106(0.87), 7.127(6.84), 7.134(6.17), 7.154(0.82).

中間物 46

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)(700 mg, 3.55 mmol)至乙腈(31 ml)中。接著添加碳酸銫(1.27 g, 3.90 mmol)與 1-(溴甲基)-4-甲基苯(690 mg, 3.73 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 1.05 g(91%純度，89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.46 min；MS(ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.497(0.40), 1.519(0.42), 1.524(0.43), 1.532(0.43), 1.788(0.50), 1.797(0.54), 1.811(0.47), 1.821(0.43), 1.988(0.48), 2.049(0.50), 2.060(0.81), 2.073(0.80), 2.080(0.72), 2.087(0.59), 2.095(0.51), 2.104(0.58), 2.115(0.59), 2.124(0.56), 2.131(0.52), 2.273(12.47), 2.292(0.91), 2.523(0.62), 2.566(0.84), 2.580(0.68), 2.604(0.64), 2.616(1.20), 2.628(0.66), 2.658(0.55), 3.310(16.00), 3.683(0.71), 4.588(1.13), 4.598(1.28), 4.604(1.44),

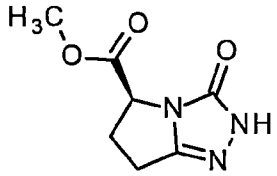
4.614(1.10), 4.674(0.43), 4.775(6.90), 7.106(1.01), 7.127(8.08), 7.133(7.29), 7.154(1.06).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

中間物 47

(5S)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)

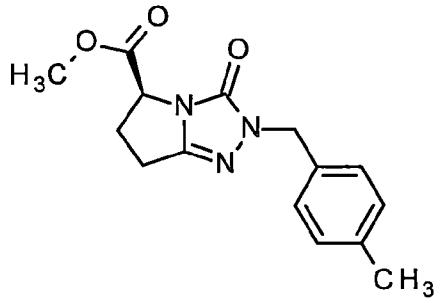


先添加 5-側氧基-L-脯胺酸甲基酯(24.0 g, 168 mmol, CAS 4931-66-2)至室溫下之二氯甲烷(210 ml)中。隨後，添加三甲基氧鎓四氟硼酸鹽(24.8 g, 168 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質與 DMF(240 ml)混合。隨後，添加肼羧酸甲基酯(15.1 g, 168 mmol)，反應混合物於 170°C 下攪拌隔夜。反應混合物在減壓下濃縮，殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：二氯甲烷/甲醇梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 7.57 g(25%理論值)標題化合物。 後者直接進一步轉化。

GC-MS(WUP-GC/MS): R_t = 6.48 min；MS(ESIpos): m/z = 183 $[M+H]^+$

中間物 48

(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)



先添加(5S)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基

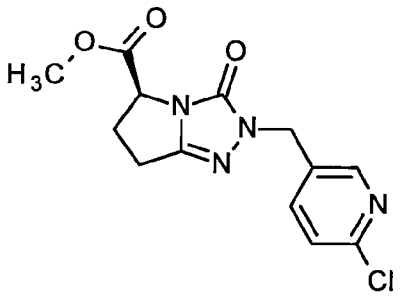
酯(對映異構物)(250 mg, 1.36 mmol)至乙腈(3.0 ml)中。接著添加碳酸銫(489 mg, 1.50 mmol)與 1-(溴甲基)-4-甲基苯(265 mg, 1.43 mmol, CAS 104-81-4)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 412 mg(91%純度，96%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.32 min；MS(ESIpos): m /z = 288 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.072(1.11), 2.275(9.70), 2.303(0.99), 2.458(0.51), 2.465(0.54), 2.720(1.21), 2.743(1.93), 2.758(1.66), 2.837(0.42), 2.857(0.41), 2.869(0.51), 2.892(0.49), 3.708(1.25), 3.722(12.20), 4.758(2.95), 4.763(3.01), 4.776(1.05), 4.791(1.07), 4.799(0.95), 4.937(0.40), 5.753(0.46), 7.141(16.00).

中間物 49

(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)

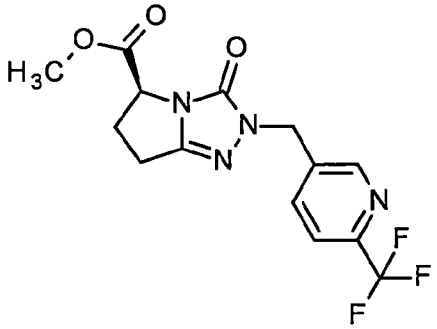


先添加(5S)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)(300 mg, 1.64 mmol)至乙腈(10 ml)中。攪拌 5 min 後，添加碳酸銫(587 mg, 1.80 mmol)與 5-(溴甲基)-2-氯吡啶(355 mg, 1.72 mmol, CAS 182924-36-3)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 430 mg(85%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.80 min；MS(ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

中間物 50

(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)

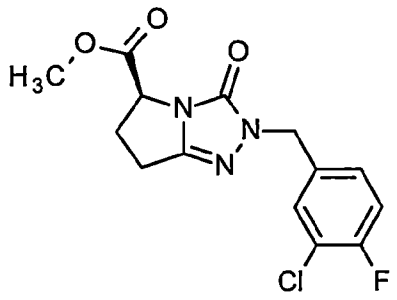


先添加(5S)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)(300 mg, 1.64 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(587 mg, 1.80 mmol)與 5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(413 mg, 1.72 mmol, CAS 108274-33-5)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 441 mg(79%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.92 min；MS(ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

中間物 51

(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)



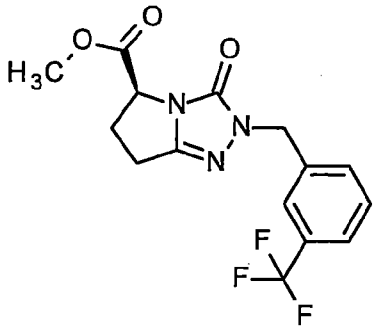
先添加(5S)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)(300 mg, 1.64 mmol)至乙腈(530 µl)中。攪拌 5 min 後，添加碳酸銫(587 mg, 1.80 mmol)與 4-(溴甲基)-2-氯-1-氟苯(384 mg, 1.72 mmol, CAS 192702-01-5)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。

移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 460 mg(86%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.42 min；MS(ESIpos): m /z = 326 [M +H]$^+$

中間物 52

(5S)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)

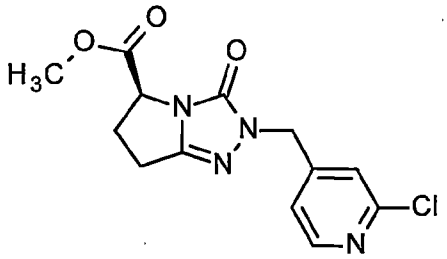


先添加(5S)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)(150 mg, 819 μmol)至乙腈(8.0 ml)中。攪拌 5 min 後，添加碳酸銫(294 mg, 901 μmol)與 1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(206 mg, 860 μmol, CAS 402-23-3)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 150 mg(53%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.09 min；MS(ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

中間物 53

(5S)-2-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)

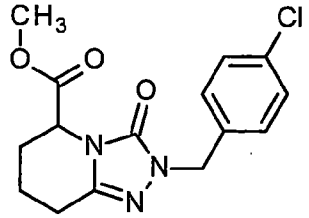


先添加(5S)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)(150 mg, 819 μmol)至乙腈(7.0 ml)中。攪拌 5 min 後，添加碳酸銫(294 mg, 901 μmol)與 4-(溴甲基)-2-氯吡啶(178 mg, 860 μmol, CAS 83004-15-3)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 250 mg(99%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.78 min；MS(ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

中間物 54

(5RS)-2-(4-氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



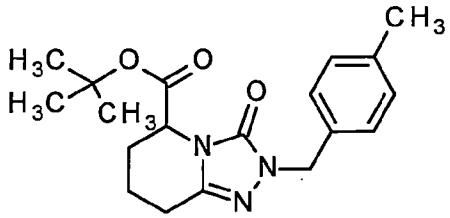
取含(2RS)-6-[(第三丁氧基羰基)亞肼基]哌啶-2-羧酸甲基酯(消旋物)(2.20 g, 7.21 mmol)之 DMF(15 ml)於 150°C 下攪拌隔夜。取反應混合物(理論產量：1.42 g)分成兩等份，直接使用。在含其中一份粗產物(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(計算值 473 mg, 2.40 mmol)之 5 ml DMF 溶液中添加碳酸銫(1.17 g, 3.60 mmol)與 1-(溴甲基)-4-氯苯(518 mg, 2.52 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。然後再添加 1-(溴甲基)-4-氯苯(493 mg, 2.40 mmol)，混合物於 50°C 下攪拌隔夜。操作時，添加水，混合物使用各 15 ml 乙酸乙酯萃取 2 次，合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌一次，經硫酸鎂脫水，過濾，及在減壓下濃縮。殘

質分成兩份經由製備性 HPLC 分離(管柱：Chromatorex，125x40mm 10μm。流速：50 ml/min。梯度(A＝ 水+ 0.1%甲酸，B＝ 乙腈)：0min 10% B，5min 10%B，27min 98% B，35min 98% B，35.01min 10%B，38min 10%B。每次分離之操作時間 38 min。檢測：210 nm)。濃縮產物濾份，產生 80 mg(96%純度，9.6%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.78 min；MS(ESIpos): m /z = 388 [M +H]$^+$

中間物 55

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(對映異構物 1)

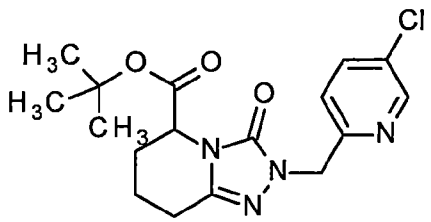


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(對映異構物 2)(1.77 g, 7.38 mmol)至乙腈(71 ml)中。接著添加碳酸銫(2.40 g, 7.38 mmol)與 1-(溴甲基)-4-甲基苯(1.37 g, 7.38 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 2.65 g(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.97 min；MS(ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

中間物 56

(5RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(613 mg, 1.88 mmol)與 2-(溴甲基)-5-氯吡啶(272 mg, 1.32 mmol, CAS 605681-01-4)。

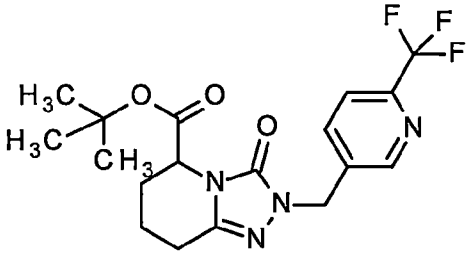
攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 306 mg(65%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.61 min；MS(ESIpos): m /z = 365 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.410(16.00), 2.078(0.62), 2.085(0.56), 2.637(0.42), 4.453(0.46), 4.459(0.48), 4.463(0.58), 4.469(0.43), 4.932(1.44), 4.947(1.43), 7.232(0.89), 7.246(0.91), 7.928(0.56), 7.932(0.56), 7.942(0.53), 7.946(0.52), 8.578(0.90), 8.582(0.88).

中間物 57

(5RS)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



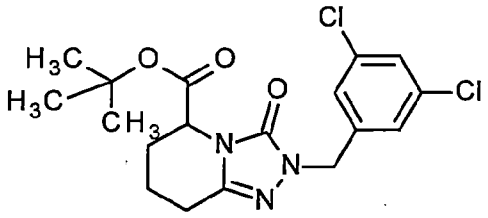
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(613 mg, 1.88 mmol)與 5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(316 mg, 1.32 mmol, CAS 108274-33-5)。於室溫下攪拌 48 h 後，反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質懸浮於乙醚，及濾出固體，及減壓乾燥。得到 345 mg(66%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.92 min；MS(ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.383(16.00), 1.404(0.51), 2.069(0.60), 2.081(0.48), 4.457(0.62), 5.036(2.03), 7.923(1.20), 7.933(0.73), 7.937(0.70), 8.665(0.72).

中間物 58

(5RS)-2-(3,5-二氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)

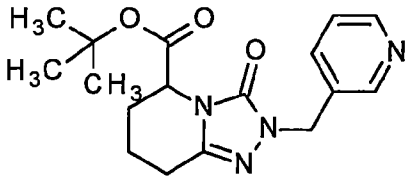


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(613 mg, 1.88 mmol)與 1-(溴甲基)-3,5-二氯苯(316 mg, 1.32 mmol, CAS 7778-01-0)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 445 mg(82%純度，89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 2.12 min；MS(ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

中間物 59

(5RS)-3-側氧基-2-(吡啶-3-基甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(1.02 g, 3.13 mmol)與 3-(溴甲基)吡啶氫溴酸鹽(333 mg, 1.32 mmol, CAS 4916-55-6)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 366 mg(88%理論值)標題化合物。

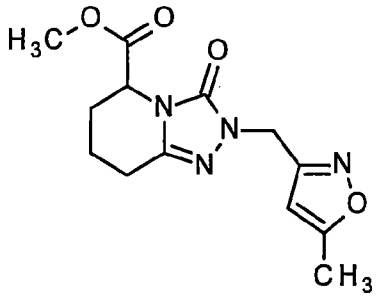
LC-MS(方法 4): R_t = 0.58 min；MS(ESIpos): m /z = 331 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.390(16.00), 1.405(12.47), 2.037(0.58), 2.050(0.73), 2.060(0.77), 2.070(0.65), 2.523(0.58), 2.617(0.41),

2.627(0.42), 4.348(0.50), 4.444(0.59), 4.526(0.81), 4.896(1.69), 7.359(0.43), 7.371(0.43), 7.378(0.45), 7.391(0.45), 7.642(0.49), 7.661(0.42), 8.483(0.82), 8.500(0.55), 8.504(0.55), 8.513(0.52).

中間物 60

(5RS)-2-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



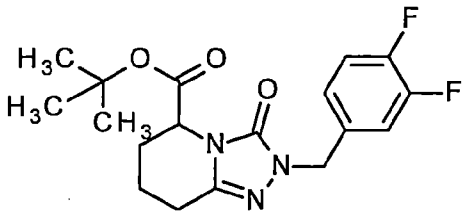
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(50.0 mg, 254 μmol)至乙腈(3.6 ml)中。接著添加碳酸銫(124 mg, 380 μmol)與 3-(溴甲基)-5-甲基-1,2-噁唑(46.9 mg, 266 μmol, CAS 130628-75-0)。於室溫下攪拌 24 h 後，反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 58.0 mg(93%純度，73%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.78 min；MS(ESIpos): m /z = 293 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.58), 0.008(0.51), 1.527(0.40), 1.532(0.40), 1.540(0.42), 1.798(0.45), 1.806(0.50), 1.820(0.43), 2.055(0.46), 2.072(3.66), 2.084(0.69), 2.092(0.58), 2.100(0.46), 2.108(0.53), 2.113(0.51), 2.120(0.49), 2.129(0.51), 2.136(0.47), 2.206(1.02), 2.376(10.50), 2.518(0.88), 2.560(0.90), 2.575(0.76), 2.587(0.75), 2.601(0.66), 2.624(0.60), 2.636(1.04), 2.648(0.59), 2.678(0.48), 3.687(1.59), 3.703(16.00), 4.591(0.92), 4.600(1.03), 4.607(1.24), 4.616(0.92), 4.854(7.94), 4.981(0.43), 6.065(2.10).

中間物 61

(5RS)-2-(3,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)

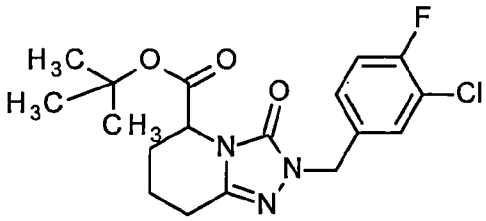


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(429 mg, 1.32 mmol)與 4-(溴甲基)-1,2-二氟苯(273 mg, 1.32 mmol, CAS 85118-01-0)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜，及於 90°C 下一小時。然後添加水與乙酸乙酯至反應混合物中。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 455 mg(99%理論值)標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.57), 0.008(0.51), 1.393(16.00), 1.404(3.82), 1.908(1.06), 1.988(0.61), 2.064(0.60), 2.074(0.56), 2.523(0.73), 4.433(0.44), 4.443(0.41), 4.448(0.56), 4.699(0.90), 4.847(1.99), 7.400(0.49), 7.428(0.45).

中間物 62

(5RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)

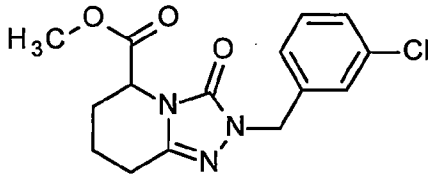


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(311 mg, 1.30 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(445 mg, 1.36 mmol)與 4-(溴甲基)-2-氯-1-氟苯(305 mg, 1.36 mmol, CAS 192702-01-5)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜，及於 90°C 下一小時。然後添加水與乙酸乙酯至反應混合物中。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 491 mg(90%純度，89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.32 min；MS(ESIpos): m /z = 326 [M -tBu+H]$^+$

中間物 63

(5RS)-2-(3-氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



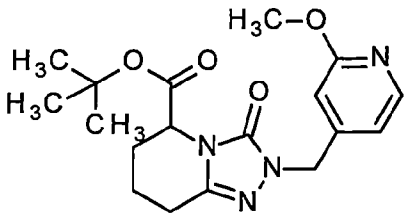
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(50.0 mg, 254 µmol)至乙腈(3.6 ml)中。接著添加碳酸銫(124 mg, 380 µmol)與 1-(溴甲基)-3-氯苯(54.7 mg, 266 µmol, CAS 766-80-3)。於室溫下攪拌 24 h 後，反應混合物與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 66.0 mg(81%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.82 min；MS(ESIpos): m /z = 322 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.42), 0.008(1.25), 1.526(0.41), 1.532(0.41), 1.802(0.49), 1.811(0.51), 1.825(0.45), 1.836(0.42), 2.065(0.46), 2.075(0.77), 2.088(0.74), 2.095(0.70), 2.102(0.56), 2.110(0.46), 2.118(0.54), 2.130(0.51), 2.139(0.53), 2.146(0.50), 2.523(1.49), 2.564(1.03), 2.579(0.83), 2.591(0.83), 2.605(0.68), 2.631(0.63), 2.642(1.16), 2.654(0.67), 2.673(0.53), 2.684(0.51), 3.708(16.00), 4.615(1.04), 4.625(1.16), 4.631(1.33), 4.640(1.01), 4.863(5.05), 7.190(1.12), 7.208(1.43), 7.282(1.86), 7.343(0.46), 7.359(1.33), 7.364(2.10), 7.369(2.85), 7.387(1.85), 7.407(0.62).

中間物 64

(5RS)-2-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)

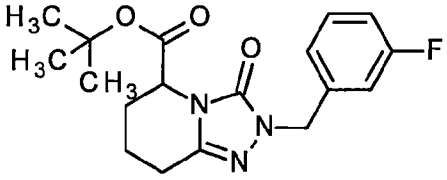


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(357 mg, 1.49 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(510 mg, 1.57 mmol)與 4-(溴甲基)-2-甲氧基吡啶(381 mg, 83%純度，1.57 mmol, CAS 120277-15-8)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 144 mg(27%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.52 min；MS(ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

中間物 65

(5RS)-2-(3-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



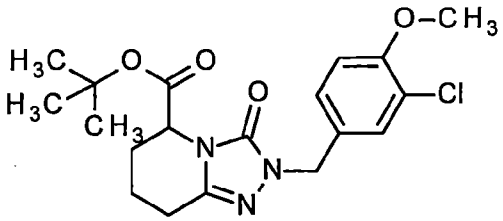
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(429 mg, 1.32 mmol)與 1-(溴甲基)-3-氟苯(249 mg, 1.32 mmol, CAS 456-41-7)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 297 mg(68%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.23 min；MS(ESIpos): m /z = 291 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.11), 0.008(0.97), 1.397(16.00), 2.067(0.49), 2.077(0.52), 2.518(1.08), 2.523(0.83), 4.451(0.57), 4.865(1.75), 4.872(1.37), 7.078(0.48), 7.097(0.65), 7.380(0.40), 7.396(0.42).

中間物 66

(5RS)-2-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)

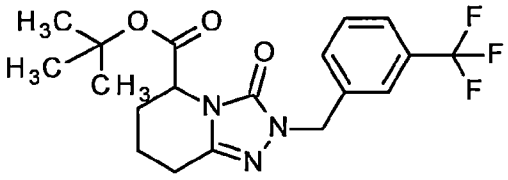


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(613 mg, 1.88 mmol)與 4-(溴甲基)-2-氯-1-甲氧基苯(314 mg, 99%純度，1.32 mmol, CAS 320407-92-9)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 365 mg(74%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.96 min；MS(ESIpos): m /z = 393 [M]$^+$

中間物 67

(5RS)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



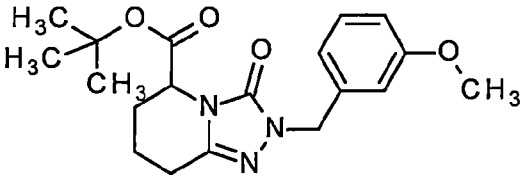
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(613 mg, 1.88 mmol)與 1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(315 mg, 1.32 mmol, CAS 402-23-3)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水

相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質懸浮於乙醚中，及濾出固體，及減壓乾燥。得到 388 mg(75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.35 min；MS(ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

中間物 68

(5RS)-2-(3-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)

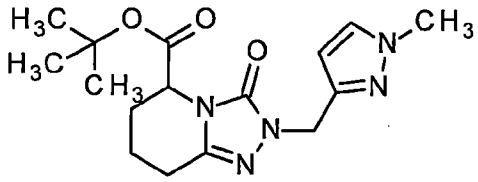


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(613 mg, 1.88 mmol)與 1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(265 mg, 1.32 mmol, CAS 874-98-6)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 340 mg(94%純度，71%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.91 min；MS(ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

中間物 69

(5RS)-2-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



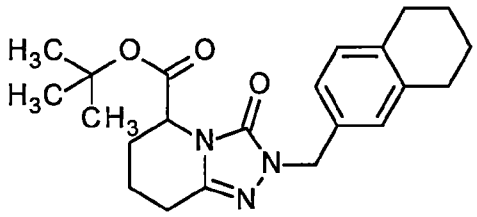
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(145 mg, 606 μmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(207 mg, 636 μmol)與 3-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡唑(106 mg, 606 μmol, CAS 102846-13-9)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜後，於 70°C 下 3 h。反應混合

物冷卻至室溫，及添加水與乙酸乙酯。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 150 mg(74%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.97 min；MS(ESIpos): m /z = 278 [M -tBu+H]$^+$

中間物 70

(5RS)-3-側氧基-2-(5,6,7,8-四氫萘-2-基甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)

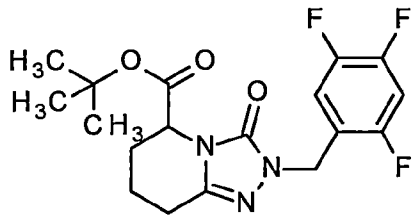


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(400 mg, 1.67 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(572 mg, 1.76 mmol)與 6-(氯甲基)-1,2,3,4-四氫萘(317 mg, 1.76 mmol, CAS 17450-63-4)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 280 mg(43%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.44 min；MS(ESIpos): m /z = 328 [M -tBu+H]$^+$

中間物 71

(5RS)-3-側氧基-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



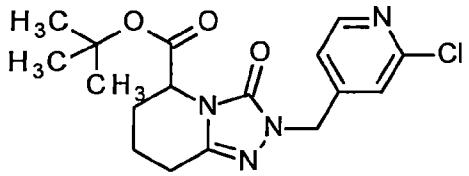
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三

丁酯(消旋物)(400 mg, 1.67 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(572 mg, 1.76 mmol)與 1-(氯甲基)-2,4,5-三氟苯(317 mg, 1.76 mmol, CAS 243139-71-1)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 390 mg(61%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.29 min；MS(ESIpos): m /z = 328 [M -tBu+H]$^+$

中間物 72

(5RS)-2-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



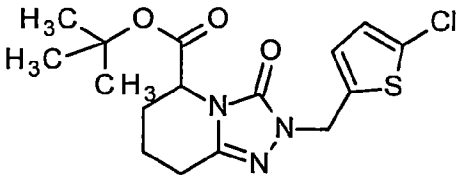
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(370 mg, 1.54 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(528 mg, 1.62 mmol)與 4-(溴甲基)-2-氯吡啶(360 mg, 93%純度，1.62 mmol, CAS 83004-15-3)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 490 mg(83%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.54 min；MS(ESIpos): m /z = 365 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.57), 0.008(1.54), 1.405(16.00), 2.084(0.54), 2.094(0.44), 2.523(0.99), 2.568(0.41), 2.669(0.51), 4.476(0.54), 4.944(1.40), 4.949(1.35), 7.240(0.51), 7.250(0.53), 7.328(0.82), 8.377(0.75), 8.389(0.75).

中間物 73

(5RS)-2-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



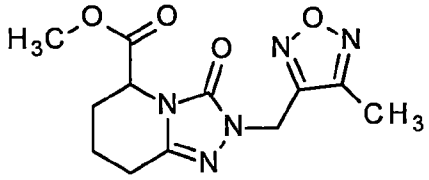
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(429 mg, 1.32 mmol)與 2-氯-5-(氯甲基)噻吩(220 mg, 1.32 mmol, CAS 23784-96-5)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 414 mg(83%純度，74%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.88 min；MS(ESIpos): m /z = 313 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.175(0.45), 1.335(0.71), 1.384(16.00), 1.397(0.99), 1.988(0.79), 2.045(0.50), 2.057(0.51), 4.420(0.56), 4.950(2.59), 4.986(2.46), 6.922(0.61), 6.931(0.84), 6.976(1.11), 6.986(0.79), 7.011(0.48), 7.020(0.65), 7.079(0.51).

中間物 74

(5RS)-2-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)

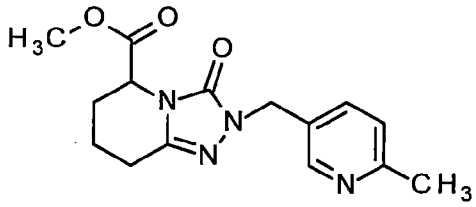


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(300 mg, 1.52 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(545 mg, 1.67 mmol)與 3-(溴甲基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑(283 mg, 1.60 mmol, CAS 90507-32-7)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 281 mg(63%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 294 [M +H]$^+$

中間物 75

(5RS)-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



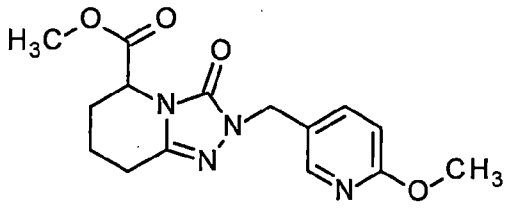
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(300 mg, 1.52 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(1.24 g, 3.80 mmol)與 5-(氯甲基)-2-甲基吡啶鹽酸鹽(298 mg, 1.67 mmol, CAS 106651-81-4)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液與乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 236 mg(51%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.26 min；MS(ESIpos): m /z = 303 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.57), 0.008(0.57), 1.511(0.41), 1.517(0.41), 1.525(0.42), 1.787(0.49), 1.798(0.53), 1.812(0.45), 1.822(0.42), 2.051(0.47), 2.061(0.80), 2.073(3.59), 2.086(0.68), 2.095(0.50), 2.103(0.56), 2.107(0.49), 2.115(0.52), 2.123(0.54), 2.131(0.51), 2.439(12.07), 2.523(0.56), 2.557(0.88), 2.569(0.86), 2.583(0.68), 2.609(0.63), 2.621(1.16), 2.633(0.65), 2.663(0.57), 3.700(16.00), 4.594(1.02), 4.603(1.12), 4.610(1.31), 4.619(1.00), 4.835(5.24), 7.216(1.67), 7.236(1.95), 7.506(1.19), 7.512(1.20), 7.526(1.07), 7.532(1.07), 8.337(1.47), 8.342(1.45).

中間物 76

(5RS)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



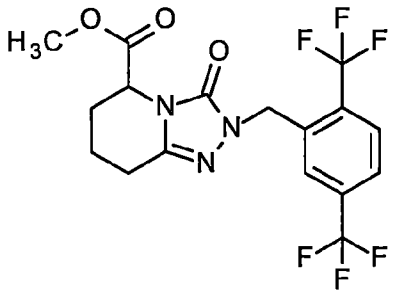
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(300 mg, 1.52 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(1.24 g, 3.80 mmol)與 5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶鹽酸鹽(325 mg, 1.67 mmol, CAS 120276-36-0)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 206 mg(42%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.61 min；MS(ESIpos): m /z = 319 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.39), 0.008(1.28), 1.795(0.43), 2.073(5.67), 2.091(0.40), 2.099(0.45), 2.111(0.42), 2.120(0.44), 2.127(0.41), 2.523(0.87), 2.568(0.68), 2.582(0.55), 2.608(0.50), 2.620(0.92), 2.631(0.52), 2.662(0.50), 3.698(13.67), 3.828(16.00), 3.851(0.46), 4.585(0.90), 4.594(0.95), 4.600(1.13), 4.610(0.82), 4.794(5.64), 6.793(1.69), 6.815(1.80), 7.560(1.13), 7.566(1.15), 7.582(1.09), 7.588(1.11), 8.066(1.53), 8.071(1.49).

中間物 77

(5RS)-2-[2,5-雙(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(300 mg, 1.52 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(1.24 g,

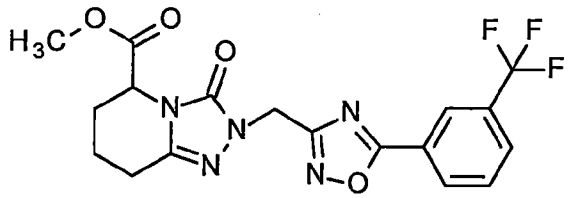
3.80 mmol)與 2-(溴甲基)-1,4-雙(三氟甲基)苯(514 mg, 1.67 mmol, CAS 302911-98-4)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 649 mg(95%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 1.00 min；MS(ESIpos): m /z = 424 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.90), 0.008(0.79), 1.157(0.56), 1.175(1.14), 1.193(0.59), 1.539(0.40), 1.815(0.51), 1.825(0.49), 1.839(0.42), 1.850(0.43), 1.988(2.13), 2.073(0.47), 2.091(0.47), 2.103(0.89), 2.111(1.07), 2.134(0.56), 2.147(0.48), 2.155(0.51), 2.163(0.47), 2.576(0.89), 2.591(0.71), 2.603(0.74), 2.617(0.61), 2.649(0.57), 2.660(1.10), 2.671(0.76), 2.702(0.47), 3.702(16.00), 4.021(0.51), 4.038(0.50), 4.660(1.05), 4.669(1.11), 4.675(1.37), 4.684(1.00), 5.056(0.60), 5.097(1.96), 5.130(2.04), 5.171(0.61), 7.632(2.12), 7.934(0.89), 7.953(1.38), 8.025(1.90), 8.045(1.28).

中間物 78

(5RS)-3-側氧基-2-({5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(300 mg, 1.52 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(1.24 g, 3.80 mmol)與 3-(氯甲基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑(439 mg, 1.67 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 642 mg(90%純度，90%理論值)標題化合物。

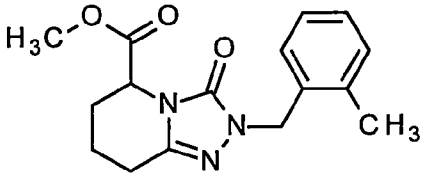
LC-MS(方法 3): R_t = 1.68 min；MS(ESIpos): m /z = 424 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.48), 0.008(0.43), 1.158(0.79),

1.175(1.64), 1.193(0.83), 1.530(0.40), 1.563(0.43), 1.802(0.50), 1.814(0.55), 1.828(0.47), 1.989(3.08), 2.067(0.47), 2.077(0.73), 2.090(0.67), 2.105(0.47), 2.113(0.50), 2.121(0.46), 2.129(0.54), 2.141(0.53), 2.149(0.56), 2.157(0.53), 2.577(0.87), 2.592(0.78), 2.603(0.82), 2.617(0.63), 2.640(0.62), 2.652(1.20), 2.665(0.72), 2.695(0.51), 3.311(16.00), 3.701(0.48), 4.021(0.74), 4.039(0.71), 4.632(1.16), 4.641(1.31), 4.647(1.53), 4.657(1.11), 5.001(2.12), 5.074(0.77), 5.115(4.74), 5.128(4.74), 5.168(0.79), 7.878(0.89), 7.897(2.02), 7.917(1.26), 8.101(1.45), 8.120(1.38), 8.334(2.40), 8.391(1.51), 8.410(1.42).

中間物 79

(5RS)-2-(2-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)

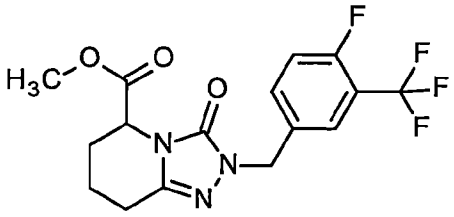


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(364 mg, 1.12 mmol)與 1-(溴甲基)-2-甲基苯(197 mg, 1.06 mmol, CAS 89-92-9)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 196 mg(93%純度，60%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.04 min；MS(ESIpos): m /z = 302 $[M+H]^+$

中間物 80

(5RS)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)

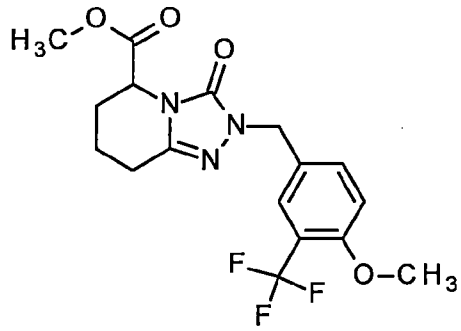


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(300 mg, 1.52 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(1.24 g, 3.80 mmol)與 4-(溴甲基)-1-氟-2-(三氟甲基)苯(430 mg, 1.67 mmol, CAS 184970-26-1)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 569 mg(90%純度，90%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.90 min；MS(ESIpos): m /z = 374 [M +H]$^+$

中間物 81

(5RS)-2-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



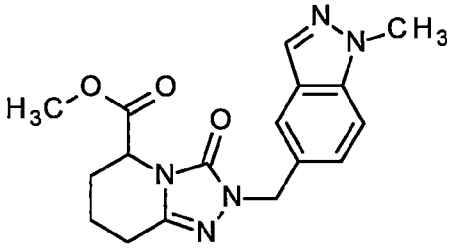
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(347 mg, 1.06 mmol)與 4-(溴甲基)-1-甲氧基-2-(三氟甲基)苯(300 mg, 1.11 mmol, CAS 261951-89-7)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 316 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.60 min；MS(ESIpos): m /z = 386 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.97), 0.008(0.99), 1.492(0.42), 1.513(0.43), 1.519(0.45), 1.526(0.45), 1.789(0.53), 1.798(0.55), 1.813(0.47), 1.823(0.45), 2.052(0.49), 2.062(0.82), 2.073(0.90), 2.096(0.50), 2.104(0.57), 2.116(0.52), 2.125(0.55), 2.132(0.51), 2.560(0.84), 2.572(0.84), 2.587(0.67), 2.613(0.64), 2.625(1.19), 2.637(0.68), 2.668(0.66), 3.696(15.68), 3.873(16.00), 4.600(1.06), 4.609(1.20), 4.615(1.38), 4.625(1.04), 4.844(4.92), 7.239(1.72), 7.260(2.01), 7.489(1.35), 7.510(1.41), 7.520(2.68).

中間物 82

(5RS)-2-[(1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(347 mg, 1.06 mmol)與 5-(溴甲基)-1-甲基-1H-吲唑(251 mg, 1.11 mmol, CAS 1092961-01-7)。於室溫下攪拌 72 h 後，反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 87.0 mg(25%理論值)標題化合物。

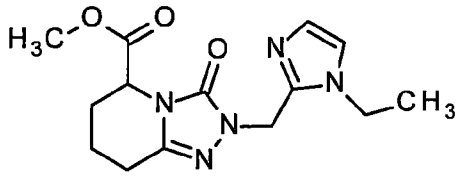
LC-MS(方法 3): R_t = 1.10 min；MS(ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.77), 0.008(1.59), 1.447(0.66), 1.456(0.44), 1.783(0.44), 1.794(0.48), 1.808(0.41), 2.049(0.42), 2.060(0.69), 2.073(0.71), 2.080(0.63), 2.087(0.51), 2.095(0.41), 2.103(0.49), 2.115(0.45), 2.123(0.48), 2.131(0.44), 2.563(0.85), 2.578(0.63), 2.602(0.59), 2.613(1.08), 2.626(0.61), 2.656(0.49), 2.669(0.50), 3.706(14.99), 4.024(16.00), 4.597(0.97), 4.607(1.09), 4.613(1.27), 4.623(0.94), 4.922(6.84), 7.285(1.33), 7.307(1.37),

7.310(1.55), 7.593(1.89), 7.614(3.97), 8.019(3.08).

中間物 83

(5RS)-2-[(1-乙基-1H-咪唑-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)

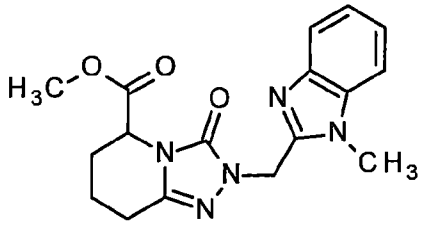


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(364 mg, 1.12 mmol)與 2-(氯甲基)-1-乙基-1H-咪唑(154 mg, 1.06 mmol, CAS 780722-30-7)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 54.0 mg(17%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.29 min；MS(ESIpos): m /z = 306 [M +H]$^+$

中間物 84

(5RS)-2-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



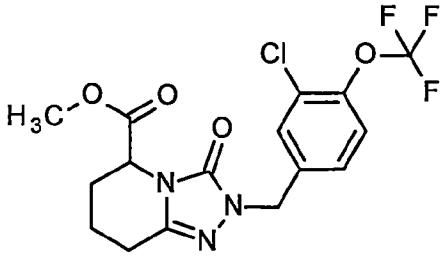
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(364 mg, 1.12 mmol)與 2-(溴甲基)-1-甲基-1H-苯并咪唑(240 mg, 1.06 mmol, CAS 136099-52-0)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純

化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 137 mg(40%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.73 min；MS(ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

中間物 85

(5RS)-2-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



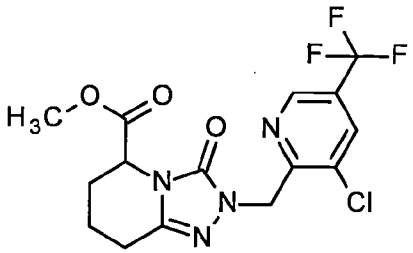
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(347 mg, 1.06 mmol)與 4-(溴甲基)-2-氯苯基三氟甲基醚(323 mg, 1.11 mmol, CAS 261763-18-2)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 302 mg(73%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.81 min；MS(ESIpos): m /z = 406 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.94), 0.008(0.87), 1.805(0.43), 1.815(0.45), 2.070(0.41), 2.079(0.69), 2.094(0.77), 2.104(0.63), 2.112(0.43), 2.120(0.49), 2.124(0.42), 2.132(0.44), 2.140(0.47), 2.148(0.44), 2.524(0.61), 2.569(0.83), 2.583(0.70), 2.595(0.73), 2.609(0.58), 2.636(0.54), 2.647(1.01), 2.660(0.61), 2.690(0.45), 3.708(16.00), 4.619(0.97), 4.629(1.06), 4.635(1.29), 4.644(0.95), 4.911(5.85), 7.317(1.07), 7.322(1.12), 7.338(1.27), 7.344(1.31), 7.533(2.04), 7.539(1.93), 7.564(1.23), 7.567(1.21), 7.585(1.04), 7.588(1.02).

中間物 86

(5RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)

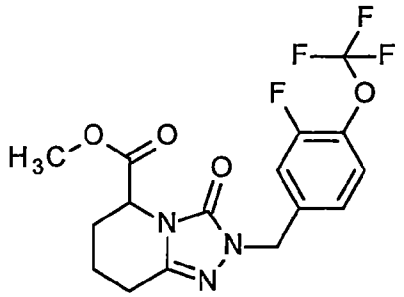


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(5.0 ml)中。接著添加碳酸銫(364 mg, 1.12 mmol)與 3-氯-2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(245 mg, 1.06 mmol, CAS 175277-52-8)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 293 mg(74%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.08 min；MS(ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

中間物 87

(5RS)-2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)

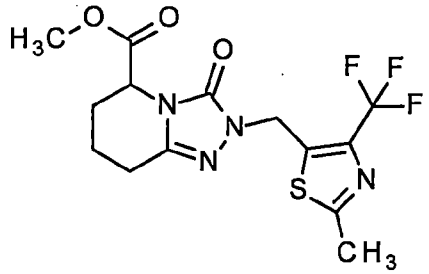


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(364 mg, 1.12 mmol)與 4-(溴甲基)-2-氟苯基三氟甲基醚(291 mg, 1.06 mmol, CAS 886499-04-3)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 263 mg(66%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.22 min；MS(ESIpos): m /z = 390 [M +H]$^+$

中間物 88

(5RS)-2-{[2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



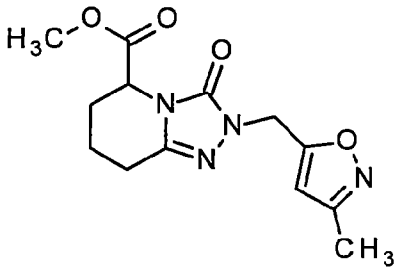
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(347 mg, 1.06 mmol)與 5-(溴甲基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑(290 mg, 1.11 mmol, CAS 1000339-73-0)。於室溫下攪拌 72 h 後，反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 384 mg(99% 理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.33 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.01), 0.008(1.10), 1.157(1.51), 1.175(3.06), 1.193(1.55), 1.793(0.43), 1.804(0.48), 1.818(0.41), 1.988(5.82), 2.051(0.42), 2.062(0.77), 2.073(0.86), 2.086(0.67), 2.094(0.45), 2.102(0.51), 2.114(0.46), 2.122(0.50), 2.130(0.46), 2.524(0.72), 2.568(0.84), 2.583(0.72), 2.594(0.74), 2.608(0.61), 2.639(1.12), 2.651(15.16), 2.668(1.55), 2.679(0.51), 2.687(0.68), 3.697(16.00), 4.003(0.46), 4.021(1.39), 4.038(1.38), 4.056(0.46), 4.594(1.02), 4.603(1.12), 4.609(1.32), 4.619(0.98), 5.171(4.60).

中間物 89

(5RS)-2-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



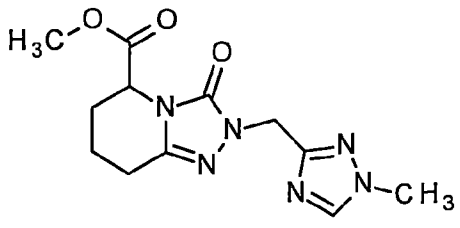
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(347 mg, 1.06 mmol)與 5-(溴甲基)-3-甲基-1,2-噁唑(196 mg, 1.11 mmol, CAS 36958-61-9)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 259 mg(86%純度，75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.94 min ; MS(ESIpos): m /z = 293 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.44), 1.174(0.64), 1.510(0.40), 1.531(0.43), 1.536(0.43), 1.544(0.42), 1.798(0.49), 1.809(0.54), 1.824(0.47), 1.988(1.18), 2.042(0.41), 2.055(0.52), 2.065(0.75), 2.071(0.80), 2.078(0.73), 2.087(0.86), 2.096(0.58), 2.104(0.53), 2.112(0.61), 2.117(0.52), 2.124(0.64), 2.133(0.58), 2.141(0.55), 2.205(15.12), 2.218(2.90), 2.518(0.41), 2.524(0.52), 2.567(0.86), 2.581(0.78), 2.593(0.80), 2.607(0.67), 2.629(0.63), 2.641(1.15), 2.653(0.66), 2.683(0.47), 3.687(1.47), 3.691(0.75), 3.703(16.00), 4.596(1.03), 4.606(1.14), 4.612(1.28), 4.622(0.98), 4.773(1.74), 4.981(6.40), 6.237(3.04), 6.458(0.50).

中間物 90

(5RS)-2-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



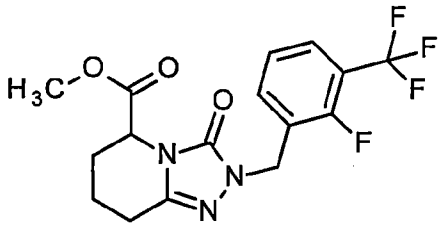
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基

酯(消旋物)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(11 ml)中。接著添加碳酸銫(793 mg, 2.43 mmol)與 3-(氯甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑鹽酸鹽(187 mg, 1.11 mmol, CAS 135206-76-7)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 178 mg(74%純度，44%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.61 min；MS(ESIpos): m /z = 293 [M +H]$^+$

中間物 91

(5RS)-2-[2-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)

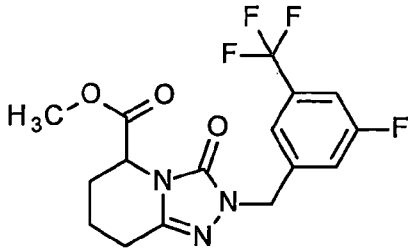


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(5.0 ml)中。攪拌 5 min 後，添加碳酸銫(364 mg, 1.12 mmol)與 1-(溴甲基)-2-氟-3-(三氟甲基)苯(274 mg, 1.06 mmol, CAS 184970-25-0)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 184 mg(49%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.16 min；MS(ESIpos): m /z = 374 [M +H]$^+$

中間物 92

(5RS)-2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)

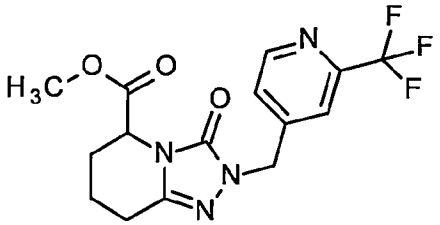


先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(5.0 ml)中。攪拌 5 min 後，添加碳酸銫(364 mg, 1.12 mmol)與 1-(溴甲基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯(274 mg, 1.06 mmol, CAS 239087-09-3)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 154 mg(41%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.19 min；MS(ESIpos): m /z = 374 [M +H]$^+$

中間物 93

(5RS)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(5.0 ml)中。攪拌 5 min 後，添加碳酸銫(364 mg, 1.12 mmol)與 4-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽(247 mg, 1.06 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 279 mg(77%理論值)標題化合物。

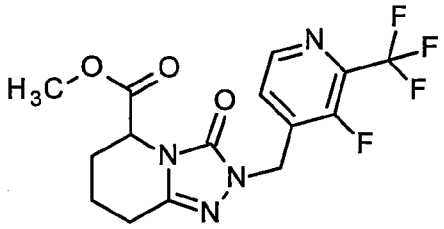
LC-MS(方法 4): R_t = 0.71 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

中間物 94

(5RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(5.0 ml)中。接著添加碳酸銫(364 mg, 1.12 mmol)與 4-(氯甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽(266 mg, 1.06 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物再度與碳酸銫(199 mg, 0.61 mmol)混合，於 60°C 下攪拌 2 小時。隨後，反應混合物冷卻至室溫，及添加水與乙酸乙酯。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 181 mg(48%理論值)標題化合物。

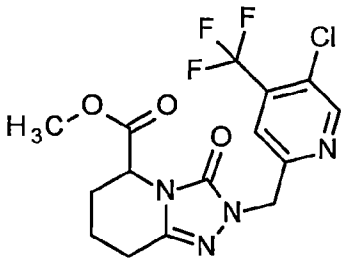
LC-MS(方法 3): R_t = 1.42 min；MS(ESIpos): m /z = 375 $[M+H]^+$

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

中間物 95

(5RS)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)(164 mg, 829 µmol)至乙腈(4.0 ml)中。接著添加碳酸銫(594 mg, 1.82 mmol)與 5-氯-2-(氯甲基)-4-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽(274 mg, 85%純度，871 µmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜，於 85°C 下 5 h，再度於室溫下隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 269 mg(93%純度，77%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.55 min；MS(ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

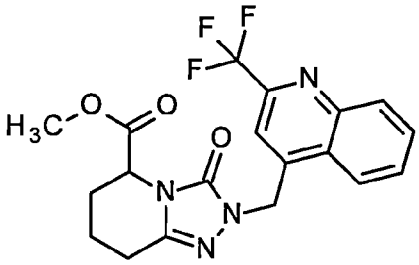
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.42), 0.008(0.46), 1.157(1.75), 1.175(3.60), 1.193(1.82), 1.352(0.61), 1.534(0.40), 1.540(0.41), 1.807(0.47), 1.816(0.49), 1.830(0.41), 1.989(6.73), 2.074(0.58), 2.086(0.74), 2.098(0.77), 2.119(0.46), 2.126(0.53), 2.131(0.46), 2.139(0.47), 2.148(0.52), 2.155(0.46), 2.520(0.80), 2.563(0.87), 2.578(0.72), 2.590(0.72), 2.604(0.62), 2.630(0.57), 2.642(1.01), 2.654(0.60), 2.671(0.40), 2.684(0.45), 3.688(1.91), 3.704(16.00), 3.936(0.71), 4.003(0.54), 4.021(1.59), 4.039(1.58), 4.057(0.52), 4.628(1.01), 4.637(1.55), 4.643(1.37), 4.652(1.42), 5.074(7.18), 7.727(3.53), 7.832(0.45), 8.858(0.45), 8.910(3.33).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

中間物 96

(5RS)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)(166 mg, 839 μmol)至乙腈(4.1 ml)中。攪拌 5 min 後，添加碳酸銫(301 mg, 923 μmol)與 4-(氯甲基)-2-(三氟甲基)喹啉鹽酸鹽(336 mg, 74%純度，881 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 111 mg(33%理論值)標題化合物。

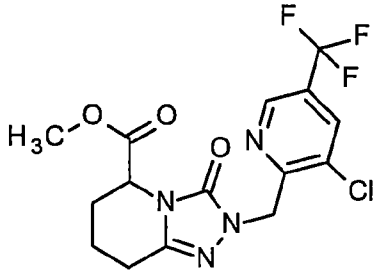
LC-MS(方法 1): R_t = 1.19 min；MS(ESIpos): m /z = 407 $[M+H]^+$

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

中間物 97

(5RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(5.0 ml)中。攪拌 5 min 後，添加碳酸銫(364 mg, 1.12 mmol)與 3-氯-2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(245 mg, 1.06 mmol, CAS 175277-52-8)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙

酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 216 mg(55%理論值)標題化合物。

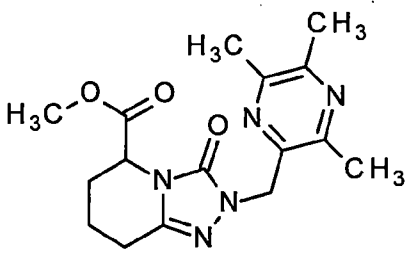
LC-MS(方法 3): R_t = 1.49 min；MS(ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

中間物 98

(5RS)-3-側氧基-2-[(3,5,6-三甲基吡哄-2-基)甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



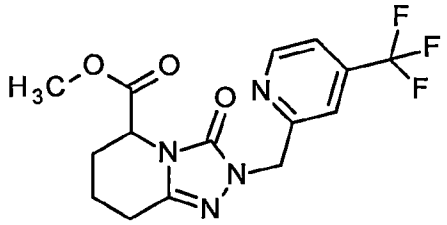
先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)(250 mg, 1.27 mmol)至乙腈(5.0 ml)中。攪拌 5 min 後，添加碳酸銫(454 mg, 1.39 mmol)與 2-(溴甲基)-3,5,6-三甲基吡哄(286 mg, 1.33 mmol, CAS 79074-45-6)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 261 mg(62%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.02 min；MS(ESIpos): m /z = 332 [M +H]$^+$

中間物 99

(5RS)-3-側氧基-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)(300 mg, 1.52 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(744 mg, 2.28 mmol)與 2-(氯甲基)-4-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽(371 mg, 1.60 mmol, CAS 215867-87-1)。於室溫下攪拌 4 小時後，反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 282 mg(52%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.35 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

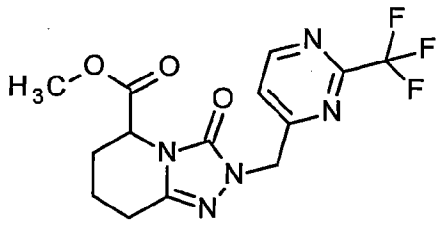
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.50), 1.811(0.48), 1.821(0.49), 1.835(0.42), 2.073(0.44), 2.079(0.46), 2.090(0.74), 2.103(0.69), 2.110(0.66), 2.118(0.53), 2.126(0.46), 2.133(0.53), 2.138(0.46), 2.146(0.48), 2.154(0.50), 2.162(0.46), 2.519(0.45), 2.570(0.85), 2.585(0.73), 2.597(0.75), 2.611(0.61), 2.636(0.59), 2.647(1.03), 2.660(0.59), 2.690(0.44), 3.706(16.00), 4.636(1.03), 4.646(1.11), 4.652(1.26), 4.661(0.93), 5.075(7.03), 7.551(2.03), 7.713(1.09), 7.724(1.09), 8.822(1.50), 8.834(1.43).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-3-側氧基-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

中間物 100

(5RS)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)(108 mg, 548 μmol)至乙腈(2.0 ml)中。接著添加碳酸銫(268 mg, 822 μmol)與 4-(氯甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶鹽酸鹽(134 mg, 575 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，再回流加熱 2 小時，反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 49.3 mg(25%理論值)標題化合物。

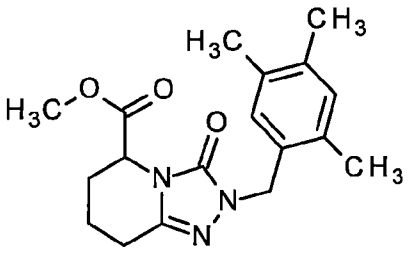
LC-MS(方法 4): R_t = 0.69 min；MS(ESIpos): m /z = 358 $[M+H]^+$

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

中間物 101

(5RS)-3-側氧基-2-(2,4,5-三甲基苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 2)(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(5.0 ml)中。接著添加碳酸銫(364 mg, 1.12 mmol)與 1-(溴甲基)-2,4,5-三甲基苯(227 mg, 1.06 mmol, CAS 35509-98-9)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水

溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 198 mg(59%理論值)標題化合物。

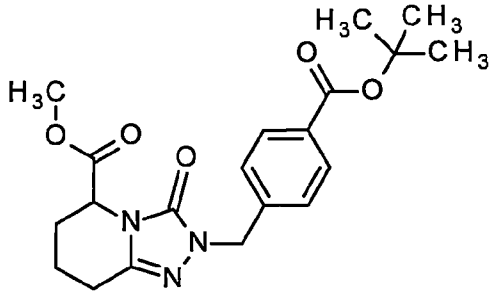
LC-MS(方法 4): R_t = 0.91 min；MS(ESIpos): m /z = 330 [M +H]$^+$

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-3-側氧基-2-(2,4,5-三甲基苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

中間物 102

(5RS)-2-[4-(第三丁氧基羰基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



在含(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(300 mg, 1.52 mmol)與碳酸銫(744 mg, 2.28 mmol)之 15 ml 乙腈中添加 4-(溴甲基)苯甲酸第三丁酯(433 mg, 1.60 mmol)後，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，濾出所出現之沉澱，濾液使用乙酸乙酯/水混合及萃取。水相再使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，與濃縮，及減壓乾燥。得到 676 mg(88%純度，101%理論值)標題化合物，其本身直接進一步轉化。

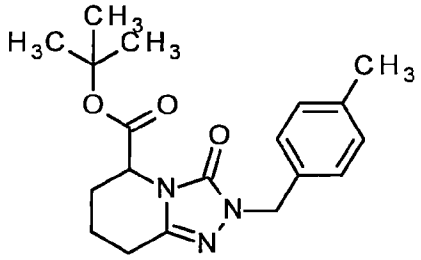
LC-MS(方法 3): R_t = 1.78 min；MS(ESIpos): m /z = 388 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.08), 0.008(1.04), 1.175(0.71), 1.537(16.00), 1.988(1.29), 3.286(1.03), 3.709(5.39), 4.915(1.64), 7.323(0.99), 7.344(1.09), 7.857(1.29), 7.878(1.18).

中間物 103

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



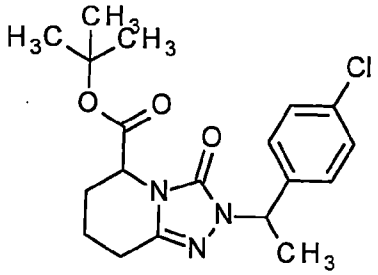
在含(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(5.00 g, 20.9 mmol)與碳酸銫(10.2 g, 31.3 mmol)之 180 ml 乙腈中添加 1-(溴甲基)-4-甲基苯(4.06 g, 21.9 mmol)後，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，濾出所出現之沉澱，濾液於旋轉蒸發器上大幅濃縮，殘質溶於乙酸乙酯/水中且萃取。為了促進分相，添加飽和氯化鈉水溶液與少量甲醇。水相再使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，與濃縮，及減壓乾燥。得到 7.14 g(94%純度，94%理論值)標題化合物，其本身即進一步使用。

LC-MS(方法 6): R_t = 1.80 min；MS(ESIpos): m /z = 344 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.396(16.00), 1.402(2.28), 2.270(4.79), 4.771(2.95), 7.129(7.75).

中間物 104

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-氯苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)



在含(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(500 mg, 2.09 mmol)與碳酸銫(1.02 g, 3.13 mmol)之 30 ml 乙腈中添加 1-[(1RS)-1-溴乙基]-4-氯苯(消旋物)(550 mg, 2.51 mmol)後，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，濾出所出現之沉澱，濾液於旋轉蒸發器上大幅濃縮，殘質溶於乙酸乙酯/水中且萃取。為了促進分相，在其中添加飽和

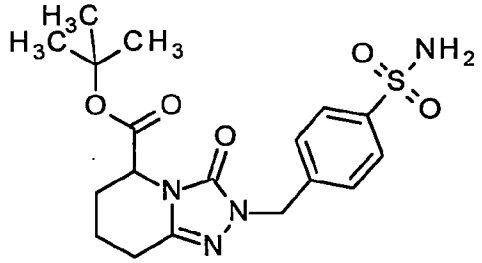
氯化鈉水溶液與少量甲醇。水相再使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，與濃縮，及減壓乾燥。得到 755 mg(87%純度，83%理論值)標題化合物之非對映異構物混合物，其本身直接進一步轉化。

LC-MS(方法 8): R_t = 3.28 min；MS(ESIpos): m /z = 378 [M +H]$^+$; R_t = 3.33 min；MS(ESIpos): m /z = 378 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.98), 0.008(1.51), 1.157(0.78), 1.175(1.54), 1.192(0.85), 1.329(15.89), 1.342(1.34), 1.405(16.00), 1.416(1.42), 1.438(1.47), 1.597(2.79), 1.603(2.55), 1.614(2.71), 1.620(2.46), 1.988(2.92), 2.063(1.04), 2.661(0.78), 3.287(1.01), 4.020(0.72), 4.038(0.70), 4.403(0.81), 4.418(0.94), 7.323(1.58), 7.344(3.21), 7.378(2.24), 7.385(2.41), 7.399(1.19), 7.406(1.69).

中間物 105

(5R,S)-3-側氧基-2-(4-胺磺醯基苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



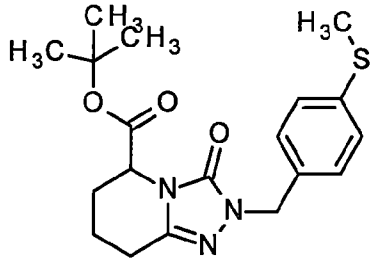
在含(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(500 mg, 2.09 mmol)之 10 ml 乙腈中添加碳酸銫(1.02 g, 3.13 mmol)與 4-(溴甲基)苯磺醯胺(627 mg, 2.51 mmol)後，反應混合物於室溫與氬氣下攪拌隔夜 2 次。操作時，混合物與水混合，使用二氯甲烷萃取 2 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及在減壓下濃縮。殘留之殘質經製備性 HPLC 純化(管柱：RP，Chromatorex C18，250x40mm 10µm。流速：50 ml/min。梯度(A = 水+ 0.1%甲酸，B = 乙腈)：0min 10% B，5min 10%B，27min 98% B，35min 98% B，35.01min 10%B，38min 10%B。每次分離之操作時間 38 min。檢測：210 nm)。得到 755 mg(87%純度，83%理論值)。取產物濾份濃縮，得到 37 mg(4.3%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 6): R_t = 1.35 min；MS(ESIneg): m /z = 407 [M -H]$^-$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.404(16.00), 2.072(1.17), 4.451(0.63), 4.920(2.40), 7.331(2.07), 7.401(1.29), 7.422(1.42), 7.772(1.69), 7.793(1.46).

中間物 106

(5RS)-2-[4-(甲基硫基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



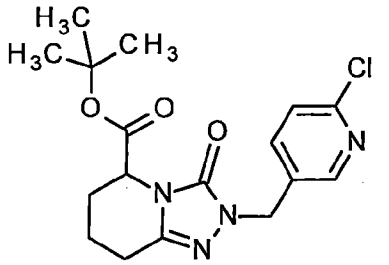
在含(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(500 mg, 2.09 mmol)與碳酸銫(1.02 g, 3.13 mmol)之 18 ml 乙腈中添加 1-(溴甲基)-4-(甲基硫基)苯(476 g, 2.19 mmol)後，反應混合物於室溫下攪拌 4 h。操作時，濾出所出現之沉澱，濾液使用乙酸乙酯/水混合且萃取。水相再使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，與濃縮，及減壓乾燥。得到 776 mg(92%純度，91%理論值)標題化合物，其本身直接進一步轉化。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.88 min；MS(ESIpos): m /z = 376 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.395(16.00), 1.403(1.34), 1.988(0.68), 2.452(7.33), 4.783(2.62), 7.181(0.76), 7.198(1.88), 7.221(2.16), 7.238(0.85).

中間物 107

(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



在含(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁

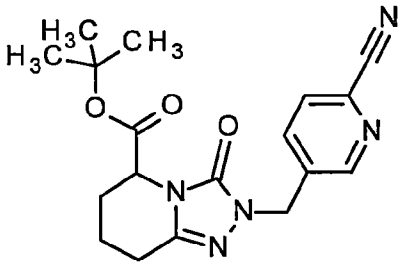
酯(消旋物)(1.00 g, 4.18 mmol)與碳酸銫(2.04 g, 6.27 mmol)之 25 ml 乙腈中添加 2-氯-5-(氯甲基)吡啶(711 g, 4.39 mmol)後，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，添加混合物至水中，使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾，與濃縮，及減壓乾燥。得到 1.48 g(89%純度，87%理論值)標題化合物，其本身即進一步使用。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.84 min；MS(ESIpos): m /z = 365 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.369(0.99), 1.387(16.00), 1.405(3.22), 1.988(0.89), 2.060(0.76), 2.496(4.74), 2.501(6.51), 2.505(5.26), 4.443(0.68), 4.910(2.74), 7.510(0.80), 7.530(0.98), 8.313(0.82), 8.319(0.82).

中間物 108

(5RS)-2-[(6-氰基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



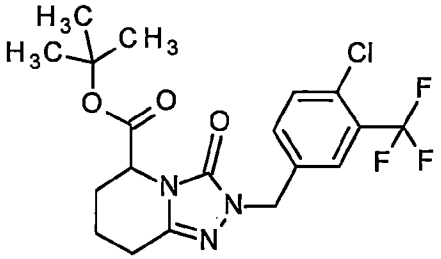
在含(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(200 mg, 836 µmol)與碳酸銫(409 mg, 1.25 mmol)之 8.0 ml 乙腈中添加 5-(溴甲基)吡啶-2-甲腈(173 mg, 878 µmol)後，反應混合物先攪拌 2 h 後，於室溫下隔夜。然後再次添加 5-(溴甲基)吡啶-2-甲腈(32.9 mg, 167 µmol)(採用 HPLC 追蹤轉化反應)。操作時，於室溫下再攪拌 2 h 後，濾出所出現之沉澱，濾液使用乙酸乙酯/水混合且萃取。水相再使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，與濃縮，及減壓乾燥。得到 303 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.79 min；MS(ESIpos): m /z = 356 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.79), 0.008(1.80), 1.175(0.81), 1.394(16.00), 1.406(1.87), 1.988(1.44), 3.287(1.33), 4.459(0.60), 5.033(2.16), 8.034(0.73), 8.037(0.79).

中間物 109

(5RS)-2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



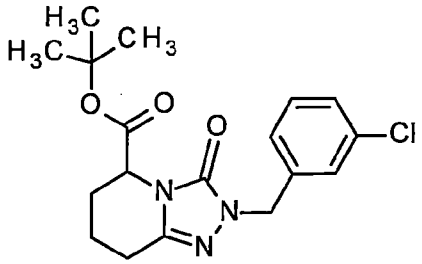
在含(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(200 mg, 836 µmol)與碳酸銫(409 mg, 1.25 mmol)之 8.0 ml 乙腈中添加 4-(溴甲基)-1-氯-2-(三氟甲基)苯(274 mg, 1.00 mmol)後，反應混合物先攪拌 4 h，再於室溫下隔夜(採用 HPLC 追蹤轉化反應)。操作時，濾出所出現之沉澱，濾液使用乙酸乙酯/水混合且萃取。水相再使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，與濃縮，及減壓乾燥。得到 323 mg(87%理論值)標題化合物，其本身即進一步使用。

LC-MS(方法 3): R_t = 2.12 min；MS(ESIpos): m /z = 376 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.377(16.00), 4.946(1.13), 4.962(1.09).

中間物 110

(5RS)-2-(3-氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



在含(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(200 mg, 836 µmol)與碳酸銫(409 mg, 1.25 mmol)之 8.0 ml 乙腈中添加 1-(溴甲基)-3-氯苯(130 µl, 1.0 mmol)後，反應混合物先攪拌 4 h 後，於室溫下隔夜(採用 HPLC 追蹤轉化反應)。操作時，濾出所出現之沉澱，濾液

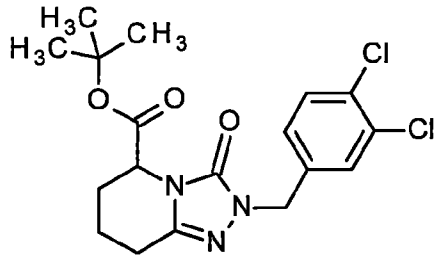
使用乙酸乙酯/水混合且萃取。水相再使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，與濃縮，及減壓乾燥。得到 284 mg(84%純度，78%理論值)標題化合物，其本身直接進一步轉化。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.91 min；MS(ESIpos): m /z = 308 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.395(16.00), 1.406(0.97), 1.988(0.71), 4.856(1.40), 4.862(1.37), 7.360(1.24), 7.379(0.68).

中間物 111

(5RS)-2-(3,4-二氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



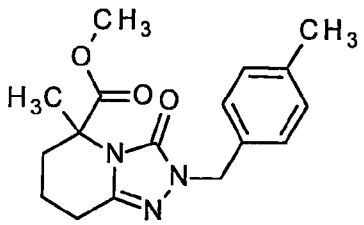
在含(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(200 mg, 836 μmol)與碳酸銫(409 mg, 1.25 mmol)之 8.0 ml 乙腈中添加 4-(溴甲基)-1,2-二氯苯(241 mg, 1.00 mmol)後，反應混合物於室溫下攪拌一個週末。操作時，濾出所出現之沉澱，濾液使用乙酸乙酯/水混合且萃取。水相再使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，與濃縮，及減壓乾燥。得到 330 mg(78%純度，77%理論值)標題化合物，其本身直接進一步轉化。

LC-MS(方法 4): R_t = 1.08 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.392(16.00), 4.867(1.86), 7.503(0.82), 7.508(0.81), 7.610(1.04), 7.631(0.95).

中間物 112

(5RS)-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)

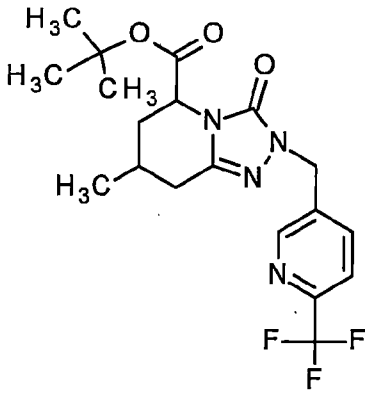


先添加(5RS)-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(40.0 mg, 189 μmol)至乙腈(2.0 ml)中。接著添加碳酸銫(67.9 mg, 208 μmol)與 1-(溴甲基)-4-甲基苯(36.8 mg, 199 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 32.0 mg(54%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.59 min；MS(ESIpos): m /z = 316 [M +H]$^+$

中間物 113

(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(238 mg, 940 μmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(612 mg, 1.88 mmol)與 5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(237 mg, 987 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 383 mg(92%

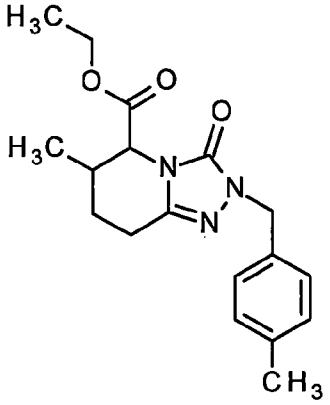
純度，91%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.30 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M -tBu+H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.52), 0.008(1.72), 1.012(2.06), 1.028(2.14), 1.371(0.43), 1.406(16.00), 2.217(0.48), 2.230(0.62), 2.258(0.49), 4.295(0.45), 4.305(0.44), 4.835(0.45), 5.019(2.25), 7.922(1.31), 7.936(0.83), 8.668(0.83).

中間物 114

(5RS,6RS)-6-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)

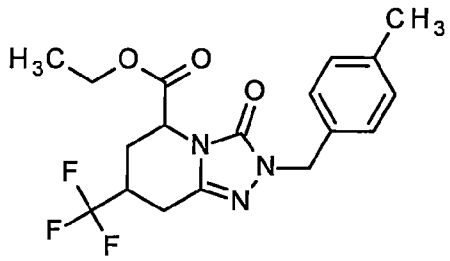


先添加(5RS,6RS)-6-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(80.0 mg, 355 µmol)至乙腈(3.0 ml)中。接著添加碳酸銫(174 mg, 533 µmol)與 1-(溴甲基)-4-甲基苯(69.0 mg, 373 µmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 108 mg(71%純度，65%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.94 min；MS(ESIpos): m /z = 330 [M +H]$^+$

中間物 115

(5RS,7RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)

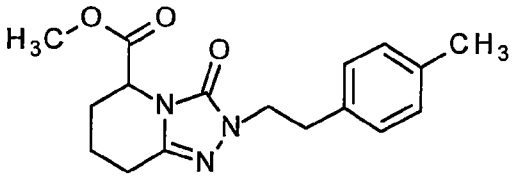


先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(80.0 mg, 287 µmol)至乙腈(3.5 ml)中。接著添加碳酸銫(140 mg, 430 µmol)與 1-(溴甲基)-4-甲基苯(55.7 mg, 301 µmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 102 mg(81%純度，75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.33 min；MS(ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

中間物 116

((5RS)-2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)



先添加(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(180 mg, 913 µmol)至乙腈(8.0 ml)中。接著添加碳酸銫(312 mg, 959 µmol)與 1-(2-溴乙基)-4-甲基苯(200 mg, 1.00 mmol, CAS 6529-51-7)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 88.0 mg(30%理論值)標題化合物。

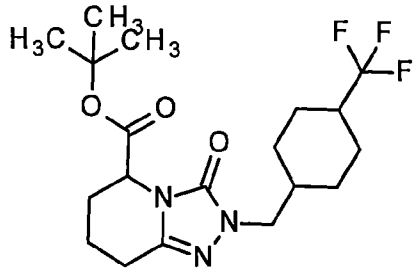
LC-MS(方法 4): R_t = 0.85 min；MS(ESIpos): m /z = 316 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.356(0.66), 2.257(8.94), 2.567(0.54), 2.579(0.46), 2.588(0.48), 2.649(0.66), 2.870(0.95), 2.885(1.81), 2.900(1.02),

3.680(12.74), 3.783(0.71), 3.788(0.75), 3.798(1.46), 3.804(1.47), 3.813(0.68), 3.819(0.66), 4.525(0.70), 4.533(0.78), 4.538(0.88), 4.546(0.69), 7.085(16.00).

中間物 117

(5RS)-3-側氧基-2-{[4-(三氟甲基)環己基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)



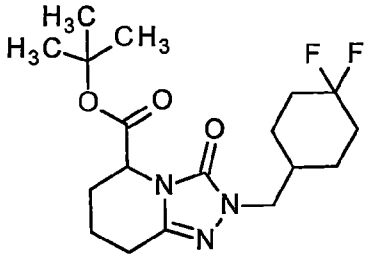
在含(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(250 mg, 1.04 mmol)與碳酸銫(511 mg, 1.57 mmol)之 15 ml 乙腈中添加 1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)環己烷(非對映異構物混合物；2 種異構物)(307 mg, 1.25 mmol)後，反應混合物於室溫下攪拌隔夜後，再經過 24 h。進一步轉化時，再添加 2 次 1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)環己烷(每次 128 mg, 522 µmol)與碳酸銫(每次 272 mg, 836 µmol)，每次再攪拌 24 h(採用 HPLC 追蹤轉化反應)。操作時，混合物濃縮，殘質溶於乙酸乙酯/水中且萃取。水相再使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，與濃縮，及減壓乾燥。得到 466 mg(81%純度，90%理論值)標題化合物，其本身直接進一步轉化。

LC-MS(方法 4): R_t = 1.08 min；MS(ESIpos): m /z = 404 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.25), 1.395(16.00), 1.406(2.62), 1.420(1.08), 1.499(1.33), 1.508(0.84), 1.522(0.93), 1.546(0.75), 1.595(0.83), 1.606(1.20), 1.625(1.14), 1.643(1.63), 3.287(0.76), 3.563(2.36), 3.581(2.34).

中間物 118

(5RS)-2-[(4,4-二氟環己基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)



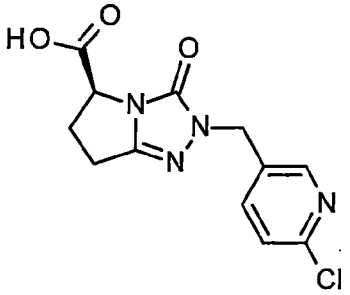
在含(5RS)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(67.4 mg, 282 μmol)與碳酸銫(138 mg, 422 μmol)之 4.0 ml 乙腈中添加 4-(溴甲基)-1,1-二氟環己烷(72.0 mg, 338 μmol)後，反應混合物於室溫下攪拌一個週末。操作時，濾出所出現之沉澱，濾液濃縮，殘質溶於乙酸乙酯/水中且萃取。水相再使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，與濃縮，及減壓乾燥。殘質經過製備性 HPLC 分離(管柱：Kromasil C18，125x30mm，10μm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，減壓移除溶劑後，得到 41.0 mg(39%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 6): R_t = 1.76 min；MS(ESIpos): m /z = 372 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.396(16.00), 2.072(2.01), 3.528(1.35), 3.545(1.33), 4.399(0.62).

中間物 119

(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(對映異構物)



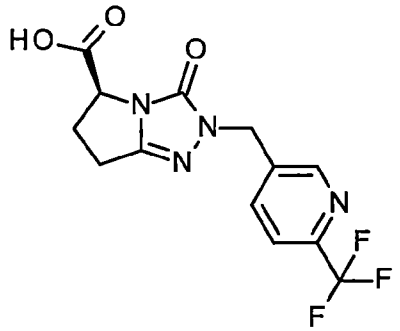
先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)(430 mg, 1.39 mmol)至 THF(10 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(167 mg, 6.96 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下在減壓下濃縮，然後與水、1 N 鹽酸水溶液及飽和

氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 185 mg(45%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.71 min；MS(ESIpos): m /z = 295 [M +H]$^+$

中間物 120

(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(對映異構物)

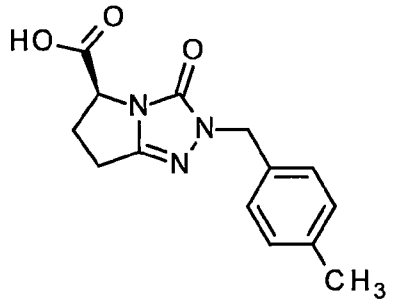


先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)(441 mg, 1.29 mmol)至 THF(10 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(154 mg, 6.44 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 376 mg(89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.85 min；MS(ESIpos): m /z = 329 [M +H]$^+$

中間物 121

(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(對映異構物)



先添加(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)(280 mg, 975 µmol)至 THF(4.0 ml)中，添加

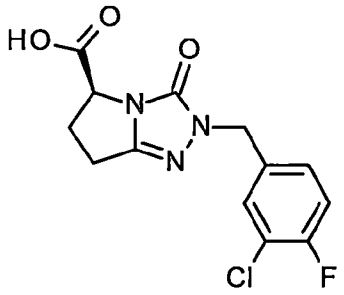
溶於水中之氫氧化鋰(117 mg, 4.87 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下在減壓下濃縮，然後與水、1 N 鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 251 mg(94%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.59 min；MS(ESIpos): m /z = 274 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(0.73), 1.157(0.99), 1.174(2.01), 1.192(1.01), 1.988(3.62), 2.274(10.45), 2.423(0.43), 2.430(0.52), 2.439(0.46), 2.446(0.46), 2.455(0.52), 2.463(0.55), 2.708(1.26), 2.720(0.84), 2.730(2.22), 2.745(1.81), 2.822(0.50), 2.841(0.44), 2.853(0.62), 2.876(0.50), 4.020(0.87), 4.038(0.87), 4.603(1.09), 4.610(1.19), 4.625(1.25), 4.633(1.04), 4.708(0.51), 4.747(2.97), 4.761(2.99), 4.800(0.51), 7.140(16.00), 13.346(0.50).

中間物 122

(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(對映異構物)

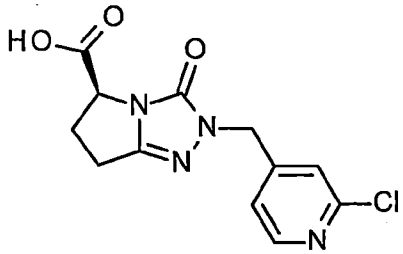


先添加(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)(460 mg, 1.41 mmol)至 THF(10 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(169 mg, 7.06 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 281 mg(64%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.12 min；MS(ESIpos): m /z = 312 [M +H]$^+$

中間物 123

(5S)-2-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(對映異構物)



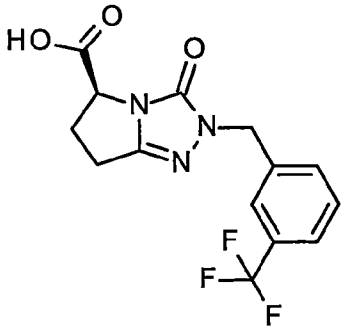
先添加(5S)-2-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)(250 mg, 810 μmol)至 THF(7.5 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(97.0 mg, 4.05 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 230 mg(96%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.43 min；MS(ESIpos): m /z = 295 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.93), 0.145(0.82), 2.371(1.71), 2.715(1.98), 2.758(4.35), 2.781(8.27), 2.795(7.03), 2.838(1.67), 2.861(2.25), 2.891(2.91), 2.915(1.98), 4.532(0.78), 4.662(3.88), 4.670(4.35), 4.685(4.43), 4.692(3.88), 4.887(0.78), 4.931(16.00), 7.253(5.63), 7.266(5.79), 7.340(10.10), 8.377(7.65), 8.389(7.61), 11.255(1.01).

中間物 124

(5S)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(對映異構物)



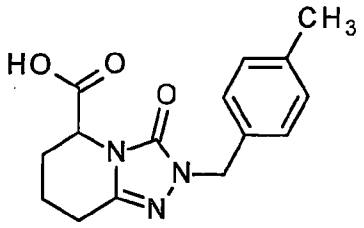
先添加(5S)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)(150 mg, 440 μmol)至 THF(4.5 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(52.6 mg, 2.20 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。移除有機

相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 129 mg(90%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.70 min；MS(ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

中間物 125

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



變化項 a)

先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(854 mg, 95%純度，2.69 mmol)至 20 ml THF/水(3：1)中，添加氫氧化鋰(322 mg, 13.5 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物加水稀釋，使用 1 N 鹽酸酸化，添加二氯甲烷與少量飽和氯化鈉溶液，萃取混合物。水相再使用二氯甲烷萃取 2 次，合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，濃縮，及減壓乾燥。產生 436 mg(56%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.15 min；MS(ESIpos): m /z = 288 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.075(0.98), 2.084(0.97), 2.092(0.92), 2.272(9.23), 4.458(1.29), 4.770(4.43), 7.128(16.00).

變化項 b)

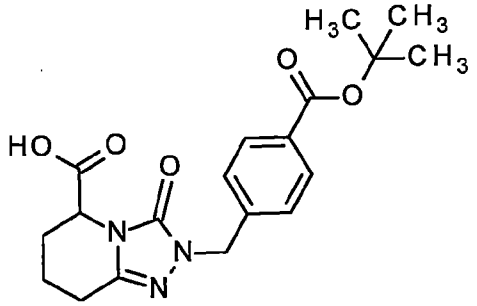
在含(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(7.14 g, 20.8 mmol)之 100 ml 二氯甲烷溶液中添加 10 ml(130 mmol)三氟乙酸，混合物於室溫下攪拌隔夜。再添加 5 ml(65 mmol)三氟乙酸，並於室溫下再攪拌一天，混合物與 14 ml 3 N NaOH 在冰浴冷卻及激烈攪拌下混合，使用二氯甲烷/水稀釋及萃取。水相再使用二氯甲烷萃取 2 次，合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，濃縮，及減壓乾燥。所得產物(6.63 g, > 100%理論值)未進一步純化即使用。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.18 min；MS(ESIpos): m /z = 288 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.24), 0.008(1.06), 1.397(0.62), 1.534(0.77), 2.272(8.87), 4.459(1.36), 4.770(4.02), 7.128(16.00).

中間物 126

(5RS)-2-[4-(第三丁氧基羰基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



先添加(5RS)-2-[4-(第三丁氧基羰基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(676 mg, 87%純度，1.52 mmol)至 15 ml THF/水中，添加氫氧化鋰(182 mg, 7.59 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物使用 1 N 鹽酸調至 pH 6，與二氯甲烷混合與萃取。水相再使用二氯甲烷萃取 2 次，合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，濃縮，及減壓乾燥。產生 99 mg 產物部份(71%純度，12%理論值)。

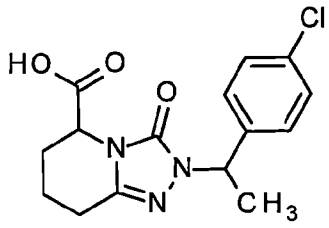
取可能包含產物之水相使用 1 N 鹽酸調至 pH 3，與乙酸乙酯混合，共萃取 3 次。合併之乙酸乙酯相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，與濃縮，及減壓乾燥。產生 147 mg(26%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.53 min；MS(ESIneg): m /z = 372 [M -H]$^-$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.536(16.00), 4.911(2.17), 7.328(1.14), 7.349(1.23), 7.846(1.40), 7.867(1.28).

中間物 127

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-氯苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)



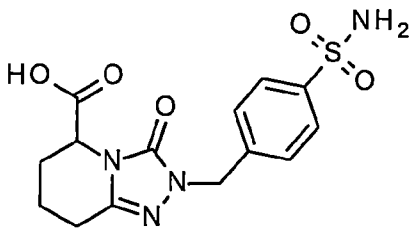
在含(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-氯苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)(755 mg, 2.00 mmol)之 10 ml 二氯甲烷溶液中添加 1.2 ml(16 mmol)三氟乙酸，混合物於室溫下攪拌隔夜。再添加 600 µl(7.8 mmol)三氟乙酸及室溫下再攪拌 5 h 後，混合物在使用冰浴冷卻及激烈攪拌下，使用 3 N NaOH 調至 pH 3，使用二氯甲烷/水稀釋及萃取。水相再使用二氯甲烷萃取 2 次，合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，濃縮，及減壓乾燥。依此方式，得到 392 mg(79%純度，48%理論值)標題化合物之非對映異構物混合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.33 min；MS(ESIpos): m /z = 322 [M +H]$^+$; R_t = 1.36 min；MS(ESIpos): m /z = 322 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.83), -0.008(16.00), 0.008(13.62), 0.146(1.78), 1.110(3.38), 1.288(4.30), 1.304(4.30), 1.329(5.07), 1.406(11.38), 1.595(12.57), 1.607(12.53), 1.613(13.39), 1.625(11.70), 2.076(5.07), 2.580(3.20), 2.664(3.47), 2.710(2.42), 3.286(7.04), 4.426(3.15), 4.450(3.43), 5.326(3.06), 5.344(3.29), 7.309(5.62), 7.319(4.94), 7.325(4.75), 7.331(10.88), 7.340(10.10), 7.346(4.25), 7.353(4.30), 7.355(14.45), 7.375(11.93), 7.379(15.41), 7.385(4.75), 7.396(6.86), 7.401(7.54), 7.484(4.66).

中間物 128

(5RS)-3-側氧基-2-(4-胺磺醯基苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



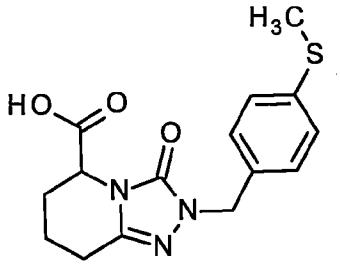
在含(5RS)-3-側氧基-2-(4-胺磺醯基苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(35.0 mg, 85.7 μmol)之 5.0 ml 二氯甲烷溶液中添加 500 μl(6.5 mmol)三氟乙酸，混合物於室溫下攪拌一個週末。操作時，混合物濃縮及減壓乾燥。依此方式，得到 30 mg(99%理論值)標題化合物，其未再純化即進一步使用。

LC-MS(方法 6): R_t = 0.66 min；MS(ESIpos): m /z = 353 [M +H]$^+$

中間物 129

(5RS)-2-[4-(甲基硫基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



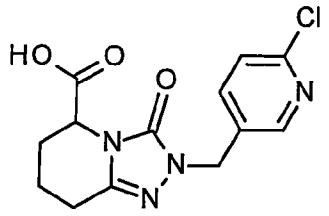
在含(5RS)-2-[4-(甲基硫基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(160 mg, 89%純度，379 μmol)之 5.0 ml 二氯甲烷溶液中添加 500 μl(6.5 mmol)三氟乙酸，混合物於室溫下攪拌一個週末。為了進一步轉化，再添加 100 μl(1.3 mmol)三氟乙酸，混合物於室溫下再攪拌一天(採用 HPLC 追蹤轉化反應)。操作時，混合物在使用冰浴冷卻及激烈攪拌下，使用 3 N NaOH 調至 pH 3，使用二氯甲烷/水稀釋及萃取。水相再使用二氯甲烷萃取 2 次，合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，濃縮，及減壓乾燥。得到 137 mg(109%理論值)標題化合物，其本身直接進一步轉化。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.20 min；MS(ESIpos): m /z = 320 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.62), 0.008(2.24), 1.396(0.96), 2.452(16.00), 4.461(1.33), 4.782(4.61), 5.754(0.68), 7.174(1.26), 7.196(3.98), 7.215(4.58), 7.221(1.06), 7.237(1.41).

中間物 130

(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



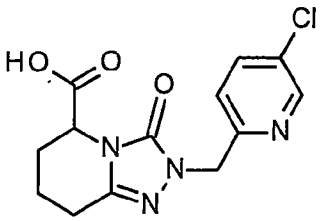
在含(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(1.84 g, 5.04 mmol)之 25 ml 二氯甲烷溶液中添加 5.0 ml(65 mmol)三氟乙酸，混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物在使用冰浴冷卻及激烈攪拌下，使用 3 N NaOH 調至 pH 3，使用水稀釋，及使用二氯甲烷萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，濃縮，及減壓乾燥。得到 1.59 g(92%純度，94%理論值)標題化合物，其本身直接進一步轉化。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.83 min；MS(ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.94), 0.008(1.83), 1.157(3.09), 1.175(6.27), 1.193(3.15), 1.387(3.56), 1.406(0.95), 1.506(0.97), 1.519(1.00), 1.534(0.85), 1.795(0.84), 1.809(1.23), 1.820(1.25), 1.830(1.04), 1.841(1.01), 1.909(1.25), 1.988(11.31), 2.069(1.57), 2.078(2.11), 2.084(2.94), 2.090(3.28), 2.101(3.07), 2.113(1.63), 2.568(1.70), 2.582(1.28), 2.614(1.39), 2.627(2.10), 2.636(1.49), 2.656(0.78), 2.666(1.09), 4.003(1.24), 4.021(3.03), 4.038(3.02), 4.056(1.29), 4.218(0.77), 4.462(2.60), 4.474(4.68), 4.487(2.49), 4.828(1.17), 4.910(16.00), 5.093(0.74), 7.500(4.57), 7.521(5.54), 7.703(3.17), 7.709(3.32), 7.724(2.78), 7.730(2.79), 8.310(4.06), 8.316(3.98).

中間物 131

(5RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



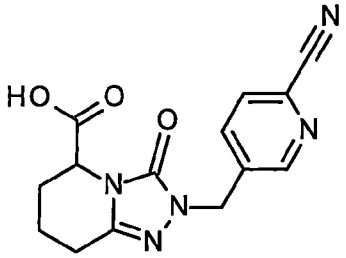
在含(5RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(268 mg, 82%純度，602 µmol)之 3.0 ml

二氯甲烷溶液中添加 600 µl(7.8 mmol)三氟乙酸，混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物濃縮及減壓乾燥。依此方式，得到 220 mg(80%純度，95%理論值)標題化合物，其未進一步純化即使用。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.87 min；MS(ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

中間物 132

(5RS)-2-[(6-氰基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



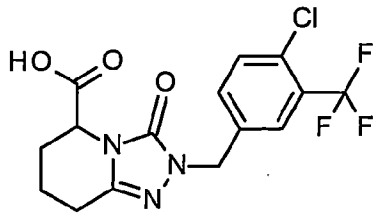
在含(5RS)-2-[(6-氰基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(303 mg, 853 µmol)之 8.0 ml 二氯甲烷 溶液中添加 1.0 ml(13 mmol)三氟乙酸，混合物於室溫下攪拌隔夜。為了進一步轉化，再添加 200 µl(2.6 mmol)與 100 µl(1.3 mmol)三氟乙酸，混合物再分別攪拌 3.5 h 與 2.5 h(採用 HPLC 與 LC-MS 追蹤轉化反應)。操作時，混合物使用二氯甲烷/水稀釋及萃取。水相再使用二氯甲烷萃取 2 次，合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，濃縮，及減壓乾燥。得到 191 mg(67%純度，50%理論值)標題化合物，其本身直接進一步轉化。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.72 min；MS(ESIpos): m /z = 300 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.84), -0.008(6.61), 0.008(6.11), 0.146(0.76), 1.394(4.32), 1.400(16.00), 2.094(1.18), 2.366(0.89), 2.665(0.82), 2.710(0.84), 4.489(1.34), 4.985(1.87), 5.034(4.55), 5.754(1.79), 7.851(0.71), 7.857(0.76), 7.871(1.00), 7.876(0.95), 7.978(0.74), 8.000(1.24), 8.023(1.58), 8.043(1.26), 8.633(1.26), 8.638(1.26).

中間物 133

(5RS)-2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



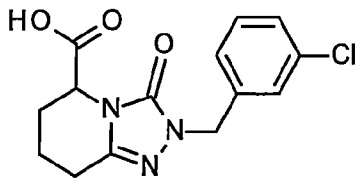
在含(5RS)-2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(332 mg, 97%純度，746 µmol)之 7.0 ml 二氯甲烷溶液中添加 700 µl(9.1 mmol)三氟乙酸，混合物於室溫下攪拌 4 h。為了進一步轉化，再添加 200 µl(2.6 mmol)三氟乙酸，混合物再攪拌隔夜。操作時，混合物使用二氯甲烷/水稀釋及萃取。水相再使用二氯甲烷萃取 2 次，合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，濃縮，及減壓乾燥。得到 273 mg(94%理論值)標題化合物，其本身即進一步使用。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.50 min ; MS(ESIpos): m /z = 376 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.97), -0.008(8.63), 0.008(7.66), 0.146(0.97), 1.034(1.14), 1.050(1.12), 1.377(3.67), 1.506(1.07), 1.519(1.07), 1.534(0.97), 1.800(0.90), 1.814(1.34), 1.824(1.34), 1.835(1.09), 1.846(1.14), 2.076(1.56), 2.084(2.31), 2.098(3.87), 2.108(3.57), 2.120(1.92), 2.366(0.73), 2.519(2.21), 2.561(2.04), 2.574(2.04), 2.588(1.53), 2.620(1.53), 2.633(2.36), 2.643(1.68), 2.662(0.97), 2.675(1.34), 2.685(0.71), 2.710(0.75), 3.168(1.00), 3.508(2.38), 4.477(2.63), 4.488(4.98), 4.501(2.58), 4.956(16.00), 7.523(2.31), 7.529(2.38), 7.544(2.99), 7.549(3.06), 7.706(5.16), 7.727(4.21), 7.748(5.47), 7.754(5.23), 13.264(0.73).

中間物 134

(5RS)-2-(3-氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



在含(5RS)-2-(3-氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(284 mg, 84%純度，656 µmol)之 6.0 ml 二氯甲烷

溶液中添加 600 µl(7.8 mmol)三氟乙酸，混合物於室溫下攪拌 4 h。為了進一步轉化，再添加 200 µl(2.6 mmol)三氟乙酸，混合物再攪拌隔夜。操作時，混合物使用二氯甲烷/水稀釋及萃取。水相再使用二氯甲烷萃取 2 次，合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，濃縮，及減壓乾燥。得到 224 mg(83%純度，92%理論值)標題化合物，其本身直接進一步轉化。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.20 min；MS(ESIpos): m /z = 308 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.79), -0.008(16.00), 0.008(14.92), 0.146(1.88), 1.147(1.13), 1.396(0.56), 2.091(0.71), 2.323(0.56), 2.327(0.89), 2.332(0.66), 2.366(1.46), 2.665(0.80), 2.669(1.04), 2.674(0.94), 2.709(1.55), 3.168(1.55), 4.486(0.89), 4.859(3.48), 7.197(0.56), 7.214(0.71), 7.288(0.99), 7.351(0.85), 7.356(2.02), 7.374(0.89).

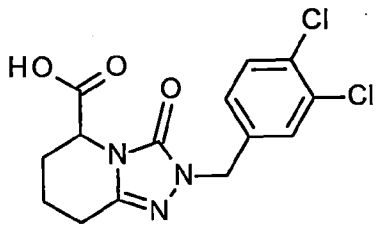
替代性合成法：

先添加(5RS)-2-(3-氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(63.0 mg, 196 µmol)至 THF(2.5 ml)中，添加溶於水(2.5 ml)中之氫氧化鋰(23.4 mg, 979 µmol)。反應混合物於室溫下攪拌 65 h 後，添加水與 1 N 鹽酸水溶液。移除有機相，水相使用乙酸乙酯重覆萃取。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 55.0 mg(91%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.68 min；MS(ESIpos): m /z = 308 [M +H]$^+$

中間物 135

(5RS)-2-(3,4-二氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



在含(5RS)-2-(3,4-二氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(330 mg, 78%純度，646 µmol)之 8.0 ml 二氯甲烷溶液中添加 900 µl(12 mmol)三氟乙酸，混合物於室溫下攪拌隔夜。為了

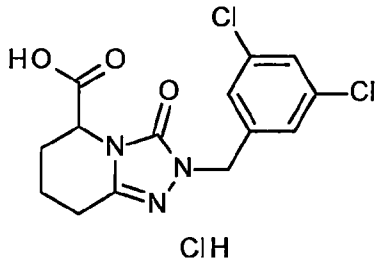
進一步轉化，再添加 100 µl(1.3 mmol)三氟乙酸，混合物再攪拌 5 h。操作時，混合物使用二氯甲烷/水稀釋及萃取。水相再使用二氯甲烷萃取 2 次，合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，濃縮，及減壓乾燥。得到 282 mg(80%純度，> 100%)標題化合物，其本身直接進一步轉化。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.39 min；MS(ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.99), 0.008(0.93), 1.365(0.65), 1.392(6.32), 1.510(0.93), 1.523(0.96), 1.535(1.07), 1.538(0.85), 1.801(0.81), 1.811(1.13), 1.815(1.18), 1.825(1.21), 1.836(1.01), 1.847(1.01), 2.077(1.57), 2.086(2.08), 2.092(2.91), 2.099(3.24), 2.108(3.04), 2.121(1.63), 2.521(1.06), 2.563(1.64), 2.576(1.70), 2.591(1.29), 2.621(1.34), 2.631(1.97), 2.635(2.09), 2.644(1.52), 2.664(0.79), 2.674(1.03), 4.475(2.28), 4.487(4.46), 4.499(2.26), 4.706(0.69), 4.868(16.00), 5.423(1.28), 7.221(2.81), 7.226(2.94), 7.242(3.18), 7.247(3.31), 7.486(4.76), 7.491(4.55), 7.603(7.05), 7.623(6.45), 7.631(0.66).

中間物 136

(5RS)-2-(3,5-二氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸鹽酸鹽(消旋物)



取(5RS)-2-(3,5-二氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(445 mg, 1.12 mmol)溶於 1,4-二噁烷(2.0 ml)，添加溶於 1,4-二噁烷中之鹽酸(2.8 ml, 4.0 M, 11 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 2 h 後，再度添加溶於 1,4-二噁烷中之鹽酸(2.8 ml, 4.0 M, 11 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，減壓移除溶劑，得到 493 mg(79%純度，92%理論值)標題化合物。

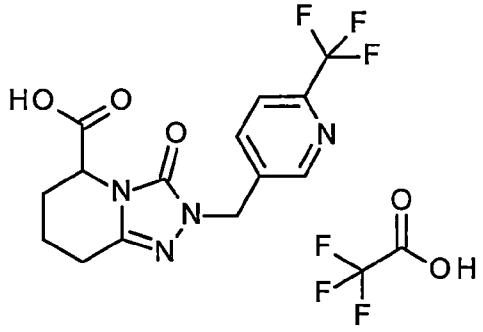
LC-MS(方法 4): R_t = 0.80 min；MS(ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.80), 0.008(0.72), 1.175(0.65), 1.192(0.78), 1.235(2.38), 1.395(4.05), 1.406(0.88), 1.477(0.72), 1.496(1.12),

1.512(1.51), 1.525(1.58), 1.540(1.34), 1.553(0.93), 1.572(0.46), 1.808(1.37), 1.820(1.91), 1.831(1.83), 1.842(1.54), 1.853(1.50), 1.909(0.89), 1.988(0.76), 2.086(2.68), 2.100(4.49), 2.107(4.86), 2.116(4.43), 2.128(2.41), 2.560(3.08), 2.574(2.23), 2.587(2.34), 2.602(1.96), 2.635(1.94), 2.646(3.14), 2.656(2.27), 2.676(1.29), 2.686(1.41), 2.698(0.88), 3.365(2.96), 3.451(0.75), 3.463(0.96), 3.475(1.00), 3.492(0.94), 3.504(0.77), 3.515(0.42), 3.656(0.43), 3.667(0.74), 3.679(0.85), 3.690(0.41), 3.699(0.83), 3.713(0.61), 4.377(0.62), 4.490(3.41), 4.503(9.30), 4.514(3.22), 4.768(0.61), 4.845(0.78), 4.886(13.41), 4.931(0.74), 7.279(15.72), 7.284(16.00), 7.299(0.60), 7.303(0.53), 7.347(2.08), 7.352(2.18), 7.414(0.50), 7.419(0.52), 7.451(1.08), 7.533(3.64), 7.538(6.48), 7.543(3.88), 11.356(0.56), 13.281(0.55).

中間物 137

(5RS)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸：三氟乙酸(消旋物)

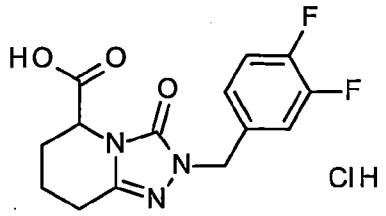


取(5RS)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(364 mg, 913 μmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.1 ml, 14 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 465 mg(> 100%)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.58 min；MS(ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

中間物 138

(5RS)-2-(3,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸鹽酸鹽(消旋物)

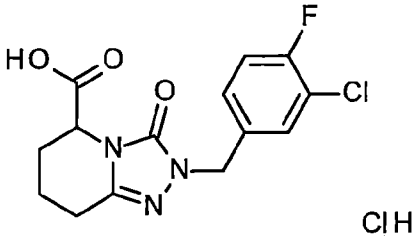


取(5S,R)-2-(3,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(451 mg, 1.23 mmol)溶於 1,4-二噁烷(10 ml, 120 mmol)，添加溶於 1,4-二噁烷中之鹽酸(3.1 ml, 4.0 M, 12 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 65 h 及於 50°C 下隔夜。再次添加溶於 1,4-二噁烷中之鹽酸(3.1 ml, 4.0 M, 12 mmol)，混合物於室溫下攪拌 1 h。減壓移除溶劑，得到 420 mg(98%理論值)標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.02), 0.008(2.73), 1.393(1.69), 1.810(0.44), 2.098(1.23), 2.107(1.13), 2.327(0.53), 2.562(0.67), 2.575(0.60), 2.589(0.48), 2.621(0.48), 2.631(0.77), 2.642(0.55), 2.670(0.77), 3.568(16.00), 4.472(0.85), 4.484(1.55), 4.496(0.75), 4.849(4.79), 7.101(0.55), 7.236(0.48), 7.265(0.57), 7.285(0.50), 7.370(0.55), 7.392(1.04), 7.398(0.62), 7.413(0.59), 7.419(1.09), 7.440(0.52).

中間物 139

(5RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸鹽酸鹽(消旋物)

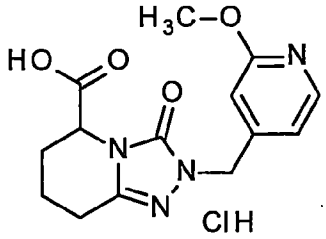


取(5RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(391 mg, 1.02 mmol)溶於 1,4-二噁烷(10 ml, 120 mmol)，添加溶於 1,4-二噁烷中之鹽酸(2.6 ml, 4.0 M, 10 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 65 h，及於 50°C 下 3 h。再次添加溶於 1,4-二噁烷中之鹽酸(1.3 ml, 4.0 M, 5 mmol)，混合物於 50°C 下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，得到 350 mg(94%理論值)標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.11), 0.008(1.07), 1.391(4.37), 1.476(0.51), 1.492(0.77), 1.510(1.08), 1.523(1.11), 1.538(0.96), 1.551(0.66), 1.799(0.95), 1.812(1.39), 1.822(1.40), 1.833(1.20), 1.844(1.17), 1.909(1.18), 2.090(3.55), 2.097(3.78), 2.106(3.58), 2.118(1.94), 2.519(1.90), 2.561(1.92), 2.574(1.91), 2.589(1.51), 2.620(1.53), 2.633(2.43), 2.643(1.77), 2.662(0.94), 2.672(1.24), 2.685(0.72), 3.390(0.80), 3.484(0.41), 3.492(0.65), 3.502(0.60), 3.593(0.97), 3.671(0.58), 3.681(0.64), 3.700(0.63), 3.709(0.46), 3.733(0.41), 3.831(0.41), 3.840(0.70), 3.860(0.72), 4.020(0.56), 4.189(0.69), 4.210(0.69), 4.323(0.51), 4.329(0.91), 4.472(2.61), 4.484(4.91), 4.496(2.54), 4.767(0.52), 4.852(16.00), 6.348(0.77), 7.239(1.31), 7.245(1.45), 7.251(1.51), 7.256(1.74), 7.260(2.09), 7.266(2.12), 7.272(1.95), 7.278(1.93), 7.368(3.87), 7.377(0.46), 7.391(4.96), 7.413(2.96), 7.431(2.61), 7.436(2.49), 7.448(2.69), 7.454(2.57), 8.133(0.53).

中間物 140

(5RS)-2-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸鹽酸鹽(消旋物)



取(5RS)-2-[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(144 mg, 400 μmol)溶於 1,4-二噁烷(4.0 ml, 47 mmol)，添加溶於1,4-二噁烷中之鹽酸(1000 μl, 4.0 M, 4.0 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 65 h，及於 50°C 下隔夜。減壓移除溶劑，得到 165 mg(> 100%)標題化合物。

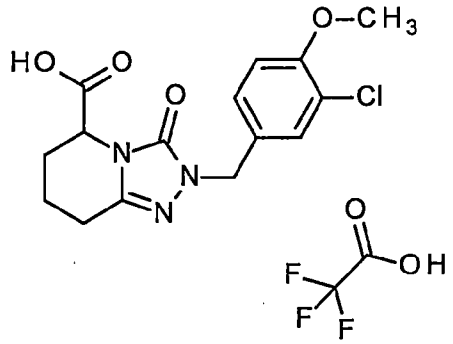
1H-NMR(400 MHz, DMSO-d6): d [ppm] = 1.46 – 1.60(m , 2H), 1.79 – 1.89(m , 2H), 2.05 – 2.15(m , 2H), 3.83(s, 3H) 4.49(d, 1H), 4.85(d, 2H), 6.59(s, 1H), 6.82(d, 1H), 8.10(d, 1H).

1.53(s, 2H), 1.83(s, 2H), 2.11(br s, 5H), 2.63–2.71(m , 5H), 3.83(s, 3H),

4.49(d, 2H), 4.68(s, 1H), 4.66 – 4.70(m , 1H), 4.85(d, 2H), 6.04(s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.82(d, 1H), 7.32(s, 1H), 8.10(d, 1H).

中間物 141

(5RS)-2-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸：三氟乙酸(消旋物)



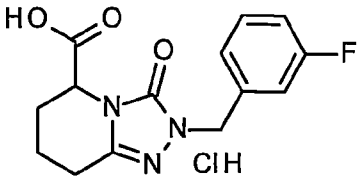
取(5RS)-2-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(365 mg, 925 µmol)溶於二氯甲烷(20 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(710 µl, 9.3 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌48 h 後，減壓移除溶劑。得到 454 mg(> 100%)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.66 min；MS(ESIpos): m /z = 338 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.90), 0.008(0.79), 1.111(1.03), 1.157(0.90), 1.175(1.82), 1.193(0.92), 1.228(0.41), 1.391(1.94), 1.474(0.43), 1.488(0.67), 1.508(0.88), 1.522(0.94), 1.535(2.44), 1.550(0.56), 1.790(0.81), 1.802(1.21), 1.813(1.21), 1.824(1.06), 1.835(1.01), 1.848(0.68), 1.988(3.28), 2.067(1.72), 2.080(3.10), 2.087(3.19), 2.096(2.97), 2.108(1.57), 2.520(1.36), 2.563(1.66), 2.577(1.26), 2.609(1.33), 2.620(2.11), 2.631(1.48), 2.650(0.75), 2.661(1.03), 2.673(0.66), 2.690(0.53), 2.731(2.17), 2.890(2.79), 4.021(0.77), 4.039(0.76), 4.458(2.30), 4.470(4.46), 4.482(2.24), 4.771(16.00), 5.753(1.45), 7.094(4.56), 7.115(6.97), 7.185(3.46), 7.190(3.61), 7.206(2.20), 7.211(2.39), 7.298(5.41), 7.303(4.82).

中間物 142

(5RS)-2-(3-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸鹽酸鹽(消旋物)

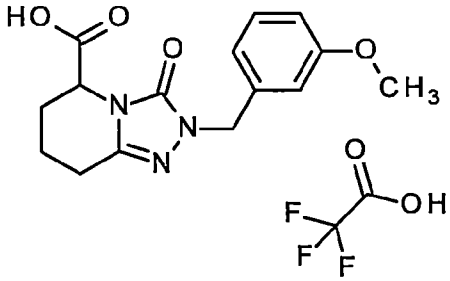


取(5RS)-2-(3-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(150 mg, 432 µmol)溶於 1,4-二噁烷(4.3 ml, 51 mmol)，添加溶於 1,4-二噁烷中之鹽酸(1.1 ml, 4.0 M, 4.3 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 65 h。再次添加溶於 1,4-二噁烷中之鹽酸(1.1 ml, 4.0 M, 4.3 mmol)，混合物於 50°C 下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，得到 165 mg(89%純度，> 100%)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.59 min；MS(ESIpos): m /z = 292 [M +H]$^+$

中間物 143

(5RS)-2-(3-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸：三氟乙酸(消旋物)



取(5RS)-2-(3-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(340 mg, 947 µmol)溶於二氯甲烷(20 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(730 µl, 9.5 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 435 mg(> 100%)標題化合物。

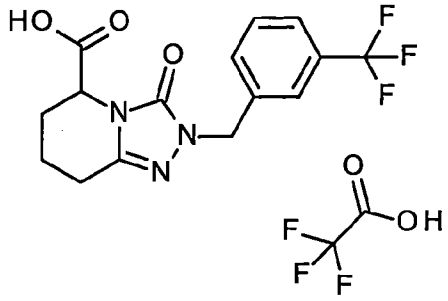
LC-MS(方法 3): R_t = 1.04 min；MS(ESIpos): m /z = 304 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.85), 0.008(1.73), 1.111(1.34), 1.399(3.15), 1.482(0.86), 1.515(1.77), 1.534(5.41), 1.544(1.65), 1.557(1.10), 1.576(0.53), 1.797(1.69), 1.810(2.41), 1.820(2.43), 1.831(2.06), 1.843(1.97), 1.855(1.32), 1.988(0.50), 2.047(0.43), 2.075(3.45), 2.088(6.07), 2.095(6.31), 2.105(5.87), 2.117(3.12), 2.328(0.42), 2.524(1.98), 2.569(3.23), 2.583(2.50), 2.613(2.67), 2.626(4.07), 2.636(2.95), 2.655(1.45), 2.666(2.17), 2.678(1.24),

3.696(0.64), 3.705(0.58), 3.750(0.42), 3.765(1.85), 4.466(4.47), 4.477(8.57), 4.490(4.32), 4.759(1.51), 4.799(16.00), 4.805(15.56), 4.845(1.43), 5.398(0.68), 5.753(4.67), 6.789(14.05), 6.809(6.64), 6.824(4.19), 6.830(3.47), 6.845(4.90), 6.851(4.14), 7.220(6.34), 7.240(8.92), 7.259(4.69).

中間物 144

(5RS)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸：三氟乙酸(消旋物)



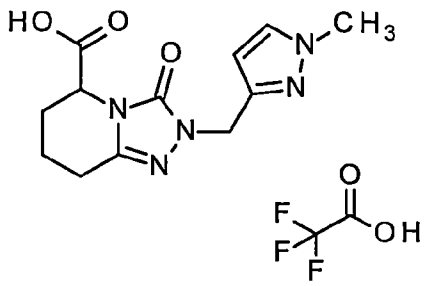
取(5RS)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(388 mg, 975 µmol)溶於二氯甲烷(20 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(750 µl, 9.8 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，再次添加三氟乙酸(750 µl, 9.8 mmol)。於 40°C 下攪拌 2 h 後，減壓移除溶劑。得到 534 mg(> 100%)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.34 min；MS(ESIpos): m /z = 342 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.110(0.81), 1.385(1.82), 1.535(3.66), 1.815(1.57), 2.100(4.20), 2.328(0.90), 2.562(2.17), 2.575(2.21), 2.590(1.50), 2.634(2.53), 2.674(1.98), 4.482(2.72), 4.493(5.55), 4.506(2.60), 4.958(16.00), 7.525(2.56), 7.544(4.75), 7.569(2.81), 7.588(5.17), 7.615(6.53), 7.649(4.29), 7.668(2.58).

中間物 145

(5RS)-2-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸：三氟乙酸(消旋物)

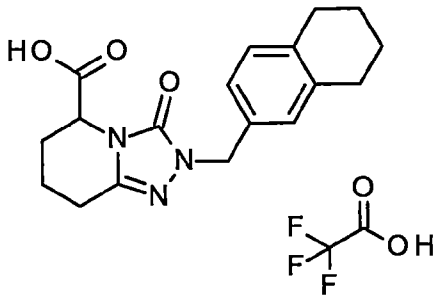


取(5RS)-2-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(150 mg, 450 µmol)溶於二氯甲烷(3.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(350 µl, 4.5 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜後，再次添加三氟乙酸(350 µl, 4.5 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 170 mg(97%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.36 min；MS(ESIpos): m /z = 278 [M +H]$^+$

中間物 146

(5RS)-3-側氧基-2-(5,6,7,8-四氫萘-2-基甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸：三氟乙酸(消旋物)

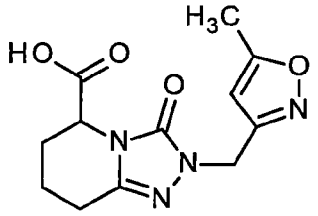


取(5RS)-3-側氧基-2-(5,6,7,8-四氫萘-2-基甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(280 mg, 730 µmol)溶於二氯甲烷(5.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(2.0 ml, 26 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 320 mg(94%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.81 min；MS(ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

中間物 147

(5RS)-2-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



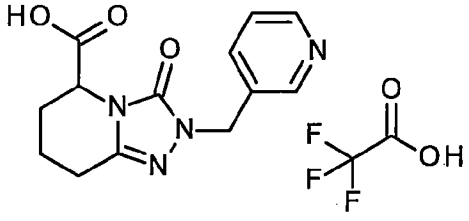
先添加(5RS)-2-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(412 mg, 1.41 mmol)至THF(14 ml)中，添加溶於水(4.0 ml)中之氫氧化鋰(169 mg, 7.05 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到136 mg(83%純度，29%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.67 min；MS(ESIpos): m /z = 279 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.157(1.10), 1.174(2.26), 1.181(0.48), 1.192(1.13), 1.356(2.56), 1.405(0.76), 1.499(0.43), 1.513(0.60), 1.526(0.61), 1.541(0.53), 1.797(0.52), 1.809(0.79), 1.820(0.78), 1.831(0.66), 1.842(0.64), 1.908(2.86), 1.988(4.00), 2.083(1.98), 2.089(2.11), 2.099(2.04), 2.111(1.09), 2.201(1.26), 2.369(16.00), 2.561(1.03), 2.573(1.03), 2.587(0.81), 2.617(0.84), 2.629(1.39), 2.639(0.93), 2.659(0.50), 2.670(0.78), 4.020(0.97), 4.038(0.95), 4.426(0.98), 4.441(1.01), 4.450(1.39), 4.462(2.65), 4.474(1.38), 4.807(0.40), 4.847(6.28), 4.852(6.39), 4.892(0.41), 6.069(3.43), 6.180(0.58).

中間物 148

(5RS)-3-側氧基-2-(吡啶-3-基甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸：三氟乙酸(消旋物)

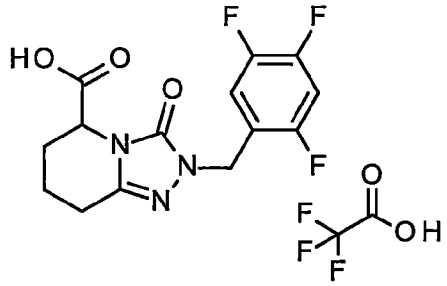


取(5RS)-3-側氧基-2-(吡啶-3-基甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(366 mg, 1.11 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.7 ml, 22 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 442 mg(83%純度，29%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 9): R_t = 3.31 min；MS(ESIpos): m /z = 275 [M +H]$^+$

中間物 149

(5RS)-3-側氧基-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸：三氟乙酸(消旋物)

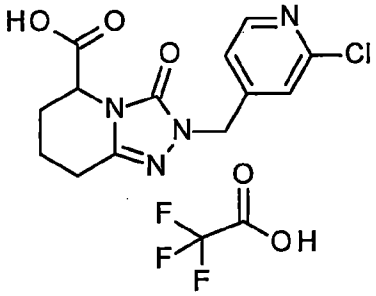


取(5RS)-3-側氧基-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(390 mg, 1.02 mmol)溶於二氯甲烷(8 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(3.3 ml, 43 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 445 mg(95%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.17 min；MS(ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

中間物 150

(5RS)-2-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸：三氟乙酸(消旋物)

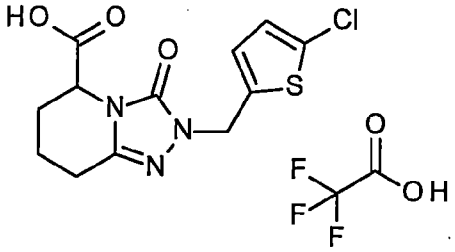


取(5RS)-2-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(490 mg, 1.34 mmol)溶於二氯甲烷(12 ml, 190 mmol)，於室溫下添加三氟乙酸(1.9 ml, 25 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 581 mg(94%純度，96%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.50 min；MS(ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

中間物 151

(5RS)-2-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸：三氟乙酸(消旋物)



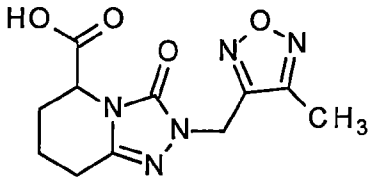
取(5RS)-2-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(414 mg, 1.12 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml, 160 mmol)，於室溫下添加三氟乙酸(1.7 ml, 22 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 5 小時後，減壓移除溶劑。得到 516 mg(> 100%)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.16 min；MS(ESIpos): m /z = 314 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.110(1.14), 1.384(7.34), 1.535(2.17), 1.568(1.23), 1.802(2.23), 1.814(2.29), 1.824(1.91), 2.058(3.54), 2.071(5.97), 2.081(5.66), 2.328(1.63), 2.366(0.97), 2.565(2.91), 2.578(2.97), 2.592(2.34), 2.623(2.46), 2.635(3.91), 2.646(2.66), 2.675(2.77), 2.710(1.09), 4.438(5.80), 4.451(9.29), 4.463(5.60), 4.555(2.31), 4.906(1.54), 4.945(15.09), 4.951(16.00), 4.986(2.40), 5.560(1.09), 6.916(7.37), 6.926(10.03), 6.973(13.74), 6.983(9.74), 7.020(0.63), 7.079(0.63).

中間物 152

(5RS)-2-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



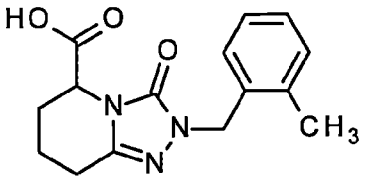
先添加(5RS)-2-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(281 mg, 958 μmol)至THF(5.0 ml)中，添加溶於水之氫氧化鋰(115 mg, 4.79 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，

及過濾，取濾液濃縮。得到91.0 mg(88%純度，30%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.61 min；MS(ESIpos): m /z = 280 [M +H]$^+$

中間物 153

(5RS)-2-(2-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)

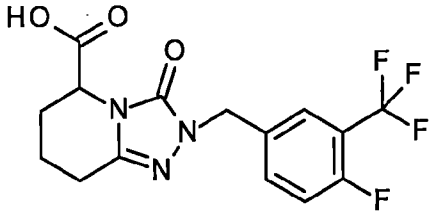


先添加(5RS)-2-(2-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(196 mg, 650 µmol)至THF(5.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(77.9 mg, 3.25 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到150 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.88 min；MS(ESIpos): m /z = 288 [M +H]$^+$

中間物 154

(5RS)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



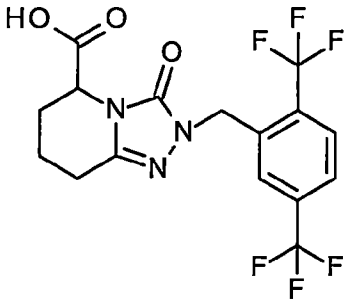
先添加(5RS)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(569 mg, 1.52 mmol)至THF(8.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(183 mg, 7.62 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到251 mg(94%純度，43%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.77 min；MS(ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.89), 0.008(2.76), 1.157(2.61), 1.170(1.52), 1.175(5.50), 1.193(2.73), 1.559(1.10), 1.748(1.40), 1.905(1.45), 1.948(1.17), 1.988(10.96), 2.129(1.67), 2.159(1.21), 2.328(0.45), 2.458(0.96), 2.473(1.31), 2.595(2.13), 2.634(1.08), 2.670(0.46), 3.314(0.58), 4.003(0.74), 4.021(2.44), 4.039(2.45), 4.056(0.80), 4.319(2.46), 4.328(2.44), 4.549(0.88), 4.918(16.00), 7.458(2.32), 7.480(3.39), 7.506(3.05), 7.587(1.95), 7.600(2.29), 7.678(3.14), 7.696(3.13).

中間物 155

(5RS)-2-[2,5-雙(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



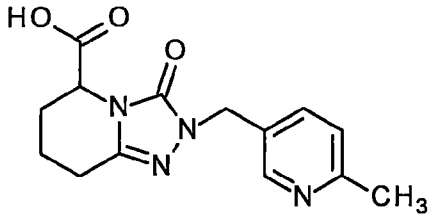
先添加(5RS)-2-[2,5-雙(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(634 mg, 1.50 mmol)至THF(8.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(179 mg, 7.48 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到242 mg(91%純度，36%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.86 min；MS(ESIpos): m /z = 410 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.54), -0.008(4.55), 0.008(3.70), 0.146(0.50), 1.170(2.38), 1.234(0.54), 1.573(1.56), 1.755(1.93), 1.949(1.55), 1.988(2.59), 2.153(2.28), 2.188(1.65), 2.328(1.13), 2.367(0.71), 2.611(2.68), 2.666(1.51), 2.710(0.66), 3.313(2.26), 3.405(1.49), 4.038(0.40), 4.324(2.78), 4.746(1.49), 4.911(2.40), 5.082(16.00), 7.649(8.11), 7.912(3.70), 7.932(6.12), 8.013(7.38), 8.033(4.99), 8.065(1.22), 8.098(0.71).

中間物 156

(5RS)-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



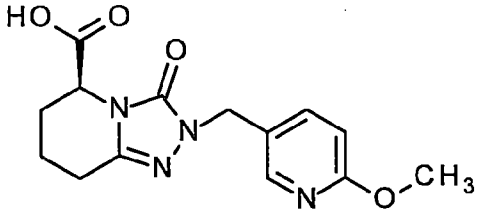
先添加(5RS)-2-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(231 mg, 764 μmol)至THF(5.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(91.5 mg, 3.82 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。水相濃縮，懸浮於懸四氫呋喃/乙醇(1/1)中。移除固體，取濾液濃縮，產生產物。得到262 mg(> 100%)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.19 min；MS(ESIpos): m /z = 288 [M]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.62), -0.008(5.32), 0.008(4.64), 0.146(0.68), 1.038(7.69), 1.055(16.00), 1.072(8.00), 1.356(2.60), 1.743(0.97), 1.760(2.83), 1.776(0.99), 2.090(0.88), 2.328(0.88), 2.366(0.48), 2.561(2.65), 2.620(0.56), 2.670(0.90), 2.710(0.48), 3.413(3.17), 3.431(8.60), 3.448(8.67), 3.466(3.40), 3.585(1.73), 3.601(3.05), 3.618(1.62), 4.465(0.59), 4.475(1.11), 4.936(1.69), 8.492(0.70).

中間物 157

(5RS)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



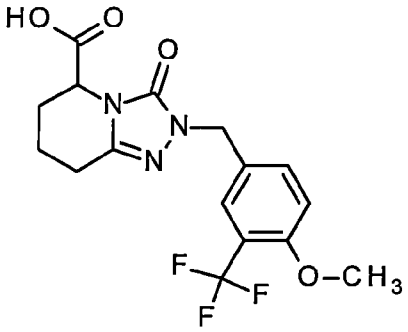
先添加(5RS)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(202 mg, 636 μmol)至THF(5.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(76.1 mg, 3.18 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液

混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到45 mg(23%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.78 min；MS(ESIpos): m /z = 305 [M]$^+$

中間物 158

(5RS)-2-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



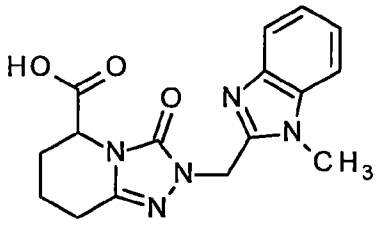
先添加(5RS)-2-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(305 mg, 791 μmol)至THF(8.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(94.8 mg, 3.96 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到151 mg(51%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.34 min；MS(ESIpos): m /z = 372 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.34), 0.008(1.63), 1.157(2.20), 1.175(4.44), 1.192(2.26), 1.529(0.44), 1.785(0.53), 1.797(0.50), 1.807(0.43), 1.819(0.43), 1.988(8.02), 2.045(0.43), 2.079(1.23), 2.088(1.19), 2.562(0.66), 2.598(0.58), 2.610(0.95), 2.620(0.64), 2.650(0.43), 3.869(16.00), 4.002(0.65), 4.020(1.93), 4.038(1.92), 4.056(0.63), 4.419(0.71), 4.429(0.98), 4.835(7.06), 7.223(1.56), 7.244(1.81), 7.498(1.32), 7.520(4.16).

中間物 159

(5RS)-2-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)

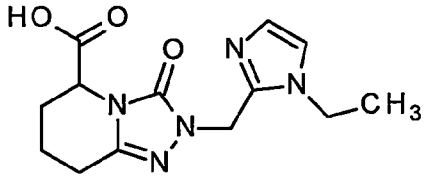


先添加(5RS)-2-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(137 mg, 401 μmol)至THF(3.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(48.1 mg, 2.01 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到120 mg(91%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.60 min；MS(ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

中間物 160

(5RS)-2-[(1-乙基-1H-咪唑-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)

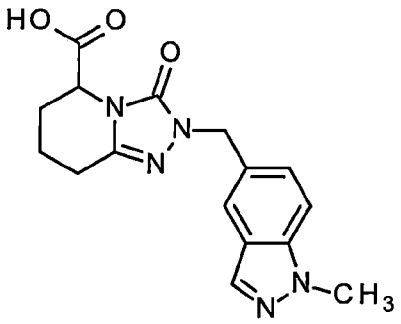


先添加(5RS)-2-[(1-乙基-1H-咪唑-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(54.0 mg, 177 μmol)至THF(2.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(21.2 mg, 884 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到80.0 mg(60%純度，93%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 9): R_t = 3.44 min；MS(ESIpos): m /z = 292 [M +H]$^+$

中間物 161

(5RS)-2-[(1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



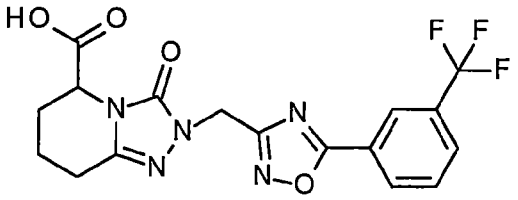
先添加(5RS)-2-[(1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(87.0 mg, 98%純度，250 μmol)至THF(2.5 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(29.9 mg, 1.25 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到67.0 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.87 min；MS(ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.92), 0.008(0.91), 1.157(1.12), 1.175(2.28), 1.192(1.13), 1.796(0.45), 1.807(0.50), 1.908(0.74), 1.988(4.27), 2.082(1.22), 2.327(0.41), 2.523(2.15), 2.565(0.61), 2.596(0.54), 2.608(0.89), 2.619(0.60), 2.648(0.42), 2.669(0.50), 4.002(0.41), 4.021(16.00), 4.038(1.11), 4.457(0.87), 4.468(1.72), 4.481(0.89), 4.916(3.28), 4.921(3.27), 7.294(1.26), 7.298(1.26), 7.316(1.45), 7.320(1.49), 7.580(1.84), 7.608(2.57), 8.004(3.39), 13.222(0.63).

中間物 162

(5RS)-3-側氧基-2-({5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-({5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(640 mg, 1.51 mmol)至THF(15 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(181 mg, 7.56 mmol)。

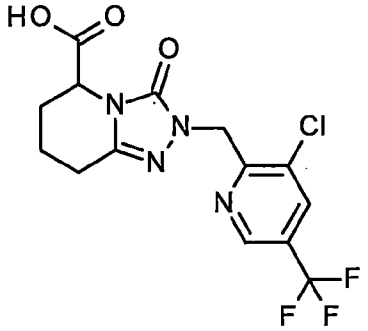
於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到588 mg(88%純度，84%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.42 min ; MS(ESIpos): m /z = 410 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.41), 0.008(1.36), 1.094(1.28), 1.157(4.33), 1.175(8.82), 1.193(4.46), 1.519(0.93), 1.533(1.05), 1.546(1.17), 1.556(1.03), 1.570(0.87), 1.582(0.66), 1.803(0.93), 1.814(1.46), 1.825(1.48), 1.836(1.29), 1.847(1.23), 1.861(0.85), 1.909(2.18), 1.989(16.00), 2.084(2.29), 2.096(4.23), 2.107(4.15), 2.120(2.23), 2.520(2.12), 2.562(2.37), 2.577(1.87), 2.589(1.95), 2.604(1.50), 2.631(1.58), 2.642(2.66), 2.654(1.73), 2.673(1.07), 2.684(1.24), 2.697(0.66), 3.396(0.92), 4.003(1.25), 4.021(3.77), 4.039(3.73), 4.056(1.23), 4.485(2.76), 4.498(5.49), 4.509(2.71), 4.654(0.81), 4.936(1.26), 5.001(1.44), 5.059(3.19), 5.099(10.70), 5.126(10.72), 5.166(3.27), 7.875(2.15), 7.894(4.91), 7.914(3.01), 8.100(3.54), 8.120(3.11), 8.327(5.27), 8.391(3.58), 8.411(3.46), 13.270(1.29).

中間物 163

(5RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



先添加(5RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(293 mg, 750 μmol)至THF(6.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(89.8 mg, 3.75 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，

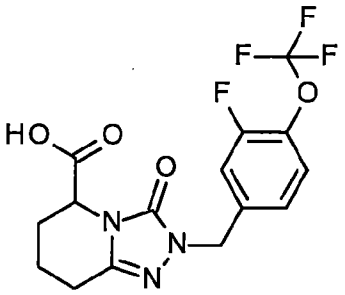
及過濾，取濾液濃縮。得到243 mg(86%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.16 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.175(0.73), 1.988(1.31), 2.079(0.50), 2.091(0.90), 2.101(0.88), 2.107(0.79), 2.558(0.47), 2.610(0.60), 2.621(0.40), 4.466(0.65), 4.479(1.30), 4.491(0.64), 5.151(2.36), 5.155(2.31), 5.753(16.00), 8.487(1.31), 8.491(1.32), 8.903(1.28), 8.905(1.29).

中間物 164

(5RS)-2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)

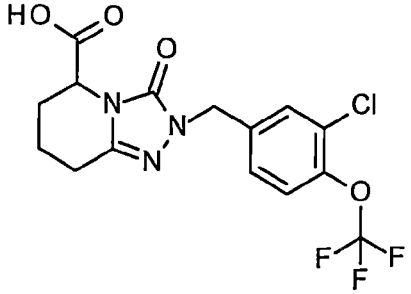


先添加(5RS)-2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(263 mg, 676 µmol)至THF(5.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(80.9 mg, 3.38 mmol)。於室溫下攪拌72小時後，反應混合物於室溫下在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到180 mg(71%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.43 min；MS(ESIpos): m /z = 376 [M +H]$^+$

中間物 165

(5RS)-2-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



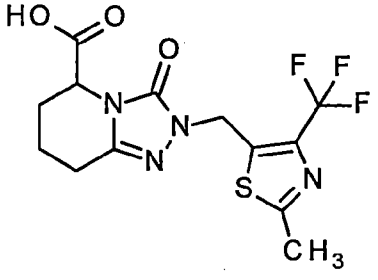
先添加(5RS)-2-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(293 mg, 99%純度，715 μmol)至THF(7.2 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(85.6 mg, 3.57 mmol)。於室溫下攪拌2小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到85.0 mg(29%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.55 min；MS(ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.78), -0.008(7.90), 0.008(6.70), 0.146(0.88), 1.038(0.50), 1.055(1.00), 1.073(0.50), 1.157(1.52), 1.164(0.90), 1.175(3.06), 1.182(1.88), 1.193(1.64), 1.200(0.90), 1.235(0.48), 1.513(0.96), 1.526(0.98), 1.819(1.28), 1.829(1.24), 1.839(1.04), 1.851(1.04), 1.908(12.72), 1.988(5.68), 2.102(3.40), 2.112(3.14), 2.124(1.72), 2.328(0.90), 2.366(0.68), 2.518(3.92), 2.523(3.12), 2.569(1.76), 2.582(1.78), 2.596(1.36), 2.628(1.36), 2.639(2.16), 2.650(1.68), 2.670(1.68), 2.679(1.30), 2.692(0.64), 2.710(0.66), 3.431(3.30), 3.449(3.50), 4.003(0.46), 4.021(1.34), 4.038(1.36), 4.056(0.50), 4.157(0.42), 4.164(0.42), 4.481(2.44), 4.493(4.72), 4.505(2.42), 4.908(16.00), 7.326(3.02), 7.332(2.84), 7.348(3.62), 7.353(3.38), 7.531(5.82), 7.536(5.94), 7.545(3.42), 7.549(3.28), 7.566(2.76), 7.570(2.58).

中間物 166

(5RS)-2-{[2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



先添加(5RS)-2-{[2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(380 mg, 1.01 mmol)至THF(10 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(121 mg, 5.05 mmol)。於室溫下攪拌3小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水

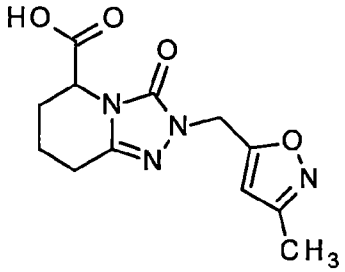
溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到156 mg(41%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.61 min；MS(ESIpos): m /z = 363 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.08), 0.008(0.89), 1.157(2.79), 1.175(5.61), 1.193(2.81), 1.356(0.90), 1.797(0.50), 1.810(0.50), 1.820(0.40), 1.832(0.41), 1.908(0.41), 1.988(10.16), 2.050(0.44), 2.064(0.79), 2.075(1.54), 2.086(1.45), 2.097(0.74), 2.343(0.59), 2.519(1.18), 2.563(0.72), 2.576(0.73), 2.590(0.59), 2.627(0.71), 2.643(16.00), 2.670(0.82), 2.679(0.57), 4.003(0.80), 4.021(2.41), 4.038(2.39), 4.056(0.77), 4.431(0.85), 4.441(1.46), 4.455(0.85), 5.162(3.10).

中間物 167

(5RS)-2-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



先添加(5RS)-2-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(259 mg, 86%純度，762 µmol)至THF(7.7 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(91.2 mg, 3.81 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到101 mg(90%純度，43%理論值)標題化合物。

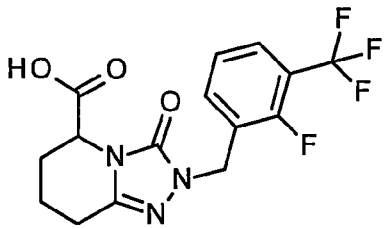
LC-MS(方法 3): R_t = 0.64 min；MS(ESIpos): m /z = 279 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.37), 0.008(1.35), 1.157(0.64), 1.175(1.32), 1.192(0.66), 1.812(0.53), 1.823(0.54), 1.834(0.46), 1.845(0.44), 1.908(0.48), 1.988(2.37), 2.071(0.84), 2.084(1.48), 2.093(1.42), 2.100(1.31), 2.113(0.67), 2.201(16.00), 2.226(0.83), 2.524(0.85), 2.567(0.76), 2.580(0.76), 2.594(0.61), 2.621(0.61), 2.633(0.96), 2.644(0.67), 2.664(0.43), 2.674(0.56),

4.020(0.57), 4.038(0.55), 4.455(1.00), 4.467(1.96), 4.479(1.00), 4.495(0.61), 4.509(0.60), 4.636(0.43), 4.973(4.04), 4.978(4.07), 6.210(0.49), 6.234(3.48).

中間物 168

(5RS)-2-[2-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)

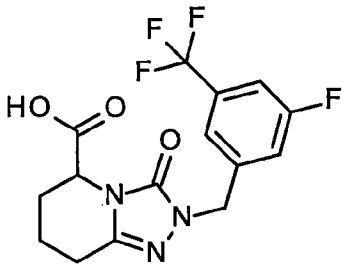


先添加(5RS)-2-[2-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(184 mg, 493 μmol)至THF(3.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(59.0 mg, 2.46 mmol)。於室溫下攪拌72小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到166 mg(94%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.35 min；MS(ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

中間物 169

(5RS)-2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)

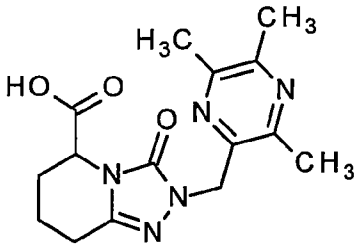


先添加(5RS)-2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(154 mg, 413 μmol)至THF(3.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(49.4 mg, 2.06 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到124 mg(84%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.39 min；MS(ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

中間物 170

(5RS)-3-側氧基-2-[(3,5,6-三甲基吡啡-2-基)甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)

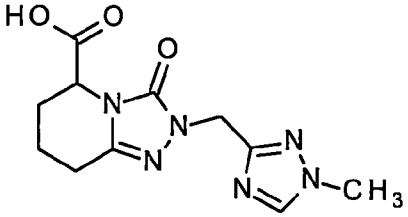


先添加(5RS)-3-側氧基-2-[(3,5,6-三甲基吡啡-2-基)甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(179 mg, 540 µmol)至THF(5.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(64.7 mg, 2.70 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到80.0 mg(47%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.65 min；MS(ESIpos): m /z = 318 [M +H]$^+$

中間物 171

(5RS)-2-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



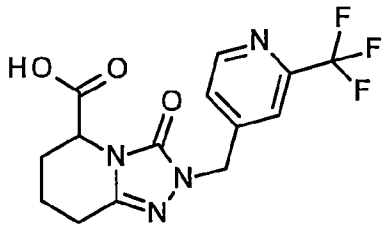
先添加(5RS)-2-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(176 mg, 74%純度，446 µmol)至THF(4.5 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(53.4 mg, 2.23 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。水相濃縮，得到268 mg(76%純度，> 100%)標題化合物。

LC-MS(方法 9): R_t = 3.37 min；MS(ESIpos): m /z = 279 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.54), -0.008(3.90), 0.146(0.46), 1.592(0.57), 1.705(0.76), 1.857(0.54), 2.119(0.81), 2.166(3.04), 2.329(0.89), 2.368(0.50), 2.452(1.14), 2.670(0.80), 2.712(0.42), 3.041(1.56), 3.407(1.18), 3.815(16.00), 3.839(0.43), 3.851(0.70), 3.924(2.27), 4.152(0.95), 4.672(1.53), 4.688(0.46), 4.710(2.53), 4.758(1.03), 4.815(2.91), 4.854(1.76), 8.345(0.57), 8.360(3.83), 8.675(0.64), 11.177(0.50).

中間物 172

(5RS)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物1)(279 mg, 783 μmol)至THF(5.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(93.8 mg, 3.92 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到180 mg(67%理論值)標題化合物。

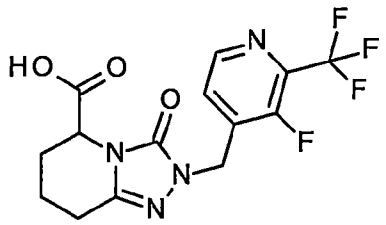
LC-MS(方法 3): R_t = 0.95 min；MS(ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

中間物 173

(5RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物1)(181 mg, 484 μmol)至THF(3.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(57.9 mg, 2.42 mmol)。於室溫下攪拌72小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到150 mg(86%理論值)標題化合物。

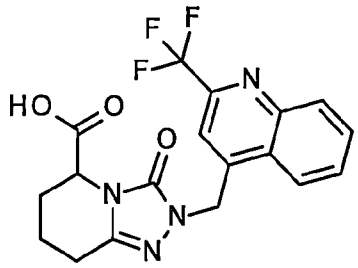
LC-MS(方法 1): R_t = 0.89 min；MS(ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

中間物 174

(5RS)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物1)(111 mg, 273 μmol)至THF(3.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(32.7 mg, 1.37 mmol)。於室溫下攪拌72小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到94.0 mg(88%理論值)標題化合物。

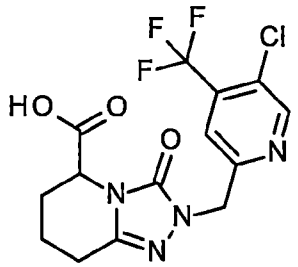
LC-MS(方法 4): R_t = 0.76 min；MS(ESIpos): m /z = 393 [M +H]$^+$

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

中間物 175

(5RS)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物1)(269 mg, 688 μmol)至THF(3.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(82.4 mg, 3.44 mmol)。於室溫下攪拌72小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到100 mg(39%理論值)標題化合物。

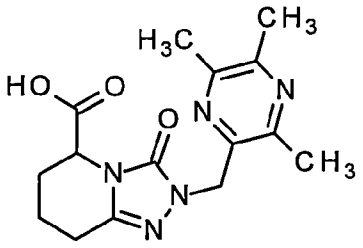
LC-MS(方法 3): R_t = 1.29 min；MS(ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

中間物 176

(5RS)-3-側氧基-2-[(3,5,6-三甲基吡啡-2-基)甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)

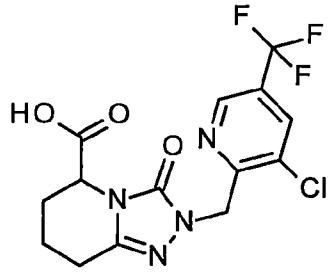


先添加(5RS)-3-側氧基-2-[(3,5,6-三甲基吡啡-2-基)甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物1)(261 mg, 788 μmol)至THF(5.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(94.3 mg, 3.94 mmol)。於室溫下攪拌72小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到124 mg(50%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.77 min；MS(ESIpos): m /z = 318 [M +H]$^+$

中間物 177

(5RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)

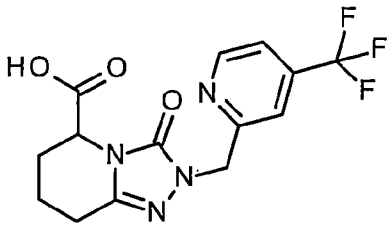


先添加(5RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物1)(216 mg, 553 μmol)至THF(4.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(66.2 mg, 2.76 mmol)。於室溫下攪拌72小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到181 mg(87%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.21 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

中間物 178

(5RS)-3-側氧基-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物1)(275 mg, 770 μmol)至THF(10 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(92.2 mg, 3.85 mmol)。於室溫下攪拌5小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到247 mg(94%理論值)標題化合物。

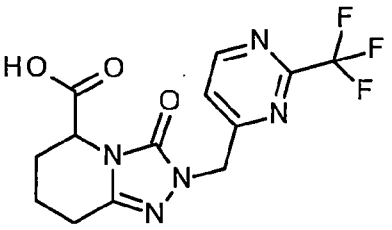
LC-MS(方法 4): R_t = 0.59 min；MS(ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-3-側氧基-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

中間物 179

(5RS)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物1)(49.5 mg, 139 μmol)至THF(2.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(16.6 mg, 693 μmol)。於室溫下攪拌5小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到45.0 mg(95%理論值)標題化合物。

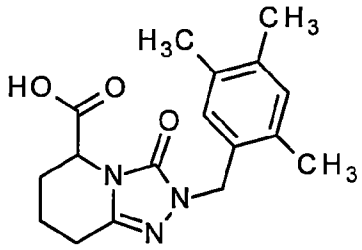
LC-MS(方法 4): R_t = 0.55 min；MS(ESIpos): m /z = 344 [M +H]$^+$

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

中間物 180

(5RS)-3-側氧基-2-(2,4,5-三甲基苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-(2,4,5-三甲基苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物1)(198 mg, 601 μmol)至THF(2.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(72.0 mg, 3.01 mmol)。於室溫下攪拌72小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到189 mg(99%理論值)標題化合物。

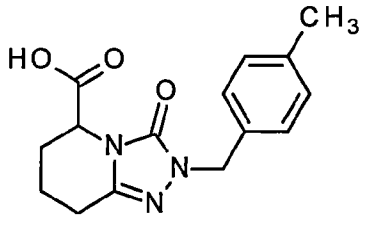
LC-MS(方法 1): R_t = 1.05 min；MS(ESIpos): m /z = 316 [M +H]$^+$

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-3-側氧基-2-(2,4,5-三甲基苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

中間物 181

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物1)(1.05 g, 3.48 mmol)至THF(29 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(417 mg, 17.4 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到733 mg(73%理論值)標題化合物。

替代性合成法：

取(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(對映異構物 1)(2.65 g, 7.72 mmol)溶於二氯甲烷(45 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(45 ml, 580 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。殘質溶於二氯甲烷，及與水混合。移除有機相，水相使用二氯甲烷萃取 2 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 2.16 g(97%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.91 min；MS(ESIpos): m /z = 288 [M +H]$^+$

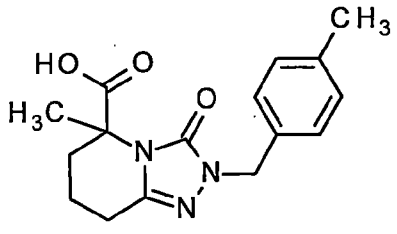
^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.356(0.56), 2.065(0.43), 2.072(0.54), 2.076(0.79), 2.082(0.79), 2.089(0.76), 2.100(0.41), 2.271(8.20), 2.526(0.56), 2.612(0.50), 3.321(0.68), 4.449(0.65), 4.458(1.21), 4.468(0.62), 4.770(2.95), 7.128(16.00).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

中間物 182

(5RS)-5-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)

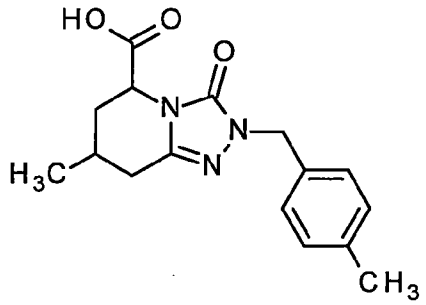


先添加(5RS)-5-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(32.0 mg, 101 μmol)至THF(1.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(12.1 mg, 507 μmol)。於室溫下攪拌72小時後，反應混合物於室溫下在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到30.0 mg(98%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.98 min；MS(ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

中間物 183

(5RS,7RS)-7-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)(150 mg, 592 μmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(289 mg, 888 μmol)與1-(溴甲基)-4-甲基苯(115 mg, 622 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質溶於二氯甲烷(5 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(2.5 ml)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。殘質經製備性 HPLC 純化(方法 10)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 120 mg(67%理論值)標題化合物。

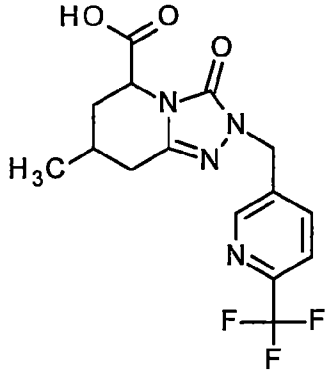
LC-MS(方法 4): R_t = 0.73 min；MS(ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.53), 0.008(0.47), 1.004(3.87), 1.021(4.00), 1.438(0.57), 1.471(0.61), 1.785(0.92), 1.861(0.40), 2.133(0.60), 2.162(0.50), 2.174(0.69), 2.202(0.57), 2.244(0.44), 2.270(10.91), 2.602(0.51), 2.609(0.51), 2.642(0.45), 2.649(0.43), 4.233(0.46), 4.249(0.53), 4.258(0.53),

4.275(0.45), 4.746(5.02), 4.780(0.47), 4.795(0.45), 7.132(16.00).

中間物 184

(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)



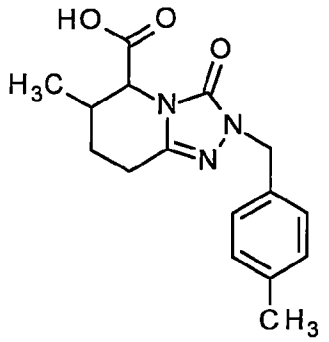
取(5S,7S)-7-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)(383 mg, 929 μmol)溶於二氯甲烷(5.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(5.0 ml, 65 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 2.5 h 後，減壓移除溶劑。殘質溶於二氯甲烷，及使用水洗滌。水相使用二氯甲烷萃取，經過氯化鈉飽和，及再使用二氯甲烷萃取一次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 325 mg(92%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.18 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(4.92), 0.008(2.52), 1.015(15.45), 1.032(15.37), 1.237(0.63), 1.324(0.45), 1.407(3.53), 1.444(1.27), 1.471(2.46), 1.499(1.90), 1.504(2.44), 1.532(1.40), 1.920(1.12), 1.927(1.22), 1.936(1.30), 1.946(1.16), 1.954(1.10), 2.181(2.72), 2.209(2.30), 2.221(3.18), 2.250(3.93), 2.265(1.63), 2.282(1.40), 2.298(1.26), 2.328(0.46), 2.519(2.23), 2.524(2.06), 2.637(2.03), 2.643(2.06), 2.673(1.93), 2.683(1.64), 3.566(1.59), 3.686(0.42), 4.306(2.98), 4.322(3.48), 4.332(3.20), 4.348(2.66), 4.835(1.62), 5.016(16.00), 5.040(0.46), 5.754(1.60), 7.899(2.66), 7.918(9.08), 7.919(8.98), 7.931(5.18), 7.936(4.87), 7.952(1.45), 7.956(1.45), 8.670(5.04).

中間物 185

(5RS,6RS)-6-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)

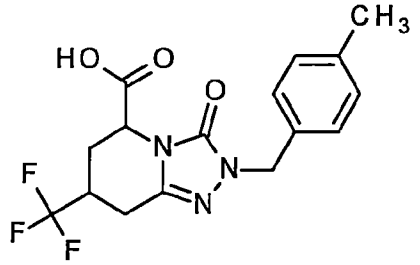


先添加(5RS,6RS)-6-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)(108 mg, 328 µmol)至 THF(1.5 ml)中，添加溶於水(750 µl)中之氫氧化鋰(19.6 mg, 820 µmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與飽和氯化銨水溶液及 1 N 鹽酸水溶液混合。移除有機相，水相使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 95.3 mg(67%純度，65%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 8): R_t = 1.88 min；MS(ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

中間物 186

(5RS,7RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)



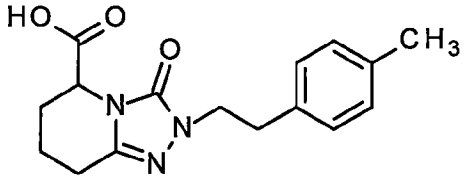
先添加(5RS,7RS)2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)(102 mg, 265 µmol)至 THF(1.0 ml)中，添加溶於水(500 µl)中之氫氧化鋰(15.9 mg, 663 µmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與飽和氯化銨水溶液及二氯甲烷/異丙醇 1/5 混合。移除有機相，水相使用二氯甲烷/異丙醇 1/5 萃取 2 次。水相與 1 N 鹽酸水溶液混合，使用二氯甲烷/異丙醇 1/5 萃取 3

次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 98 mg(82%純度，83%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 356 [M +H]$^+$

中間物 187

(5RS)-2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



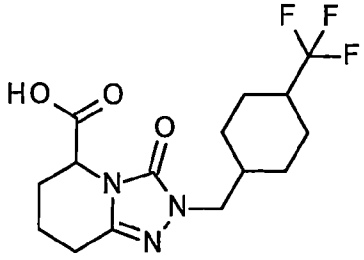
先添加(5RS)-2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(90.0 mg, 285 μmol)至THF(3.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(34.2 mg, 1.43 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到82.0 mg(95%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.27 min；MS(ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.41), -0.008(3.22), 0.008(2.98), 0.146(0.44), 1.908(1.11), 1.988(0.63), 2.071(0.92), 2.256(9.10), 2.327(0.53), 2.523(1.85), 2.580(0.53), 2.643(0.69), 2.674(0.63), 2.862(1.04), 2.881(2.28), 2.900(1.16), 3.765(0.63), 3.783(1.52), 3.803(1.33), 3.823(0.53), 4.389(0.63), 4.400(1.22), 4.413(0.61), 7.084(16.00), 13.178(0.58).

中間物 188

(5RS)-3-側氧基-2-{[4-(三氟甲基)環己基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)



在含(5RS)-3-側氧基-2-{[4-(三氟甲基)環己基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]

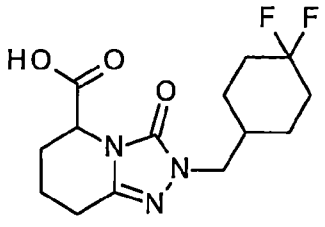
三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)(465 mg, 1.15 mmol)之 20 ml 二氯甲烷溶液中添加 2.0 ml(26 mmol)三氟乙酸，混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物在使用冰浴冷卻及激烈攪拌下，使用 3 N 氫氧化鈉溶液調至 pH 3，使用二氯甲烷/水稀釋及萃取。水相再使用二氯甲烷萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，與濃縮，及減壓乾燥。得到 327 mg(82%理論值)標題化合物(呈消旋性順式/反式混合物)，其本身直接進一步轉化。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.78 min；MS(ESIpos): m /z = 348 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.44), -0.008(12.24), 0.008(10.19), 0.146(1.37), 1.007(1.88), 1.038(2.38), 1.061(1.44), 1.149(2.53), 1.189(2.71), 1.220(2.78), 1.253(1.77), 1.284(0.94), 1.395(6.68), 1.405(3.32), 1.412(2.20), 1.479(7.12), 1.498(9.86), 1.508(5.85), 1.521(7.22), 1.531(5.74), 1.546(5.89), 1.561(4.66), 1.571(3.61), 1.586(4.88), 1.595(5.96), 1.605(8.52), 1.617(7.01), 1.624(7.77), 1.643(10.76), 1.676(4.01), 1.804(3.29), 1.816(3.72), 1.828(4.80), 1.859(3.65), 1.900(1.95), 2.079(7.58), 2.088(6.79), 2.100(3.68), 2.332(2.09), 2.366(1.91), 2.569(2.93), 2.583(2.20), 2.619(2.31), 2.630(4.01), 2.642(2.53), 2.670(2.74), 2.710(1.48), 3.289(7.19), 3.427(2.74), 3.443(2.85), 3.457(3.97), 3.462(4.19), 3.474(4.19), 3.501(1.12), 3.519(0.98), 3.563(16.00), 3.581(15.67), 3.609(3.14), 3.622(3.61), 3.628(3.40), 3.642(3.11), 3.678(0.61), 4.412(2.13), 4.424(5.53), 4.435(5.16), 4.447(1.95), 13.170(3.58).

中間物 189

(5RS)-2-[(4,4-二氟環己基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)



在含(5S)-2-[(4,4-二氟環己基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(消旋物)(41.2 mg, 111 µmol)之 2.0 ml 二氯甲烷

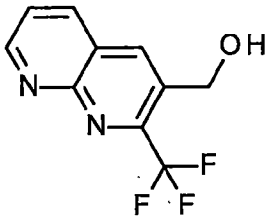
溶液中添加 90 µl(1.2 mmol)三氟乙酸，混合物於室溫下攪拌 5 h。隨後，再添加 120 µl(1.6 mmol)三氟乙酸，再攪拌混合物隔夜(採用 HPLC 追蹤轉化反應)。操作時，混合物在使用冰浴冷卻及激烈攪拌下，使用 3 N NaOH 調至 pH 3，使用二氯甲烷/水稀釋及萃取。水相再使用二氯甲烷萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，與濃縮，及減壓乾燥。依此方式，得到 30.5 mg(87%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.08 min；MS(ESIpos): m /z = 316 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.97), -0.008(16.00), 0.008(14.35), 0.146(1.78), 1.227(3.20), 1.396(2.42), 1.515(1.65), 1.694(4.48), 1.806(4.07), 1.975(2.74), 2.085(5.12), 2.327(1.51), 2.366(1.46), 2.558(3.84), 2.571(3.06), 2.634(3.25), 2.675(2.51), 2.709(1.46), 3.286(9.65), 3.523(12.53), 3.541(12.48), 4.417(3.20), 4.428(6.13), 4.441(3.25), 5.754(1.60), 13.179(2.88).

中間物 190

[2-(三氟甲基)-1,8-萘啶-3-基]甲醇



取 2-(三氟甲基)-1,8-萘啶-3-羧酸乙基酯(1.00 g, 3.70 mmol)溶於 THF(25 ml)，於-20°C 下添加氫化鋰鋁(1.9 ml, 2.4 M, 4.4 mmol)。於-20°C 下攪拌 2 小時後，反應混合物與飽和氯化銨水溶液混合，及減壓移除 THF。殘質與乙酸乙酯及水混合。水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 230 mg(26%理論值)標題化合物。

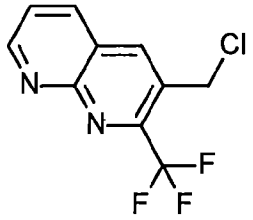
LC-MS(方法 3): R_t = 0.90 min；MS(ESIpos): m /z = 229 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.86), -0.008(7.77), 0.008(6.74), 0.146(0.86), 2.328(1.09), 2.367(0.80), 2.524(3.56), 2.671(1.18), 2.711(0.95), 4.852(0.43), 4.876(15.05), 4.890(15.34), 4.923(0.52), 5.824(7.51),

5.838(15.34), 5.852(7.14), 7.791(8.06), 7.801(8.32), 7.811(8.49), 7.822(8.66), 8.679(8.49), 8.684(8.66), 8.700(8.63), 8.704(8.17), 8.868(16.00), 9.204(7.51), 9.209(7.68), 9.214(7.80), 9.219(7.23).

中間物 191

3-(氯甲基)-2-(三氟甲基)-1,8-萘啶

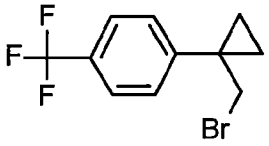


取[2-(三氟甲基)-1,8-萘啶-3-基]甲醇(46.0 mg, 202 μmol)溶於二氯甲烷(910 μl)，於 0°C 下添加亞硫醯二氯(29 μl, 400 μmol)。反應混合物於室溫下攪拌 2 小時後，減壓移除溶劑。得到 46.0 mg(93%理論值)標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.81), 0.008(1.26), 2.330(0.40), 2.521(1.58), 2.526(1.33), 2.672(0.57), 2.712(0.43), 5.126(16.00), 5.177(0.78), 5.756(1.49), 7.026(0.49), 7.041(0.66), 7.059(0.57), 7.853(3.44), 7.863(3.55), 7.873(3.64), 7.883(3.67), 8.038(0.42), 8.676(3.22), 8.681(3.30), 8.697(3.06), 8.701(3.04), 8.995(9.01), 9.278(3.59), 9.283(3.64), 9.288(3.68), 9.293(3.40).

中間物 192

1-[1-(溴甲基)環丙基]-4-(三氟甲基)苯



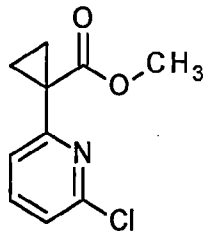
取{1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基}甲醇(350 mg, 1.62 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於 0°C 下添加 N,N-二異丙基乙胺(560 μl, 3.2 mmol)與二溴(三苯基)正膦(854 mg, 96%純度，1.94 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜，再次添加二溴(三苯基)正膦(854 mg, 96%純度，1.94 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，減壓移除溶劑，殘質經管柱層析法純化(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 110 mg(23%理論值)標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.129(1.56), 1.136(1.65), 1.144(4.59), 1.148(5.92), 1.157(3.27), 1.169(1.19), 1.191(1.17), 1.202(3.09), 1.212(5.74),

1.223(1.45), 1.231(1.56), 1.360(1.16), 1.397(5.40), 3.915(16.00), 4.783(0.41), 7.540(4.22), 7.561(5.81), 7.664(5.75), 7.685(4.22).

中間物 193

1-(6-氯吡啶-2-基)環丙烷羧酸甲基酯



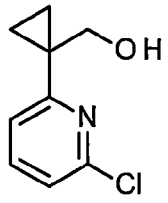
取 1-(6-氯吡啶-2-基)環丙烷羧酸(1.00 g, 5.06 mmol)溶於甲醇(10 ml)，添加硫酸(54 µl, 1.0 mmol)。反應混合物於 60°C 下攪拌隔夜。反應混合物在減壓下濃縮，殘質溶於乙酸乙酯，及使用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。有機相經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。得到 947 mg(87%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.83 min；MS(ESIpos): m /z = 212 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.394(4.13), 1.405(10.89), 1.414(14.44), 1.422(6.17), 1.461(0.81), 1.484(0.89), 1.521(6.34), 1.530(14.64), 1.539(10.67), 1.550(4.00), 2.732(1.03), 2.892(1.17), 3.314(16.00), 3.798(0.65), 7.384(6.75), 7.404(7.47), 7.558(7.35), 7.577(8.61), 7.803(5.32), 7.823(9.19), 7.842(4.27).

中間物 194

[1-(6-氯吡啶-2-基)環丙基]甲醇



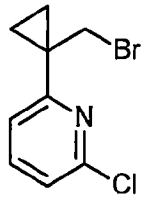
取 1-(6-氯吡啶-2-基)環丙烷羧酸甲基酯(947 mg, 4.47 mmol)溶於 THF(15 ml)，於-78°C 下添加氫化鋰鋁(2.2 ml, 2.4 M, 5.4 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 2 小時後，添加飽和氯化銨水溶液。減壓移除溶劑，殘質與乙酸乙酯及水混合。水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 603 mg(92%純度，68%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.68 min；MS(ESIpos): m /z = 184 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.918(3.81), 0.928(11.67), 0.933(14.82), 0.980(0.54), 1.021(0.57), 1.058(5.57), 1.066(13.62), 1.072(13.58), 1.082(4.20), 1.358(0.67), 1.663(3.18), 3.718(15.53), 3.732(16.00), 4.787(4.36), 4.800(8.73), 4.814(4.16), 7.229(5.90), 7.248(6.45), 7.495(6.83), 7.515(8.03), 7.695(0.49), 7.725(3.88), 7.744(6.81), 7.764(3.12), 7.853(0.40), 9.297(0.99).

中間物 195

2-[1-(溴甲基)環丙基]-6-氯吡啶

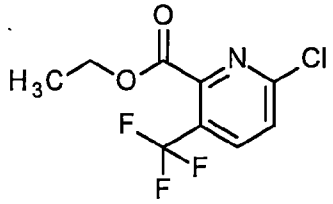


取[1-(6-氯吡啶-2-基)環丙基]甲醇(300 mg, 1.63 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於 0°C 下添加 N,N-二異丙基乙胺(570 µl, 3.3 mmol)與二溴(三苯基)正膦(862 mg, 96%純度，1.96 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜後，在減壓下濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠，二氯甲烷/乙酸乙酯)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 141 mg(34%理論值)標題化合物。

GC-MS(方法 2): R_t = 5.32 min；MS(ESIpos): m /z = 213 [M +H]$^+$

中間物 196

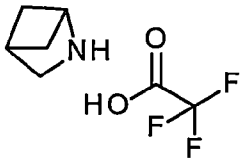
6-氯-3-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸乙基酯



取 6-氯-3-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸(2.50 g, 11.1 mmol)溶於乙醇(29 ml)，添加硫酸(710 µl, 13 mmol)，反應混合物於回流下攪拌隔夜。反應混合物在減壓下濃縮，殘質溶於乙酸乙酯，及使用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。有機相經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。得到 2.24 g(88%理論值, 70%理論值)標題化合物，並進一步直接轉化。

中間物 197

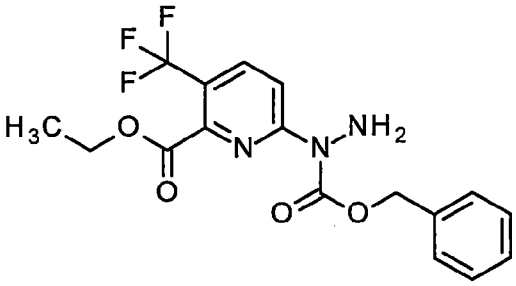
3-氮雜雙環[2.1.1]己烷：三氟乙酸



取 2-氮雜雙環[2.1.1]己烷-2-羧酸第三丁酯(70.0 mg, 382 µmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(590 µl, 7.6 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到標題化合物。該化合物直接進一步轉化。

中間物 198

6-{1-[(苯甲基氧)羰基]肼基}-3-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸乙基酯

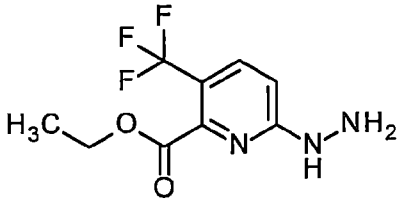


於氬氣下，取 6-氯-3-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸乙基酯(2.24 g, 88%純度，7.77 mmol)與肼羧酸苯甲基酯(1.42 g, 8.55 mmol)溶於甲苯(20 ml)，添加參(二亞苯甲基丙酮)二鈀-氯仿複合物(402 mg, 389 µmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(441 mg, 777 µmol)與碳酸銫(3.04 g, 9.33 mmol)。反應混合物於 80°C 下攪拌 3 h 後，添加水與乙酸乙酯。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠；洗提液：等濃度之乙酸乙酯/二氯甲烷)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 1.80 g(60%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 1.05 min；MS(ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

中間物 199

6-肼基-3-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸乙基酯



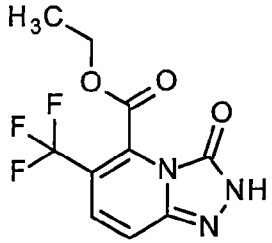
取 6-{1-[(苯甲基氧)羰基]肼基}-3-(三氟乙基)吡啶 2-羧酸乙基酯(1.80 g, 4.69 mmol)溶於乙醇(10 ml)，使用氫化裝置進行轉化(H-Cube®，Pd/C 10% 鈀，1

巴，50°C，流速：1 ml/min)。得到 1.03 g(88%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.94 min；MS(ESIpos): m /z = 250 [M +H]$^+$

中間物 200

3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯

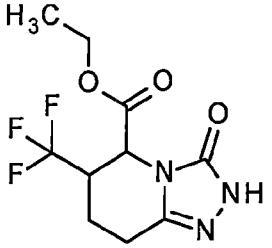


取 6-肼基-3-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸乙基酯(1.11 g, 4.45 mmol)溶於 THF(15 ml)，添加二-1H-咪唑-1-基甲酮(866 mg, 5.34 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及二氯甲烷混合，再與飽和氯化鈉水溶液混合。有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌。水相使用二氯甲烷萃取。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 1.22 g(100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.74 min；MS(ESIpos): m /z = 276 [M +H]$^+$

中間物 201

(5RS,6RS)-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)

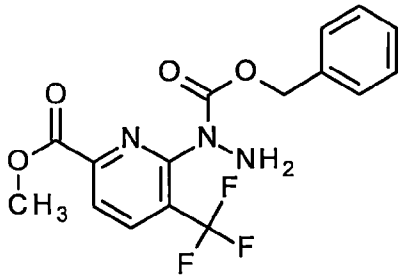


取 3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(1.22 g, 4.45 mmol)溶於乙醇(10 ml)，使用氫化裝置進行轉化(H-Cube®，Pd/C 10%鈀， 1 巴，80°C，流速：1 ml/min)。得到 1.24 g(100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.88 min；MS(ESIpos): m /z = 280 [M +H]$^+$

中間物 202

6-{1-[(苯甲基氧)羰基]肼基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯



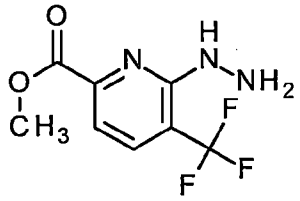
取 6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯(3.00 g, 12.5 mmol)、肼羧酸苯甲基酯(2.29 g, 13.8 mmol)與參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(573 mg, 626 μmol)懸浮於氬氣下之甲苯(60 ml)中。添加 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(694 mg, 1.25 mmol)與碳酸銫(4.90 g, 15.0 mmol)，反應混合物於 80°C 下攪拌 3 h。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相，使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，及濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠；洗提液：環己烷/乙酸乙酯 9：1，0：1)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 1.87 g(86%純度，35%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.23 min；MS(ESIneg): m /z = 368 [M -H]$^-$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007(1.19), 0.006(0.87), 1.160(2.79), 1.174(5.66), 1.189(2.80), 1.398(1.98), 1.988(10.25), 2.518(0.42), 3.038(0.55), 3.051(0.56), 3.852(16.00), 4.008(0.77), 4.022(2.29), 4.037(2.24), 4.051(0.73), 4.484(1.47), 4.496(1.51), 4.998(0.87), 5.036(1.06), 5.085(0.93), 5.125(7.85), 5.134(1.18), 5.146(1.34), 5.157(0.63), 7.107(0.52), 7.195(0.84), 7.221(0.64), 7.232(0.48), 7.238(0.48), 7.271(0.56), 7.287(0.79), 7.309(5.08), 7.316(2.18), 7.319(2.37), 7.326(1.95), 7.340(1.80), 7.364(2.08), 7.380(3.95), 7.394(6.93), 7.409(1.97), 7.416(1.42), 7.422(1.02), 7.482(1.90), 7.498(2.13), 7.532(0.42), 8.085(2.06), 8.101(1.89), 8.765(2.66), 8.849(0.45), 9.009(0.47), 9.367(2.77).

中間物 203

6-肼基-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯



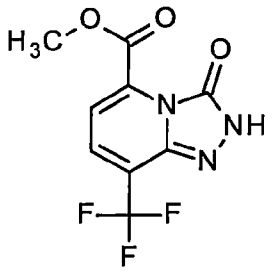
取 6-{1-[(苯甲基氧)羰基]肼基}-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯(1.87 g, 86%純度，4.35 mmol)與活性碳載鈀(100 mg, 10% 鈀)懸浮於氬氣下之甲醇(100 ml)中。混合物於室溫及氫氣壓(1 巴)下攪拌隔夜。反應混合物通過寅氏鹽(Celite)過濾，及使用甲醇洗滌。濾液在減壓下濃縮，得到 1.09 g(75%純度，80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.86 min；MS(ESIpos): m /z = 236 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.849(0.45), 3.875(16.00), 4.491(0.97), 4.590(0.43), 7.244(0.61), 7.260(0.47), 7.277(0.47), 7.291(1.32), 7.308(3.01), 7.326(2.14), 7.956(2.10), 7.975(2.01), 8.058(1.29).

中間物 204

3-側氧基-8-(三氟甲基)-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

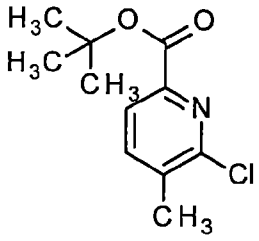


取 6-肼基-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸甲基酯(1.09 g, 75%純度，3.48 mmol)溶於 THF(30 ml)，於室溫下攪拌添加 1,1-羰基二咪唑(1.01 g, 6.26 mmol。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相，使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，及濃縮。得到 1.38 g(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.07 min；MS(ESIpos): m /z = 262 [M +H]$^+$

中間物 205

6-氯-5-甲基吡啶-2-羧酸第三丁酯



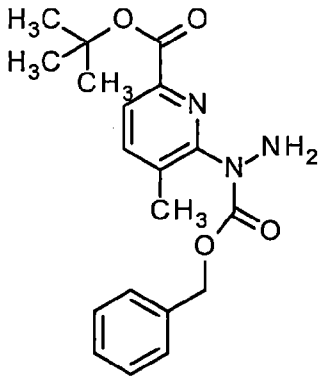
取 6-氯-5-甲基吡啶-2-羧酸(2.10 g, 12.2 mmol)溶於吡啶(8.4 ml)與第三丁醇

(42 ml, 440 mmol)，添加 4-甲基苯磺醯氯(4.67 g, 24.5 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 3 h，使用飽和碳酸氫鈉水溶液與二氯甲烷稀釋。移除有機相，水相使用二氯甲烷萃取。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 2.50 g(> 100%)標題化合物。

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.552(16.00), 7.901(0.52), 7.920(1.04), 7.959(0.77), 7.978(0.43).

中間物 206

6-{1-[(苯甲基氧)羰基]肼基}-5-甲基吡啶-2-羧酸第三丁酯



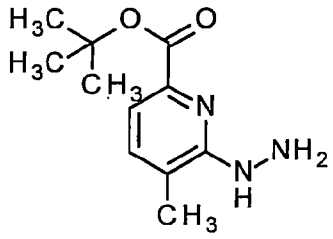
於氬氣下，取 6-氯-5-甲基吡啶-2-羧酸第三丁酯(2.50 g, 11.0 mmol)與肼羧酸苯甲基酯(3.28 g, 19.8 mmol)溶於甲苯(50 ml)，添加參(二亞苯甲基丙酮)二鈀-氯仿複合物(568 mg, 549 μmol)、碳酸銫(4.29 g, 13.2 mmol)與 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(609 mg, 1.10 mmol)。反應混合物於 80°C 下攪拌 4 h，及添加水與乙酸乙酯。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(SiO_2；洗提液：等濃度之乙酸乙酯/環己烷 30/70)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 1.81 g(46%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.91 min；MS(ESIpos): m /z = 358 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.514(16.00), 2.157(1.85), 5.112(1.13), 7.292(0.85), 7.310(1.16), 7.377(0.57), 7.396(0.48), 7.408(0.70), 7.446(0.50), 8.196(0.45), 9.097(0.44).

中間物 207

6-肼基-5-甲基吡啶-2-羧酸第三丁酯



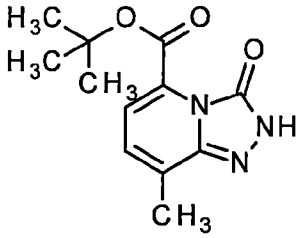
於氫氣下，在已先添加之活性碳載鈀(195 mg, 10%鈀)中添加含 6-{1-[(苯甲基氧)羰基]肼基}-5-甲基吡啶-2-羧酸第三丁酯(1.30 g, 3.64 mmol)之甲醇(60 ml)。反應混合物於氫氣壓(1 巴)與室溫下攪拌 5 h。懸浮液使用甲醇稀釋，及通過矽藻土過濾，及使用甲醇洗滌。減壓移除溶劑，得到 837 mg(99%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.50 min；MS(ESIpos): m /z = 224 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.527(16.00), 1.548(1.20), 2.080(4.20), 4.258(1.00), 7.174(0.76), 7.193(0.93), 7.343(0.70), 7.361(0.59), 7.420(0.64).

中間物 208

8-甲基-3-側氧基-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



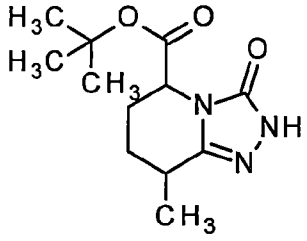
取 6-肼基-5-甲基吡啶-2-羧酸第三丁酯(1.18 g, 5.27 mmol)溶於 THF(100 ml)，於室溫下攪拌添加 1,1-羰基二咪唑(1.03 g, 6.32 mmol)。反應混合物於回流下加熱 1.5 h。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，及使用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾。取濾液濃縮，及殘質經管柱層析法純化(SiO_2；洗提液：環己烷/乙酸乙酯 70：30 至 50：50)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 800 mg(61%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.71 min；MS(ESIneg): m /z = 248 [M -H]$^-$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.529(16.00), 2.245(3.28), 6.683(0.78), 6.700(0.88), 6.940(0.50), 6.943(0.51), 6.957(0.46), 6.960(0.46), 12.505(0.46).

中間物 209

(5RS,8RS)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)



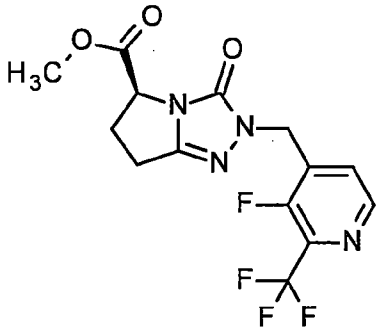
取 8-甲基-3-側氧基-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(200 mg, 802 μmol)與活性碳載鈀(40 mg, 10% 鈀)懸浮於甲醇(12 ml)。混合物於室溫及氫氣壓(3 巴)下攪拌 24 h。反應混合物通過矽藻土過濾，及使用二氯甲烷/甲醇 9/1 洗滌。取濾液濃縮，及殘質與乙酸乙酯攪拌 30 min 後，過濾，及濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 150 mg(74% 理論值)標題化合物之非對映異構物之混合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.67 min；MS(ESIpos): m /z = 254 [M]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.184(2.53), 1.201(2.50), 1.396(16.00), 1.409(0.40), 2.096(0.48), 2.103(0.44), 2.108(0.52), 4.363(0.46), 11.396(0.58).

中間物 210

(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯



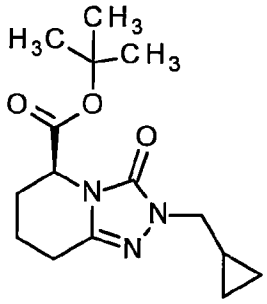
先添加(5S)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(150 mg, 819 μmol)至乙腈(8.2 ml)中。接著添加碳酸銫(400 mg, 1.23 mmol)與 4-(氯甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽(231 mg, 860 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，添加水與乙酸乙酯至反應混合物中。移除有機相，使用飽和氯

化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 318 mg(75%純度，81%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.39 min；MS(ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

中間物 211

(5S)-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



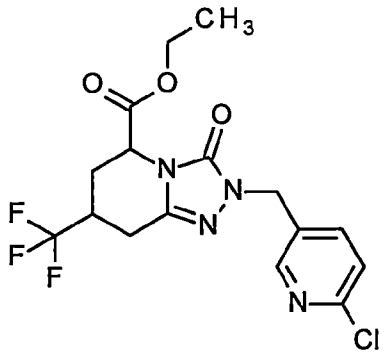
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(150 mg, 627 µmol)至乙腈(9.0 ml)中。接著添加碳酸銫(633 mg, 1.94 mmol)與(溴甲基)環丙烷(130 µl, 1.4 mmol)。於室溫下攪拌一個週末後，反應混合物在減壓下濃縮。添加水與乙酸乙酯至殘質中。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 175 mg(95%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.81 min；MS(ESIpos): m /z = 294 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.261(0.23), 0.273(0.89), 0.286(0.95), 0.298(0.30), 0.323(0.07), 0.427(0.26), 0.437(0.75), 0.441(0.75), 0.457(0.80), 0.461(0.73), 0.472(0.20), 0.527(0.08), 0.545(0.08), 1.055(0.19), 1.072(0.29), 1.091(0.18), 1.241(0.08), 1.402(16.00), 1.416(1.49), 1.491(0.17), 1.526(0.18), 1.558(0.11), 1.807(0.21), 1.830(0.18), 1.841(0.19), 1.988(0.08), 2.048(0.56), 2.060(0.53), 2.070(0.37), 2.082(0.20), 2.089(0.20), 2.097(0.19), 2.500(5.48), 2.565(0.30), 2.578(0.30), 2.592(0.24), 2.628(0.24), 2.639(0.41), 2.651(0.25), 2.670(0.16), 2.681(0.19), 3.485(1.60), 3.502(1.57), 4.379(0.39), 4.389(0.43), 4.394(0.55), 4.404(0.39).

中間物 212

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(1.07 g, 3.83 mmol)至乙腈(40 ml)中。接著添加碳酸銫(1.87 g, 5.75 mmol)與 2-氯-5-(氯甲基)吡啶(652 mg, 4.02 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物過濾，添加乙酸乙酯。濾液使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：環己烷/乙酸乙酯梯度 7/1，0/1)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 604 mg(89%純度，34%理論值)標題化合物。

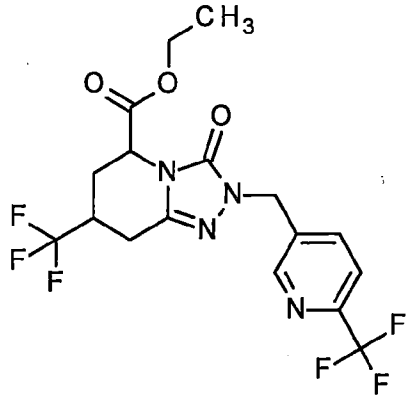
LC-MS(方法 3): R_t = 1.67 min；MS(ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.54), 0.008(1.04), 1.164(7.65), 1.182(16.00), 1.194(4.45), 1.199(8.79), 1.212(7.15), 1.229(3.56), 1.305(0.41), 1.398(0.87), 1.797(0.72), 1.828(0.72), 1.988(0.50), 2.256(0.50), 2.275(1.17), 2.291(1.41), 2.304(1.85), 2.318(3.16), 2.346(0.60), 2.523(2.04), 2.678(1.08), 2.708(2.69), 2.743(2.49), 2.760(1.08), 2.768(1.27), 2.778(1.30), 2.808(1.12), 2.881(0.66), 2.887(0.74), 2.921(0.45), 2.927(0.46), 2.952(0.42), 2.978(1.67), 3.008(1.40), 3.059(0.41), 4.114(0.58), 4.132(1.58), 4.141(1.19), 4.150(1.82), 4.159(3.29), 4.168(1.29), 4.177(3.81), 4.191(2.65), 4.196(2.34), 4.208(3.20), 4.215(0.99), 4.226(2.75), 4.235(1.45), 4.243(0.95), 4.252(1.31), 4.270(0.44), 4.509(0.78), 4.524(0.89), 4.537(0.85), 4.551(0.71), 4.816(1.74), 4.822(2.13), 4.829(1.91), 4.836(1.64), 4.910(1.22), 4.922(5.15), 4.950(6.09), 4.959(5.78), 4.999(0.74), 5.754(2.32), 7.521(4.68), 7.541(5.67), 7.713(2.49), 7.719(2.49),

7.734(2.52), 7.740(2.40), 7.751(0.94), 7.758(0.91), 8.315(2.85), 8.321(2.72), 8.333(1.28), 8.339(1.26).

中間物 213

(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(570 mg, 2.04 mmol)至乙腈(20 ml)中。接著添加碳酸銫(998 mg, 3.06 mmol)與 5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(419 mg, 2.14 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，添加乙酸乙酯至反應混合物中。有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：環己烷/乙酸乙酯梯度 4/5，1/16)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 809 mg(86%理論值)標題化合物。

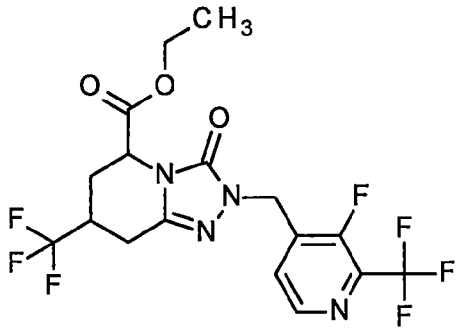
LC-MS(方法 1): R_t = 1.25 min；MS(ESIpos): m /z = 439 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.17), 0.008(1.20), 1.159(7.54), 1.177(16.00), 1.192(8.78), 1.194(10.17), 1.210(11.69), 1.228(5.67), 1.398(1.08), 1.776(0.63), 1.806(1.30), 1.838(1.33), 1.867(0.70), 1.908(3.87), 1.988(2.50), 2.282(0.98), 2.298(1.11), 2.311(1.39), 2.325(3.55), 2.366(0.86), 2.670(0.70), 2.687(0.82), 2.717(2.44), 2.746(2.57), 2.777(1.52), 2.787(1.81), 2.817(1.77), 2.890(1.01), 2.896(1.24), 2.930(0.63), 2.936(0.70), 2.986(1.71), 3.017(1.46), 4.021(0.60), 4.038(0.60), 4.117(0.41), 4.135(1.36), 4.144(0.92), 4.152(1.52),

4.161(3.26), 4.176(3.33), 4.181(4.21), 4.194(3.83), 4.199(3.26), 4.211(3.58), 4.217(1.14), 4.229(2.63), 4.238(1.36), 4.247(0.82), 4.256(1.27), 4.274(0.41), 4.521(1.33), 4.536(1.55), 4.549(1.52), 4.563(1.33), 4.831(1.68), 4.838(2.12), 4.853(1.68), 4.931(2.38), 5.036(1.05), 5.048(8.17), 5.077(5.51), 5.087(5.39), 5.127(0.67), 7.913(1.93), 7.933(12.67), 7.950(2.57), 7.954(2.63), 7.974(0.82), 8.661(3.58), 8.679(2.53).

中間物 214

(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(500 mg, 83%純度，1.49 mmol)至乙腈(15 ml)中。接著添加碳酸銫(1.21 g, 3.72 mmol)與 4-(氯甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽(420 mg, 1.56 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，添加乙酸乙酯至反應混合物中。有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：環己烷/乙酸乙酯梯度 7/1，1/16)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 440 mg(65%理論值)標題化合物。

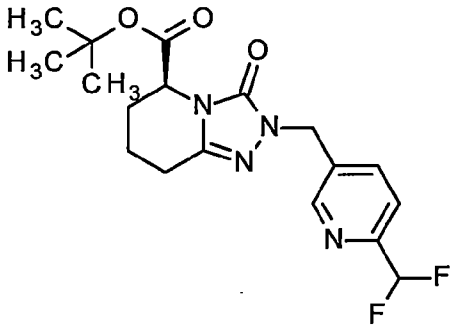
LC-MS(方法 3): R_t = 1.92 min；MS(ESIpos): m /z = 457 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(2.05), 1.157(4.28), 1.170(8.73), 1.175(8.65), 1.187(16.00), 1.192(6.64), 1.205(7.99), 1.210(4.00), 1.228(1.75), 1.398(2.75), 1.819(0.47), 1.850(0.50), 1.988(13.53), 2.253(0.43), 2.269(0.50), 2.288(1.23), 2.303(1.42), 2.317(1.87), 2.332(3.90), 2.365(0.95), 2.523(2.37), 2.670(0.46), 2.696(0.97), 2.709(0.48), 2.726(2.59), 2.762(2.99), 2.798(1.01),

2.828(0.73), 2.908(0.46), 2.999(2.03), 3.028(1.70), 4.003(1.18), 4.021(3.36), 4.038(3.28), 4.056(1.09), 4.123(0.48), 4.140(1.43), 4.149(1.10), 4.158(1.74), 4.167(2.84), 4.175(1.44), 4.185(2.86), 4.192(1.17), 4.199(1.96), 4.216(2.83), 4.226(0.79), 4.234(2.59), 4.243(1.39), 4.252(0.88), 4.261(1.25), 4.532(0.48), 4.547(0.51), 4.560(0.50), 4.574(0.43), 4.848(2.48), 4.857(2.20), 5.098(2.28), 5.134(12.28), 7.594(1.95), 7.607(3.49), 7.620(1.88), 7.638(0.47), 7.650(0.81), 7.663(0.44), 8.581(4.60), 8.593(4.39).

中間物 215

(5S)-2-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

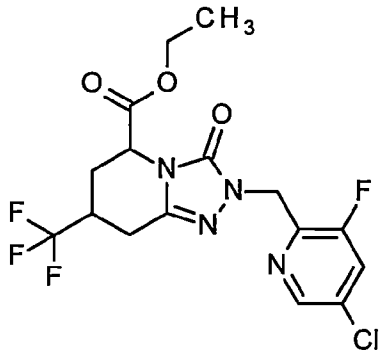


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(239 mg, 999 μmol)至乙腈(10 ml)。隨後，添加碳酸銫(488 mg, 1.50 mmol)與 5-(氯甲基)-2-(二氟甲基)吡啶(186 mg, 1.05 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加碳酸銫(326 mg, 999 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 395 mg(83%純度，86%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.58 min；MS(ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

中間物 216

(5RS,7RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)

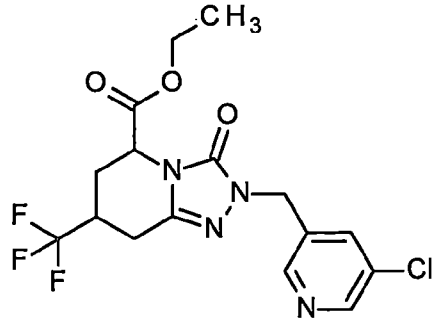


先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(100 mg, 358 μmol)至乙腈(4.0 ml)中。接著添加碳酸銫(175 mg, 537 μmol)與 5-氯-2-(氯甲基)-3-氟吡啶(67.7 mg, 376 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，添加乙酸乙酯至反應混合物中。有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 135 mg(89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.91 min；MS(ESIpos): m /z = 423 [M +H]$^+$

中間物 217

(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)

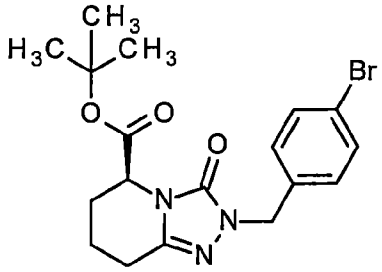


先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(100 mg, 358 μmol)至乙腈(4.0 ml)中。接著添加碳酸銫(175 mg, 537 μmol)與 3-氯-5-(氯甲基)吡啶(60.9 mg, 376 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，添加乙酸乙酯至反應混合物中。有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 128 mg(72%純度，64%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.86 min；MS(ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

中間物 218

(5S)-2-(4-溴苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

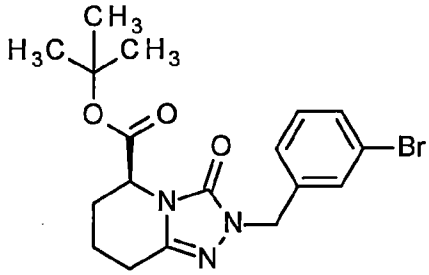


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(150 mg, 627 μmol)至乙腈(8.0 ml)中。接著添加碳酸銫(306 mg, 940 μmol)與 1-溴-4-(氯甲基)苯(135 mg, 658 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，添加乙酸乙酯至反應混合物中。有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 201 mg(74%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.94 min；MS(ESIpos): m /z = 408 [M +H]$^+$

中間物 219

(5S)-2-(3-溴苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

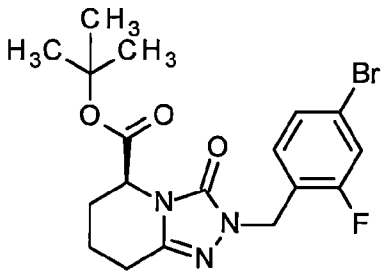


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(150 mg, 627 μmol)至乙腈(8.0 ml)中。接著添加碳酸銫(306 mg, 940 μmol)與 1-溴-3-(氯甲基)苯(84 μl, 660 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，添加乙酸乙酯至反應混合物中。有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 256 mg(94%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.94 min；MS(ESIpos): m /z = 408 [M +H]$^+$

中間物 220

(5S)-2-(4-溴-2-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



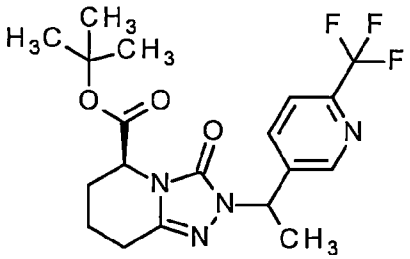
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(150 mg, 627 μmol)至乙腈(8.0 ml)中。接著添加碳酸銫(306 mg, 940 μmol)與 4-溴-1-(氯甲基)-2-氟苯(147 mg, 658 μmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 4-溴-1-(氯甲基)-2-氟苯(30 mg, 132 μmol)與碳酸銫(41 mg, 125 μmol)，混合物再攪拌 6 小時。添加乙酸乙酯至反應混合物中，有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：環己烷/乙酸乙酯梯度 19/1，0/1)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 135 mg(51%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 2.01 min；MS(ESIpos): m /z = 426 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.174(0.09), -0.033(0.69), -0.017(0.63), 0.121(0.08), 1.132(0.07), 1.150(0.14), 1.167(0.07), 1.208(0.08), 1.368(16.00), 1.445(0.17), 1.480(0.18), 1.773(0.20), 1.795(0.17), 1.807(0.17), 1.963(0.26), 2.029(0.55), 2.037(0.48), 2.063(0.18), 2.071(0.16), 2.303(0.07), 2.578(0.22), 2.589(0.38), 2.601(0.24), 2.620(0.13), 2.631(0.19), 2.644(0.16), 3.995(0.06), 4.013(0.06), 4.391(0.38), 4.406(0.58), 4.416(0.37), 4.785(0.08), 4.826(1.67), 4.867(0.08), 7.187(0.37), 7.208(0.80), 7.228(0.46), 7.380(0.50), 7.384(0.51), 7.401(0.41), 7.405(0.42), 7.522(0.46), 7.527(0.43), 7.546(0.47), 7.550(0.44).

中間物 221

(5S)-3-側氧基-2-{(1RS)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(異構物 1)



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(201 mg, 840 μmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(410 mg, 1.26 mmol)與 5-[(1RS)-1-溴乙基]-2-(三氟甲基)吡啶(320 mg, 70%純度，882 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，添加乙酸乙酯至反應混合物中。有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：環己烷/乙酸乙酯梯度 9/1，0/1)。分離後，先洗提出 86.9 mg(24%理論值)異構物 1，及隨後洗提出 97.7 mg(26%理論值)異構物 2。

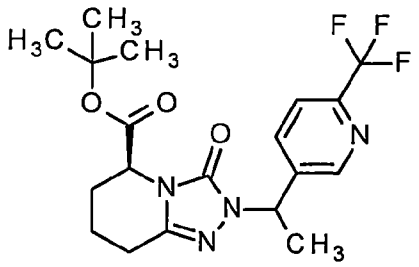
異構物 1:

LC-MS(方法 3): R_t = 1.84 min；MS(ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.21), -0.024(0.08), -0.008(1.59), 0.008(1.85), 0.146(0.21), 1.301(16.00), 1.382(0.59), 1.398(0.12), 1.405(0.14), 1.457(0.14), 1.467(0.17), 1.479(0.16), 1.489(0.16), 1.501(0.17), 1.514(0.13), 1.527(0.10), 1.686(2.25), 1.703(2.28), 1.820(0.20), 1.831(0.19), 1.842(0.18), 1.852(0.17), 1.864(0.15), 1.988(0.09), 2.057(0.33), 2.067(0.63), 2.080(0.53), 2.099(0.21), 2.107(0.17), 2.322(0.23), 2.327(0.35), 2.332(0.25), 2.366(0.30), 2.522(0.88), 2.557(0.36), 2.562(0.22), 2.572(0.19), 2.587(0.39), 2.602(0.29), 2.614(0.29), 2.627(0.22), 2.665(0.48), 2.669(0.52), 2.674(0.60), 2.687(0.25), 2.710(0.40), 2.718(0.20), 2.731(0.10), 4.432(0.37), 4.446(0.62), 4.456(0.38), 5.520(0.13), 5.536(0.46), 5.554(0.46), 5.572(0.14), 7.906(0.63), 7.927(0.90), 8.015(0.45), 8.019(0.46), 8.040(0.33), 8.699(0.63), 8.703(0.63).

中間物 222

(5S)-3-側氧基-2-{(1RS)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(異構物 2)



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(201 mg, 840 μmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(410 mg, 1.26 mmol)與 5-[(1RS)-1-溴乙基]-2-(三氟甲基)吡啶(320 mg, 70%純度，882 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，添加乙酸乙酯至反應混合物中。有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：環己烷/乙酸乙酯梯度 9/1，0/1)。分離後，先洗提出 86.9 mg(24%理論值)異構物 1，隨後洗提出 97.7 mg(26%理論值)異構物 2。

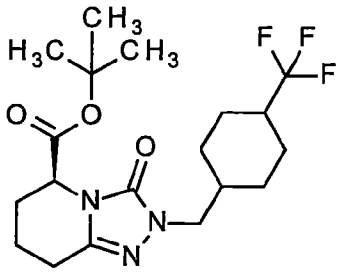
異構物 2：

LC-MS(方法 3): R_t = 1.86 min；MS(ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.014(0.28), 1.152(0.06), 1.169(0.13), 1.187(0.06), 1.240(0.07), 1.372(0.22), 1.401(16.00), 1.480(0.16), 1.503(0.17), 1.515(0.18), 1.529(0.13), 1.557(0.09), 1.680(2.33), 1.698(2.34), 1.809(0.19), 1.820(0.18), 1.831(0.17), 1.842(0.17), 1.983(0.16), 2.049(0.56), 2.061(0.46), 2.089(0.16), 2.322(0.06), 2.518(0.24), 2.560(0.34), 2.575(0.24), 2.587(0.25), 2.602(0.20), 2.659(0.23), 2.670(0.39), 2.682(0.22), 2.712(0.19), 2.724(0.10), 3.093(0.08), 4.399(0.37), 4.414(0.62), 4.424(0.36), 4.635(0.06), 4.650(0.07), 5.511(0.14), 5.529(0.53), 5.547(0.48), 5.564(0.14), 7.881(0.67), 7.901(0.90), 8.011(0.48), 8.016(0.48), 8.037(0.36), 8.723(0.69).

中間物 223

(5S)-3-側氧基-2-{[順式/反式-4-(三氟甲基)環己基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；2 種異構物)

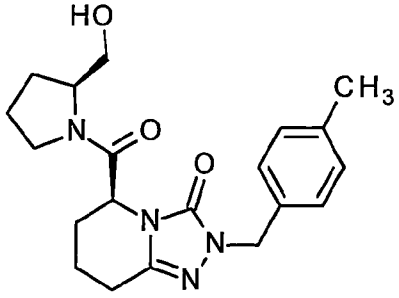


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(450 mg, 1.88 mmol)至乙腈(20 ml)中。接著添加碳酸銫(1.90 g, 5.83 mmol)與順式/反式-1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)環己烷(660 µl, 4.1 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加順式/反式-1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)環己烷(660 µl, 4.1 mmol)與碳酸銫(613 mg, 1.88 mmol)，混合物攪拌一個週末。反應混合物過濾，及添加乙酸乙酯。有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠；洗提液：二氯甲烷/甲醇 99/1，9/1)。再次經由管柱層析法純化(矽膠；洗提液：環己烷/乙酸乙酯 11：1，1:2)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 112 mg(14%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 2.08 min；MS(ESIpos): m /z = 404 [M +H]$^+$

中間物 224

(5S)-5-{[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 348 µmol)至室溫下之二氯甲烷(2.0 ml)與 DMF(4.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(172 mg, 452 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(85 µl, 490 µmol)。攪拌 15 min 後，添加(2S)-吡咯啶-2-基甲醇(41 µl, 420 µmol)，反應混合物於室溫下

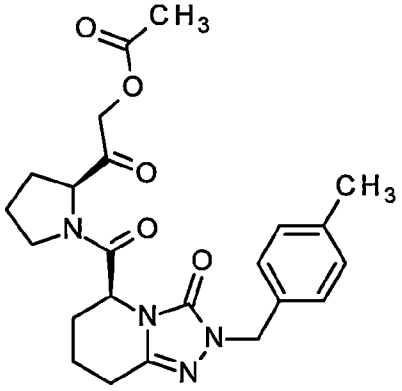
攪拌 1.5 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 83.1 mg(64%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.93 min；MS(ESIpos): m /z = 371 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.74), -0.008(16.00), 0.008(12.83), 0.146(1.58), 2.271(2.57), 2.327(2.72), 2.366(2.42), 2.523(7.55), 2.669(2.57), 2.709(2.42), 4.741(1.13), 5.753(3.40), 7.122(1.66).

中間物 225

2-[(2S)-1-{[(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基]羰基}吡咯啶-2-基]-2-側氧基乙酸乙酯



取(2S)-2-(乙醯氧基乙醯基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(189 mg, 696 μmol)溶於二氯甲烷(1 ml)，添加三氟乙酸(1 ml)，混合物於室溫下攪拌 1 h 後，減壓移除揮發性有機化合物。粗產物(2S)-2-(乙醯氧基乙醯基)吡咯啶直接於下一個步驟中轉化。

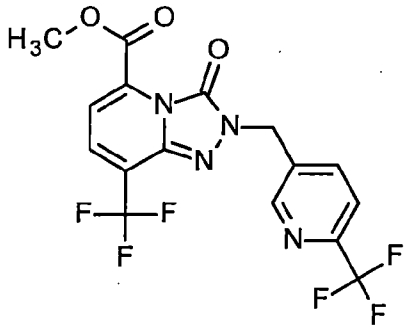
取(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 348 μmol)溶於二氯甲烷(2 ml)並冷卻至 0°C。添加 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(64 μl, 490 μmol)，混合物於 0°C 下再攪拌 20 min。取(2S)-2-(乙醯氧基乙醯基)吡咯啶(粗產物)溶於二氯甲烷(1 ml)。慢慢滴加至 0°C 之反應混合物中後，添加 N,N-二異丙基乙胺(180 μl, 1.0 mmol)。5 min 後，減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 112 mg(73%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.05 min；MS(ESIpos): m /z = 441 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.75), 0.008(1.89), 1.580(0.46), 1.594(0.46), 1.726(0.58), 1.759(0.48), 1.799(0.53), 1.814(0.75), 1.832(0.76), 1.847(0.76), 1.862(0.49), 1.912(0.68), 1.928(1.30), 1.947(1.68), 1.960(1.27), 2.040(1.43), 2.080(16.00), 2.096(4.78), 2.100(1.50), 2.162(0.56), 2.183(0.63), 2.193(0.66), 2.214(0.65), 2.269(11.51), 2.323(0.52), 2.327(0.68), 2.366(0.59), 2.518(2.35), 2.523(2.26), 2.567(1.05), 2.580(0.71), 2.669(0.65), 2.710(0.55), 3.575(0.79), 3.582(0.56), 3.599(0.99), 3.617(0.43), 3.690(0.46), 3.750(0.45), 3.766(0.94), 3.783(0.53), 3.791(0.71), 4.545(1.05), 4.559(1.17), 4.566(1.15), 4.581(1.01), 4.733(4.26), 4.766(0.86), 4.774(0.45), 4.809(4.21), 4.822(5.23), 4.830(1.60), 4.840(0.86), 4.865(1.73), 4.951(1.12), 4.995(0.62), 7.093(0.92), 7.114(7.45), 7.120(6.87), 7.141(0.89).

中間物 226

3-側氧基-8-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

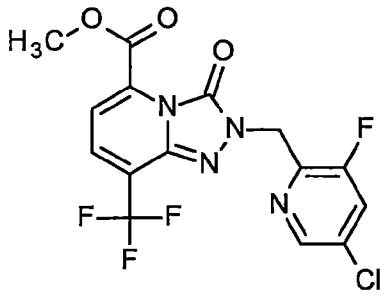


先添加 3-側氧基-8-(三氟甲基)-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(50.0 mg, 191 μmol)至乙腈(2.0 ml)中。接著添加碳酸銫(93.6 mg, 287 μmol)與 5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(39.3 mg, 201 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，添加乙酸乙酯至反應混合物中。有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 86.9 mg(77%純度，83%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.80 min；MS(ESIpos): m /z = 421 [M +H]$^+$

中間物 227

2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-8-(三氟甲基)-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯



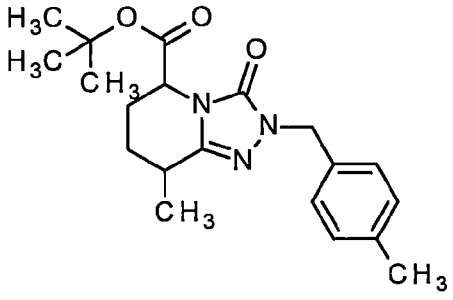
先添加 3-側氧基-8-(三氟甲基)-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(150 mg, 574 μmol)至乙腈(5.0 ml)中。接著添加碳酸銫(281 mg, 862 μmol)與 5-氯-2-(氯甲基)-3-氟吡啶(109 mg, 603 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，添加乙酸乙酯至反應混合物中。有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：環己烷/乙酸乙酯梯度 7/1，0/1)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 87.5 mg(38%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.77 min；MS(ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.63), -0.008(5.70), 0.008(5.37), 0.146(0.68), 1.157(0.41), 1.175(0.84), 1.398(1.64), 1.988(1.53), 2.327(0.95), 2.670(1.01), 3.847(0.65), 3.901(16.00), 5.334(4.58), 5.338(4.66), 6.984(1.72), 7.001(1.74), 7.780(1.39), 7.798(1.39), 8.146(1.28), 8.151(1.34), 8.170(1.25), 8.175(1.34), 8.481(1.50), 8.484(1.50).

中間物 228

(5RS,8RS)-8-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,8RS)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(33.4 mg, 132 μmol)至乙腈(5 ml)中。接著添加碳酸銫(51.6 mg, 158 μmol)與 1-(溴甲基)-4-甲基苯

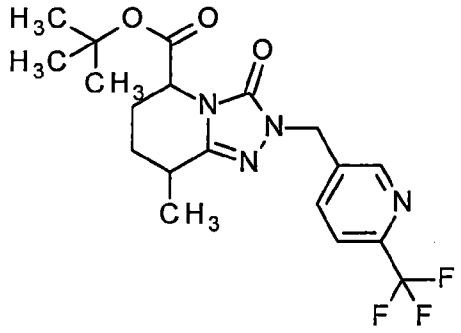
(25.6 mg, 138 μmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜後，添加 1-(溴甲基)-4-甲基苯(5 mg, 2.6 μmol)，混合物攪拌 2 h。添加水與乙酸乙酯至反應混合物中。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 39.5 mg(79%理論值)標題化合物之非對映異構物之混合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 2.02 min；MS(ESIpos): m /z = 358 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.06), 0.008(0.92), 1.153(0.40), 1.164(2.69), 1.181(2.84), 1.194(0.43), 1.201(0.63), 1.236(0.88), 1.259(0.60), 1.298(0.42), 1.344(0.64), 1.350(0.72), 1.355(1.41), 1.386(16.00), 1.396(3.32), 1.417(0.68), 1.424(0.49), 1.428(0.55), 1.510(0.69), 1.548(0.87), 1.562(0.66), 2.120(0.63), 2.130(0.54), 2.272(5.05), 2.294(0.49), 2.523(0.91), 4.447(0.54), 4.790(1.10), 4.820(1.08), 7.129(6.94).

中間物 229

(5RS,8RS)-8-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)



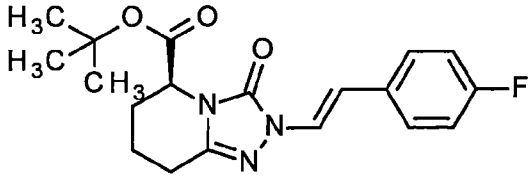
先添加(5RS,8RS)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(503 mg, 1.98 mmol)至乙腈(20 ml)中。接著添加碳酸銫(970 mg, 2.98 mmol)與 5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(500 mg, 2.08 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物於回流下攪拌 1 h。添加水與乙酸乙酯至反應混合物中。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 854 mg(90%純度，94%理論值)標題化合物之非對映異構物之混合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 1.00 min；MS(ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.157(0.41), 1.177(3.04), 1.194(3.00), 1.367(16.00), 1.548(0.40), 1.988(0.72), 2.135(0.73), 2.145(0.70), 2.154(0.41), 4.466(0.44), 4.475(0.69), 4.487(0.44), 5.067(1.61), 5.074(1.56), 7.926(1.76), 8.659(0.86).

中間物 230

(5S)-2-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(對映異構物 1)



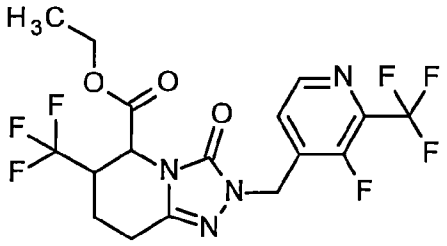
先添加分子篩(4Å, 20.0 mg)與[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]硼酸(139 mg, 836 μmol) 至室溫下之二氯甲烷(2.0 ml)中。隨後，添加三乙基胺(120 μl, 840 μmol)、乙酸銅(II)(85.4 mg, 460 μmol)、(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(100 mg, 418 μmol)與 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基氧基(71.8 mg, 460 μmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。添加 2 N 氨之甲醇溶液(50 μl)至反應混合物中，隨後濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：環己烷/乙酸乙酯梯度 7/1，0/1)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 53.1 mg(35%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 2.10 min；MS(ESIpos): m /z = 360 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.24), 0.008(1.17), 1.014(0.21), 1.098(0.22), 1.423(16.00), 1.864(0.17), 1.872(0.18), 2.086(0.17), 2.097(0.45), 2.107(0.44), 2.120(0.25), 2.134(0.16), 2.141(0.17), 2.323(0.20), 2.327(0.28), 2.332(0.21), 2.366(0.25), 2.523(1.07), 2.636(0.18), 2.665(0.54), 2.669(0.42), 2.674(0.32), 2.679(0.38), 2.691(0.28), 2.710(0.37), 2.738(0.21), 2.750(0.37), 2.762(0.24), 2.792(0.17), 4.502(0.37), 4.511(0.40), 4.517(0.53), 4.526(0.35), 6.753(0.74), 6.789(0.85), 7.121(0.68), 7.143(1.38), 7.165(0.75), 7.393(0.98), 7.429(0.90), 7.543(0.70), 7.557(0.77), 7.565(0.75), 7.574(0.30), 7.579(0.67).

中間物 231

(5RS,6RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)

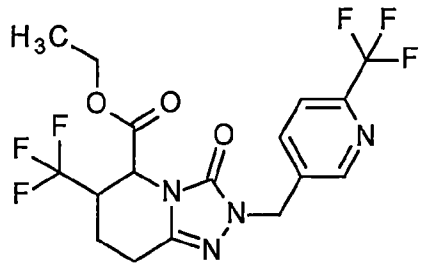


先添加(5RS,6RS)-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(400 mg, 62%純度，888 μmol)至乙腈(6.2 ml)中。接著添加碳酸銫(579 mg, 1.78 mmol)與 4-(氯甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(199 mg, 933 μmol)。於室溫下攪拌 48 小時後，反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 231 mg(73%純度，42%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.82 min；MS(ESIpos): m /z = 457 [M +H]$^+$與 R_t = 1.85 min；MS(ESIpos): m /z = 457 [M +H]$^+$

中間物 232

(5RS,6RS)-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)



先添加(5RS,6RS)-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(250 mg, 62%純度，

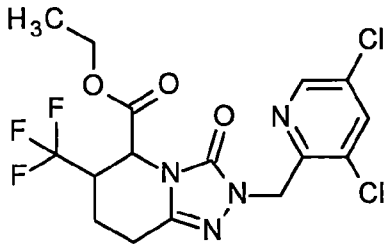
555 μmol)至乙腈(3.9 ml)中。接著添加碳酸銫(362 mg, 1.11 mmol)與 5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(114 mg, 583 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 131 mg(54% 理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.23 min；MS(ESIpos): m /z = 439 [M +H]$^+$與 R_t = 1.24 min；MS(ESIpos): m /z = 439 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.37), -0.008(13.25), 0.008(11.69), 0.146(1.37), 1.148(3.00), 1.166(6.37), 1.185(9.50), 1.203(16.00), 1.221(7.63), 1.833(0.50), 2.018(2.69), 2.036(2.06), 2.052(0.94), 2.327(2.19), 2.366(2.31), 2.523(6.81), 2.669(2.50), 2.710(3.06), 2.764(1.19), 2.781(1.88), 2.825(0.94), 2.869(0.63), 3.425(1.00), 4.147(1.44), 4.154(1.56), 4.165(1.62), 4.172(1.62), 4.179(2.50), 4.196(7.44), 4.214(7.37), 4.232(2.31), 4.648(4.00), 4.662(3.87), 4.815(1.50), 4.829(1.62), 5.010(0.63), 5.058(9.50), 5.099(0.69), 7.927(14.25), 7.930(11.12), 8.642(1.69), 8.655(3.81).

中間物 233

(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)



先添加(5RS,6RS)-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(566 mg, 2.03 mmol)至乙腈(15 ml)中。接著添加碳酸銫(1.32 g, 4.05 mmol)與 3,5-二氯-2-(氯甲基)吡啶(418 mg, 2.13 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙

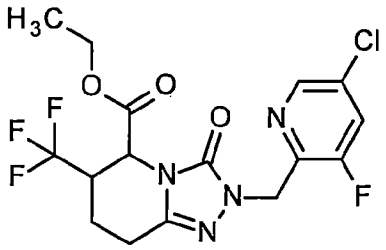
酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 235 mg(86%純度，23%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 8): R_t = 2.82 min；MS(ESIpos): m /z = 439 [M +H]$^+$與 R_t = 2.87 min；MS(ESIpos): m /z = 439 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.83), -0.008(16.00), 0.008(12.50), 0.146(1.68), 1.168(2.67), 1.185(5.56), 1.201(8.91), 1.219(15.85), 1.237(7.62), 1.831(0.46), 1.850(0.46), 2.013(2.74), 2.028(2.51), 2.045(1.22), 2.073(1.22), 2.327(1.98), 2.366(2.44), 2.523(5.94), 2.621(0.84), 2.648(1.07), 2.669(3.28), 2.710(2.44), 2.754(1.98), 2.771(1.07), 2.797(0.99), 3.416(1.07), 4.144(1.30), 4.155(1.30), 4.161(1.37), 4.178(2.74), 4.195(7.62), 4.213(7.47), 4.231(2.36), 4.616(4.11), 4.629(4.04), 4.805(1.52), 4.819(1.45), 5.007(1.22), 5.047(7.70), 5.055(6.78), 5.060(8.15), 5.100(1.22), 8.259(3.28), 8.264(4.11), 8.557(4.27), 8.562(4.11).

中間物 234

(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)



先添加(5RS,6RS)-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(432 mg, 1.55 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(1.01 g, 3.09 mmol)與 5-氯-2-(氯甲基)-3-氟吡啶(292 mg, 1.62 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用

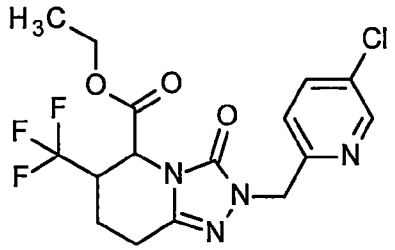
飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 235 mg(36%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.90 min；MS(ESIpos): m /z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.95), -0.008(16.00), 0.008(15.09), 0.146(1.90), 1.164(2.12), 1.182(4.63), 1.198(4.02), 1.216(5.88), 1.234(2.85), 2.005(0.91), 2.020(0.82), 2.037(0.48), 2.073(1.08), 2.327(0.95), 2.366(1.08), 2.523(3.11), 2.617(0.43), 2.665(1.08), 2.669(1.17), 2.674(1.08), 2.710(1.21), 2.733(0.56), 2.747(0.82), 2.763(0.61), 2.822(0.43), 4.133(0.48), 4.143(1.08), 4.150(1.17), 4.161(1.17), 4.168(1.08), 4.175(1.04), 4.192(2.81), 4.210(2.72), 4.228(0.86), 4.607(1.43), 4.620(1.43), 4.793(1.08), 4.807(1.08), 5.008(2.68), 5.017(2.64), 8.104(1.30), 8.129(1.38), 8.476(1.86).

中間物 235

(5RS,6RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)

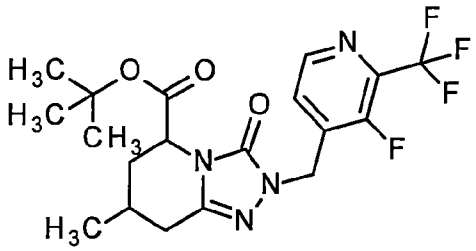


先添加(5RS,6RS)-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(400 mg, 1.43 mmol)至乙腈(7.1 ml)中。接著添加碳酸銫(934 mg, 2.87 mmol)與 5-氯-2-(氯甲基)吡啶(244 mg, 1.50 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 135 mg(23%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.65 min；MS(ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$與 R_t = 1.68 min ； MS(ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

中間物 236

(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)



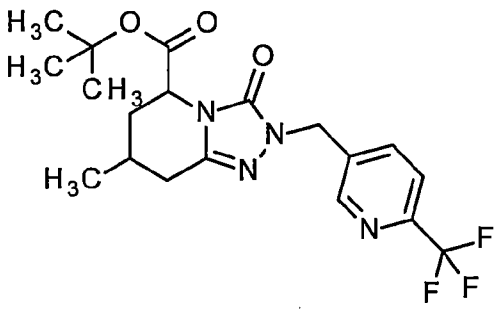
先添加(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(300 mg, 1.18 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(965 mg, 2.96 mmol)與 4-(氯甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(266 mg, 1.24 mmol)。於 60°C 下攪拌隔夜後，反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 374 mg(73% 理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 1.02 min ； MS(ESIpos): m /z = 431 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.018(2.06), 1.035(2.12), 1.354(5.48), 1.393(0.48), 1.410(16.00), 1.911(0.98), 2.228(0.46), 2.241(0.62), 2.269(0.49), 2.650(0.42), 4.303(0.47), 4.313(0.45), 5.067(1.13), 5.079(1.12), 5.133(0.72), 7.619(0.77), 7.632(0.57), 8.569(0.89), 8.581(0.89).

中間物 237

(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)



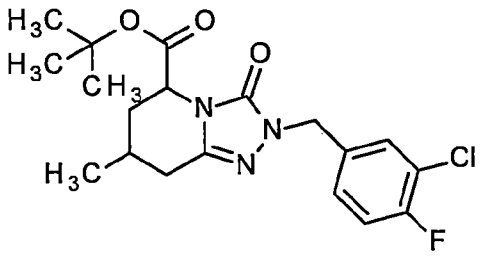
先添加(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(247 mg, 975 μmol)至乙腈(5.0 ml)中。接著添加碳酸銫(794 mg, 2.44 mmol)與 5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(200 mg, 1.02 mmol)。於 60°C 下攪拌隔夜後，反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 274 mg(68%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.98 min；MS(ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.011(2.18), 1.028(2.23), 1.337(5.62), 1.385(0.63), 1.406(16.00), 1.905(1.13), 2.217(0.52), 2.230(0.66), 2.258(0.53), 2.641(0.48), 4.279(0.40), 4.295(0.47), 4.305(0.45), 5.019(2.49), 5.077(0.86), 7.921(1.40), 7.931(0.85), 7.936(0.83), 8.667(0.73).

中間物 238

(5RS,7RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(300 mg, 1.18 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(965 mg, 2.96 mmol)與 4-(溴甲基)-2-氯-1-

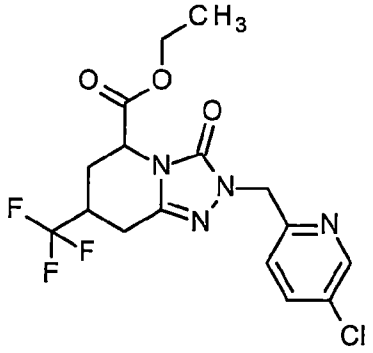
氟苯(278 mg, 1.24 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 327 mg(70%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 2.09 min；MS(ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.46), 1.011(2.15), 1.027(2.14), 1.348(0.46), 1.381(0.71), 1.411(16.00), 2.186(0.41), 2.214(0.51), 2.227(0.60), 2.255(0.51), 4.275(0.41), 4.291(0.48), 4.302(0.45), 4.834(1.64), 7.376(0.59), 7.399(0.79), 7.421(0.44), 7.448(0.45), 7.453(0.42), 7.466(0.45).

中間物 239

(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)



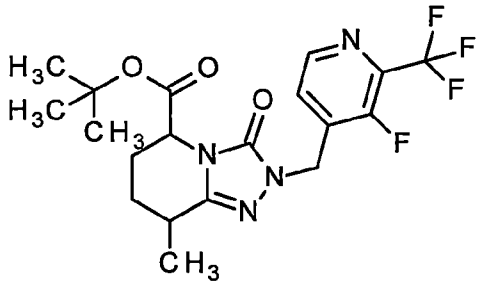
先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(500 mg, 1.70 mmol)至乙腈(20 ml)中。接著添加碳酸銫(1.39 g, 4.25 mmol)與 5-氯-2-(氯甲基)吡啶鹽酸鹽(355 mg, 1.79 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物濃縮至一半，並於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 248 mg(36%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.89 min；MS(ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.41), 0.146(0.41), 1.183(4.99), 1.201(15.06), 1.217(16.00), 1.234(6.56), 1.780(0.75), 1.810(1.63), 1.841(1.78), 1.871(0.84), 2.296(0.77), 2.324(2.75), 2.336(2.13), 2.366(0.42), 2.670(0.49), 2.686(0.67), 2.716(1.72), 2.740(1.79), 2.753(1.97), 2.770(1.78), 2.780(2.11), 2.810(2.19), 2.888(1.32), 2.895(1.52), 2.929(0.83), 2.935(0.84), 2.986(1.41), 3.015(1.12), 3.082(0.72), 4.148(0.92), 4.162(2.00), 4.179(5.57), 4.197(5.43), 4.217(2.69), 4.235(1.82), 4.245(0.93), 4.253(0.62), 4.262(0.85), 4.531(1.67), 4.546(1.90), 4.559(1.81), 4.573(1.61), 4.824(1.22), 4.831(1.64), 4.844(1.28), 4.948(11.83), 4.977(9.93), 7.234(2.72), 7.256(2.91), 7.271(3.45), 7.292(3.70), 7.929(3.74), 7.935(3.92), 7.949(3.59), 7.956(3.73), 8.579(4.25), 8.584(4.25).

中間物 240

(5RS,8RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)

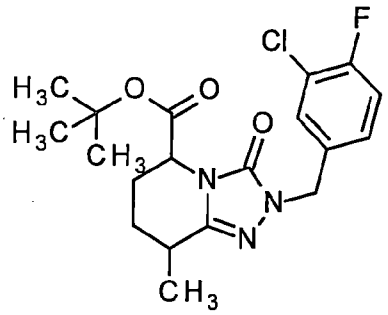


先添加(5RS,8RS)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)(300 mg, 1.18 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(424 mg, 1.30 mmol)與 4-(氯甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(266 mg, 1.24 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 456 mg(89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 2.09 min；MS(ESIpos): m /z = 429 [M -H]$^+$

中間物 241

(5RS,8RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)

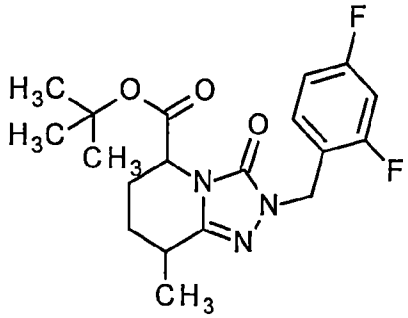


先添加(5RS,8RS)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)(300 mg, 1.18 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(772 mg, 2.37 mmol)與 2-氯-4-(氯甲基)-1-氟苯(223 mg, 1.24 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 450 mg(87%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = .08 min；MS(ESIpos): m /z = 340 [M -tBu+H]$^+$

中間物 242

(5RS,8RS)-2-(2,4-二氟苯甲基)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)



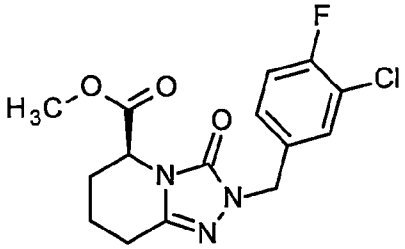
先添加(5RS,8RS)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)(300 mg, 1.18 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(772 mg, 2.37 mmol)與 1-(氯甲基)-2,4-二氟

苯(202 mg, 1.24 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 400 mg(84%純度，75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.44 min ; MS(ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

中間物 243

(5S)-2-(2-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

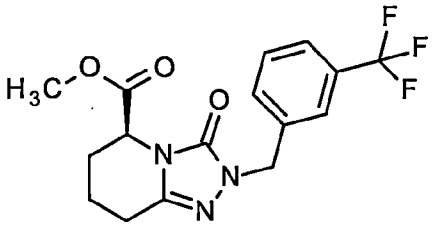


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(110 mg, 559 µmol)至乙腈(2.0 ml, 38 mmol)中。接著添加碳酸銫(273 mg, 838 µmol)與 2-氯-4-(氯甲基)-1-氟苯(105 mg, 587 µmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於回流下與水與乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 58.5 mg(30%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.11 min ; MS(ESIpos): m /z = 340 [M +H]$^+$

中間物 244

(5S)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(300 mg, 1.52 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(744 mg, 2.28 mmol)與 1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(382 mg, 1.60 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合

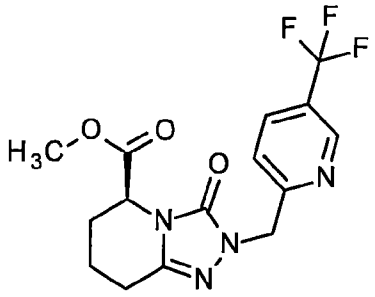
物於回流下，與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 345 mg(64%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.15 min；MS(ESIpos): m /z = 356 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.196(2.01), 1.212(3.72), 1.226(2.33), 1.502(0.44), 1.530(0.49), 1.802(0.57), 1.826(0.49), 1.835(0.51), 2.078(0.89), 2.093(0.89), 2.120(0.57), 2.131(0.51), 2.139(0.55), 2.147(0.53), 2.328(0.59), 2.562(1.35), 2.577(0.99), 2.589(0.99), 2.603(0.80), 2.629(0.74), 2.641(1.31), 2.653(0.76), 2.671(1.02), 2.711(0.51), 2.891(0.42), 3.702(16.00), 4.622(1.08), 4.631(1.23), 4.637(1.44), 4.647(1.10), 4.960(4.25), 4.965(4.25), 7.101(5.21), 7.519(1.04), 7.538(1.71), 7.584(0.95), 7.603(2.01), 7.615(2.41), 7.658(1.63), 7.676(0.87).

中間物 245

(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(187 mg, 947 μmol)至乙腈(4.0 ml)中。接著添加碳酸銫(463 mg, 1.42 mmol)與 2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(250 mg, 1.04 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下

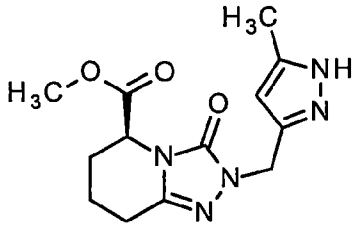
濃縮，得到 185 mg(55%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.34 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.560(0.40), 1.827(0.50), 1.841(0.44), 1.851(0.42), 2.083(0.45), 2.092(0.76), 2.106(0.76), 2.126(0.45), 2.135(0.53), 2.147(0.47), 2.155(0.52), 2.163(0.48), 2.559(0.44), 2.575(0.90), 2.589(0.77), 2.601(0.78), 2.615(0.64), 2.637(0.60), 2.649(1.13), 2.661(0.72), 2.691(0.47), 3.715(16.00), 4.631(1.05), 4.641(1.16), 4.647(1.36), 4.657(1.01), 5.063(5.88), 7.396(1.64), 7.416(1.71), 8.223(1.06), 8.228(1.09), 8.243(1.02), 8.249(1.04), 8.935(1.74).

中間物 246

(5S)-2-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

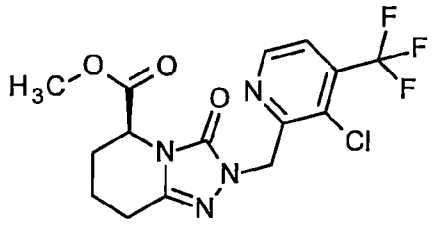


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(5.0 ml)中。接著添加碳酸銫(364 mg, 1.12 mmol)與 3-(氯甲基)-5-甲基-1H-吡唑鹽酸鹽(178 mg, 1.06 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 60.7 mg(21%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.85 min；MS(ESIpos): m /z = 292 [M +H]$^+$

中間物 247

(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

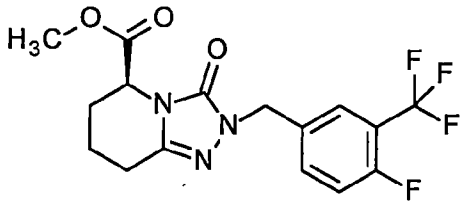


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(150 mg, 761 μmol)至乙腈(5.0 ml)中。接著添加碳酸銫(273 mg, 837 μmol)與3-氯-2-(氯甲基)-4-(三氟甲基)吡啶鹽酸鹽(532 mg, 40%純度，799 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 137 mg(46%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

中間物 248

(5S)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

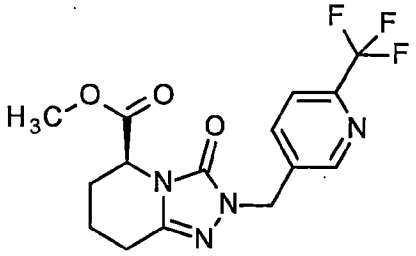


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈(5.0 ml)中。接著添加碳酸銫(826 mg, 2.54 mmol)與 4-(溴甲基)-1-氟-2-(三氟甲基)苯(287 mg, 1.12 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 370 mg(98%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.88 min；MS(ESIpos): m /z = 374 [M +H]$^+$

中間物 249

(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

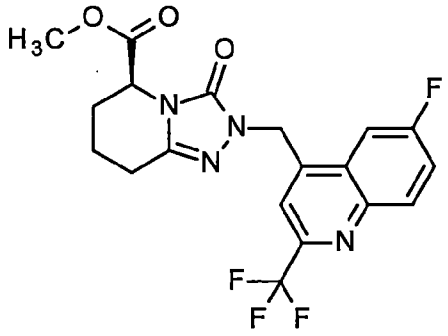


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(400 mg, 2.03 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(991 mg, 3.04 mmol)與 5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(511 mg, 2.13 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 622 mg(79%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.73 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

中間物 250

(5S)-2-{[6-氟-2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯



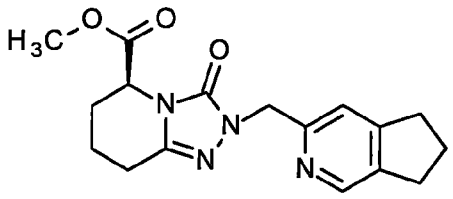
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(200 mg, 1.01 mmol)至乙腈中。接著添加碳酸銫(826 mg, 2.54 mmol)與 4-(氯甲基)-6-氟-2-(三氟甲基)喹啉(453 mg, 62%純度，1.06 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，

得到 59.0 mg(14%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.24 min；MS(ESIpos): m /z = 425 [M +H]$^+$

中間物 251

(5S)-2-(6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-3-基甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯

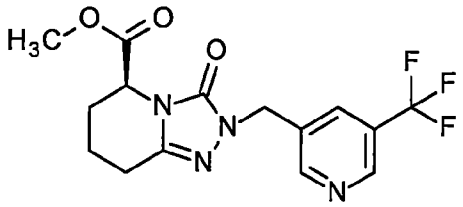


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(85.5 mg, 433 μmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(353 mg, 1.08 mmol)與 3-(氯甲基)-6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶鹽酸鹽(115 mg, 563 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，再於回流下 3 小時，反應混合物冷卻，與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 106 mg(90%純度，67%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.75 min；MS(ESIpos): m /z = 329 [M +H]$^+$

中間物 252

(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯



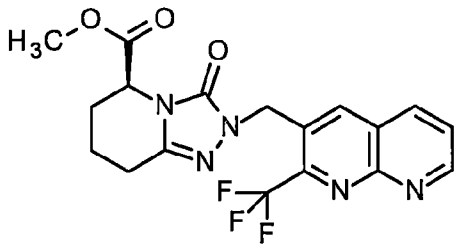
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(90.0 mg, 456 μmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(372 mg, 1.14 mmol)與 3-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(116 mg, 593 μmol)。反應混合物於回流下攪拌 3 小時，於室溫下隔夜後，再於回流下 4 小時。反應混合物冷卻至室溫，

及添加水與乙酸乙酯。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 40.9 mg(25%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.29 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

中間物 253

(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,8-萘啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(28.3 mg, 143 µmol)至乙腈(3.0 ml)中。接著添加碳酸銫(187 mg, 574 µmol)與 3-(氯甲基)-2-(三氟甲基)-1,8-萘啶(46.0 mg, 187 µmol)。於回流下攪拌 3 小時後，反應混合物冷卻至室溫，與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 9.70 mg(17%理論值)標題化合物。

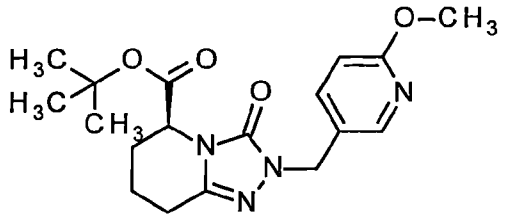
LC-MS(方法 3): R_t = 1.23 min；MS(ESIpos): m /z = 408 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.26), 0.008(1.74), 1.572(0.46), 1.832(0.55), 1.843(0.53), 1.857(0.48), 1.867(0.48), 2.111(0.58), 2.135(1.21), 2.144(0.85), 2.152(0.66), 2.164(0.53), 2.172(0.55), 2.179(0.48), 2.327(0.61), 2.366(0.52), 2.523(2.03), 2.561(0.52), 2.589(0.90), 2.604(0.78), 2.616(0.79), 2.630(0.66), 2.656(0.65), 2.667(1.51), 2.679(0.84), 2.709(0.92), 3.732(16.00), 4.672(1.05), 4.682(1.15), 4.688(1.44), 4.697(1.01), 5.239(5.10), 7.818(1.42), 7.828(1.44), 7.838(1.45), 7.849(1.49), 8.434(3.29), 8.583(1.49), 8.588(1.59),

8.604(1.46), 8.609(1.43), 9.248(1.43), 9.253(1.53), 9.258(1.53), 9.263(1.42).

中間物 254

(5S)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



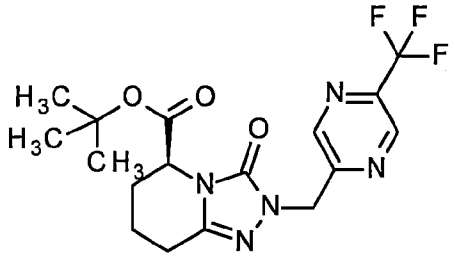
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(1.33 g, 5.55 mmol)至乙腈(30 ml)中。接著添加碳酸銫(4.52 g, 13.9 mmol)、5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(963 mg, 6.11 mmol)與碘化鈉(5.00 mg, 0.03 mmol)。攪拌 4 天後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：環己烷/乙酸乙酯梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 751 mg(37%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.56 min；MS(ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.385(16.00), 2.048(0.54), 2.058(0.48), 2.525(0.41), 3.825(6.81), 4.424(0.60), 4.791(2.68), 6.785(0.78), 6.807(0.84), 7.574(0.51), 7.580(0.52), 7.595(0.49), 7.602(0.50), 8.074(0.67), 8.080(0.65).

中間物 255

(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡咔-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



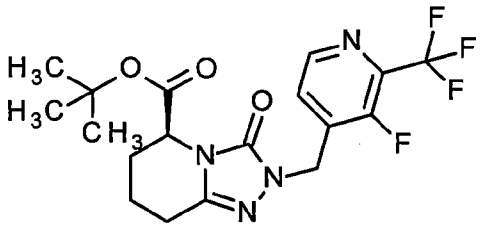
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(4.1 ml)中。接著添加碳酸銫(1.02 g, 3.13 mmol)

與 2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啡(259 mg, 1.32 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 111 mg(22%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.83 min；MS(ESIneg): m /z = 457 [M -tBu+H]$^+$

中間物 256

(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

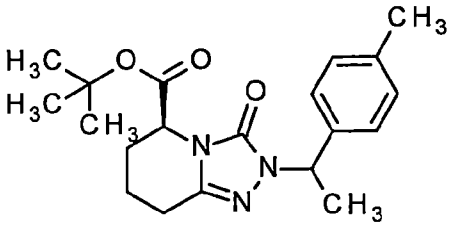


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(970 mg, 4.05 mmol)至乙腈(20 ml)中。接著添加碳酸銫(3.30 g, 10.1 mmol)與 4-(氯甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(978 mg, 93%純度，4.26 mmol)。於回流下攪拌 2 小時後，攪拌隔夜，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 1.37 g(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.92 min；MS(ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

中間物 257

(5S)-2-[(1RS)-1-(4-甲基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，2 種異構物)



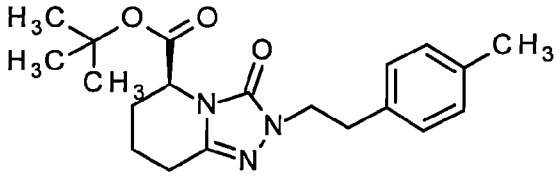
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(200 mg, 836 µmol)至乙腈(5.5 ml)中。接著添加碳酸銫(681 mg, 2.09 mmol)與 1-[(1RS)-1-氯乙基]-4-甲基苯(142 mg, 919 µmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 69.8 mg(23%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.35 min；MS(ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.322(0.75), 1.341(16.00), 1.587(2.31), 1.605(2.28), 2.048(0.49), 2.059(0.49), 2.266(4.00), 2.518(0.52), 4.407(0.57), 5.271(0.49), 5.288(0.48), 7.111(0.75), 7.131(1.46), 7.173(1.69), 7.193(0.87).

中間物 258

(5S)-2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(250 mg, 1.04 mmol)至乙腈(8.0 ml)中。接著添加碳酸銫(851 mg, 2.61 mmol)與 1-(2-溴乙基)-4-甲基苯(180 µl, 1.1 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 238 mg(64%理論值)標題化合物。

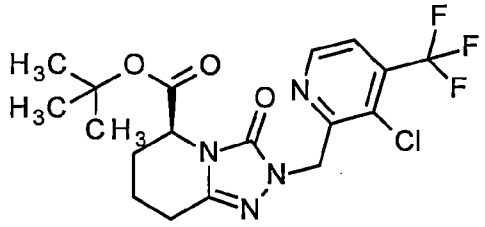
LC-MS(方法 1): R_t = 1.35 min；MS(ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.394(16.00), 2.041(0.53), 2.051(0.48), 2.255(4.71), 2.864(0.59), 2.883(1.12), 2.902(0.64), 3.778(0.43), 3.783(0.44),

3.796(0.81), 3.803(0.81), 4.373(0.59), 7.089(6.23).

中間物 259

(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

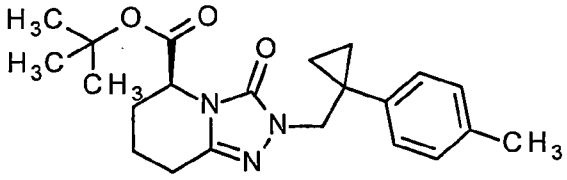


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(991 mg, 4.14 mmol)至乙腈(19 ml)中。接著添加碳酸銫(1.48 g, 4.55 mmol)與 3-氯-2-(氯甲基)-4-(三氟甲基)吡啶(1.00 g, 4.35 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於回流下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 794 mg(42%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.28 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M -tBu+H]$^+$

中間物 260

(5S)-2-{[1-(4-甲基苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(120 mg, 500 µmol)至乙腈(3.0 ml)中。接著添加碳酸銫(408 mg, 1.25 mmol)與 1-[1-(溴甲基)環丙基]-4-甲基苯(124 mg, 550 µmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，

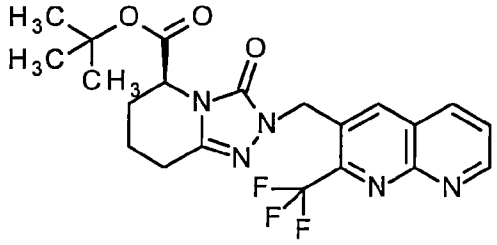
取濾液濃縮。得到 167 mg(90%純度，78%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 2.13 min；MS(ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.752(0.63), 0.772(0.71), 0.977(1.55), 1.157(0.59), 1.175(1.19), 1.192(0.62), 1.344(1.25), 1.378(16.00), 1.405(1.99), 1.417(0.84), 1.988(2.18), 2.016(0.51), 2.027(0.54), 2.037(0.43), 2.232(4.19), 2.249(0.42), 2.519(0.47), 3.755(0.54), 3.792(0.96), 3.866(1.00), 3.902(0.51), 4.020(0.51), 4.038(0.51), 4.322(0.42), 4.333(0.42), 4.337(0.59), 4.347(0.44), 7.025(0.89), 7.045(1.39), 7.119(1.76), 7.139(1.14).

中間物 261

(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,8-萘啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



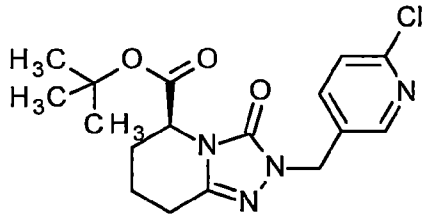
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(208 mg, 868 µmol)至乙腈(20 ml)中。接著添加碳酸銫(1.13 g, 3.47 mmol)與 3-(氯甲基)-2-(三氟甲基)-1,8-萘啶(278 mg, 1.13 mmol)。攪拌 48 小時後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 146 mg(38%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.65 min；MS(ESIpos): m /z = 450 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.421(16.00), 2.113(0.64), 2.125(0.64), 2.665(0.41), 4.520(0.73), 5.235(1.07), 7.820(0.54), 7.830(0.56), 7.840(0.56), 7.851(0.57), 8.449(1.25), 8.564(0.56), 8.569(0.57), 8.585(0.55), 8.589(0.52), 9.245(0.61), 9.250(0.64), 9.256(0.63), 9.261(0.57).

中間物 262

(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

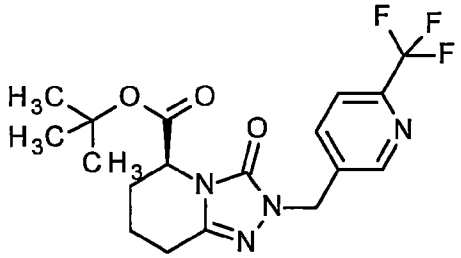


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(552 mg, 2.31 mmol)至乙腈(11 ml)中。接著添加碳酸銫(1.13 g, 3.46 mmol)與 5-(溴甲基)-2-氯吡啶(500 mg, 2.42 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 509 mg(93%純度，56%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.13 min；MS(ESIpos): m /z = 365 $[M+H]^+$

中間物 263

(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

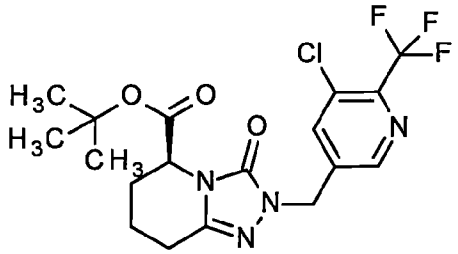


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(1.00 g, 4.18 mmol)至乙腈(21 ml)中。接著添加碳酸銫(2.04 g, 6.27 mmol)與 5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(858 mg, 4.39 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 1.71 g(100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.73 min；MS(ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

中間物 264

(5S)-2-{[5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

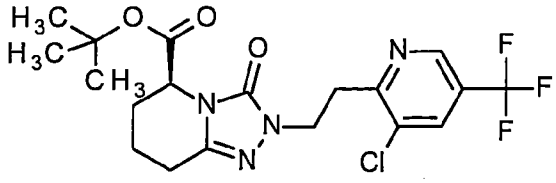


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(163 mg, 682 μmol)至乙腈(5.0 ml)中。接著添加碳酸銫(555 mg, 1.70 mmol)與 3-氯-5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(549 mg, 30%純度，716 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 156 mg(72%純度，38%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.35 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M -tBu+H]$^+$

中間物 265

(5S)-2-{2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(95.0 mg, 397 μmol)至乙腈(3.0 ml)中。接著添加碳酸銫(323 mg, 992 μmol)與 3-氯-2-(2-氯乙基)-5-(三氟甲基)吡啶(113 mg, 94%純度，437 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下

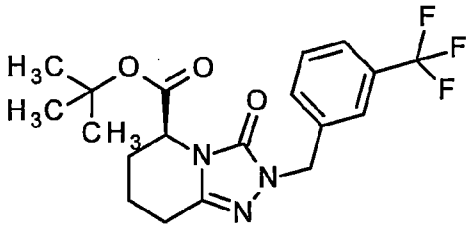
濃縮，得到 74.5 mg(42%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.36 min；MS(ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.40), 0.008(1.82), 1.389(16.00), 2.034(0.55), 2.619(0.43), 2.669(0.51), 4.058(0.75), 4.077(1.16), 4.094(0.66), 4.361(0.59), 8.407(0.85), 8.871(0.84).

中間物 266

(5S)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



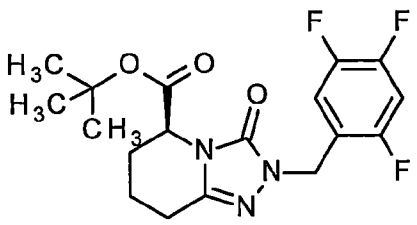
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(400 mg, 1.67 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(817 mg, 2.51 mmol)與 1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(420 mg, 1.76 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 581 mg(87%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.98 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.69), 0.008(0.57), 1.384(16.00), 1.400(0.78), 2.068(0.55), 2.077(0.49), 2.523(0.41), 4.460(0.57), 4.949(1.19), 4.965(1.15), 7.558(0.62), 7.575(0.40), 7.594(0.64), 7.629(0.79), 7.652(0.50).

中間物 267

(5S)-3-側氧基-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



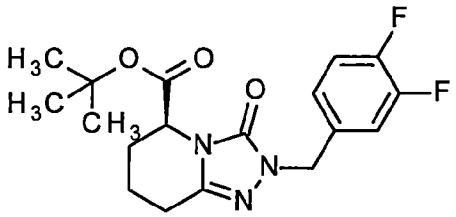
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(400 mg, 1.67 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(572 mg, 1.76 mmol)與 1-(氯甲基)-2,4,5-三氟苯(317 mg, 1.76 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 523 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.87 min；MS(ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.175(0.64), 1.394(16.00), 1.988(1.17), 2.060(0.65), 2.069(0.65), 2.072(0.65), 2.627(0.44), 4.428(0.44), 4.442(0.62), 4.864(2.33).

中間物 268

(5S) 2-(3,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

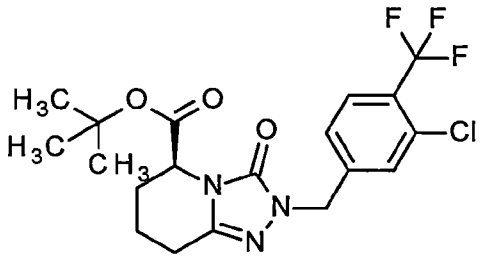


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(500 mg, 2.09 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(1.70 g, 5.22 mmol)與 4-(溴甲基)-1,2-二氟苯(454 mg, 2.19 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 900 mg(78%純度，92%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.83 min；MS(ESIpos): m /z = 310 [M -tBu+H]$^+$

中間物 269

(5S)-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



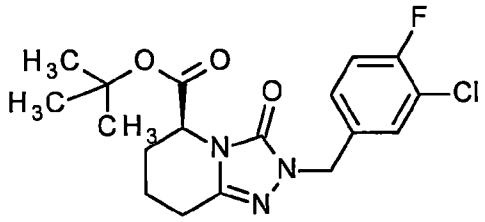
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(400 mg, 1.67 mmol)至乙腈(8.0 ml)中。接著添加碳酸銫(1.36 g, 4.18 mmol)與 2-氯-4-(氯甲基)-1-(三氟甲基)苯(402 mg, 1.76 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 190 mg(26%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 2.12 min；MS(ESIpos): m /z = 454 [M +Na]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.90), 0.008(0.82), 1.390(16.00), 2.075(0.55), 4.466(0.60), 4.970(1.54), 7.404(0.46), 7.425(0.49), 7.584(0.94), 7.844(0.81), 7.865(0.75).

中間物 270

(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



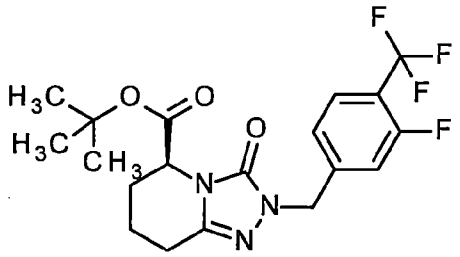
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(500 mg, 2.09 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(1.70 g, 5.22 mmol)與 4-(溴甲基)-2-氯-1-氟苯(490 mg, 2.19 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；

洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 600 mg(75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 1.01 min；MS(ESIpos): m /z = 382 [M +H]$^+$

中間物 271

(5S)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

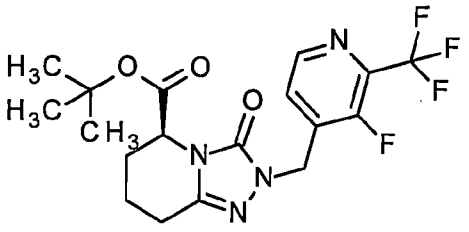


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(500 mg, 2.09 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(1.70 g, 5.22 mmol)與 4-(氯甲基)-2-氟-1-(三氟甲基)苯(466 mg, 2.19 mmol)。攪拌 72 小時後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 707 mg(91%純度，74%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.83 min；MS(ESIpos): m /z = 360 [M -tBu+H]$^+$

中間物 272

(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(371 mg, 1.55 mmol)至乙腈(7.0 ml)中。接著添加碳酸銫(1.11 g, 3.41 mmol)與 4-(氯甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(348 mg, 1.63 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及

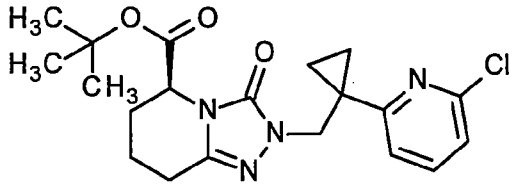
過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 420 mg(65%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.83 min；MS(ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.228(0.06), 1.359(0.10), 1.388(16.00), 1.471(0.11), 1.484(0.16), 1.497(0.15), 1.506(0.16), 1.518(0.17), 1.531(0.12), 1.545(0.15), 1.815(0.19), 1.825(0.18), 1.837(0.16), 1.849(0.16), 2.068(0.55), 2.081(0.45), 2.106(0.17), 2.114(0.16), 2.322(0.04), 2.361(0.04), 2.568(0.26), 2.581(0.27), 2.595(0.21), 2.630(0.21), 2.641(0.36), 2.653(0.23), 2.672(0.13), 2.683(0.17), 2.695(0.09), 4.447(0.39), 4.461(0.60), 4.471(0.37), 4.942(0.11), 5.083(2.35), 7.596(0.35), 7.609(0.64), 7.622(0.35), 8.566(0.73), 8.578(0.71).

中間物 273

(5S)-2-{[1-(6-氯吡啶-2-基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



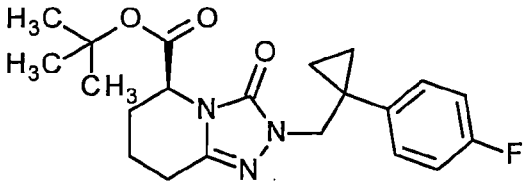
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(129 mg, 541 μmol)至乙腈(3.0 ml)中。接著添加碳酸銫(441 mg, 1.35 mmol)與 2-[1-(溴甲基)環丙基]-6-氯吡啶(140 mg, 568 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 224 mg(96%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.94 min；MS(ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.157(2.03), 1.161(1.97), 1.175(3.58), 1.192(1.29), 1.253(0.99), 1.331(0.71), 1.376(16.00), 1.406(3.62), 1.988(4.27), 2.023(0.56), 2.036(0.59), 2.046(0.41), 2.520(0.43), 4.020(0.99), 4.038(1.01), 4.056(0.41), 4.096(2.12), 4.388(0.40), 4.393(0.56), 7.245(0.76), 7.265(0.83), 7.606(0.68), 7.625(0.99), 7.696(0.72), 7.715(1.13), 7.735(0.49).

中間物 274

(5S)-2-{[1-(4-氟苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

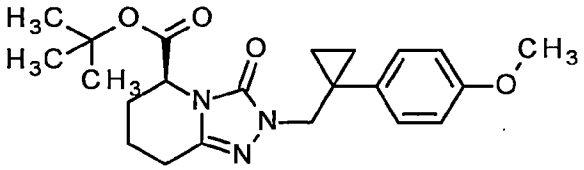


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(344 mg, 1.44 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(1.17 g, 3.59 mmol)與 1-[1-(溴甲基)環丙基]-4-氟苯(346 mg, 1.51 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 557 mg(100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 2.04 min；MS(ESIpos): m /z = 388 [M +H]$^+$

中間物 275

(5S)-2-{[1-(4-甲氧基苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(172 mg, 717 µmol)至乙腈(4.8 ml)中。接著添加碳酸銫(584 mg, 1.79 mmol)與 1-[1-(溴甲基)環丙基]-4-甲氧基苯(190 mg, 789 µmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 222 mg(73%理論值)標題化合物。

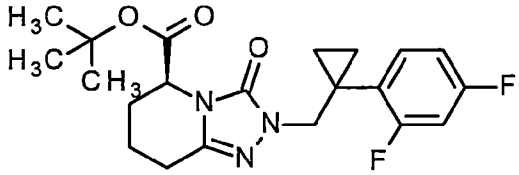
LC-MS(方法 3): R_t = 1.95 min；MS(ESIpos): m /z = 344 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.699(0.14), 0.724(0.72), 0.743(0.79),

0.766(0.18), 0.839(0.08), 0.931(0.17), 0.949(1.72), 0.971(0.15), 1.219(0.07), 1.354(1.10), 1.380(16.00), 1.512(0.20), 1.537(0.16), 1.780(0.22), 1.802(0.20), 1.814(0.20), 2.019(0.54), 2.030(0.56), 2.040(0.39), 2.327(0.07), 2.469(0.14), 2.525(0.43), 2.595(0.25), 2.606(0.42), 2.618(0.25), 2.637(0.15), 2.648(0.21), 2.660(0.13), 2.709(0.06), 3.698(6.61), 3.711(0.51), 3.726(0.56), 3.762(1.00), 3.831(1.00), 3.867(0.53), 4.286(0.06), 4.319(0.40), 4.334(0.59), 4.344(0.39), 6.776(1.42), 6.798(1.61), 6.818(0.10), 6.840(0.10), 7.142(1.66), 7.163(1.47), 7.227(0.10), 7.248(0.09).

中間物 276

(5S)-2-{[1-(2,4-二氟苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(313 mg, 1.31 mmol)至乙腈(8.7 ml)中。接著添加碳酸銫(1.06 g, 3.27 mmol)與 1-[1-(溴甲基)環丙基]-2,4-二氟苯(355 mg, 1.44 mmol)。攪拌 72 小時後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 256 mg(48%理論值)標題化合物。

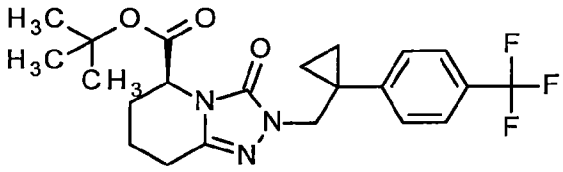
LC-MS(方法 1): R_t = 1.38 min；MS(ESIpos): m /z = 350 [M -tBu]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.007(0.24), 0.747(0.38), 0.759(1.23), 0.774(0.45), 0.996(0.45), 1.007(1.20), 1.023(0.37), 1.375(16.00), 1.466(0.16), 1.501(0.17), 1.527(0.11), 1.764(0.19), 1.786(0.17), 1.798(0.16), 2.005(0.56), 2.016(0.45), 2.433(0.12), 2.448(0.15), 2.460(0.14), 2.475(0.36), 2.563(0.22), 2.575(0.38), 2.586(0.22), 2.605(0.13), 2.616(0.19), 3.707(0.32), 3.743(1.13), 3.765(1.16), 3.801(0.32), 4.278(0.39), 4.293(0.62), 4.303(0.37), 6.882(0.18),

6.898(0.37), 6.903(0.38), 6.918(0.20), 6.924(0.21), 7.082(0.23), 7.089(0.24), 7.111(0.34), 7.133(0.26), 7.138(0.45), 7.160(0.46), 7.177(0.46), 7.198(0.21).

中間物 277

(5S)-3-側氧基-2-({1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基}甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

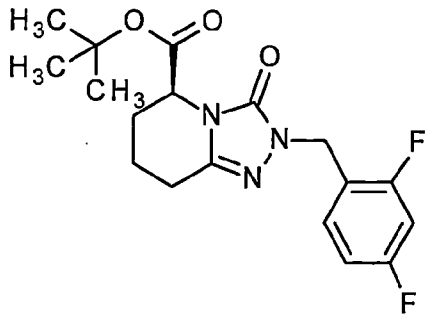


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(80.4 mg, 336 μmol)至乙腈(2.0 ml)中。接著添加碳酸銫(274 mg, 840 μmol)與 1-[1-(溴甲基)環丙基]-4-(三氟甲基)苯(110 mg, 94%純度，370 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 113 mg(74%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.47 min；MS(ESIpos): m /z = 382 [M -tBu]$^+$

中間物 278

(5S) 2-(2,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



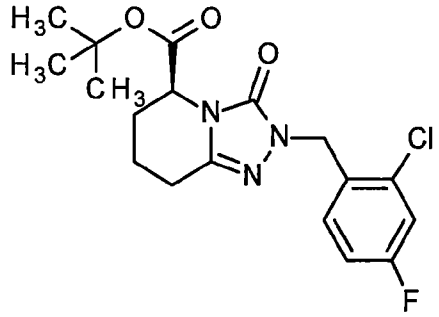
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(8.0 ml)中。接著添加碳酸銫(1.02 g, 3.13 mmol)與 1-(氯甲基)-2,4-二氟苯(214 mg, 1.32 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。

合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 423 mg(92%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.81 min；MS(ESIpos): m /z = 366 [M +H]$^+$

中間物 279

(5S)-2-(2-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

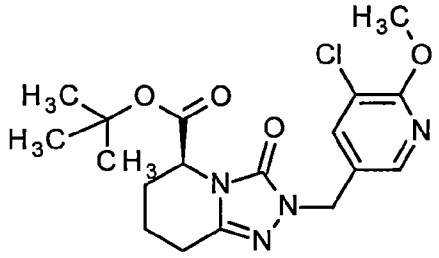


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(250 mg, 1.04 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(851 mg, 2.61 mmol)與 1-(溴甲基)-2-氯-4-氟苯(245 mg, 1.10 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 370 mg(88%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.83 min；MS(ESIpos): m /z = 326 [M -tBu+H]$^+$

中間物 280

(5S)-2-[(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



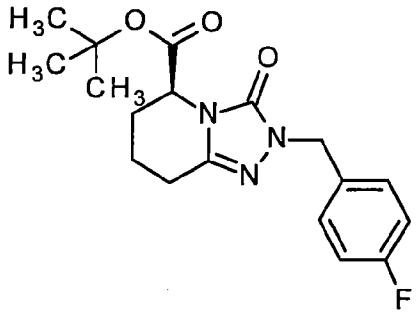
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(664 mg, 2.78 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(1.36 g, 4.17 mmol)與 3-氯-5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(560 mg, 2.92 mmol)。攪拌隔夜後，反應混

合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 718 mg(90%純度，59%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.25 min；MS(ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

中間物 281

(5S) 2-(4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



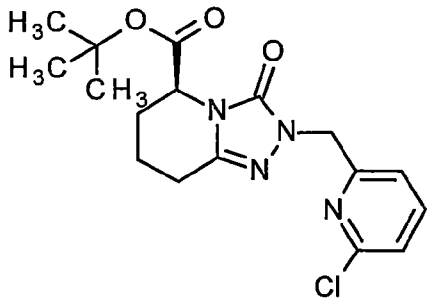
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(250 mg, 1.04 mmol)至乙腈(6.0 ml)中。接著添加碳酸銫(851 mg, 2.61 mmol)與 1-(溴甲基)-4-氟苯(207 mg, 1.10 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 299 mg(82%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.75 min；MS(ESIpos): m /z = 348 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.334(0.45), 1.392(16.00), 2.057(0.50), 2.067(0.46), 2.073(0.41), 4.435(0.57), 4.823(2.34), 7.143(0.57), 7.165(1.32), 7.188(0.83), 7.276(0.70), 7.290(0.77), 7.298(0.62), 7.312(0.51).

中間物 282

(5S)-2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



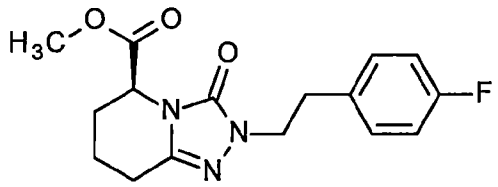
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(266 mg, 1.11 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(904 mg, 2.77 mmol)與 2-氯-6-(氯甲基)吡啶(189 mg, 1.17 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 372 mg(92%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.65 min ; MS(ESIpos): m /z = 365 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009(0.09), 0.007(0.09), 0.786(0.01), 0.805(0.03), 0.828(0.02), 0.846(0.04), 0.865(0.02), 1.139(0.04), 1.156(0.65), 1.174(1.28), 1.191(0.66), 1.248(0.07), 1.372(0.24), 1.409(16.00), 1.456(0.05), 1.469(0.08), 1.482(0.12), 1.495(0.17), 1.507(0.16), 1.517(0.17), 1.529(0.18), 1.542(0.13), 1.556(0.10), 1.566(0.12), 1.823(0.21), 1.832(0.19), 1.844(0.18), 1.856(0.17), 1.867(0.13), 1.987(2.34), 2.044(0.07), 2.055(0.08), 2.072(0.92), 2.081(0.55), 2.090(0.52), 2.098(0.37), 2.109(0.21), 2.116(0.19), 2.124(0.17), 2.136(0.06), 2.145(0.05), 2.152(0.05), 2.160(0.04), 2.327(0.02), 2.365(0.02), 2.573(0.27), 2.585(0.28), 2.599(0.22), 2.630(0.22), 2.641(0.38), 2.653(0.24), 2.672(0.13), 2.683(0.18), 2.695(0.10), 2.808(0.01), 4.002(0.19), 4.020(0.56), 4.037(0.55), 4.055(0.18), 4.451(0.39), 4.461(0.41), 4.465(0.58), 4.475(0.38), 4.737(0.02), 4.771(0.08), 4.872(0.06), 4.915(2.29), 4.957(0.06), 5.154(0.03), 5.169(0.03), 5.392(0.02), 5.405(0.02), 7.163(0.72), 7.182(0.77), 7.332(0.02), 7.350(0.02), 7.437(0.62), 7.456(0.69), 7.482(0.03), 7.502(0.03), 7.515(0.01), 7.558(0.01), 7.577(0.01), 7.842(0.58), 7.861(1.02), 7.881(0.51), 7.904(0.03), 7.918(0.02).

中間物 283

(5S)-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯



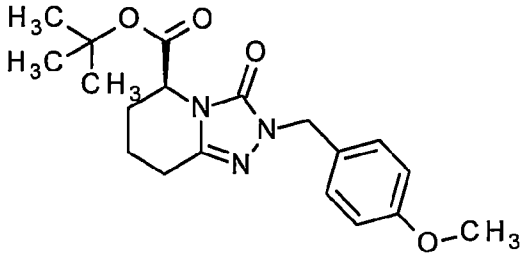
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(224 mg, 1.13 mmol)至乙腈(8.0 ml)中。接著添加碳酸銫(923 mg, 2.83 mmol)與 1-(2-氯乙基)-4-氟苯(189 mg, 1.19 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 221 mg(61%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.43 min；MS(ESIpos): m /z = 320 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.81), -0.008(16.00), 0.008(13.92), 0.146(1.74), 1.157(0.60), 1.175(1.34), 1.193(0.74), 1.988(2.48), 2.073(0.80), 2.328(1.81), 2.366(1.21), 2.523(5.29), 2.602(0.54), 2.670(1.94), 2.710(1.27), 2.910(0.54), 2.929(0.87), 2.947(0.54), 3.677(5.42), 3.687(1.41), 3.808(0.67), 3.826(1.00), 3.844(0.60), 4.021(0.60), 4.038(0.60), 4.533(0.47), 7.067(0.47), 7.090(1.14), 7.112(0.74), 7.208(0.67), 7.222(0.74), 7.243(0.54).

中間物 284

(5S) 2-(4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



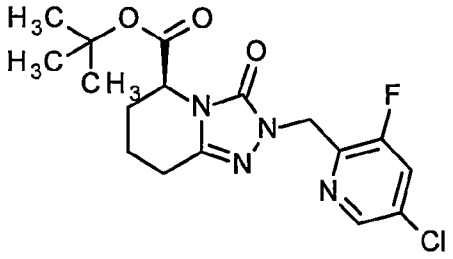
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(100 mg, 418 µmol)至乙腈(4.0 ml)中。接著添加碳酸銫(272 mg, 836 µmol)與 1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(88.2 mg, 439 µmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。

合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 129 mg(90%純度，77%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.21 min；MS(ESIpos): m /z = 304 [M -tBu+H]$^+$

中間物 285

(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

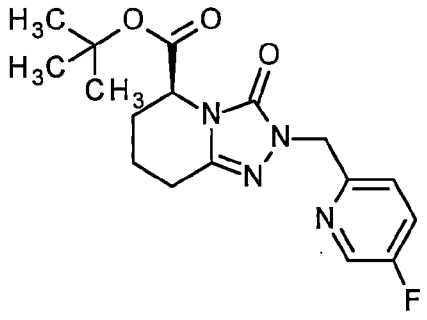


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(12 ml, 230 mmol)中。接著添加碳酸銫(817 mg, 2.51 mmol)與 5-氯-2-(氯甲基)-3-氟吡啶(237 mg, 1.32 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 465 mg(95%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.88 min；MS(ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

中間物 286

(5S)-2-[(5-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(275 mg, 1.15 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(936 mg, 2.87 mmol)與 2-(氯甲基)-5-氟吡啶鹽酸鹽(220 mg, 1.21 mmol)。攪拌 72 小時後，反應

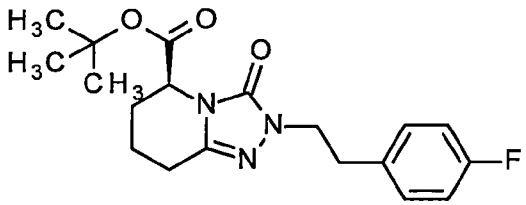
混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 345 mg(83%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.45 min；MS(ESIpos): m /z = 349 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.156(0.20), 1.174(0.36), 1.191(0.20), 1.353(0.26), 1.408(16.00), 1.487(0.22), 1.499(0.22), 1.510(0.24), 1.521(0.25), 1.534(0.19), 1.814(0.28), 1.824(0.28), 1.836(0.24), 1.847(0.24), 1.858(0.18), 1.987(0.66), 2.049(0.18), 2.072(0.93), 2.083(0.69), 2.107(0.24), 2.115(0.20), 2.557(0.30), 2.570(0.30), 2.584(0.24), 2.617(0.29), 2.628(0.49), 2.639(0.29), 2.670(0.26), 4.440(0.45), 4.453(0.67), 4.465(0.42), 4.928(1.68), 4.934(1.63), 7.255(0.43), 7.266(0.44), 7.277(0.49), 7.288(0.46), 7.701(0.26), 7.708(0.25), 7.723(0.49), 7.730(0.47), 7.745(0.24), 7.752(0.24), 8.513(0.78), 8.519(0.73).

中間物 287

(5S)-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(250 mg, 1.04 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(851 mg, 2.61 mmol)與 1-(2-溴乙基)-4-氟苯(223 mg, 1.10 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 340 mg(83%理論值)標題化合物。

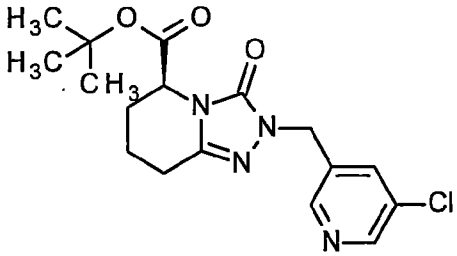
LC-MS(方法 4): R_t = 0.98 min；MS(ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.364(0.43), 1.391(16.00), 1.406(2.02), 1.414(0.60), 2.039(0.72), 2.049(0.64), 2.638(0.44), 2.909(0.64), 2.927(1.21), 2.946(0.68), 3.807(0.87), 3.825(1.29), 3.843(0.76), 4.352(0.47), 4.366(0.64), 4.376(0.41), 7.062(0.61), 7.084(1.28), 7.106(0.77), 7.219(0.78), 7.233(0.93),

7.240(0.73), 7.254(0.57).

中間物 288

(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

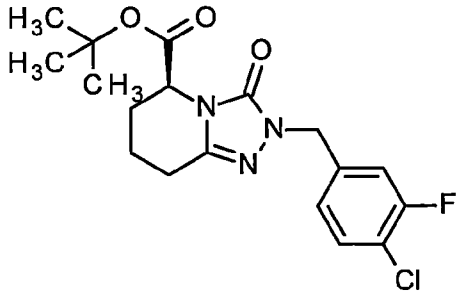


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(1.02 g, 3.13 mmol)與 3-氯-5-(氯甲基)吡啶(213 mg, 1.32 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物再次與 3-氯-5-(氯甲基)吡啶(213 mg, 1.32 mmol)混合，於 60°C 下攪拌 4 小時。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 450 mg(98%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.84 min；MS(ESIpos): m /z = 365 [M +H]$^+$

中間物 289

(5S)-2-(4-氯-3-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



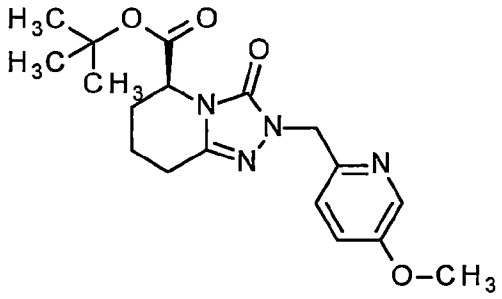
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(5.0 ml)中。接著添加碳酸銫(449 mg, 1.38 mmol)與 4-(溴甲基)-1-氯-2-氟苯(294 mg, 1.32 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，

取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 363 mg(76%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 8): R_t = 3.17 min；MS(ESIpos): m /z = 382 [M +H]$^+$

中間物 290

(5S)-2-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

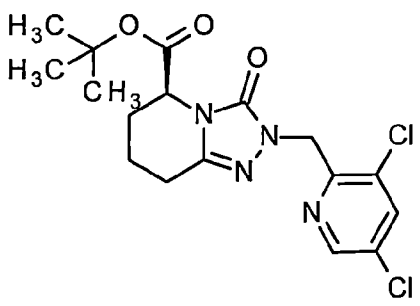


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(200 mg, 836 μmol)至乙腈(1.3 ml)中。接著添加碳酸銫(545 mg, 1.67 mmol)與 2-(氯甲基)-5-甲氧基吡啶(138 mg, 878 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 196 mg(64%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.52 min；MS(ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

中間物 291

(5S)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

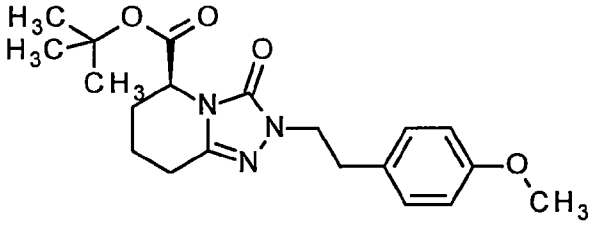


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(5.0 ml)中。接著添加碳酸銫(449 mg, 1.38 mmol)與 3,5-二氯-2-(氯甲基)吡啶(271 mg, 1.38 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 260 mg(52%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.93 min；MS(ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

中間物 292

(5S)-2-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



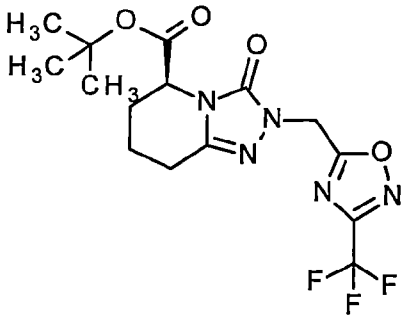
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(250 mg, 1.04 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(851 mg, 2.61 mmol)與 1-(2-溴乙基)-4-甲氧基苯(170 µl, 1.1 mmol)。攪拌 4 小時後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 369 mg(87%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.86 min；MS(ESIpos): m /z = 374 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.395(16.00), 1.405(1.18), 1.417(0.64), 2.043(0.56), 2.052(0.51), 2.844(0.59), 2.863(1.09), 2.882(0.63), 3.713(6.85), 3.727(0.83), 3.764(0.44), 3.768(0.48), 3.781(0.80), 3.788(0.83), 3.801(0.41), 4.359(0.41), 4.373(0.62), 6.827(1.37), 6.848(1.63), 7.113(1.43), 7.135(1.23).

中間物 293

(5S)-3-側氧基-2-{[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

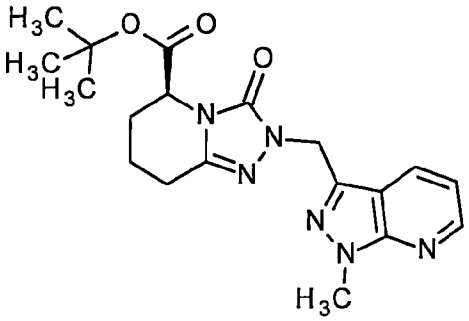


取(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(300 mg, 1.25 mmol)溶於乙腈(10 ml)，於室溫下添加碳酸銫(1.02 g, 3.13 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜，及於 50°C 下 1 小時。添加 5-(氯甲基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(258 mg, 95%純度，1.32 mmol)，混合物於 50°C 下攪拌 5 小時，及於室溫下隔夜。再次添加 5-(氯甲基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(94 mg, 95%純度，0.48 mmol)，混合物於 50°C 下攪拌隔夜。再次添加 5-(氯甲基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(94 mg, 95%純度，0.48 mmol)，混合物於 50°C 下攪拌 5 小時。減壓移除溶劑。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 322 mg(66%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.82 min；MS(ESIpos): m /z = 334 [M -tBu]$^+$

中間物 294

(5S)-2-[(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(199 mg, 833 µmol)至乙腈(7.0 ml)中。接著添加碳酸銫(815 mg, 2.50 mmol)

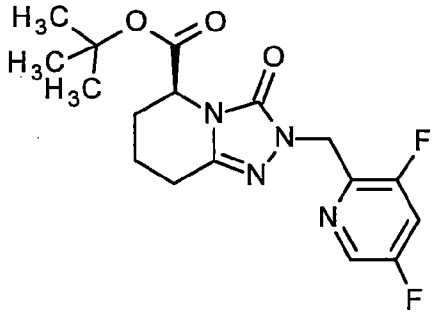
與 3-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(167 mg, 917 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 203 mg(88%純度，56%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.78 min；MS(ESIpos): m /z = 385 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(1.19), 1.175(0.42), 1.372(16.00), 1.406(0.56), 1.988(0.75), 2.033(0.53), 2.041(0.56), 2.524(0.57), 2.579(0.42), 4.007(0.86), 4.028(5.82), 4.433(0.40), 4.443(0.43), 4.448(0.59), 5.124(1.50), 5.142(1.48), 7.178(0.58), 7.189(0.61), 7.198(0.64), 7.209(0.62), 8.193(0.63), 8.197(0.64), 8.213(0.61), 8.217(0.60), 8.546(0.68), 8.550(0.68), 8.557(0.64), 8.561(0.60).

中間物 295

(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



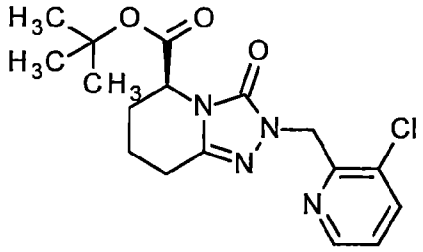
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(258 mg, 1.08 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(879 mg, 2.70 mmol)與 2-(氯甲基)-3,5-二氟吡啶(218 mg, 89%純度，1.19 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 4 小時，於 50°C 下 8 小時，及於室溫下隔夜後，添加水與乙酸乙酯。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 90.1 mg(22%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.10 min；MS(ESIpos): m /z = 312 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.404(16.00), 2.048(0.56), 2.059(0.56), 2.517(0.51), 2.588(0.42), 4.411(0.42), 4.421(0.44), 4.426(0.58), 4.974(0.83), 4.977(0.82), 4.989(0.82), 8.461(0.78), 8.467(0.74).

中間物 296

(5S)-2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

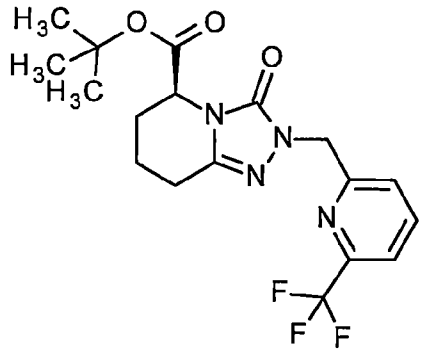


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(352 mg, 1.47 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(1.20 g, 3.68 mmol)與 3-氯-2-(氯甲基)吡啶(262 mg, 1.62 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 4 小時，於 50°C 下 4 小時，及於室溫下隔夜後，添加水與乙酸乙酯。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 269 mg(88%純度，44%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.10 min；MS(ESIpos): m /z = 311 [M +H]$^+$

中間物 297

(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

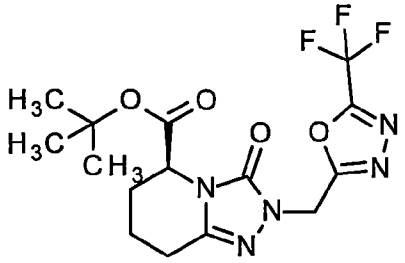


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(176 mg, 737 μmol)至乙腈(5.0 ml, 95 mmol)中。接著添加碳酸銫(601 mg, 1.84 mmol)與 2-(氯甲基)-6-(三氟甲基)吡啶(159 mg, 811 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 256 mg(88%純度，76%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.94 min；MS(ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

中間物 298

(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

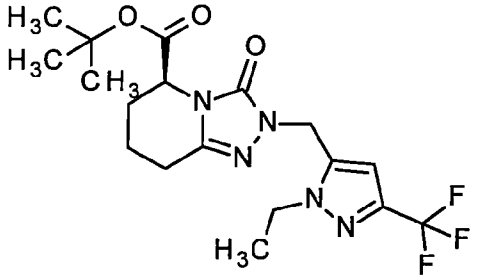


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(5.0 ml)中。接著添加碳酸銫(817 mg, 2.51 mmol)與 2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑(257 mg, 1.38 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 735 mg(66%純度，99%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.18 min；MS(ESIpos): m /z = 334 [M -tBu+H]$^+$

中間物 299

(5S)-2-{[1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

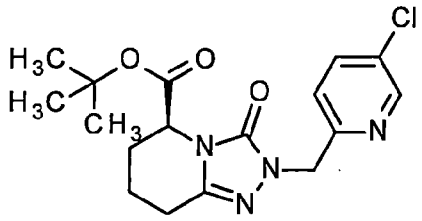


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(174 mg, 725 μmol)至乙腈(3.0 ml)中。接著添加碳酸銫(473 mg, 1.45 mmol)與 5-(氯甲基)-1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(170 mg, 798 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 283 mg(89%純度，84%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.30 min；MS(ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

中間物 300

(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

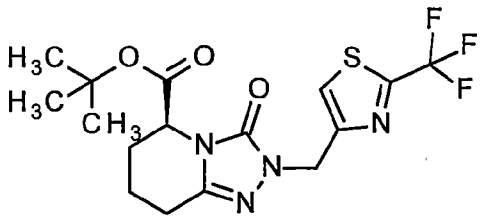


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(5.0 ml)中。接著添加碳酸銫(817 mg, 2.51 mmol)與 5-氯-2-(氯甲基)吡啶(223 mg, 1.38 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 450 mg(98%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.61 min；MS(ESIpos): m /z = 365 [M +H]$^+$

中間物 301

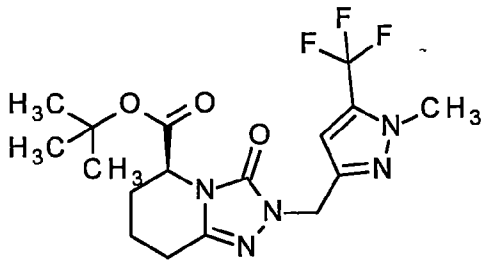
(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(300 mg, 1.25 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(817 mg, 2.51 mmol)與 4-(氯甲基)-2-(三氟甲基)-1,3-噻唑(276 mg, 96%純度，1.32 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 500 mg(98%理論值)標題化合物。

中間物 302

(5S)-2-{[1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

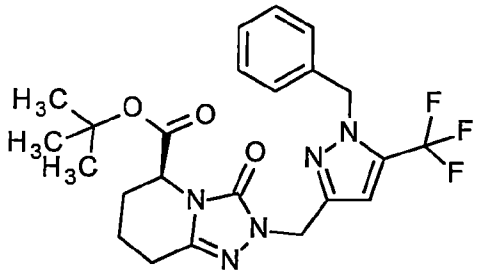


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(234 mg, 978 µmol)至乙腈(5.0 ml)中。接著添加碳酸銫(638 mg, 1.96 mmol)與 3-(氯甲基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑(204 mg, 1.03 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 91.0 mg(23%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.75 min；MS(ESIpos): m /z = 402 [M +H]$^+$

中間物 303

(5S)-2-{[1-苯甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

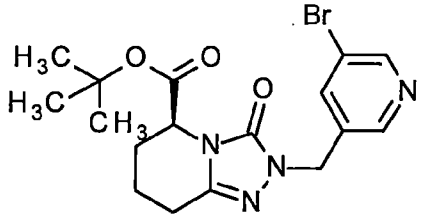


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(548 mg, 2.29 mmol)至乙腈(20 ml)中。接著添加碳酸銫(1.49 g, 4.58 mmol)與1-苯甲基-3-(氯甲基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑(728 mg, 95%純度，2.52 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 781 mg(76%純度，54%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 2.12 min；MS(ESIpos): m /z = 478 [M +H]$^+$

中間物 304

(5S)-2-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(396 mg, 1.66 mmol)至乙腈(6.6 ml)中。接著添加碳酸銫(1.08 g, 3.31 mmol)與3-溴-5-(氯甲基)吡啶(376 mg, 1.82 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 146 mg(22%

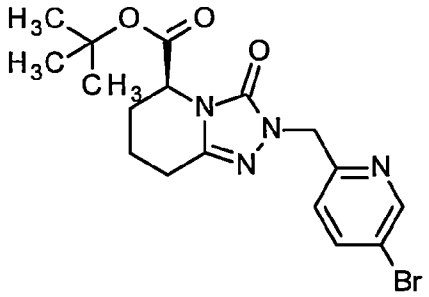
理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.64 min；MS(ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.390(16.00), 2.066(0.53), 2.075(0.53), 2.640(0.40), 4.458(0.61), 4.926(1.27), 4.939(1.25), 7.915(0.87), 8.468(0.83), 8.472(0.90), 8.643(0.71), 8.649(0.75).

中間物 305

(5S)-2-[(5-溴吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

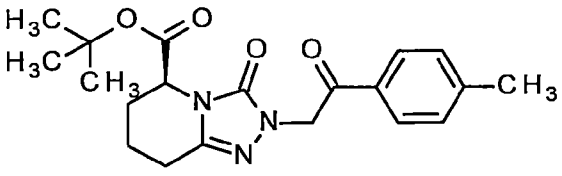


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(309 mg, 1.29 mmol)至二氯甲烷(7.3 ml)中。接著添加碳酸銫(1.05 g, 3.23 mmol)與 5-溴-2-(氯甲基)吡啶(347 mg, 1.68 mmol)。攪拌 5 小時後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 580 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.68 min；MS(ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

中間物 306

(5S)-2-[2-(4-甲基苯基)-2-側氧基乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



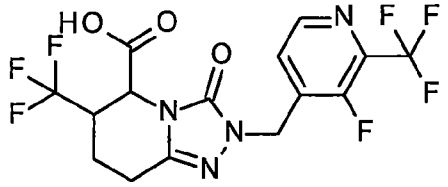
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁

酯(645 mg, 2.70 mmol)至乙腈(17 ml)中。接著添加碳酸銫(2.20 g, 6.74 mmol)與 2-氯-1-(4-甲基苯基)乙酮(500 mg, 2.97 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 605 mg(60%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.23 min；MS(ESIpos): m /z = 316 [M +H]$^+$

中間物 307

(5RS,6RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)

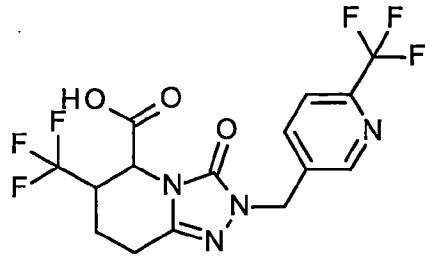


先添加(5RS,6RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4種異構物)(231 mg, 506 μmol)至THF(5.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(48.5 mg, 2.02 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到193 mg(89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.38 min；MS(ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

中間物 308

(5RS,6RS)-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物，4種異構物)



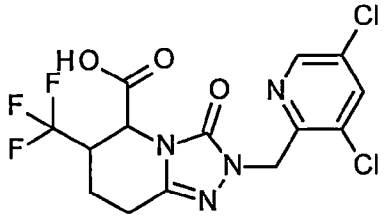
先添加(5RS,6RS)-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4種異構物)(131 mg, 299 μmol)至THF(2.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(28.6 mg, 1.20 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到109 mg(89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.35 min；MS(ESIpos): m /z = 411 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.95), -0.008(7.81), 0.008(7.27), 0.146(0.98), 1.157(1.55), 1.169(1.23), 1.175(3.42), 1.181(1.45), 1.192(1.68), 1.236(0.82), 1.356(3.51), 1.908(0.79), 1.946(1.11), 1.959(1.33), 1.973(1.23), 1.988(6.67), 2.061(2.06), 2.075(2.18), 2.097(1.36), 2.112(1.26), 2.183(0.51), 2.328(1.08), 2.366(1.33), 2.523(3.35), 2.600(0.82), 2.615(0.82), 2.642(1.55), 2.669(2.28), 2.710(1.36), 2.747(1.20), 2.761(2.34), 2.775(1.30), 2.791(0.82), 2.804(1.26), 2.820(0.66), 3.428(1.08), 3.439(1.33), 3.452(1.58), 3.463(1.55), 4.002(0.47), 4.020(1.39), 4.038(1.39), 4.564(5.69), 4.573(5.50), 5.015(1.30), 5.056(8.73), 5.069(7.91), 5.109(1.30), 7.900(0.66), 7.920(16.00), 8.646(5.88).

中間物 309

(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物，4 種異構物)



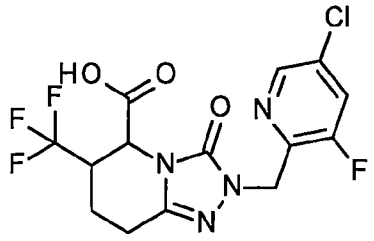
先添加(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4種異構物)(235 mg, 535 μmol)至THF(2.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(51.3 mg, 2.14 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到218 mg(99%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.69 min；MS(ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.94), -0.008(13.63), 0.008(8.92), 0.146(0.97), 1.157(0.78), 1.169(0.80), 1.175(1.72), 1.181(1.17), 1.192(0.80), 1.356(2.55), 1.908(0.92), 1.950(0.97), 1.965(1.08), 1.974(1.06), 1.988(3.47), 2.031(0.62), 2.044(1.61), 2.058(1.72), 2.080(0.97), 2.094(0.83), 2.327(0.80), 2.366(0.85), 2.523(5.82), 2.574(0.99), 2.603(1.33), 2.619(1.17), 2.643(0.83), 2.670(0.94), 2.710(1.54), 2.728(1.79), 2.742(1.06), 2.758(0.69), 2.773(1.01), 3.434(1.08), 3.445(1.22), 3.456(1.20), 4.020(0.64), 4.038(0.62), 4.529(4.25), 4.538(4.11), 5.056(16.00), 8.253(3.70), 8.258(3.91), 8.553(4.30), 8.558(4.14), 13.919(0.46).

中間物 310

(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物，4 種異構物)



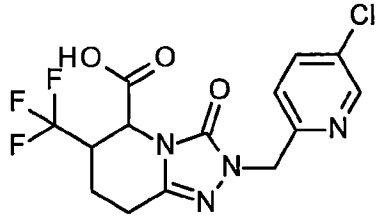
先添加(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4種異構物)(235 mg, 556 μmol)至THF(3.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(53.2 mg, 2.22 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙

酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到202 mg(92%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.17 min；MS(ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

中間物 311

(5RS,6RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物，4 種異構物)

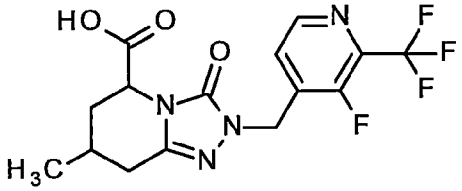


先添加(5RS,6RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4種異構物)(150 mg, 371 µmol)至THF(3.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(35.5 mg, 1.48 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到139 mg(100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.13 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

中間物 312

(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物，4 種異構物)



取(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(375 mg, 870 µmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.3 ml, 17 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶

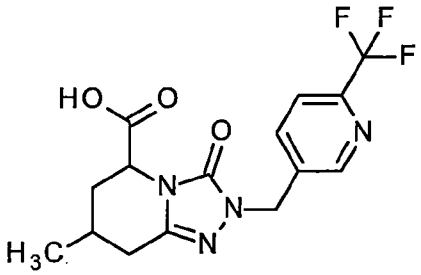
劑。得到 422 mg(90%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.71 min；MS(ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.49), -0.008(6.45), 0.008(2.97), 0.146(0.43), 1.022(14.53), 1.039(14.32), 1.111(1.07), 1.354(5.64), 1.385(0.49), 1.410(10.08), 1.456(1.36), 1.484(2.44), 1.511(1.83), 1.517(2.24), 1.535(0.60), 1.544(1.24), 1.912(7.07), 1.932(1.18), 1.939(1.27), 1.949(1.28), 1.966(1.07), 2.195(2.45), 2.223(2.20), 2.235(3.03), 2.263(3.53), 2.276(1.56), 2.294(1.26), 2.309(1.13), 2.329(0.54), 2.367(0.46), 2.524(3.54), 2.606(0.40), 2.650(3.07), 2.671(1.00), 2.690(3.64), 2.696(2.78), 2.711(0.81), 2.966(0.44), 2.987(0.46), 4.316(2.81), 4.332(3.28), 4.342(3.04), 4.358(2.54), 4.782(1.33), 4.801(1.31), 5.070(16.00), 5.092(1.30), 5.134(3.28), 5.153(2.60), 5.195(0.93), 5.535(0.63), 5.754(1.36), 6.149(1.64), 7.567(0.74), 7.580(1.34), 7.599(2.58), 7.612(4.55), 7.625(2.75), 8.548(1.57), 8.564(5.45), 8.576(5.15).

中間物 313

(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物，4 種異構物)



取(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(274 mg, 664 μmol)溶於二氯甲烷(8.0 ml，於室溫下添加三氟乙酸(1.0 ml, 13 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 438 mg(> 100%理論值)標題化合物。

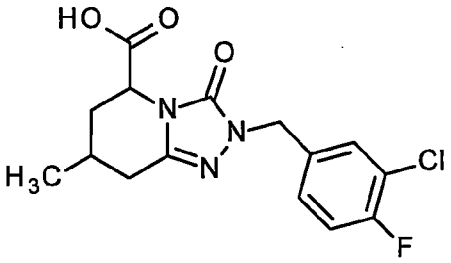
LC-MS(方法 4): R_t = 0.66 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.46), 0.008(3.92), 0.146(0.46), 1.016(14.93), 1.032(15.11), 1.111(1.31), 1.337(0.57), 1.407(2.26), 1.444(1.19), 1.471(2.41), 1.504(2.44), 1.532(1.43), 1.833(0.54), 1.904(7.33), 1.927(1.28),

1.937(1.34), 1.988(0.61), 2.073(0.93), 2.181(2.59), 2.209(2.18), 2.222(3.05), 2.250(3.80), 2.266(1.58), 2.283(1.37), 2.298(1.24), 2.329(0.52), 2.367(0.47), 2.524(3.38), 2.638(2.93), 2.642(2.91), 2.677(2.32), 2.684(2.91), 2.711(0.61), 2.953(0.46), 2.974(0.47), 4.306(2.84), 4.322(3.29), 4.333(3.06), 4.348(2.60), 4.764(1.36), 4.783(1.34), 5.016(16.00), 5.083(5.43), 5.754(1.00), 6.132(2.18), 7.889(1.01), 7.899(2.82), 7.909(3.67), 7.919(10.17), 7.932(5.19), 7.936(5.01), 7.952(1.48), 8.670(4.96).

中間物 314

(5RS,7RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物，4 種異構物)

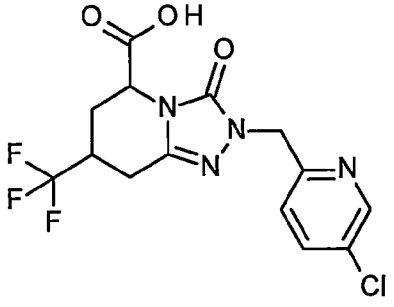


取(5RS,7RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(327 mg, 827 μmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.3 ml, 17 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 465 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 340 $[M+H]^+$

中間物 315

(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物，4 種異構物)



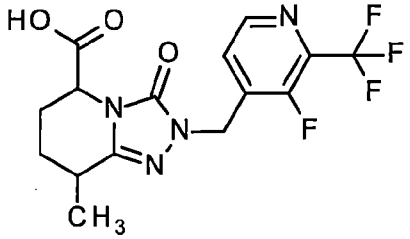
取(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(248 mg, 612 μmol)溶於 THF(8.0 ml)，於 0°C 下添加乙醇鈉(367 mg, 21%重量比，1.13 mmol)。於 0°C 下攪拌 20 分鐘及於室溫下隔夜後，反應混合物與水、1N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 206 mg(89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.15 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.11), 0.146(1.07), 1.157(1.49), 1.169(3.71), 1.174(3.55), 1.192(1.45), 1.235(0.59), 1.270(0.59), 1.356(1.21), 1.371(0.50), 1.413(0.52), 1.801(0.42), 1.908(2.00), 1.988(5.04), 2.244(0.83), 2.279(2.20), 2.295(2.52), 2.308(3.01), 2.327(7.89), 2.366(2.38), 2.675(2.62), 2.705(6.74), 2.730(6.62), 2.879(0.40), 2.954(0.93), 2.984(4.62), 3.012(3.79), 3.039(0.65), 4.002(0.44), 4.020(1.25), 4.038(1.19), 4.441(0.42), 4.701(5.49), 4.711(4.94), 4.924(2.18), 4.946(2.82), 4.965(16.00), 4.976(15.98), 5.016(2.18), 6.578(0.50), 7.240(9.06), 7.261(9.87), 7.277(0.95), 7.298(0.83), 7.911(5.79), 7.917(6.17), 7.932(5.93), 7.938(6.01), 8.579(7.32), 8.585(7.57), 13.685(0.99).

中間物 316

(5RS,8RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物，4 種異構物)



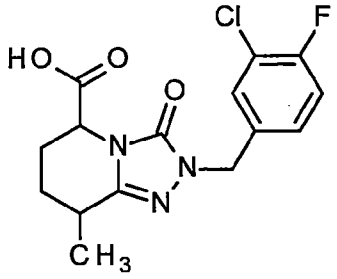
取(5RS,8RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(546 mg, 1.27 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(2.0 ml, 25 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶

劑。得到 474 mg(94%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.29 min；MS(ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

中間物 317

(5RS,8RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物，4 種異構物)

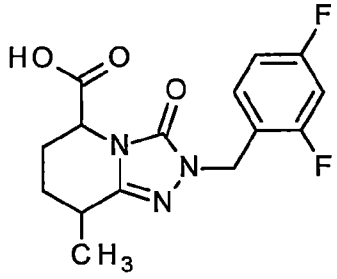


取(5RS,8RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(450 mg, 1.14 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.8 ml, 23 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 470 mg(79%純度，96%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.41 min；MS(ESIpos): m /z = 340 [M +H]$^+$

中間物 318

(5RS,8RS)-2-(2,4-二氟苯甲基)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物，4 種異構物)

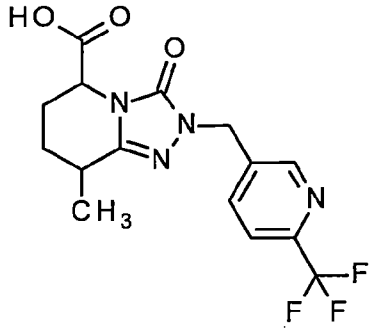


取(5RS,8RS)-2-(2,4-二氟苯甲基)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(400 mg, 1.05 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.6 ml, 21 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 578 mg(87%純度，148%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.26 min；MS(ESIpos): m /z = 324 [M +H]$^+$

中間物 319

(5RS,8RS)-8-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)



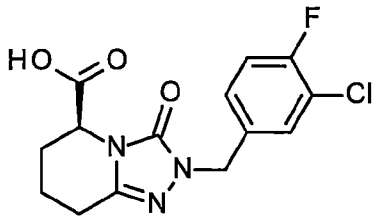
取(5RS,8RS)-8-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(854 mg, 2.07 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(10 ml, 130 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 2 h 後，減壓移除溶劑。殘質與水及二氯甲烷混合。移除有機相，水相使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 727 mg(99%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.20 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.12), 0.008(1.76), 1.142(0.42), 1.175(15.73), 1.192(16.00), 1.206(1.64), 1.228(2.06), 1.239(1.49), 1.259(0.64), 1.270(0.63), 1.320(0.68), 1.886(1.20), 1.898(1.32), 1.908(1.05), 1.920(1.15), 2.106(0.43), 2.119(1.06), 2.126(1.10), 2.135(1.16), 2.142(1.21), 2.151(2.06), 2.162(3.13), 2.168(3.21), 2.197(0.61), 2.328(0.44), 2.524(1.33), 2.670(0.41), 2.717(1.01), 2.731(1.49), 2.747(1.88), 2.763(1.41), 2.778(0.89), 3.568(3.56), 4.501(2.48), 4.507(3.45), 4.517(2.38), 4.522(2.56), 5.023(1.32), 5.064(6.79), 5.081(6.73), 5.122(1.30), 7.892(0.60), 7.910(13.13), 7.912(13.01), 7.936(0.51), 8.645(4.58).

中間物 320

(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

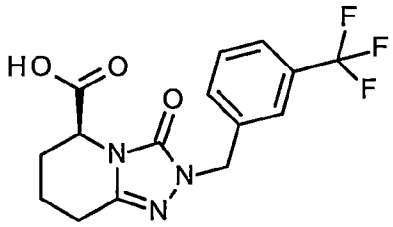


先添加(5S)-2-(3-氯-4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(58.5 mg, 172 μmol)至THF(570 μl)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(20.6 mg, 861 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到55.0 mg(98%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.70 min；MS(ESIpos): m /z = 326 [M +H]$^+$

中間物 321

(5S)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

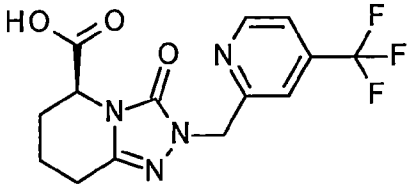


取(5S)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(336 mg, 947 μmol)溶於 THF(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(113 mg, 4.73 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 5 小時後，減壓移除溶劑。得到 218 mg(67%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.01 min；MS(ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

中間物 322

(5S)-3-側氧基-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

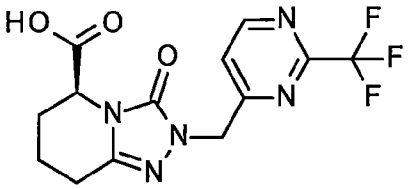


先添加(5S)-3-側氧基-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(275 mg, 770 μmol)至THF(10 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(92.2 mg, 3.85 mmol)。於室溫下攪拌5小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到247 mg(94%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.59 min；MS(ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

中間物 323

(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

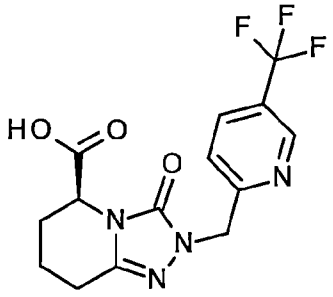


先添加(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(49.5 mg, 139 μmol)至THF(2.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(16.6 mg, 693 μmol)。於室溫下攪拌5小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到45.0 mg(95%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.55 min；MS(ESIpos): m /z = 344 [M +H]$^+$

中間物 324

(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



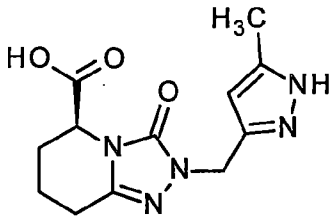
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫

[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(175 mg, 491 μmol)至THF(7.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(58.8 mg, 2.46 mmol)。於室溫下攪拌5小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到156 mg(93%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.04 min；MS(ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

中間物 325

(5S)-2-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

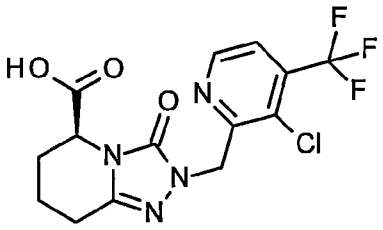


先添加(5RS)-2-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(60.0 mg, 206 μmol)至THF(3.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(24.7 mg, 1.03 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到38.0 mg(67%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.57 min；MS(ESIpos): m /z = 278 [M +H]$^+$

中間物 326

(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



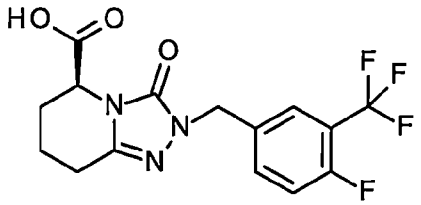
先添加(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(137 mg, 351 μmol)至THF(2.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(42.0 mg, 1.75 mmol)。於室溫下攪拌72小時後，

反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到107 mg(81%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.18 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

中間物 327

(5S)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

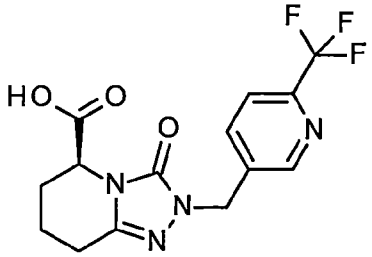


先添加(5S)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(370 mg, 991 µmol)至THF(5.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(119 mg, 4.96 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到133 mg(37%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.03 min；MS(ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

中間物 328

(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(442 mg, 75%純度，930 µmol)至THF(2.7 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(111 mg, 4.65 mmol)。攪拌72小時後，反應混合物於室溫下與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。

移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到316 mg(90%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.83 min；MS(ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

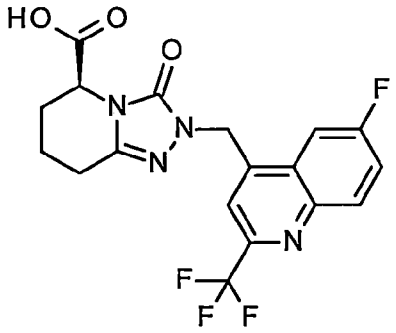
替代性合成法：

取(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(411 mg, 1.03 mmol)溶於二氯甲烷(5.0 ml)，於0°C下添加三氟乙酸(1.6 ml, 21 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 798 mg(90%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.60 min；MS(ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

中間物 329

(5S)-2-{[6-氟-2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

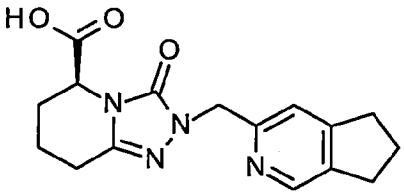


先添加(5S)-2-{[6-氟-2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(59.0 mg, 139 µmol)至THF(2.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(16.6 mg, 695 µmol)。於室溫下攪拌72小時後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到44.0 mg(77%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.46 min；MS(ESIpos): m /z = 411 [M +H]$^+$

中間物 330

(5S)-2-(6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-3-基甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



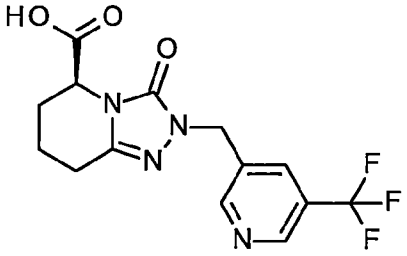
先添加(5S)-2-(6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-3-基甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(109 mg, 90%純度，299 μmol)至THF(4.0 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(35.8 mg, 1.50 mmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到72.0 mg(43%純度，33%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.48 min；MS(ESIpos): m /z = 315 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.645(7.08), 2.036(7.44), 2.158(4.32), 2.859(16.00), 3.974(4.21), 4.762(9.00), 7.462(5.14), 8.192(4.78).

中間物 331

(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

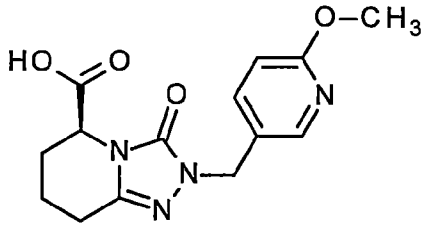


先添加(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(40.9 mg, 115 μmol)至THF(3.0 ml, 37 mmol)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(13.7 mg, 574 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮，然後與水、1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到35.4 mg(90%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.99 min；MS(ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

中間物 332

(5S)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

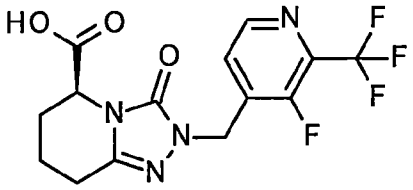


取(5S)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(761 mg, 2.11 mmol)溶於二氯甲烷(30 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(3.3 ml, 42 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 1.97 g(97%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.99 min；MS(ESIpos): m /z = 305 [M +H]$^+$

中間物 333

(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

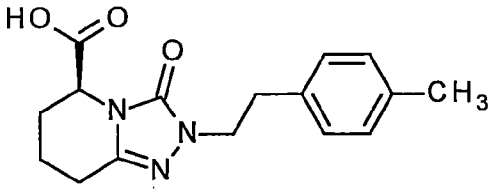


取(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(1.37 g, 3.29 mmol)溶於二氯甲烷(25 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(5.1 ml, 66 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 2.07 g(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.11 min；MS(ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

中間物 334

(5S)-2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



取(5S)-2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]

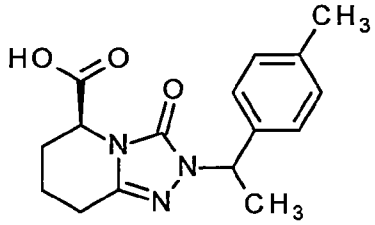
吡啶-5-羧酸第三丁酯(238 mg, 665 µmol)溶於二氯甲烷(6.7 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(800 µl, 10 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 325 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.98 min；MS(ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(1.06), 1.111(0.44), 1.228(0.60), 1.534(1.02), 1.805(0.42), 1.816(0.43), 2.066(1.03), 2.072(1.19), 2.082(1.11), 2.094(0.64), 2.257(9.22), 2.524(0.71), 2.568(0.54), 2.580(0.54), 2.594(0.41), 2.633(0.41), 2.645(0.71), 2.656(0.54), 2.863(1.16), 2.882(2.43), 2.900(1.28), 3.766(0.67), 3.784(1.69), 3.804(1.53), 3.824(0.62), 4.390(0.71), 4.402(1.44), 4.415(0.79), 7.084(16.00), 7.093(1.84).

中間物 335

(5S)-2-[(1R)-1-(4-甲基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物，2 種異構物)



取(5S)-2-[(1RS)-1-(4-甲基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(69.8 mg, 195 µmol)溶於二氯甲烷(2.5 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(300 µl, 3.9 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 73.1 mg(> 100%理論值)標題化合物。

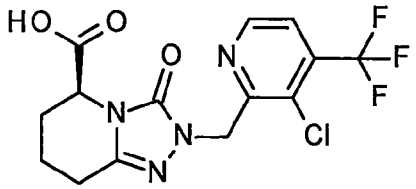
LC-MS(方法 1): R_t = 0.98 min；MS(ESIneg): m /z = 300 [M -H]$^-$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.62), -0.008(6.44), 0.008(6.37), 0.146(0.65), 1.055(0.44), 1.291(0.56), 1.309(1.08), 1.326(0.54), 1.532(0.71), 1.584(8.87), 1.602(8.75), 1.799(0.87), 1.810(0.79), 1.822(0.73), 1.832(0.73), 2.058(1.44), 2.070(2.60), 2.081(2.58), 2.267(16.00), 2.280(1.58), 2.327(1.15), 2.366(0.85), 2.561(1.98), 2.576(1.25), 2.589(1.21), 2.603(0.87), 2.632(0.94), 2.643(1.50), 2.654(1.08), 2.669(1.40), 2.674(1.37), 2.709(0.87), 4.414(0.56), 4.426(1.52), 4.439(2.79), 4.450(1.65), 5.251(0.56), 5.268(1.98),

5.286(1.92), 5.303(0.54), 7.109(2.96), 7.129(5.87), 7.171(6.58), 7.191(3.38).

中間物 336

(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

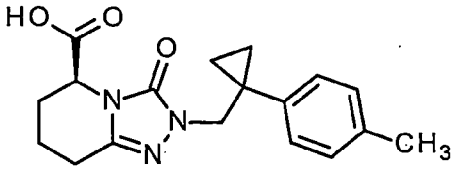


取(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(794 mg, 94%純度，1.72 mmol)溶於二氯甲烷(28 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(2.7 ml, 34 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 72 小時後，減壓移除溶劑。得到 800 mg(78%純度，96%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.91 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

中間物 337

(5S)-2-{[1-(4-甲基苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



取(5S)-2-{[1-(4-甲基苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(167 mg, 436 µmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(670 µl, 8.7 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 228 mg(83%純度，> 100%理論值)標題化合物。

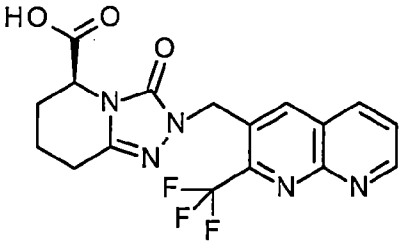
LC-MS(方法 1): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.90), 0.008(2.46), 0.708(0.68), 0.729(1.89), 0.756(0.50), 0.783(2.19), 0.806(0.89), 0.978(5.27), 1.110(1.47), 1.175(0.42), 1.378(1.96), 1.406(0.45), 1.535(3.25), 1.782(0.88), 1.988(0.80), 2.051(2.35), 2.063(2.37), 2.074(1.57), 2.206(0.47), 2.235(16.00), 2.328(0.54), 2.524(2.40), 2.606(1.64), 2.615(0.98), 2.646(0.76), 2.671(0.54), 3.729(2.03),

3.765(3.10), 3.877(3.00), 3.913(1.98), 4.363(1.59), 4.374(3.00), 4.387(1.53), 5.754(0.48), 7.024(3.37), 7.044(5.39), 7.106(6.44), 7.126(3.93), 11.356(0.45).

中間物 338

(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,8-萘啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



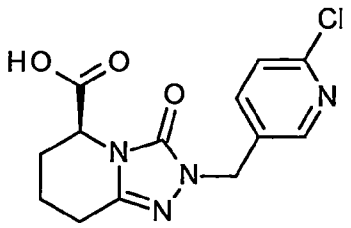
取(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,8-萘啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(146 mg, 326 μmol)溶於二氯甲烷(7.0 ml)，於 0°C 下添加三氟乙酸(500 μl, 6.5 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，再次添加三氟乙酸(500 μl, 6.5 mmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑。得到 252 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.56 min ; MS(ESIpos): m /z = 394 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.50), -0.008(3.97), 0.008(3.74), 0.146(0.43), 1.111(2.70), 1.228(1.92), 1.421(1.89), 1.535(16.00), 1.738(0.70), 1.856(1.29), 1.890(1.12), 2.073(0.69), 2.147(3.40), 2.160(3.42), 2.329(0.91), 2.367(0.76), 2.585(2.04), 2.599(1.53), 2.612(1.60), 2.627(1.27), 2.671(3.07), 2.711(1.61), 4.550(2.27), 4.560(3.95), 4.573(2.30), 5.243(10.56), 7.075(0.58), 7.815(3.47), 7.825(3.54), 7.835(3.67), 7.846(3.64), 8.380(7.71), 8.549(3.54), 8.554(3.61), 8.570(3.57), 8.575(3.38), 9.247(3.83), 9.252(4.07), 9.257(3.95), 9.262(3.69).

中間物 339

(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



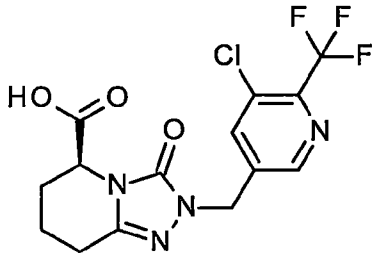
取(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(509 mg, 93%純度，1.30 mmol)溶於二氯甲烷(20 ml)，於0°C下添加三氟乙酸(2.0 ml, 26 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到850 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法3): R_t = 0.85 min；MS(ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(4.68), 0.008(2.69), 1.030(0.43), 1.045(0.45), 1.110(0.93), 1.387(0.65), 1.505(1.01), 1.519(1.03), 1.534(2.22), 1.809(1.24), 1.819(1.24), 1.830(1.04), 1.841(0.96), 2.090(3.32), 2.100(3.06), 2.112(1.60), 2.328(0.73), 2.367(0.65), 2.519(3.99), 2.524(3.96), 2.568(1.63), 2.582(1.27), 2.614(1.34), 2.626(2.05), 2.636(1.46), 2.656(0.81), 2.666(1.46), 2.669(1.44), 2.710(0.57), 4.461(2.42), 4.473(4.35), 4.486(2.19), 4.827(0.51), 4.909(16.00), 5.067(0.79), 5.075(0.79), 5.088(0.82), 5.097(0.79), 5.445(0.78), 7.500(4.15), 7.510(0.76), 7.520(5.05), 7.703(3.14), 7.709(3.08), 7.723(2.67), 7.730(2.53), 8.309(3.43), 8.314(3.14).

中間物340

(5S)-2-{[5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

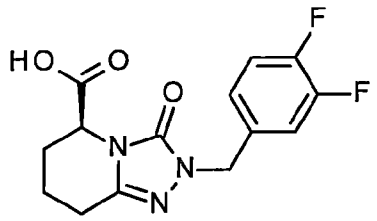


取(5S)-2-{[5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(156 mg, 360 µmol)溶於二氯甲烷(3.0 ml)，於0°C下添加三氟乙酸(560 µl, 7.2 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到156 mg(66%純度，76%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.99 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

中間物 341

(5S)-2-(3,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

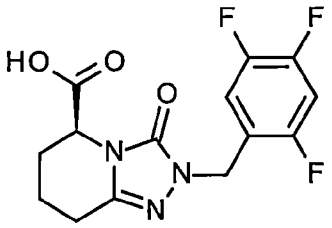


取(5S)-2-(3,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(900 mg, 78%純度，1.92 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於 0°C 下添加三氟乙酸(3.0 ml, 38 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 590 mg(92%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.14 min；MS(ESIpos): m /z = 310 [M +H]$^+$

中間物 342

(5S)-3-側氧基-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



取(5S)-3-側氧基-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(523 mg, 1.36 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於 0°C 下添加三氟乙酸(2.1 ml, 27 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 774 mg(> 100%理論值)標題化合物。

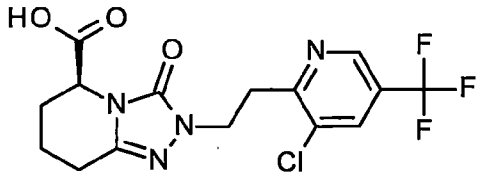
LC-MS(方法 3): R_t = 1.14 min；MS(ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.82), 0.008(0.68), 1.118(6.81), 1.129(0.42), 1.161(2.13), 1.170(0.42), 1.179(4.32), 1.186(0.44), 1.197(2.17), 1.236(1.91), 1.399(0.56), 1.469(0.47), 1.484(1.04), 1.497(1.48), 1.511(1.77), 1.521(2.46), 1.537(2.89), 1.548(2.11), 1.561(1.23), 1.568(1.17), 1.582(0.67), 1.756(0.53), 1.807(2.09), 1.820(2.94), 1.830(2.93), 1.841(2.39), 1.852(2.37),

1.914(1.15), 1.990(7.81), 2.055(0.59), 2.060(0.54), 2.073(1.51), 2.082(3.23), 2.090(5.04), 2.104(8.58), 2.115(7.88), 2.126(4.11), 2.563(3.78), 2.576(3.69), 2.591(2.87), 2.626(3.11), 2.638(4.92), 2.648(3.42), 2.668(1.70), 2.679(2.33), 2.690(1.39), 4.008(0.60), 4.025(1.83), 4.043(1.80), 4.061(0.58), 4.477(5.29), 4.488(10.00), 4.501(5.14), 4.757(1.78), 4.831(1.52), 4.872(16.00), 4.878(15.58), 4.918(1.43), 7.264(6.52), 7.282(7.05), 7.287(7.36), 7.291(7.18), 7.304(7.27), 7.308(7.32), 7.313(6.92), 7.331(6.44), 7.523(4.17), 7.540(4.34), 7.548(5.42), 7.565(5.28), 7.574(4.10), 7.591(3.71), 7.621(1.61), 7.648(1.44), 7.673(1.15), 7.694(1.09), 7.711(1.06), 7.733(1.00), 7.761(0.87), 7.832(0.71), 8.138(0.92).

中間物 343

(5S)-2-{2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



取(5S)-2-{2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(120 mg, 269 μmol)溶於二氯甲烷(4.0 ml)，於 0°C 下添加三氟乙酸(410 μl, 5.4 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，再次添加三氟乙酸(300 μl, 3.9 mmol)，並攪拌混合物隔夜。減壓移除溶劑。153 mg(> 100%理論值)標題化合物。

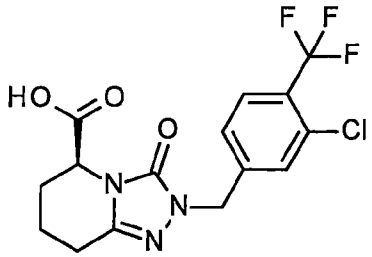
LC-MS(方法 1): R_t = 0.99 min ; MS(ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.75), 0.146(0.75), 0.833(0.43), 1.038(0.57), 1.056(1.21), 1.073(0.60), 1.110(2.01), 1.157(0.57), 1.176(0.83), 1.236(1.38), 1.291(3.19), 1.309(6.41), 1.327(3.25), 1.390(1.90), 1.538(2.30), 1.566(1.41), 1.783(2.07), 1.793(3.13), 1.805(3.02), 1.815(2.61), 1.827(2.53), 2.047(4.51), 2.060(8.10), 2.076(7.58), 2.089(3.88), 2.328(1.64), 2.366(1.32), 2.522(9.65), 2.563(3.56), 2.606(3.36), 2.618(5.69), 2.629(3.53), 2.648(1.92), 2.660(3.30), 2.671(3.02), 2.710(1.35), 3.291(7.47), 3.309(16.00), 3.328(8.53), 3.432(0.63), 3.449(0.69), 4.004(1.58), 4.022(2.90), 4.039(5.49), 4.057(9.91),

4.081(9.13), 4.099(5.34), 4.116(2.82), 4.135(1.58), 4.384(6.49), 4.396(12.67), 4.408(6.69), 4.415(4.71), 4.433(4.22), 4.450(2.56), 4.729(2.82), 8.414(9.91), 8.881(10.08).

中間物 344

(5S)-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



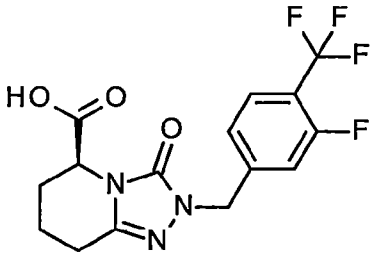
取(5S)-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(523 mg, 1.21 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於0°C 下添加三氟乙酸(1.9 ml, 24 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 175 mg(37%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.09 min；MS(ESIpos): m /z = 376 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.69), 0.008(2.18), 0.018(0.56), 0.837(0.57), 1.227(0.51), 1.235(0.42), 1.460(0.42), 1.515(1.26), 1.527(1.23), 1.543(1.10), 1.822(1.58), 1.834(1.53), 1.844(1.29), 1.855(1.31), 2.108(4.38), 2.118(4.15), 2.130(2.21), 2.328(0.63), 2.366(0.62), 2.524(2.14), 2.558(2.84), 2.573(1.97), 2.586(2.06), 2.600(1.62), 2.631(1.67), 2.643(2.69), 2.653(1.89), 2.674(1.29), 2.683(1.20), 2.695(0.72), 2.710(0.63), 4.107(0.72), 4.322(1.38), 4.490(3.29), 4.501(5.97), 4.514(3.19), 4.588(0.53), 4.973(16.00), 7.391(3.50), 7.412(3.86), 7.561(7.11), 7.835(6.26), 7.855(5.71).

中間物 345

(5S)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

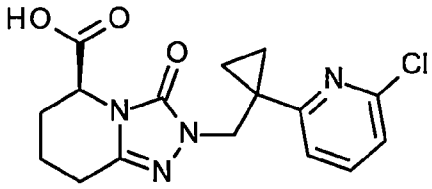


取(5S)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(707 mg, 1.70 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於0°C 下添加三氟乙酸(2.6 ml, 34 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 611 mg(96%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.42 min；MS(ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

中間物 346

(5S)-2-{[1-(6-氯吡啶-2-基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



取(5S)-2-{[1-(6-氯吡啶-2-基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(224 mg, 554 µmol)溶於二氯甲烷(3.0 ml)，於0°C下添加三氟乙酸(850 µl, 11 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 330 mg(> 100%理論值)標題化合物。

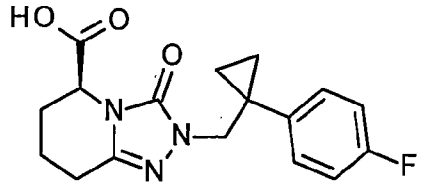
LC-MS(方法 3): R_t = 1.20 min；MS(ESIpos): m /z = 349 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(0.48), 1.113(1.42), 1.143(0.85), 1.164(10.97), 1.176(15.26), 1.194(2.29), 1.231(0.88), 1.278(0.44), 1.299(0.48), 1.379(0.87), 1.450(0.49), 1.468(0.79), 1.485(1.13), 1.499(1.16), 1.513(1.06), 1.536(4.67), 1.545(0.54), 1.600(0.68), 1.762(0.79), 1.770(1.14), 1.779(1.55), 1.793(1.54), 1.803(1.35), 1.815(1.28), 1.825(1.00), 1.989(5.49), 2.063(4.19), 2.073(4.25), 2.470(0.72), 2.484(1.00), 2.590(1.40), 2.600(2.51), 2.612(1.97), 2.622(0.54), 2.631(0.82), 2.642(1.22), 2.654(0.82), 3.784(0.51), 4.005(0.47), 4.023(1.38), 4.040(1.38), 4.058(0.74), 4.091(16.00), 4.369(0.48), 4.381(0.93), 4.394(0.53), 4.419(2.40), 4.431(4.64), 4.444(2.31), 7.239(4.53), 7.259(4.97),

7.312(0.46), 7.582(4.49), 7.601(6.06), 7.696(3.81), 7.716(6.11), 7.735(2.62), 11.361(0.58), 12.173(0.58).

中間物 347

(5S)-2-{[1-(4-氟苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

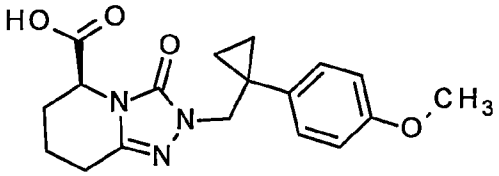


取(5S)-2-{[1-(4-氟苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(557 mg, 1.44 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於0°C下添加三氟乙酸(2.2 ml, 29 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到743 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.73 min；MS(ESIpos): m /z = 332 [M +H]$^+$

中間物 348

(5S)-2-{[1-(4-甲氧基苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



取(5S)-2-{[1-(4-甲氧基苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(222 mg, 555 µmol)溶於二氯甲烷(3.0 ml)，於0°C下添加三氟乙酸(850 µl, 11 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到373 mg(70%純度，> 100%理論值)標題化合物。

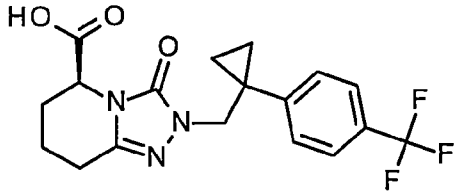
LC-MS(方法 1): R_t = 0.97 min；MS(ESIpos): m /z = 344 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.45), -0.008(3.69), 0.008(3.61), 0.146(0.45), 0.678(1.71), 0.689(1.42), 0.704(5.29), 0.726(1.23), 0.752(5.96), 0.776(2.07), 0.916(1.06), 0.926(0.88), 0.940(3.89), 0.950(14.15), 0.962(3.42), 0.985(0.74), 1.045(0.41), 1.056(0.73), 1.111(5.66), 1.116(0.71), 1.149(0.79), 1.166(1.71), 1.184(0.73), 1.228(1.91), 1.278(1.68), 1.291(4.42),

1.309(8.19), 1.327(4.14), 1.381(0.70), 1.507(1.73), 1.520(1.61), 1.535(1.64), 1.568(0.69), 1.737(0.63), 1.775(1.48), 1.788(2.14), 1.798(2.10), 1.809(1.73), 1.820(1.70), 2.005(0.41), 2.032(2.15), 2.040(3.48), 2.054(5.96), 2.065(5.63), 2.076(3.11), 2.328(0.71), 2.367(0.51), 2.474(1.41), 2.524(2.92), 2.558(2.48), 2.599(2.19), 2.611(3.64), 2.622(2.47), 2.641(1.28), 2.652(1.75), 2.665(1.41), 2.711(0.54), 3.432(0.50), 3.653(0.98), 3.737(8.71), 3.754(1.02), 3.764(0.54), 3.771(0.63), 3.814(0.58), 3.836(8.44), 3.872(5.20), 4.119(0.45), 4.132(0.45), 4.137(0.42), 4.357(3.69), 4.369(6.99), 4.381(3.73), 4.397(1.29), 4.415(3.38), 4.433(3.32), 4.451(1.21), 4.463(0.41), 4.472(0.41), 5.344(2.22), 6.767(1.50), 6.774(13.78), 6.779(5.45), 6.791(5.03), 6.796(16.00), 7.120(1.81), 7.127(15.91), 7.132(5.25), 7.144(4.97), 7.149(14.17), 7.156(2.15), 11.357(0.40).

中間物 349

(5S)-3-側氧基-2-({1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基}甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



取(5S)-3-側氧基-2-({1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基}甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(113 mg, 258 μmol)溶於二氯甲烷(1.5 ml)，於 0°C 下添加三氟乙酸(400 μl, 5.2 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 115 mg(88%純度，> 100%理論值)標題化合物。

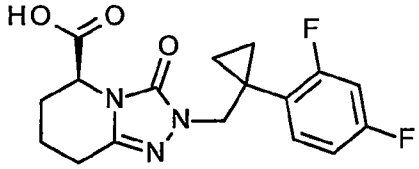
LC-MS(方法 1): R_t = 1.14 min；MS(ESIpos): m /z = 382 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.78), 0.008(6.17), 0.146(0.86), 0.866(2.35), 0.893(4.18), 0.926(4.29), 0.951(2.69), 1.038(1.78), 1.055(3.61), 1.073(1.88), 1.110(8.13), 1.127(14.72), 1.227(4.55), 1.291(7.84), 1.309(16.00), 1.327(8.00), 1.358(1.25), 1.492(1.75), 1.736(1.44), 1.785(2.20), 1.795(2.14), 1.817(1.83), 2.052(6.41), 2.064(5.80), 2.327(1.59), 2.366(0.94), 2.465(1.52), 2.601(3.82), 2.612(2.54), 2.643(1.86), 2.670(1.75), 2.710(0.97), 3.414(0.65),

3.431(1.86), 3.449(1.83), 3.467(0.71), 3.859(1.78), 3.895(13.78), 3.903(13.73), 3.940(1.96), 4.371(7.48), 4.382(11.03), 4.396(8.89), 4.415(10.17), 4.433(9.93), 4.451(5.59), 7.438(9.57), 7.459(12.99), 7.569(13.54), 7.589(10.01).

中間物 350

(5S)-2-{[1-(2,4-二氟苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

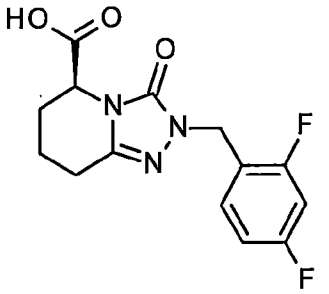


取(5S)-2-{[1-(2,4-二氟苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(256 mg, 630 µmol)溶於二氯甲烷(3.7 ml)，於 0°C 下添加三氟乙酸(970 µl, 13 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 391 mg(81%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.01 min；MS(ESIpos): m /z = 350 [M +H]$^+$

中間物 351

(5S)-2-(2,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



取(5S)-2-(2,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(443 mg, 1.21 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.9 ml, 24 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 530 mg(> 100%理論值)標題化合物。

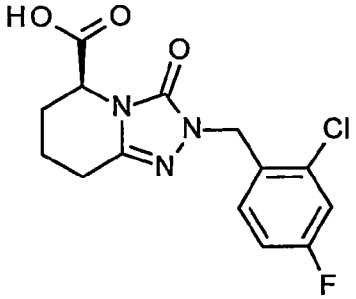
LC-MS(方法 3): R_t = 1.10 min；MS(ESIpos): m /z = 310 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.62), -0.008(6.71), 0.008(4.59), 0.146(0.59), 1.038(0.42), 1.056(0.82), 1.110(1.70), 1.122(0.42),

1.175(0.48), 1.181(0.40), 1.227(0.42), 1.291(6.89), 1.309(13.99), 1.327(6.97), 1.392(1.44), 1.475(1.13), 1.488(1.88), 1.522(2.43), 1.534(3.07), 1.550(1.54), 1.569(0.80), 1.787(2.21), 1.799(3.27), 1.810(3.22), 1.821(2.85), 1.832(2.72), 1.988(0.80), 2.063(4.96), 2.075(8.83), 2.084(8.61), 2.092(8.01), 2.104(4.30), 2.328(0.73), 2.367(0.62), 2.570(3.82), 2.603(3.86), 2.614(5.91), 2.625(4.13), 2.645(2.19), 2.656(2.80), 2.668(2.25), 2.710(0.82), 3.432(0.44), 3.449(0.44), 4.397(1.83), 4.415(5.54), 4.433(5.58), 4.448(6.82), 4.460(11.96), 4.473(6.07), 4.517(0.42), 4.783(0.99), 4.805(3.20), 4.844(15.73), 4.860(16.00), 4.899(3.40), 5.097(1.19), 5.127(1.32), 5.475(1.65), 5.753(0.97), 7.047(2.49), 7.052(2.65), 7.069(5.60), 7.074(5.92), 7.090(3.24), 7.095(3.35), 7.221(3.60), 7.227(3.42), 7.246(5.56), 7.251(5.25), 7.271(3.80), 7.277(3.66), 7.290(3.64), 7.307(4.64), 7.311(7.06), 7.328(6.95), 7.349(3.11).

中間物 352

(5S)-2-(2-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



取(5S)-2-(2-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(371 mg, 970 μmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.5 ml, 19 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 580 mg(> 100%理論值)標題化合物。

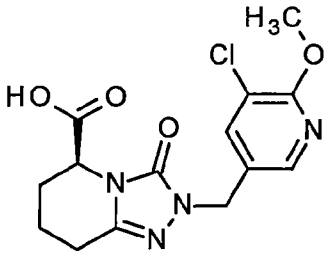
LC-MS(方法 3): R_t = 1.19 min；MS(ESIpos): m /z = 326 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.110(1.55), 1.157(0.51), 1.175(1.15), 1.192(0.58), 1.227(0.70), 1.404(1.18), 1.520(1.43), 1.534(1.96), 1.548(1.29), 1.561(0.93), 1.580(0.48), 1.802(1.27), 1.813(1.85), 1.824(1.81), 1.836(1.52), 1.847(1.48), 1.988(1.90), 2.073(4.52), 2.092(4.73), 2.099(5.07), 2.108(4.79),

2.119(2.69), 2.328(0.57), 2.366(0.50), 2.585(1.84), 2.617(2.00), 2.628(3.21), 2.639(2.14), 2.659(1.19), 2.670(2.01), 2.681(0.96), 2.710(0.53), 4.021(0.47), 4.038(0.48), 4.470(3.11), 4.482(5.98), 4.495(3.09), 4.857(0.87), 4.898(16.00), 4.940(0.98), 5.144(1.15), 5.158(1.19), 5.398(0.94), 5.504(1.36), 5.753(0.75), 7.190(1.16), 7.196(1.23), 7.211(3.51), 7.217(3.73), 7.232(2.72), 7.238(2.93), 7.250(4.64), 7.266(4.90), 7.287(2.11), 7.459(2.87), 7.465(2.85), 7.481(2.93), 7.487(2.91).

中間物 353

(5S)-2-[(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

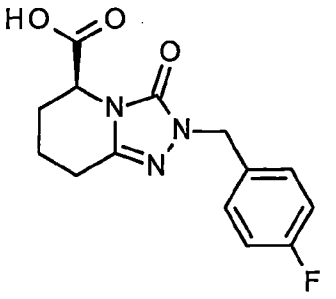


取(5S)-2-[(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(718 mg, 1.82 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(2.8 ml, 36 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 781 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.12 min；MS(ESIpos): m /z = 339 [M +H]$^+$

中間物 354

(5S)-2-(4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



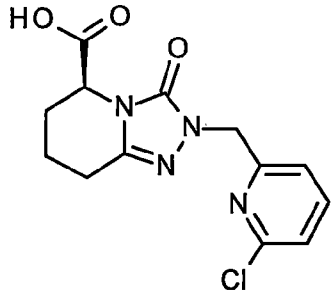
取(5S)-2-(4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(299 mg, 862 µmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟

乙酸(1.3 ml, 17 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 4 小時後，減壓移除溶劑。得到 397 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.02 min；MS(ESIpos): m /z = 292 [M +H]$^+$

中間物 355

(5S)-2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

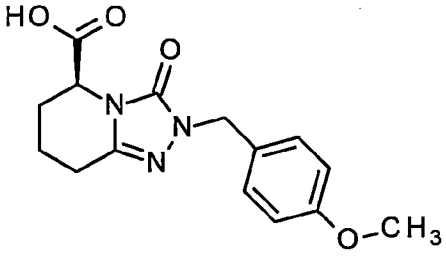


取(5S)-2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(372 mg, 1.02 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.6 ml, 20 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 554 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.74 min；MS(ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

中間物 356

(5S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

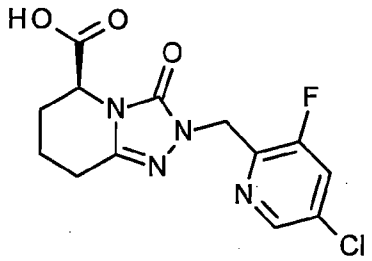


取(5S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(129 mg, 359 µmol)溶於二氯甲烷(3.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(550 µl, 7.2 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 258 mg(50%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.58 min；MS(ESIpos): m /z = 304 [M +H]$^+$

中間物 357

(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

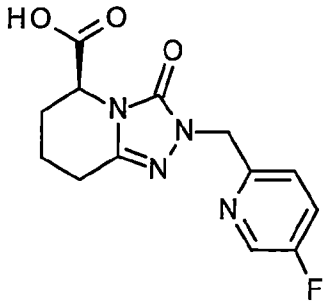


取(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(465 mg, 1.21 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.9 ml, 24 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，再次添加三氟乙酸(0.19 ml, 2.4 mmol)，混合物於室溫下攪拌 3 小時。減壓移除溶劑。813 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.96 min；MS(ESIpos): m /z = 327 [M +H]$^+$

中間物 358

(5S)-2-[(5-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

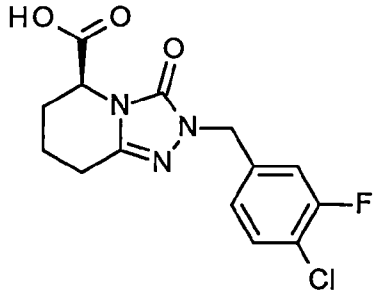


取(5S)-2-[(5-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(345 mg, 989 µmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.5 ml, 20 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 549 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.42 min；MS(ESIpos): m /z = 293 [M +H]$^+$

中間物 359

(5S)-2-(4-氯-3-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

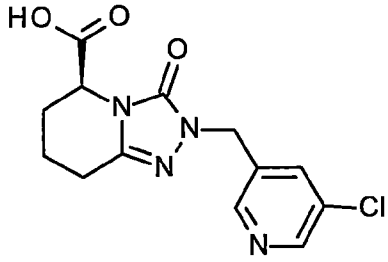


取(5S)-2-(4-氯-3-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(363 mg, 951 μmol)溶於二氯甲烷(8.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.5 ml, 19 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 454 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.72 min；MS(ESIpos): m /z = 326 [M +H]$^+$

中間物 360

(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

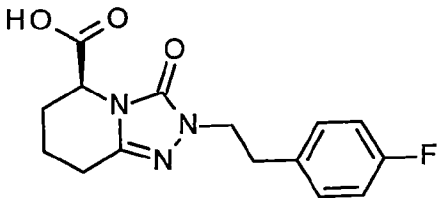


取(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(450 mg, 1.23 mmol)溶於二氯甲烷(12 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.9 ml, 25 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 380 mg(100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.5 min；MS(ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

中間物 361

(5S)-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

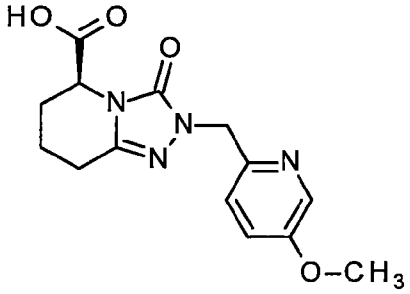


取(5S)-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(340 mg, 941 μmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.4 ml, 19 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 484 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.13 min；MS(ESIpos): m /z = 306 [M +H]$^+$

中間物 362

(5S)-2-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

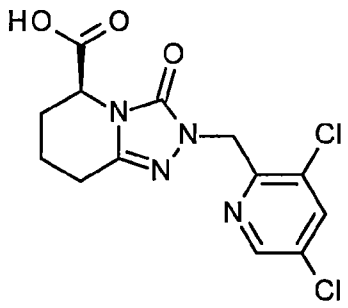


取(5S)-2-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(196 mg, 544 μmol)溶於二氯甲烷，於室溫下添加三氟乙酸(420 μl, 5.5 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，再次添加三氟乙酸(840 μl, 11 mmol)，混合物攪拌 6 小時。減壓移除溶劑。302 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.53 min；MS(ESIpos): m /z = 305 [M +H]$^+$

中間物 363

(5S)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



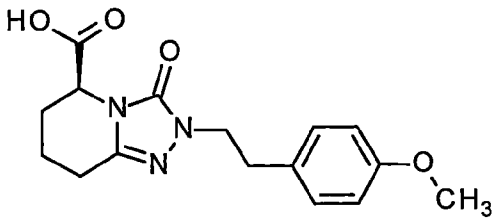
取(5S)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(563 mg, 1.41 mmol)溶於二氯甲烷(29 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(2.2 ml, 28 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 823 mg(72%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.59 min；MS(ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.94), 0.008(2.31), 1.110(0.45), 1.228(0.43), 1.341(0.41), 1.412(16.00), 1.522(0.93), 1.535(1.80), 1.796(1.19), 1.807(1.15), 1.818(1.05), 1.829(1.01), 1.988(0.57), 2.071(2.07), 2.082(3.10), 2.092(2.96), 2.561(1.34), 2.588(1.36), 2.599(2.22), 2.611(1.52), 2.630(0.75), 2.641(1.00), 2.653(0.60), 2.671(0.48), 3.914(1.27), 4.438(0.62), 4.453(1.95), 4.466(3.78), 4.478(1.88), 4.618(0.42), 4.855(1.24), 4.991(1.12), 5.030(8.30), 5.041(9.08), 5.081(1.19), 6.473(0.41), 8.250(4.12), 8.256(5.12), 8.560(1.18), 8.567(5.22), 8.572(4.55).

中間物 364

(5S)-2-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

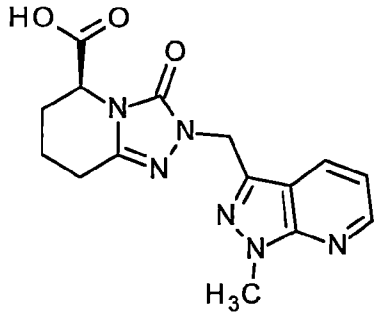


取(5S)-2-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(369 mg, 987 µmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.5 ml, 20 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 489 mg(85%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.11 min；MS(ESIpos): m /z = 318 [M +H]$^+$

中間物 365

(5S)-2-[(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

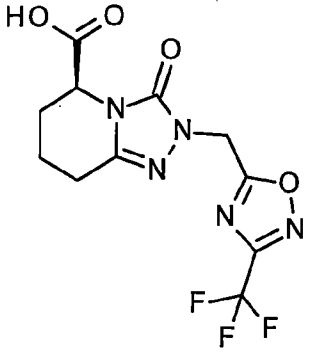


取(5S)-2-[(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(203 mg, 88%純度，465 µmol)溶於二氯甲烷(5.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(720 µl, 9.3 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 284 mg(89%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.68 min；MS(ESIpos): m /z = 329 [M +H]$^+$

中間物 366

(5S)-3-側氧基-2-{[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

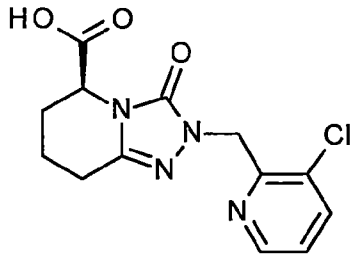


取(5S)-3-側氧基-2-{[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(322 mg, 826 µmol)溶於二氯甲烷(7.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.3 ml, 17 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 344 mg(82%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.84 min；MS(ESIpos): m /z = 334 [M +H]$^+$

中間物 367

(5S)-2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



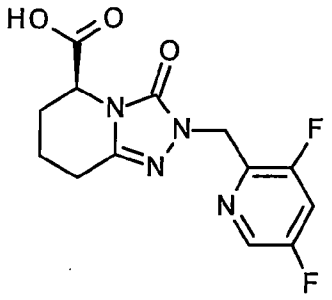
取(5S)-2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(268 mg, 735 µmol)溶於二氯甲烷(6.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.1 ml, 15 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 409 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.79 min；MS(ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.47), 0.008(2.02), 1.111(1.99), 1.228(0.41), 1.415(2.49), 1.513(1.50), 1.535(7.93), 1.551(1.72), 1.564(1.47), 1.577(1.09), 1.592(0.52), 1.787(1.50), 1.798(2.36), 1.809(2.25), 1.820(2.06), 1.831(1.96), 1.844(1.39), 2.074(3.75), 2.086(6.76), 2.097(6.56), 2.110(3.53), 2.368(0.55), 2.482(1.65), 2.524(4.66), 2.565(2.75), 2.588(2.68), 2.600(4.31), 2.612(2.90), 2.631(1.42), 2.641(1.91), 2.654(1.08), 2.672(0.46), 2.712(0.64), 4.458(4.22), 4.470(8.12), 4.482(4.10), 4.993(3.18), 5.033(15.85), 5.050(16.00), 5.090(3.22), 5.642(0.42), 6.764(0.71), 7.378(5.76), 7.389(5.97), 7.398(6.17), 7.410(6.32), 7.926(6.28), 7.929(6.34), 7.946(6.01), 7.949(5.82), 8.468(6.23), 8.472(6.05), 8.480(6.31), 8.483(5.78).

中間物 368

(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

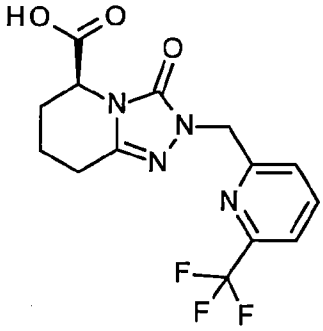


取(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(90.1 mg, 246 μmol)溶於二氯甲烷(2.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(380 μl, 4.9 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 103 mg(90%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.64 min；MS(ESIpos): m /z = 311 [M +H]$^+$

中間物 369

(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

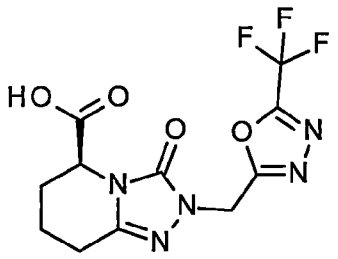


取(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(256 mg, 89%純度，571 μmol)溶於二氯甲烷(5.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(880 μl, 11 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 256 mg(85%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.61 min；MS(ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

中間物 370

(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

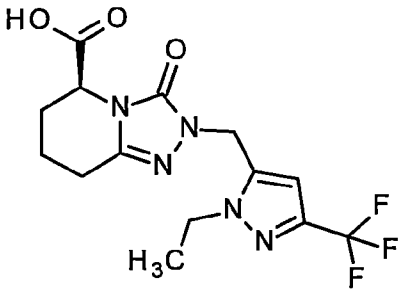


取(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(735 mg, 66%純度，1.25 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.9 ml, 25 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 4 天後，減壓移除溶劑。得到 415 mg(80%純度，80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.71 min；MS(ESIpos): m /z = 334 [M +H]$^+$

中間物 371

(5S)-2-{[1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

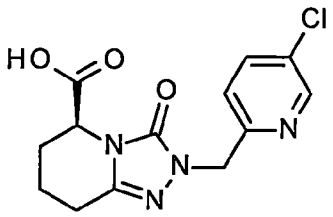


取(5S)-2-{[1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(283 mg, 89%純度，606 µmol)溶於二氯甲烷(5.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(930 µl, 12 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 400 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.68 min；MS(ESIpos): m /z = 360 [M +H]$^+$

中間物 372

(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

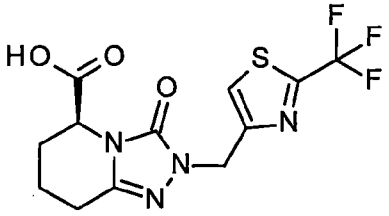


取(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(450 mg, 1.23 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.9 ml, 25 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 380 mg(66%純度，66%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.51 min；MS(ESIpos): m /z = 309 [M +H]$^+$

中間物 373

(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

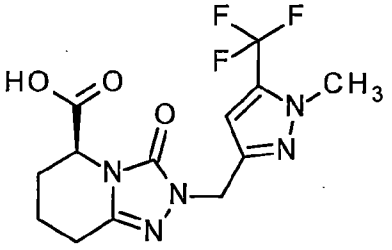


取(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(500 mg, 1.24 mmol)溶於二氯甲烷(8.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.9 ml, 25 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 430 mg(73%純度，73%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.62 min；MS(ESIpos): m /z = 349 [M +H]$^+$

中間物 374

(5S)-2-{[1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



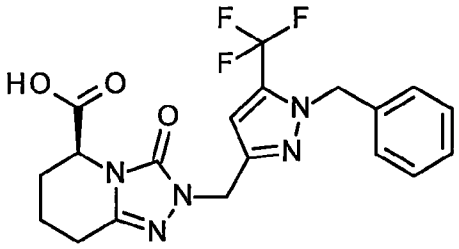
取(5S)-2-{[1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六

氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(92.0 mg, 229 μmol)溶於二氯甲烷(2.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(350 μl, 4.6 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 72 小時後，減壓移除溶劑。得到 79.0 mg(70%純度，100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.07 min；MS(ESIpos): m /z = 346 [M +H]$^+$

中間物 375

(5S)-2-{[1-苯甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

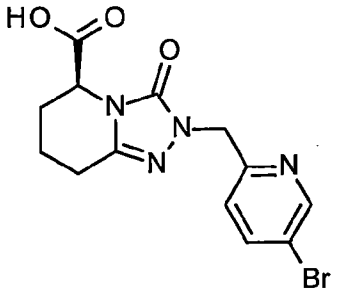


取(5S)-2-{[1-苯甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(781 mg, 75%純度，1.23 mmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(1.9 ml, 25 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 72 小時後，再次添加三氟乙酸(1.0 ml, 12.4 mmol)，反應混合物於 40°C 下攪拌 2 小時。減壓移除溶劑。得到 976 mg(70%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.11 min；MS(ESIpos): m /z = 422 [M +H]$^+$

中間物 376

(5S)-2-[(5-溴吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



取(5S)-2-[(5-溴吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(580 mg, 1.42 mmol)溶於二氯甲烷(91 μl)，於室溫下添

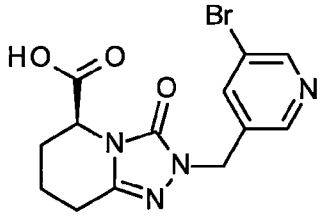
加三氟乙酸(2.2 ml, 28 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 1.01 g(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.90 min；MS(ESIpos): m /z = 353 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.03), 0.146(1.10), 1.110(0.61), 1.176(0.61), 1.192(0.61), 1.227(0.49), 1.409(2.10), 1.535(2.52), 1.819(2.50), 1.830(2.38), 1.841(2.08), 1.852(2.01), 1.988(0.79), 2.098(6.34), 2.107(6.48), 2.328(1.12), 2.367(0.79), 2.564(3.17), 2.577(3.13), 2.591(2.47), 2.619(2.64), 2.630(4.34), 2.641(2.94), 2.661(1.68), 2.671(2.99), 2.711(0.82), 4.473(4.15), 4.485(8.00), 4.498(4.10), 4.528(0.72), 4.769(4.73), 4.867(2.29), 4.908(15.70), 4.919(16.00), 4.960(2.43), 5.224(0.98), 5.831(1.91), 7.162(8.61), 7.183(9.17), 7.532(0.89), 7.552(0.98), 8.024(5.67), 8.030(5.78), 8.045(5.62), 8.051(5.67), 8.102(0.70), 8.117(0.65), 8.654(7.14), 8.659(7.02), 8.697(0.63).

中間物 377

(5S)-2-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



取(5S)-2-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(146 mg, 357 μmol)溶於二氯甲烷(2.9 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(550 μl, 7.1 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 199 mg(89%純度，> 100%理論值)標題化合物。

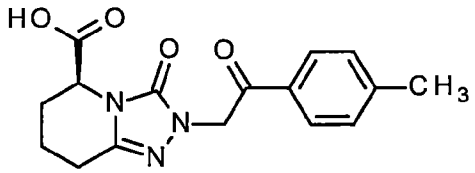
LC-MS(方法 4): R_t = 0.52 min；MS(ESIpos): m /z = 353 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.87), 0.008(2.73), 1.111(0.85), 1.226(0.54), 1.244(2.70), 1.260(2.67), 1.274(1.67), 1.391(9.28), 1.509(1.14), 1.522(1.13), 1.535(3.08), 1.815(1.43), 1.825(1.40), 1.836(1.22), 1.847(1.20), 2.093(3.51), 2.100(3.75), 2.109(3.48), 2.121(1.86), 2.328(0.61), 2.524(2.13), 2.568(1.92), 2.581(1.92), 2.595(1.53), 2.627(1.61), 2.639(2.57), 2.650(1.73),

2.670(1.47), 2.679(1.38), 2.692(0.70), 4.479(2.53), 4.491(4.87), 4.503(2.51), 4.893(0.40), 4.934(16.00), 4.974(0.48), 5.839(1.06), 7.703(0.95), 7.893(3.04), 7.897(5.36), 7.903(3.24), 7.919(0.56), 8.465(5.32), 8.469(5.56), 8.643(4.66), 8.649(4.90), 9.090(0.42).

中間物 378

(5S)-2-[2-(4-甲基苯基)-2-側氧基乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



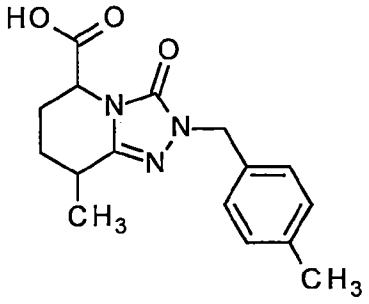
取(5S)-2-[2-(4-甲基苯基)-2-側氧基乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(226 mg, 99%純度，603 μmol)溶於二氯甲烷(9.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(930 μl, 12 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 190 mg(100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.86 min；MS(ESIpos): m /z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(2.13), 1.110(1.66), 1.419(0.45), 1.535(2.08), 1.566(0.73), 1.577(0.67), 1.828(0.81), 1.861(0.67), 1.988(0.60), 2.098(1.30), 2.109(2.54), 2.121(2.51), 2.328(0.50), 2.366(0.49), 2.398(16.00), 2.580(1.52), 2.594(1.27), 2.607(1.36), 2.621(1.07), 2.635(1.10), 2.647(1.65), 2.658(1.19), 2.687(0.71), 2.710(0.63), 4.466(1.43), 4.480(2.76), 4.491(1.53), 5.221(11.53), 7.359(4.46), 7.380(5.04), 7.912(5.54), 7.933(5.39).

中間物 379

(5RS,8RS)-8-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)



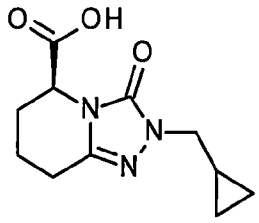
取(5RS,8RS)-8-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)(39.5 mg, 111 μmol)溶於二氯甲烷(2.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(2.0 ml, 26 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。殘質與水及二氯甲烷混合。移除有機相，水相使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 27.2 mg(82%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.33 min；MS(ESIpos): m /z = 302 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(4.03), 0.008(2.37), 0.854(0.43), 1.162(6.13), 1.179(6.09), 1.194(1.00), 1.200(0.78), 1.210(0.80), 1.235(3.03), 1.259(1.66), 1.298(1.05), 1.878(0.53), 1.888(0.41), 1.900(0.43), 2.074(0.43), 2.110(0.53), 2.141(1.26), 2.148(1.20), 2.245(0.73), 2.271(11.10), 2.327(0.46), 2.518(2.94), 2.523(2.66), 2.669(0.61), 2.674(0.46), 2.685(0.45), 2.700(0.64), 2.709(0.70), 2.716(0.77), 2.731(0.58), 4.471(0.92), 4.478(1.27), 4.487(0.82), 4.492(0.88), 4.739(0.98), 4.778(2.39), 4.825(2.35), 4.864(1.01), 5.754(2.62), 7.105(0.61), 7.127(16.00), 7.145(0.72).

中間物 380

(5S)-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



取(5S)-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(174 mg, 593 μmol)溶於二氯甲烷(6.0 ml)，於冰冷卻下添加三氟乙酸(3.0 ml, 39 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 231 mg(> 100%理論值)標題化合物。

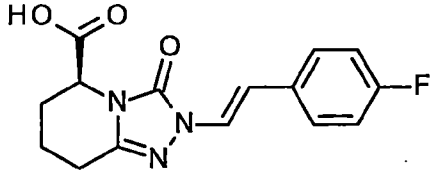
LC-MS(方法 3): R_t = 0.73 min；MS(ESIpos): m /z = 238 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(2.18), 0.262(1.91), 0.274(8.08),

0.285(8.53), 0.297(2.52), 0.313(0.57), 0.427(1.63), 0.438(8.30), 0.442(7.40), 0.458(8.82), 0.475(1.47), 0.488(0.45), 1.034(0.65), 1.039(0.94), 1.051(1.82), 1.059(1.78), 1.071(2.90), 1.083(1.70), 1.088(1.77), 1.101(0.92), 1.111(3.14), 1.403(1.07), 1.493(0.71), 1.513(1.50), 1.527(1.76), 1.540(1.95), 1.550(1.73), 1.564(1.44), 1.578(1.34), 1.590(0.60), 1.806(2.26), 1.817(2.13), 1.828(2.01), 1.839(1.90), 1.852(1.35), 2.060(3.96), 2.072(7.12), 2.083(6.87), 2.097(3.54), 2.105(1.98), 2.558(4.03), 2.572(2.98), 2.585(3.06), 2.599(2.54), 2.628(2.55), 2.639(4.08), 2.651(2.76), 2.670(1.62), 2.681(1.95), 2.693(1.10), 3.482(16.00), 3.499(15.83), 4.377(0.51), 4.409(3.82), 4.422(7.29), 4.434(3.82), 11.357(0.41).

中間物 381

(5S)-2-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



取(5S)-2-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(150 mg, 417 μmol)溶於二氯甲烷(5.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(500 μl, 6.5 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 198 mg(> 100%理論值)標題化合物。

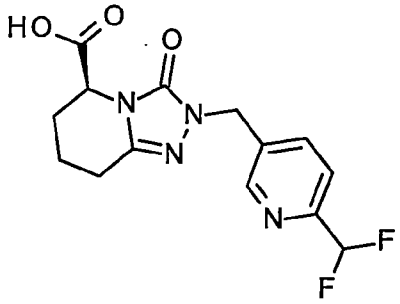
LC-MS(方法 3): R_t = 1.37 min；MS(ESIpos): m /z = 304 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.58), -0.008(5.47), 0.008(4.55), 0.146(0.64), 1.030(0.46), 1.045(0.49), 1.106(2.56), 1.110(3.05), 1.176(0.43), 1.235(0.52), 1.311(2.50), 1.326(2.02), 1.338(2.38), 1.423(1.31), 1.505(0.82), 1.535(12.52), 1.554(1.92), 1.566(1.80), 1.744(0.46), 1.865(2.23), 1.875(2.20), 1.887(1.98), 1.897(1.86), 1.909(1.40), 2.111(3.66), 2.123(6.38), 2.133(6.11), 2.328(1.16), 2.367(1.25), 2.524(3.18), 2.625(1.16), 2.640(1.50), 2.652(1.25), 2.668(4.21), 2.683(2.81), 2.695(2.90), 2.710(3.30), 2.739(2.38), 2.751(3.97), 2.762(2.63), 2.782(1.28), 2.793(1.83), 2.806(0.95), 4.114(3.30), 4.525(5.50), 4.538(9.65), 4.550(5.16), 5.754(1.40), 6.751(8.85), 6.788(9.83),

7.121(7.97), 7.143(16.00), 7.166(8.61), 7.384(11.48), 7.420(10.23), 7.542(8.09), 7.556(9.16), 7.564(8.52), 7.578(7.27).

中間物 382

(5S)-2-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

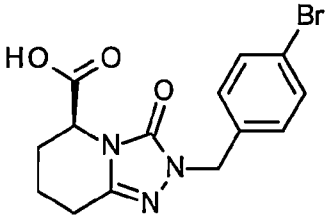


取(5S)-2-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(200 mg, 86%純度，452 μmol)溶於二氯甲烷(4.5 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(2.0 ml, 26 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 3.5 小時後，減壓移除溶劑。得到 615 mg(25%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.87 min；MS(ESIpos): m /z = 325 [M +H]$^+$

中間物 383

(5S)-2-(4-溴苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

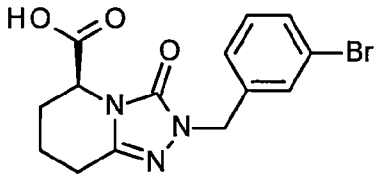


取(5S)-2-(4-溴苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(201 mg, 74%純度，365 μmol)溶於二氯甲烷(3.7 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(500 μl, 6.5 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 268 mg(47%純度，98%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.69 min；MS(ESIpos): m /z = 352 [M +H]$^+$

中間物 384

(5S)-2-(3-溴苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

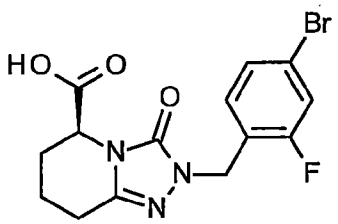


取(5S)-2-(3-溴苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(256 mg, 590 μmol)溶於二氯甲烷(4.5 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(500 μl, 6.5 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 346 mg(59%純度，98%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.69 min；MS(ESIpos): m /z = 352 [M +H]$^+$

中間物 385

(5S)-2-(4-溴-2-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

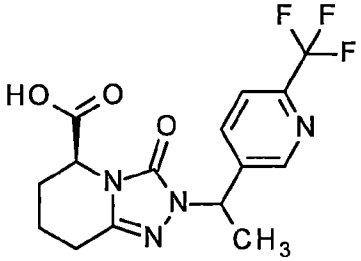


取(5S)-2-(4-溴-2-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(135 mg, 317 μmol)溶於二氯甲烷(3.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(300 μl, 3.9 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 174 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.31 min；MS(ESIpos): m /z = 370 [M +H]$^+$

中間物 386

(5S)-3-側氧基-2-{(1RS)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(異構物 1)

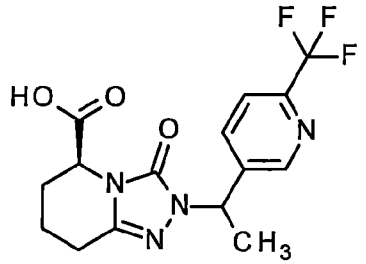


取(5S)-3-側氧基-2-{(1RS)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(異構物 1)(97.0 mg, 235 μmol)溶於二氯甲烷(2.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(200 μl, 2.6 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 154 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.21 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

中間物 387

(5S)-3-側氧基-2-{(1RS)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(異構物 2)

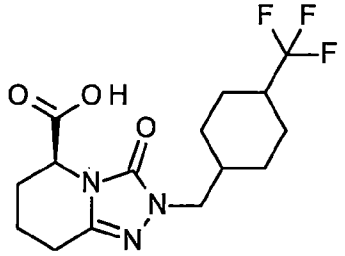


取(5S)-3-側氧基-2-{(1RS)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(異構物 2)(86.0 mg, 209 μmol)溶於二氯甲烷(2.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(200 μl, 2.6 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 133 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.19 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

中間物 388

(5S)-3-側氧基-2-{[順式/反式-4-(三氟甲基)環己基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；2 種異構物)



取(5S)-3-側氧基-2-{[順式/反式-4-(三氟甲基)環己基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(非對映異構物混合物，2 種異構

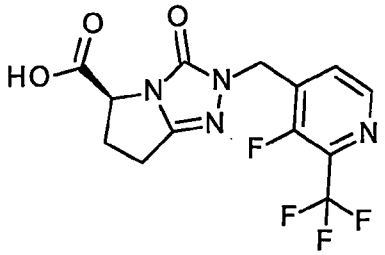
物)(112 mg, 264 μmol)溶於二氯甲烷(5.0 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(500 μl, 6.5 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 153 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.41 min；MS(ESIpos): m /z = 348 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.53), -0.008(16.00), 0.008(13.04), 0.147(1.83), 1.030(2.72), 1.110(9.48), 1.191(2.96), 1.249(3.95), 1.395(3.01), 1.491(10.32), 1.535(8.54), 1.685(3.56), 1.828(5.53), 2.079(9.98), 2.328(2.17), 2.366(1.78), 2.524(6.22), 2.569(4.20), 2.583(3.11), 2.631(5.33), 2.670(3.90), 3.457(4.64), 3.474(4.79), 3.609(5.04), 3.622(5.68), 3.642(4.54), 4.424(8.54), 4.436(8.69), 4.448(4.00), 4.970(3.75).

中間物 389

(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸

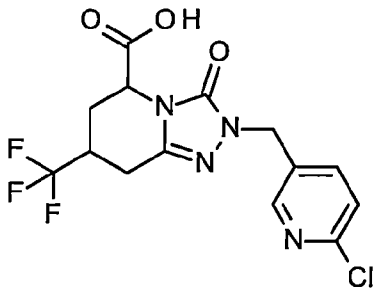


先添加 (5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(243 mg, 75%純度，506 μmol)至THF(2.5 ml)與水(2.5 ml)中，添加氫氧化鋰(60.6 mg, 2.53 mmol)。攪拌90 min後，反應混合物於室溫下，與1 N鹽酸水溶液混合。溶劑濃縮，水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到264 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.60 min；MS(ESIpos): m /z = 347 [M +H]$^+$

中間物 390

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)



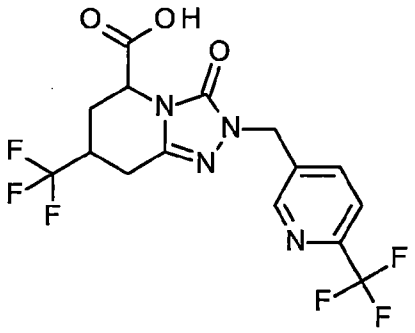
先添加(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4種異構物)(500 mg, 1.24 mmol)至THF(10 ml)中，添加乙醇鈉(850 µl, 21%乙醇溶液，2.3 mmol)。反應混合物於0°C下攪拌15 min及於室溫下隔夜。添加水，混合物使用1 N鹽酸水溶液酸化。水相使用乙酸乙酯萃取，及有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到479 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.64 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.094(0.28), 1.157(2.06), 1.170(1.54), 1.175(4.26), 1.193(2.09), 1.240(0.19), 1.271(0.24), 1.786(0.19), 1.817(0.21), 1.908(2.01), 1.988(7.50), 2.224(0.42), 2.240(0.55), 2.259(1.12), 2.275(1.16), 2.288(1.30), 2.304(1.30), 2.319(2.92), 2.352(1.02), 2.667(0.88), 2.696(3.39), 2.720(3.41), 2.749(0.95), 2.874(0.20), 2.951(0.48), 2.977(2.16), 3.005(1.87), 3.034(0.37), 4.002(0.61), 4.021(1.81), 4.038(1.78), 4.056(0.60), 4.394(0.20), 4.409(0.23), 4.421(0.22), 4.437(0.19), 4.689(2.91), 4.700(2.65), 4.921(1.26), 4.948(16.00), 7.507(4.76), 7.515(0.69), 7.527(5.86), 7.715(3.26), 7.721(3.37), 7.735(3.05), 7.742(3.13), 7.756(0.28), 8.317(4.42), 8.322(4.42), 8.336(0.48), 13.683(0.28).

中間物 391

(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物，4種異構物)



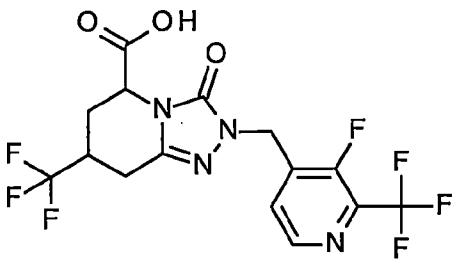
先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4種異構物)(480 mg, 1.10 mmol)至THF(20 ml)中，添加乙醇鈉(760 µl, 21%乙醇溶液，2.0 mmol)。反應混合物於0°C下攪拌20 min及於室溫下隔夜。添加冰水，混合物使用1 N鹽酸水溶液酸化。水相使用乙酸乙酯萃取，及有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到577 mg(88%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.73 min；MS(ESIpos): m /z = 411 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.57), 0.008(0.56), 1.157(4.39), 1.169(1.76), 1.175(9.00), 1.192(4.46), 1.908(1.38), 1.988(16.00), 2.266(0.42), 2.283(0.44), 2.296(0.49), 2.311(0.46), 2.328(1.28), 2.366(0.50), 2.524(0.59), 2.675(0.40), 2.706(1.29), 2.729(1.28), 2.986(0.84), 3.014(0.71), 4.003(1.29), 4.021(3.80), 4.038(3.75), 4.056(1.23), 4.701(0.89), 4.706(1.09), 4.717(0.99), 5.047(0.49), 5.076(5.23), 7.900(0.82), 7.920(2.75), 7.933(1.79), 7.937(1.59), 7.954(0.60), 7.958(0.60), 8.659(1.66).

中間物 392

(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)



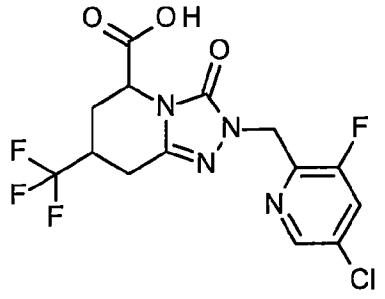
先添加(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4種異構物)(440 mg, 964 μmol)至THF(5.0 ml)與水(5.0 ml)中，添加氫氧化鋰(69.3 mg, 2.89 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與1 N鹽酸水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取，及有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到372 mg(90%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.78 min；MS(ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.91), -0.008(8.08), 0.008(7.23), 0.146(0.98), 1.106(2.33), 1.110(1.68), 1.157(4.28), 1.175(8.94), 1.193(4.49), 1.236(0.42), 1.839(0.46), 1.908(14.96), 1.988(16.00), 2.239(0.66), 2.254(0.89), 2.273(1.85), 2.289(1.87), 2.303(2.06), 2.319(2.18), 2.337(4.86), 2.367(1.97), 2.523(2.97), 2.670(1.10), 2.689(1.29), 2.718(5.76), 2.742(5.61), 2.770(1.75), 2.800(0.73), 2.896(0.48), 2.974(0.81), 2.999(3.66), 3.027(3.18), 3.055(0.71), 3.077(0.89), 4.003(1.29), 4.021(3.82), 4.038(3.78), 4.056(1.25), 4.417(0.48), 4.432(0.54), 4.444(0.52), 4.459(0.44), 4.717(4.76), 4.728(4.45), 5.085(1.45), 5.098(2.93), 5.126(12.20), 5.136(12.34), 5.177(1.39), 5.754(0.75), 7.583(3.57), 7.595(6.94), 7.608(3.91), 7.631(0.54), 7.644(0.87), 7.658(0.46), 8.562(7.88), 8.574(8.27), 8.589(1.12), 13.733(0.56).

中間物 393

(5RS,7RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)



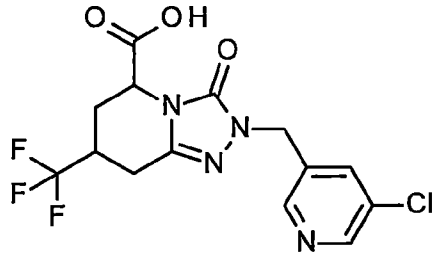
先添加 (5RS,7RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4種異構物)(133 mg, 315 μmol)至THF(1.5 ml)與水(1.5 ml)中，添加氫

氧化鋰(22.6 mg, 944 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與1 N鹽酸水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取，及有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到113 mg(91%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.26 min；MS(ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

中間物 394

(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)

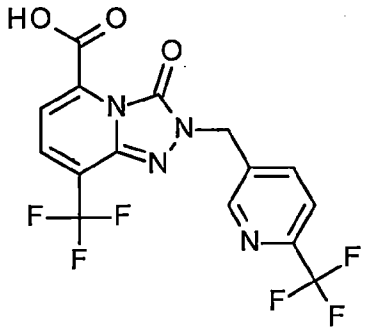


先添加 (5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4種異構物)(55.0 mg, 136 μmol)至THF(1.0 ml)與水(1.0 ml)中，添加氫氧化鋰(9.76 mg, 408 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與1 N鹽酸水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取，及有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到71.7 mg(75%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.64 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

中間物 395

3-側氧基-8-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸



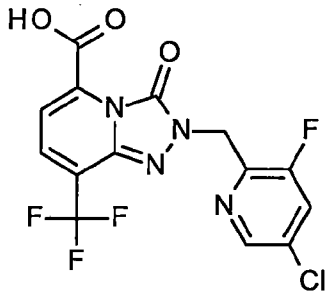
先添加3-側氧基-8-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(85.0 mg, 77%純度，156 μmol)至

THF(1.0 ml)與水(1.0 ml)中，添加氫氧化鋰(7.46 mg, 311 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與1 N鹽酸水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取，及有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到113 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.98 min；MS(ESIpos): m /z = 407 [M +H]$^+$

中間物 396

2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-8-(三氟甲基)-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

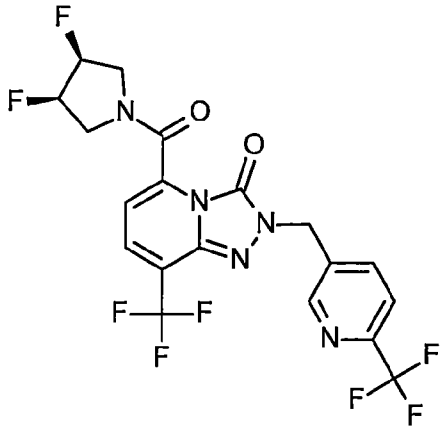


先添加2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-8-(三氟甲基)-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(86.0 mg, 212 μmol)至THF(1.0 ml)與水(1.0 ml)中，添加氫氧化鋰(10.2 mg, 425 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與1 N鹽酸水溶液混合。水相使用乙酸乙酯萃取，及有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到85.4 mg(96%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.68 min；MS(ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

中間物 397

5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



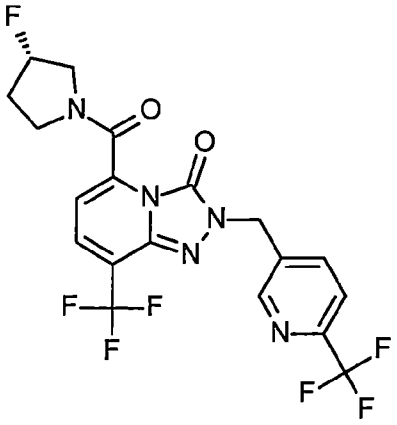
先添加 3-側氧基-8-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(110 mg, 249 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)。隨後，添加 HBTU(123 mg, 324 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(220 μl, 1.2 mmol)。攪拌 5 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(42.9 mg, 299 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(矽膠，洗提液：二氯甲烷/甲醇梯度 1/0，98/2)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 23.0 mg(87%純度，16%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.71 min；MS(ESIpos): m /z = 496 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.99), -0.009(8.81), 0.007(7.55), 0.146(0.99), 1.237(0.90), 1.949(0.36), 2.322(1.80), 2.327(2.52), 2.331(1.80), 2.366(0.63), 2.522(5.30), 2.623(0.36), 2.664(2.16), 2.669(2.88), 2.674(2.25), 2.689(16.00), 2.709(0.90), 2.741(0.27), 3.356(1.08), 3.390(0.63), 3.408(0.54), 3.428(0.45), 3.473(0.45), 3.496(0.45), 3.614(0.45), 3.636(0.45), 3.648(0.45), 3.676(0.54), 3.723(0.45), 3.768(0.27), 3.867(0.36), 3.906(0.63), 3.920(0.54), 3.938(0.36), 3.953(0.36), 4.482(0.27), 4.497(0.27), 5.320(1.62), 5.369(0.27), 5.449(0.27), 5.472(0.27), 5.803(0.27), 6.694(0.27), 6.723(0.36), 6.791(0.36), 6.807(0.36), 7.268(0.45), 7.307(0.81), 7.320(0.36), 7.777(0.63), 7.910(1.08), 7.929(1.53), 8.026(0.81), 8.046(0.63), 8.772(0.99), 14.278(0.27).

中間物 398

5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

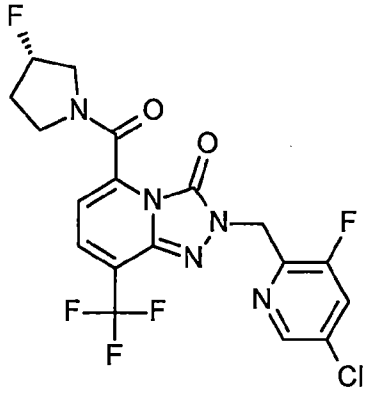


先添加 3-側氧基-8-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(127 mg, 300 μmol)至室溫下之 THF(5.0 ml)。隨後，添加 HBTU(148 mg, 390 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(260 μl, 1.5 mmol)。攪拌 5 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(45.2 mg, 360 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 167 mg(60%純度，70%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.64 min；MS(ESIpos): m /z = 478 [M +H]$^+$

中間物 399

2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



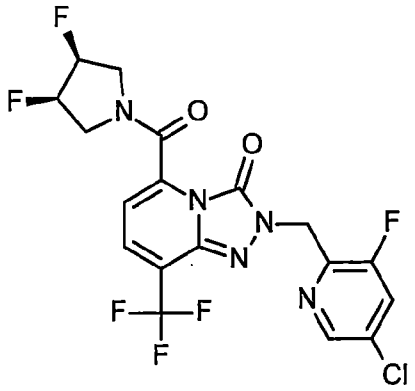
先添加 2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-8-(三氟甲基)-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(42.0 mg, 100 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(49.3 mg, 130 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(87 μl, 500 μmol)。攪拌 5 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(15.1 mg, 120 μmol)，反應混合

物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 51.2 mg(62%純度，69%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.65 min；MS(ESIpos): m /z = 462 [M +H]$^+$

中間物 400

2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

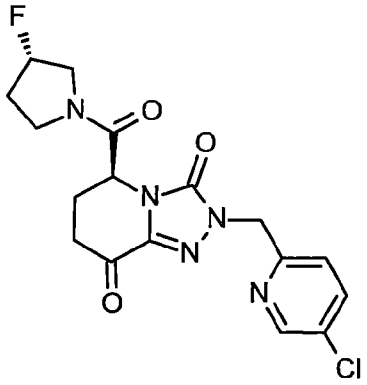


先添加 2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-8-(三氟甲基)-2,3-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(42.0 mg, 100 µmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(49.3 mg, 130 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(87 µl, 500 µmol)。攪拌 5 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(17.2 mg, 120 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 95.2 mg(47%純度，92%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.70 min；MS(ESIpos): m /z = 480 [M +H]$^+$

中間物 401

(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮

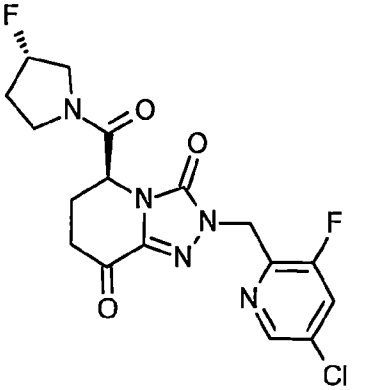


先添加(5S,8RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)(39.0 mg, 92.6 μmol)至室溫下之二氯甲烷(940 μl)中，反應混合物冷卻至 0°C。隨後，添加迪斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(98.2 mg, 232 μmol)，反應混合物於 0°C 下攪拌 15 min 及於室溫下隔夜。反應混合物與乙醚及硫代硫酸鈉(350 mg)含於飽和碳酸氫鈉水溶液中之溶液混合。移除有機相，及使用乙醚萃取水相。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 12.7 mg(90%純度，31%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.86 min；MS(ESIpos): m /z = 394 [M +H]$^+$

中間物 402

(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮



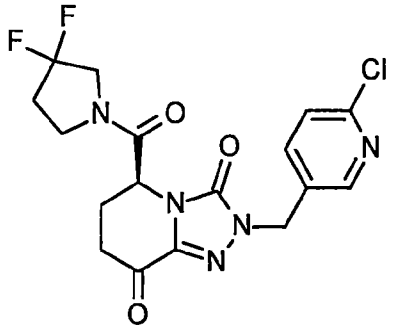
先添加(5S,8RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)(51.7 mg, 86%純度，107 μmol)至室溫下之二氯甲烷(1.1 ml)中，反應混合物冷卻至 0°C。隨後，添加迪斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin

periodinane)(114 mg, 269 μmol)，反應混合物於 0°C 下攪拌 15 min 及於室溫下隔夜。反應混合物與乙醚及硫代硫酸鈉(350 mg)含於飽和碳酸氫鈉水溶液中之溶液混合，及攪拌。移除有機相，水相使用乙醚萃取，及使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 25.8 mg(75%純度，46%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.89 min；MS(ESIpos): m /z = 412 [M +H]$^+$

中間物 403

(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮

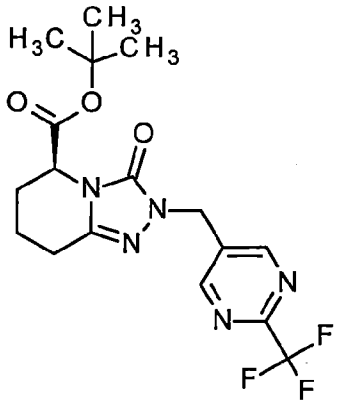


取(5S,8RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)(66.9 mg, 90%純度，146 μmol)溶於二氯甲烷(6.0 ml, 94 mmol)，於室溫下添加氧化錳(IV)(254 mg, 2.92 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。懸浮液通過寅氏鹽(Celite)過濾，取濾液在減壓下濃縮。得到 47.3 mg(79%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.69 min；MS(ESIpos): m /z = 412 [M +H]$^+$

中間物 404

(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

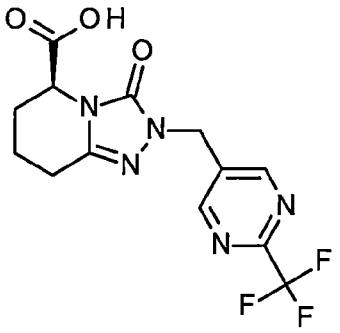


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(16.2 mg, 67.8 μmol)至乙腈(1.0 ml)中。接著添加碳酸銫(33.2 mg, 102 μmol)與5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶(14.0 mg, 71.2 μmol)。於室溫下攪拌隔夜後，添加乙酸乙酯至反應混合物中。有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 22 mg(11%純度，8%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.88 min；MS(ESIpos): m /z = 400 [M +H]$^+$

中間物 405

(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

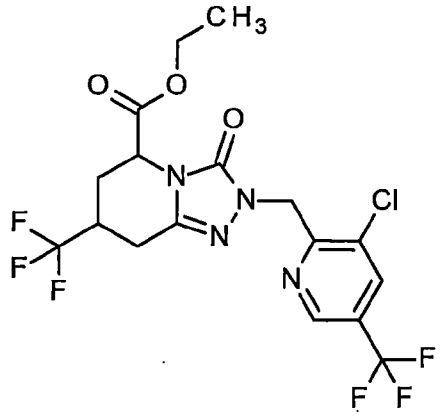


取(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(22.0 mg, 11%純度，6 μmol)溶於 1,4-二噁烷(200 μl)，添加溶於 1,4-二噁烷中之鹽酸(140 μl, 4.0 M, 550 μmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 22 mg(11%純度，> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.98 min；MS(ESIpos): m /z = 344 [M +H]$^+$

中間物 406

(5RS,7RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)

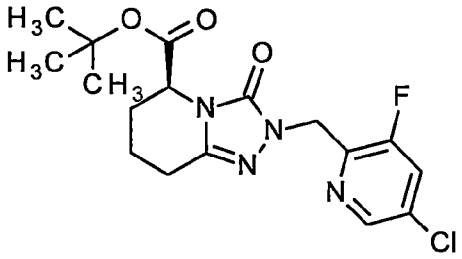


先添加(5S,7R)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(500 mg, 1.79 mmol)至乙腈(16 ml)中。接著添加碳酸銫(1.46 g, 4.48 mmol)與 3-氯-2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(432 mg, 1.88 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 72 小時後，添加水與乙酸乙酯。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 859 mg(96%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.99 min；MS(ESIpos): m /z = 473 [M +H]$^+$

中間物 407

(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯



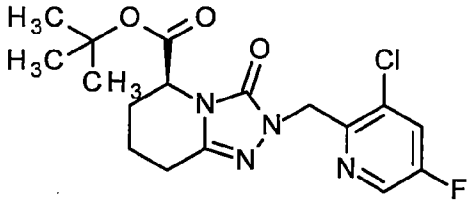
先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(500 mg, 2.09 mmol)至乙腈(15 ml)中。接著添加碳酸銫(1.36 g, 4.18 mmol)與 5-氯-2-(氯甲基)-3-氟吡啶(395 mg, 2.19 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 72 小時後，添加水與乙酸乙酯。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。

合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 793 mg(99%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.86 min；MS(ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

中間物 408

(5S)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

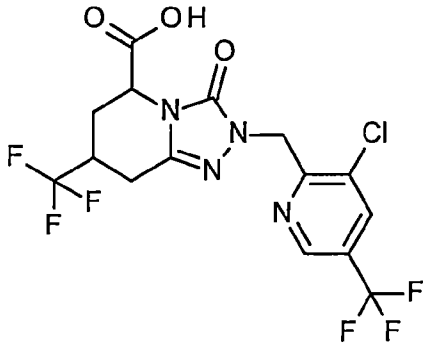


先添加(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(452 mg, 1.89 mmol)至乙腈(41 ml)中。接著添加碳酸銫(1.54 g, 4.72 mmol)與 3-氯-2-(氯甲基)-5-氟吡啶(476 mg, 2.65 mmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 842 mg(78%純度，91%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.66 min；MS(ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

中間物 409

(5RS,7RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)



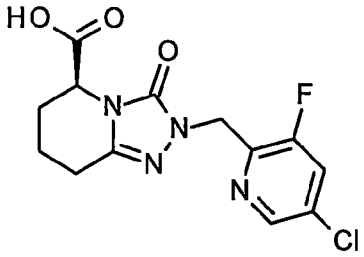
先添加(5RS,7RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4種異構物)(859 mg, 1.82 mmol)至THF(21 ml)中。添加乙醇鈉溶液

(1.09 g, 3.36 mmol, 21%重量比)。反應混合物於0°C下攪拌20 min及於室溫下隔夜。反應混合物與水、1 N鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到846 mg(> 100%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.50 min；MS(ESIpos): m /z = 445 [M +H]$^+$

中間物 410

(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

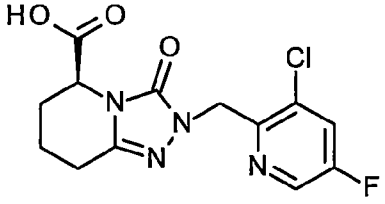


取(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(793 mg, 2.07 mmol)溶於二氯甲烷(15 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(3.2 ml, 41 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，再加一份三氟乙酸(0.64 ml, 8.2 mmol)，反應混合物於室溫下再攪拌 1.5 小時。減壓移除溶劑。得到 676 mg(89%純度，89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.56 min；MS(ESIpos): m /z = 327 [M +H]$^+$

中間物 411

(5S)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

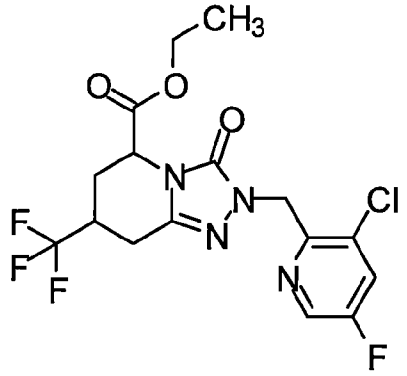


取(5S)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(842 mg, 2.20 mmol)溶於二氯甲烷(14.1 ml)，於室溫下添加三氟乙酸(3.4 ml, 44 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 1.45 g(58%純度，117%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.53 min；MS(ESIpos): m /z = 327 [M +H]$^+$

中間物 412

(5RS,7RS)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(300 mg, 1.07 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(700 mg, 2.15 mmol)與 3-氯-2-(氯甲基)-5-氟吡啶鹽酸鹽(254 mg, 96%純度，1.13 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再添加 3-氯-2-(氯甲基)-5-氟吡啶鹽酸鹽(254 mg, 96%純度，1.13 mmol)，於 60°C 下加熱隔夜。在反應混合物中添加水與乙酸乙酯，及分離有機相。水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 348 mg(75%理論值)標題化合物。

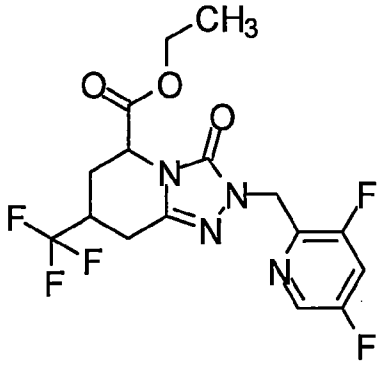
LC-MS(方法 3): R_t = 1.67 min；MS(ESIpos): m /z = 423 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.187(1.01), 1.199(7.45), 1.204(2.57), 1.216(16.00), 1.234(7.55), 1.769(0.74), 1.799(1.54), 1.830(1.61), 1.860(0.83), 2.073(0.42), 2.482(0.94), 2.521(0.84), 2.716(1.04), 2.746(1.26), 2.756(1.70), 2.786(1.98), 2.867(1.23), 2.873(1.39), 2.877(1.27), 2.902(0.68), 2.907(0.77), 2.913(0.75), 3.056(0.40), 3.069(0.55), 3.077(0.63), 3.087(0.58), 3.098(0.57), 4.145(0.51), 4.154(1.19), 4.159(1.36), 4.171(3.77), 4.177(3.81), 4.189(3.90), 4.195(3.66), 4.207(1.35), 4.213(1.28), 4.222(0.43), 4.525(1.71), 4.539(1.98),

4.553(1.89), 4.567(1.64), 4.982(1.78), 5.021(4.32), 5.069(5.20), 5.109(1.75), 8.118(2.64), 8.124(2.83), 8.139(2.69), 8.145(2.80), 8.543(0.91), 8.548(5.70), 8.555(5.07).

中間物 413

(5RS,7RS)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物；4 種異構物)

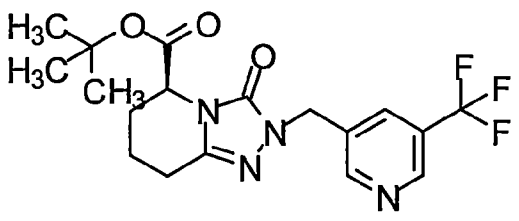


先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4 種異構物)(600 mg, 2.15 mmol)至乙腈(10 ml)中。接著添加碳酸銫(1.75 g, 5.37 mmol)與 2-(氯甲基)-3,5-二氟吡啶(387 mg, 2.36 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜後，於 60°C 下隔夜。再添加 2-(氯甲基)-3,5-二氟吡啶(100 mg, 0.61 mmol)，反應混合物於 60°C 下加熱 1 小時後，於室溫下 48 小時。在反應混合物中添加水與乙酸乙酯，及分離有機相。水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 734 mg(79%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.82 min；MS(ESIpos): m /z = 407 $[M+H]^+$

中間物 414

(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯

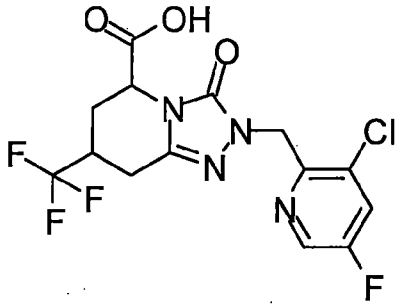


取(5S)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(154 mg, 645 μmol)溶於乙腈(14 ml)中。添加碳酸銫(525 mg, 1.61 mmol)與3-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(164 mg, 838 μmol)，於 50°C 下攪拌 5 小時及於室溫下隔夜。減壓移除大部份溶劑，添加水與乙酸乙酯，及分離有機相。水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 26.4 mg(83%純度，9%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.72 min；MS(ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

中間物 415

(5RS,7RS)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)

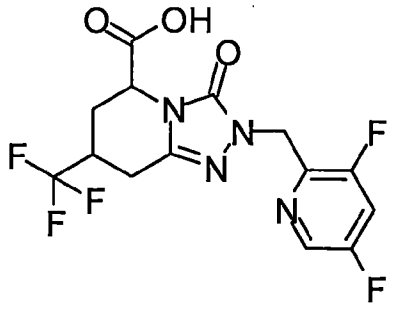


先添加(5RS,7RS)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4種異構物)(348 mg, 824 μmol)至THF(10 ml)中，添加乙醇鈉溶液(494 mg, 1.52 mmol, 21%重量比之乙醇溶液)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水、1 N鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到289 mg(87%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.14 min；MS(ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

中間物 416

(5RS,7RS)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)



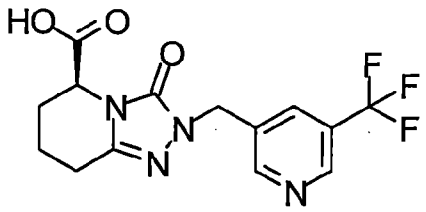
先添加(5RS,7RS)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸乙基酯(非對映異構物混合物，4種異構物)(734 mg, 93%純度，1.69 mmol)至THF(20 ml)中，添加乙醇鈉溶液(1.01 g, 3.12 mmol, 21%重量比之乙醇溶液)。反應混合物於0°C下攪拌20 min後，於室溫下隔夜。反應混合物與水、1 N鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到213 mg(32%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.04 min；MS(ESIpos): m /z = 379 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.309(1.32), 1.324(2.78), 1.341(1.44), 1.774(0.56), 1.804(0.56), 2.064(0.56), 2.072(0.41), 2.096(0.40), 2.169(0.58), 2.224(1.06), 2.240(1.22), 2.259(2.88), 2.275(3.39), 2.301(9.72), 2.332(2.28), 2.455(0.76), 2.636(2.41), 2.666(8.01), 2.701(8.02), 2.743(1.91), 2.785(0.63), 2.849(0.55), 2.949(5.55), 2.979(4.61), 3.848(0.90), 4.073(0.62), 4.090(1.31), 4.108(1.11), 4.113(1.20), 4.391(0.55), 4.405(0.62), 4.418(0.62), 4.433(0.53), 4.665(5.53), 4.671(7.00), 4.680(5.72), 4.685(5.62), 4.836(0.65), 4.857(0.88), 4.874(0.78), 4.898(1.52), 4.964(3.41), 4.998(11.30), 5.030(10.17), 5.066(2.90), 7.468(0.68), 7.495(0.65), 7.937(3.94), 7.943(4.33), 7.962(6.26), 7.966(6.71), 7.984(4.12), 7.990(4.32), 8.051(1.42), 8.420(0.48), 8.468(14.61), 8.473(16.00), 13.619(0.72).

中間物 417

(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸

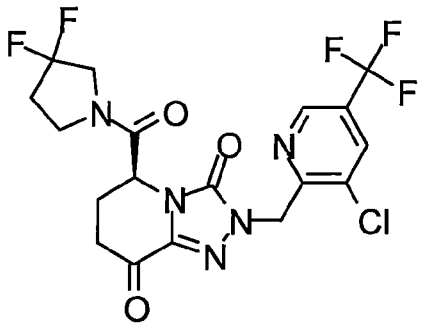


取(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸第三丁酯(1.13 g, 2.83 mmol)溶於二氯甲烷(180 µl)，於室溫下添加三氟乙酸(4.4 ml, 57 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜後，減壓移除溶劑。得到 980 mg(101%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.01 min；MS(ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

中間物 418

(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮

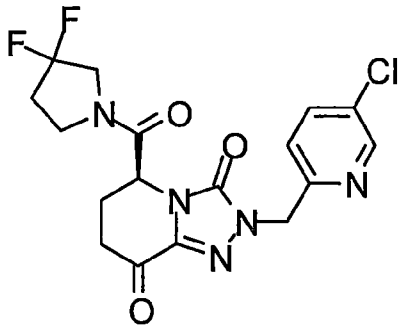


取(5S,8RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)(58.0 mg, 120 µmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加氧化錳(IV)(209 mg, 2.41 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。懸浮液通過寅氏鹽(Celite)過濾，取濾液在減壓下濃縮。得到 49.4 mg(86%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.55 min；MS(ESIpos): m /z = 480 [M +H]$^+$

中間物 419

(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮

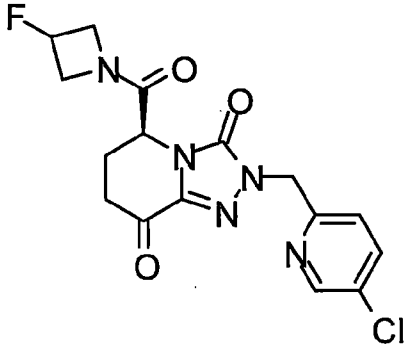


取(5S,8RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)(103 mg, 85%純度，211 µmol)溶於二氯甲烷(8.7 ml)，於室溫下添加氧化錳(IV)(366 mg, 4.21 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。懸浮液通過寅氏鹽(Celite)過濾，取濾液在減壓下濃縮。得到 79.4 mg(88%純度，81%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.25 min；MS(ESIpos): m /z = 412 [M +H]$^+$

中間物 420

(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮

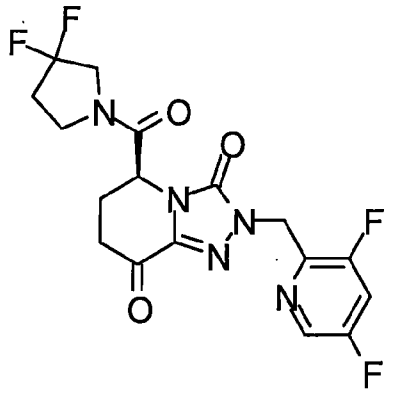


取(5S,8RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)(48.1 mg, 86%純度，108 µmol)溶於二氯甲烷(800 µl)，於室溫下添加氧化錳(IV)(188 mg, 2.17 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。懸浮液通過寅氏鹽(Celite)過濾，取濾液在減壓下濃縮。得到 37.1 mg(63%純度，57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.83 min；MS(ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

中間物 421

(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮

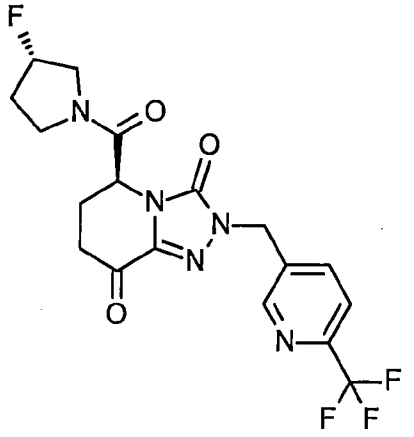


取(5S,8RS)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)(112 mg, 270 μmol)溶於二氯甲烷(10 ml)，於室溫下添加氧化錳(IV)(469 mg, 5.39 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。懸浮液通過寅氏鹽(Celite)過濾，取濾液在減壓下濃縮。得到 61.3 mg(55%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.64 min；MS(ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

中間物 422

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮(異構物 1)



先添加(5S,8RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-羥基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)(30.0 mg, 69.9 μmol)至室溫下之二氯甲烷(180 μl)中，

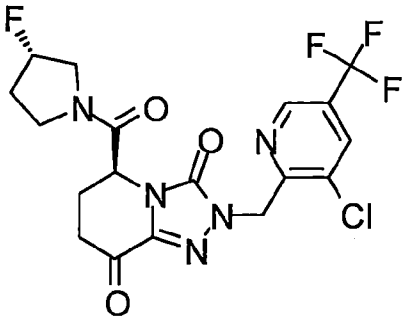
反應混合物冷卻至 0°C。隨後，添加迪斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(35.6 mg, 83.8 μmol)，反應混合物於 0°C 下攪拌 15 min 及於室溫下 2 小時。再度添加迪斯-馬丁高碘烷(35.6 mg, 83.8 μmol)，並攪拌混合物隔夜。反應混合物與乙醚及硫代硫酸鈉含於飽和碳酸氫鈉水溶液中之溶液混合，直到兩相都均勻為止。有機相經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 1.60 mg(5%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.28 min；MS(ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.86), -0.044(0.28), -0.035(0.39), -0.033(0.39), -0.029(0.51), -0.027(0.51), -0.024(0.56), -0.022(0.85), -0.020(1.01), -0.016(1.69), -0.009(16.00), 0.007(14.08), 0.013(2.08), 0.015(1.18), 0.018(0.85), 0.020(0.56), 0.023(0.56), 0.025(0.45), 0.029(0.34), 0.146(1.75), 2.113(0.34), 2.135(0.34), 2.151(0.39), 2.193(0.28), 2.238(0.45), 2.266(0.56), 2.292(0.39), 2.323(1.35), 2.327(1.86), 2.331(1.46), 2.366(2.37), 2.396(0.45), 2.424(0.23), 2.431(0.28), 2.453(0.34), 2.523(4.73), 2.525(3.66), 2.558(1.58), 2.612(0.68), 2.622(0.62), 2.646(0.28), 2.664(1.46), 2.669(1.80), 2.674(1.35), 2.709(2.08), 3.364(0.56), 3.391(0.34), 3.400(0.34), 3.418(0.28), 3.435(0.34), 3.507(0.28), 3.534(0.34), 3.544(0.34), 3.651(0.62), 3.673(0.56), 3.681(0.68), 3.702(0.51), 3.711(0.56), 3.749(0.34), 3.792(0.23), 3.815(0.34), 3.841(0.68), 3.889(0.39), 3.919(0.39), 3.948(0.34), 5.029(0.68), 5.068(0.45), 5.081(0.85), 5.185(0.51), 5.224(2.14), 5.239(1.52), 5.245(1.86), 5.285(0.73), 5.417(0.51), 5.541(0.28), 7.928(0.96), 7.948(2.93), 7.965(1.52), 7.987(0.51), 8.535(0.45), 8.699(1.75).

中間物 423

(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮



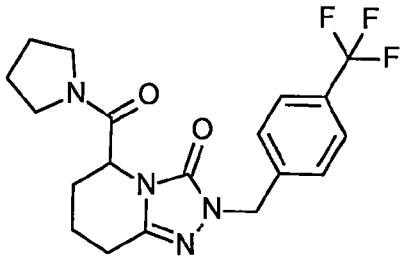
取(5S,8SR)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)(93.0 mg, 201 µmol)溶於二氯甲烷(2.0 ml)，於室溫下添加氧化錳(IV)(349 mg, 4.01 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。懸浮液通過寅氏鹽(Celite)過濾，取濾液在減壓下濃縮。得到 75.5 mg(82%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.39 min；MS(ESIpos): m /z = 462 [M +H]$^+$

操作實例：

實例 1

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-[4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



取(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(70.0 mg, 296 µmol)溶於 5.0 ml 乙腈中，添加碳酸銫(145 mg, 444 µmol)與 1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯(85.0 mg, 356 µmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物與 1 ml 水攪拌，及經製備性 HPLC 分離(GromSil 120 ODS-4HE，250x30mm 10µm。流速：50 ml/min。梯度(A = 水+ 0.1%甲酸，B = 乙腈)：0min 0% B，6min 10%B，27min 95% B，38min 95 % B，40min 0%B。每次分離之操作時間 40 min。檢測：210 nm)。合併含產物之濾份，

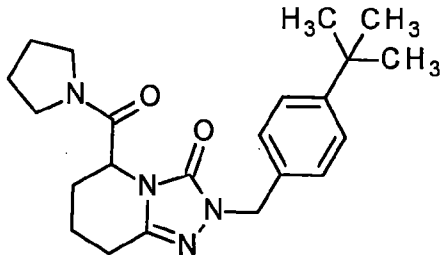
濃縮，及冷凍乾燥。依此方式，得到 92 mg(79%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.52 min；MS(ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

1H-NMR(400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.61 - 1.84(m , 4H), 1.86 - 2.11(m , 4H), 2.45- 2.68(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.21 - 3.41(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.75(dd, 1H), 4.92(s, 2H), 7.41 - 7.47(m , 2H), 7.68 - 7.74(m , 2H).

實例 2

(5RS)-2-(4-第三丁基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



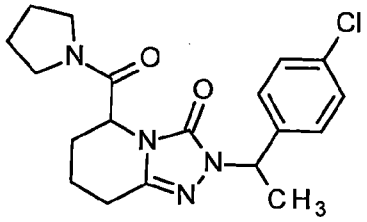
取(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(50.0 mg, 212 μmol)溶於 3.0 ml 乙腈中後，添加碳酸銫(103 mg, 317 μmol)與 1-(溴甲基)-4-第三丁基苯(47 μl, 250 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物與 1 ml 水攪拌，及經製備性 HPLC 分離(GromSil 120 ODS-4HE, 250x30mm 10μm。流速：50 ml/min。梯度(A = 水+ 0.1%甲酸，B = 乙腈)：0min 0% B，6min 10%B，27min 95% B，38min 95 % B，40min 0%B。每次分離之操作時間 40 min。檢測：210 nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及冷凍乾燥。依此方式，得到 63 mg(81%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.75 min；MS(ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.26(s, 9H), 1.61 - 1.84(m , 4H), 1.87 - 2.10(m , 4H), 2.46 - 2.65(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.21 - 3.41(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.70 - 4.73(m , 3H), 7.13 - 7.18(m , 2H), 7.31 - 7.37(m , 2H).

實例 3

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-氯苯基)乙基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



取(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(50.0 mg, 212 μmol)溶於 3.0 ml 乙腈中後，添加碳酸銫(103 mg, 317 μmol)與 1-[(1RS)-1-溴乙基]-4-氯苯(消旋物)(55.7 mg, 254 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物與 1 ml 水攪拌，及經製備性 HPLC 分離(GromSil 120 ODS-4HE, 250x30mm 10μm。流速：50 ml/min。梯度(A = 水+0.1%甲酸，B = 乙腈)：0min 0% B，6min 10%B，27min 95% B，38min 95 % B，40min 0%B。每次分離之操作時間 40 min。檢測：210 nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及冷凍乾燥。依此方式，得到 56 mg(71%理論值)標題化合物之非對映異構物混合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.52 min；MS(ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

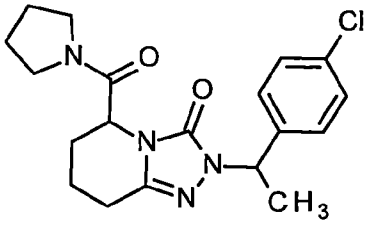
^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.57 – 1.64(m , 3H), 1.64 -1.82(m , 4H), 1.86 - 2.10(m , 4H), 2.50 - 2.69(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.18 - 3.39(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.41 - 3.50(m , 1H), 3.56 - 3.65(m , 1H), 4.67 – 4.75(td, 1H), 5.25 - 5.33(m , 1H), 7.28 - 7.41(m , 4H).

另一批相同標題化合物：取(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-氯苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(392 mg, 90%純度，1.10 mmol)溶於 12 ml THF 中。添加三乙基胺(310 μl, 2.2 mmol)、HATU(542 mg, 1.43 mmol)與吡咯啶(110 μl, 1.3 mmol)，混合物於氬氣與室溫下攪拌 2 h。操作時，混合物加水稀釋後，大幅在減壓下濃縮。殘質溶於乙酸乙酯/水。萃取及移除有機相後，水相再使用乙酸乙酯萃取 2 次。有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，及經硫酸鈉脫水。取濃縮及減壓乾燥後殘留之殘質溶於乙腈/水，分成 2 批，經製備性 HPLC 純化(管柱：Kromasil C18，125x30mm，10μm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。將合併之含產物濾份在減壓下濃縮及

乾燥。依此方式，得到 293 mg 56 mg(98%純度，70%理論值)標題化合物之消旋性非對映異構物混合物。

實例 4

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-氯苯基)乙基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 3)



取(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-氯苯基)乙基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)經過兩次於對掌相上操作之製備性液相層析法分離。首先，於對掌相上進行之製備性液相層析法分離立體異構物 4[樣本製備：392 mg 溶於 10 ml 乙醇；注射體積：2.0 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 5µm，250 x 50 mm；洗提液：乙醇，流速：15.0 ml/min；溫度 50°C；UV 檢測：220 nm]。產生 61 mg 最後洗提出之立體異構物 4。

第二步驟，取包含其餘三種立體異構物之合併濾份再次溶解及分離[樣本含於 10 ml 乙醇中；注射體積：0.4 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 5µm，250 x 50 mm；洗提液：水/乙醇：等濃度 50% 乙醇；流速：15.0 ml/min；溫度 50°C；UV 檢測：220 nm]。依溶出之順序，產生 51 mg 異構物 1，62 mg 異構物 2 與 53 mg 異構物 3。

異構物 3:

比旋光度：-145.16(589 nm, 0.2450 g/100 cm^3 MeOH)

分析性對掌性 HPLC：R_t = 4.74 min，d.e./e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 250 x 4.6 mm；洗提液：乙醇；流速：1 ml/min；50°C；UV 檢測：220 nm]。

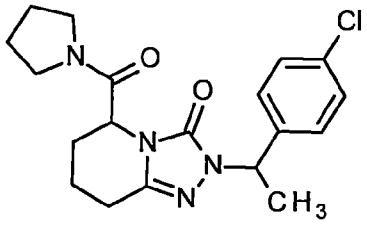
LC-MS(方法 4): R_t = 0.82 min；MS(ESIpos): m /z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.61(d, 3H), 1.68 – 1.74(m , 2H); 1.74 - 1.83(m , 2H), 1.87 – 1.98(m , 3H), 1.98 - 2.07(m , 1H), 2.50 - 2.59(m ,

1H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 2.65(dt, 1H), 3.21 - 3.39(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.45(dt, 1H), 3.60(dt, 1H), 4.70(dd, 1H), 5.28(q, 1H), 7.30 - 7.34(m , 2H), 7.36 - 7.40(m , 2H).

實例 5

(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-氯苯基)乙基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 4)



取(5RS)-2-[(1RS)-1-(4-氯苯基)乙基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)經過兩次於對掌相上操作之製備性液相層析法分離。首先，於對掌相上進行製備性液相層析法分離立體異構物 4[樣本製備：392 mg 溶於 10 ml 乙醇；注射體積：2.0 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 5µm，250 x 50 mm；洗提液：乙醇，流速：15.0 ml/min；溫度 50°C；UV 檢測：220 nm]。產生 61 mg 最後洗提出之立體異構物 4。

第二步驟，取包含其餘三種立體異構物之合併濾份再次溶解及分離[樣本含於 10 ml 乙醇；注射體積：0.4 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 5µm，250 x 50 mm；洗提液：水/乙醇：等濃度 50% 乙醇；流速：15.0 ml/min；溫度 50°C；UV 檢測：220 nm]。依溶出之順序，產生 51 mg 異構物 1，62 mg 異構物 2 與 53 mg 異構物 3。

異構物 4：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 12.6 min，d.e./e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 250 x 4.6 mm；洗提液：乙醇；流速：1 ml/min；50°C；UV 檢測：220 nm]。

比旋光度：+134.80(589 nm, 0.2500 g/100 cm^3 MeOH)

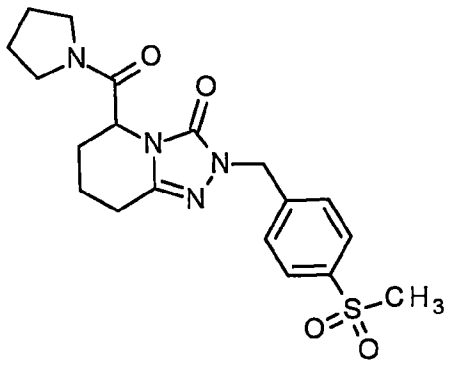
LC-MS(方法 4): R_t = 0.81 min；MS(ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

1H-NMR(500MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.60(d, 3H), 1.63 - 1.82(m , 4H),

1.85 - 2.09(m , 4H), 2.50 - 2.61(m , 1H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 2.65(dt, 1H), 3.23(dt, 1H), 3.28 - 3.36(m , 1H, 部份與水訊號重疊), 3.45(dt, 1H), 3.60(dt, 1H), 4.72(dd, 1H), 5.29(q, 1H), 7.29 - 7.33(m , 2H), 7.37 - 7.41(m , 2H).

實例 6

(5RS)-2-[4-(甲基磺醯基)苯甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



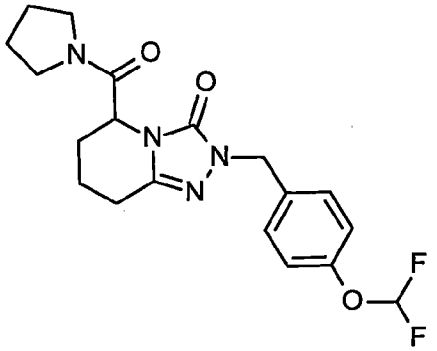
取(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(50.0 mg, 212 µmol)溶於 3.0 ml 乙腈中後，添加碳酸銫(103 mg, 317 µmol)與 1-(溴甲基)-4-(甲基磺醯基)苯(68.5 mg, 275 µmol)，混合物於室溫與氬氣下攪拌隔夜。操作時，混合物與 1 ml 水攪拌，及經製備性 HPLC 分離(GromSil 120 ODS-4HE, 250x30mm 10µm。流速：50 ml/min。梯度(A = 水+0.1%甲酸，B = 乙腈)：0min 0% B，6min 10%B，27min 95% B，38min 95 % B，40min 0%B。每次分離之操作時間 40 min。檢測：210 nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及冷凍乾燥。依此方式，得到 71 mg(82%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.96 min；MS(ESIpos): m /z = 405 $[M+H]^+$

1H-NMR(400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.61 - 1.84(m , 4H), 1.87 - 2.12(m , 4H), 2.47 - 2.69(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.20(s, 3H), 3.22 - 3.40(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.76(dd, 1H), 4.94(s, 2H), 7.45 - 7.51(m , 2H), 7.87 - 7.92(m , 2H).

實例 7

(5RS)-2-[4-(二氟甲氧基)苯甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



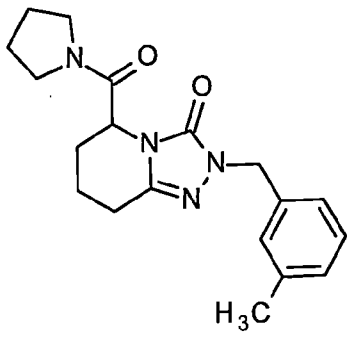
取(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(50.0 mg, 212 µmol)溶於 3.0 ml 乙腈中後，添加碳酸銫(103 mg, 317 µmol)與 1-(溴甲基)-4-(二氟甲氧基)苯(60.2 mg, 254 µmol)，混合物於室溫與氬氣下攪拌隔夜。操作時，混合物與 1 ml 水攪拌，及經製備性 HPLC 分離(GromSil 120 ODS-4HE, 250x30mm 10µm。流速：50 ml/min。梯度(A = 水+0.1%甲酸，B = 乙腈)：0min 0% B，6min 10%B，27min 95% B，38min 95 % B，40min 0%B。每次分離之操作時間 40 min。檢測：210 nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及冷凍乾燥。所得產物如上述經製備性 HPLC 純化第二次。依此方式，在再度濃縮與冷凍乾燥後，得到 29 mg(35%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 6): R_t = 1.39 min；MS(ESIpos): m /z = 393 [M +H]$^+$

1H-NMR(400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.61 - 1.84(m , 4H), 1.87 - 2.11(m , 4H), 2.46 - 2.66(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.21 - 3.40(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.73(dd, 1H), 4.80(s, 2H), , 7.11 - 7.17(m , 2H), 7.20(s, 1H) 7.25 – 7.31(m , 2H).

實例 8

(5RS)-2-(3-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



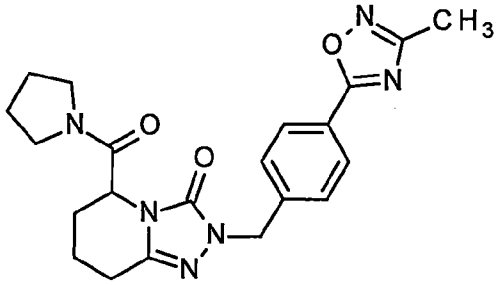
取(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(45.0 mg, 190 µmol)與碳酸銫(93.1 mg, 286 µmol)懸浮於 3.0 ml 乙腈中後，添加 1-(溴甲基)-3-甲基苯(31 µl, 230 µmol)，混合物先於室溫下攪拌 2 h 後，再經過隔夜。操作時，混合物使用乙酸乙酯與水稀釋，移除有機相。水相再使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相經飽和氯化鈉水溶液洗滌後，經硫酸鈉脫水。所得殘質過濾及在減壓下濃縮後，溶於乙腈/水，及經製備性 HPLC 分離(管柱：Kromasil C18，125x30mm，10µm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及冷凍乾燥，再度經過在減壓下濃縮。依此方式，得到 35.1 mg(54%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.77 min；MS(ESIpos): m /z = 341 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.63 - 1.84(m , 4H), 1.88 - 2.09(m , 4H), 2.28(s, 3H), 2.45 - 2.65(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.26(dt, 1H) 3.36(dt, 1H) 3.40 - 3.66(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 4.70 - 4.79(m , 3H), 6.99 - 7.10(m , 3H), 7.21(t, 1H).

實例 9

(5RS)-2-[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



取(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(55.0 mg, 233 µmol)與碳酸銫(114 mg, 349 µmol)懸浮於 3.0 ml 乙腈中後，添加 5-[4-(溴甲基)苯基]-3-甲基-1,2,4-噁二唑(70.7 mg, 279 µmol)，混合物先於室溫下攪拌 2 h 後，經過隔夜。操作時，抽吸濾出所出現之沉澱物，及使用乙腈洗滌。濾液濃縮，溶於乙腈/水，及經製備性 HPLC 分離(管柱：

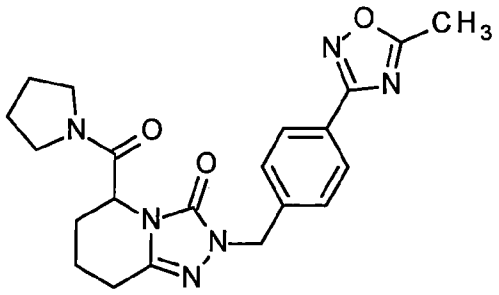
Kromasil C18，125x30mm，10μm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及減壓乾燥。依此方式，得到 42.0 mg(44%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.26 min；MS(ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.64 - 1.85(m , 4H), 1.88 - 2.12(m , 4H), 2.42(s, 3H), 2.45 - 2.70(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.20 - 3.57(m , 3H, 部份與水訊號重疊), 3.63(dt, 1H), 4.73 - 4.78(m , 1H), 4.93(s, 2H), 7.44 - 7.48(m , 2H), 8.04 - 8.08(m , 2H).

實例 10

(5RS)-2-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



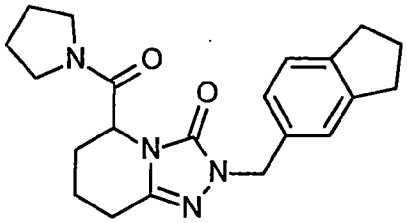
取(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(60.0 mg, 254 μmol)與碳酸銫(124 mg, 381 μmol)懸浮於 3.0 ml 乙腈中後，添加 5-[4-(溴甲基)苯基]-3-甲基-1,2,4-噁二唑(70.7 mg, 279 μmol)，混合物於室溫下攪拌一個週末。操作時，抽吸濾出所出現之沉澱物，取濾液濃縮。在減壓下濃縮後，經層析法純化(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：Phenomenex Kinetex C18 5μm 100x30 mm；洗提液 A：水；洗提液 B：乙腈，流速：65 ml/min 加 5 ml 2%甲酸之水溶液，室溫，波長 200-400 nm，柱上注射(at-column)(完全注射)；梯度型態：0 至 2 min 10%洗提液 B，2 至 2.2 min 到達 20%洗提液 B，2.2 至 7 min 到達 60%洗提液 B，7 至 7.5 min 到達 92%洗提液 B，7.5 至 9 min 保持 92% B)。取產物濾份冷凍乾燥。產生 57.6 mg(54%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.18 min；MS(ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.62 - 1.85(m , 4H), 1.88 - 2.12(m , 4H), 2.48 - 2.72(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 2.86(s, 3H), 3.22 - 3.41(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.47(dt, 1H), 3.63(dt, 1H), 4.76(dd, 1H), 4.84 – 4.95(m , 2H), 7.38 - 7.43(m , 2H), 7.93 - 7.98(m , 2H).

實例 11

(5RS)-2-(2,3-二氫-1H-茚-5-基甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



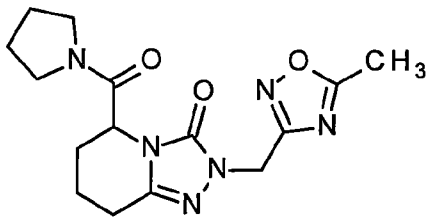
取(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(75.4 mg, 316 µmol)與碳酸銫(154 mg, 474 µmol)懸浮於 3.0 ml 乙腈中後，添加 5-(溴甲基)茚滿(100 mg，約 80%純度，約 379 µmol)，混合物於室溫下攪拌 1.5 h 後，靜置於室溫下一個週末。為了進一步轉化，再次添加碳酸銫(206 mg, 632 µmol)與 5-(溴甲基)茚滿(100 mg，約 80%純度，約 379 µmol)，混合物於室溫下攪拌 4 h。操作時，抽吸濾出所出現之沉澱物，並棄置不要。濾液濃縮，溶於乙腈/DMSO/水，及經製備性 HPLC 分離(管柱：Kromasil C18，250x30mm，10µm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min90% A，27min 5%A，38min 5%A，38min 5%A，39min 90% A；流速：50ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及減壓乾燥。依此方式，得到 77.2 mg(67%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.82 min；MS(ESIpos): m /z = 367 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.64 - 1.74(m , 2H), 1.79(quint; 2H) 1.88 - 2.09(m , 6H), 2.46 - 2.64(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 2.81(t, 4H), 3.25(dt, 1H), 3.36(dt, 1 H), 3.42 - 3.68(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 4.67 - 4.79(m , 3H), 6.99(d, 1H), 7.09(s, 1H), 7.16(d, 1H).

實例 12

(5RS)-2-[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



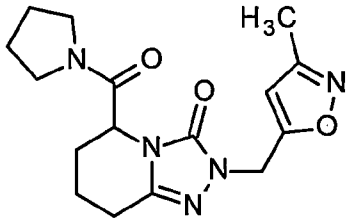
先添加(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(30.0 mg, 127 μmol)至乙腈(2.0 ml)中。接著添加碳酸銫(62.1 mg, 190 μmol)與 3-(溴甲基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑(23.6 mg, 133 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 19.0 mg(45%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.48 min；MS(ESIpos): m /z = 333 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.701(0.70), 1.713(0.92), 1.717(0.99), 1.727(0.86), 1.776(1.37), 1.789(2.33), 1.803(1.73), 1.817(0.51), 1.899(0.57), 1.913(1.61), 1.926(2.10), 1.940(1.46), 1.952(0.51), 1.969(0.52), 1.979(0.49), 2.023(0.40), 2.040(0.41), 2.052(0.41), 2.518(0.65), 2.522(0.41), 2.568(3.66), 2.573(16.00), 2.590(1.04), 2.598(1.52), 2.866(2.48), 3.247(0.78), 3.256(0.75), 3.260(0.64), 3.270(1.32), 3.284(1.11), 3.310(3.45), 3.324(2.02), 3.338(1.66), 3.348(0.84), 3.352(0.93), 3.362(0.92), 3.376(0.44), 3.460(0.74), 3.466(0.54), 3.474(0.47), 3.480(0.91), 3.494(0.41), 3.599(0.41), 3.613(0.84), 3.619(0.43), 3.626(0.48), 3.633(0.70), 4.494(1.93), 4.720(0.77), 4.727(0.88), 4.732(0.99), 4.740(0.78), 4.857(1.33), 4.889(3.17), 4.928(3.18), 4.960(1.36).

實例 13

(5RS)-2-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



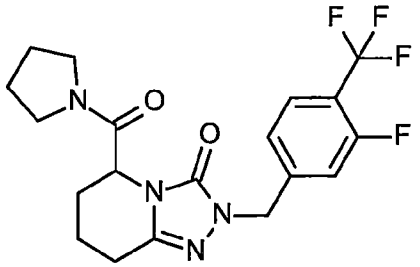
先添加(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(40.0 mg, 169 μmol)至乙腈(2.0 ml)中。接著添加碳酸銫(82.7 mg, 254 μmol)與 5-(溴甲基)-3-甲基-1,2-噁唑(32.8 mg, 186 μmol)。於室溫下攪拌 2 天後，反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 18.6 mg(33%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.89 min；MS(ESIpos): m /z = 332 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.87), 0.008(0.76), 1.686(0.49), 1.709(0.99), 1.720(1.17), 1.732(0.87), 1.753(0.57), 1.772(1.53), 1.789(2.62), 1.806(2.01), 1.822(0.60), 1.892(0.62), 1.909(1.85), 1.925(2.33), 1.942(1.50), 1.959(0.66), 1.972(0.52), 1.983(0.78), 1.995(0.71), 2.004(0.63), 2.014(0.50), 2.019(0.48), 2.030(0.68), 2.039(0.56), 2.046(0.46), 2.055(0.49), 2.201(16.00), 2.215(0.69), 2.417(0.49), 2.523(1.09), 2.565(0.86), 2.580(0.74), 2.590(0.68), 2.602(1.21), 2.615(0.66), 2.643(0.48), 3.242(0.75), 3.254(0.74), 3.271(1.33), 3.288(0.70), 3.322(0.97), 3.339(1.33), 3.351(0.50), 3.357(0.70), 3.369(0.78), 3.454(0.86), 3.462(0.63), 3.471(0.53), 3.479(1.08), 3.496(0.47), 3.589(0.50), 3.606(1.03), 3.614(0.52), 3.623(0.59), 3.631(0.79), 3.703(0.42), 4.495(0.41), 4.510(0.41), 4.723(0.92), 4.732(1.05), 4.738(1.20), 4.747(0.90), 4.940(4.70), 4.982(0.54), 6.223(3.16).

實例 14

(5RS)-2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



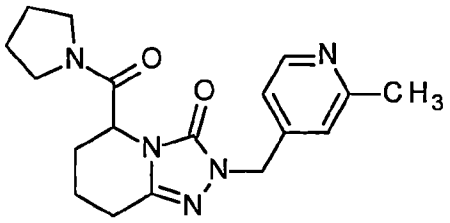
先添加(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(40.0 mg, 169 μmol)至乙腈(2.0 ml)中。接著添加碳酸銫(82.7 mg, 254 μmol)與 4-(溴甲基)-2-氟-1-(三氟甲基)苯(47.9 mg, 186 μmol)。攪拌 48 h 後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 48.9 mg(70%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.55 min；MS(ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.00), 0.008(1.79), 1.235(0.49), 1.681(1.63), 1.695(1.81), 1.706(1.87), 1.719(2.35), 1.731(2.76), 1.743(2.21), 1.756(2.58), 1.774(5.53), 1.792(8.57), 1.809(6.54), 1.819(2.30), 1.826(3.06), 1.837(3.80), 1.845(1.54), 1.854(1.49), 1.893(2.04), 1.910(5.29), 1.926(6.37), 1.943(3.93), 1.960(1.38), 1.975(1.13), 1.987(1.15), 2.000(1.81), 2.020(3.43), 2.045(1.84), 2.056(1.54), 2.063(1.50), 2.071(1.41), 2.080(0.76), 2.091(0.52), 2.327(0.60), 2.519(4.26), 2.563(2.70), 2.573(2.53), 2.588(2.17), 2.602(2.17), 2.614(3.60), 2.626(2.07), 2.644(1.03), 2.656(1.47), 2.669(1.30), 2.710(0.51), 3.097(1.58), 3.233(1.25), 3.250(2.51), 3.262(2.74), 3.279(4.78), 3.297(3.97), 3.328(2.43), 3.346(4.21), 3.358(1.68), 3.364(2.26), 3.376(2.38), 3.393(1.08), 3.443(1.37), 3.460(2.81), 3.468(2.17), 3.478(1.79), 3.485(3.40), 3.502(1.52), 3.593(1.77), 3.610(3.23), 3.618(1.80), 3.627(1.95), 3.635(2.43), 3.652(1.15), 3.711(0.75), 4.755(3.09), 4.764(3.43), 4.769(4.01), 4.779(2.85), 4.948(16.00), 4.985(0.48), 7.248(3.78), 7.268(4.07), 7.296(3.67), 7.326(3.62), 7.755(2.93), 7.775(5.28), 7.794(2.72).

實例 15

(5RS)-2-[(2-甲基吡啶-4-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



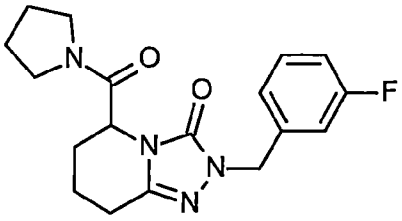
先添加(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(40.0 mg, 169 μmol)至乙腈(2.0 ml)中。接著添加碳酸銫(82.7 mg, 254 μmol)與 4-(氯甲基)-2-甲基吡啶鹽酸鹽(33.2 mg, 186 μmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜，再於 85°C 下 24 h。冷卻至室溫後，添加水與乙酸乙酯至反應混合物中。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。水相使用碳酸氫鈉調至 pH 7。減壓移除溶劑，殘質懸浮於乙醇。混合物過濾。取濾液濃縮。得到 51.6 mg(94%純度，84%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.51 min；MS(ESIpos): m /z = 342 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.03), -0.008(8.61), 0.008(8.84), 0.146(0.99), 1.038(4.77), 1.055(9.73), 1.072(4.87), 1.355(0.51), 1.679(0.92), 1.692(1.03), 1.704(0.90), 1.763(1.74), 1.780(3.17), 1.797(5.03), 1.814(3.79), 1.833(1.56), 1.912(1.91), 1.920(2.09), 1.927(2.48), 1.935(2.30), 1.945(1.86), 1.952(1.54), 2.055(2.57), 2.328(1.26), 2.366(0.94), 2.523(4.09), 2.568(1.54), 2.583(1.35), 2.594(1.42), 2.609(1.19), 2.618(1.26), 2.629(1.81), 2.642(1.29), 2.673(16.00), 2.698(2.66), 2.710(1.22), 3.087(0.44), 3.247(0.78), 3.264(1.52), 3.277(1.38), 3.293(2.27), 3.310(1.08), 3.335(1.19), 3.352(2.36), 3.370(1.38), 3.382(1.33), 3.399(0.76), 3.413(1.97), 3.431(5.39), 3.449(5.39), 3.459(1.01), 3.466(2.18), 3.476(1.77), 3.484(1.45), 3.501(2.20), 3.518(1.19), 3.593(1.65), 3.610(2.43), 3.626(1.86), 3.634(2.11), 3.652(1.56), 3.725(1.54), 4.020(1.93), 4.753(0.46), 4.791(1.58), 4.805(2.59), 4.815(1.52), 4.930(0.85), 5.057(0.48), 5.101(4.04), 5.112(3.93), 5.157(0.48), 7.543(1.58), 7.555(1.61), 7.575(2.75), 7.833(0.57), 8.664(0.57), 8.679(0.73), 8.703(2.85), 8.717(2.53).

實例 16

(5RS)-2-(3-氟苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



取(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(50.0 mg, 212 μmol)至乙腈(3.0 ml)中。接著添加碳酸銫(103 mg, 317 μmol)與 1-(溴甲基)-3-氟苯(42.0 mg, 222 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 48.0 mg(66% 理論值)標題化合物。

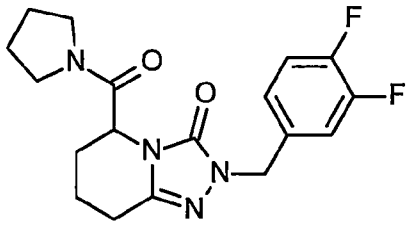
LC-MS(方法 4): R_t = 0.68 min；MS(ESIpos): m /z = 345 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.74), -0.008(6.59), 0.008(5.85), 0.146(0.74), 1.673(0.74), 1.685(1.06), 1.699(1.41), 1.709(1.99), 1.722(2.31), 1.733(1.90), 1.746(0.96), 1.755(1.35), 1.773(3.66), 1.791(6.30), 1.808(4.79), 1.824(1.38), 1.893(1.48), 1.910(4.24), 1.926(5.17), 1.943(3.15), 1.960(1.38), 1.983(1.03), 1.994(1.80), 2.005(1.73), 2.021(1.22), 2.036(1.48), 2.047(1.06), 2.053(1.03), 2.062(1.06), 2.072(3.92), 2.088(0.42), 2.322(0.58), 2.327(0.84), 2.332(0.61), 2.366(0.64), 2.518(3.63), 2.522(3.05), 2.564(2.02), 2.579(1.61), 2.593(1.51), 2.605(2.80), 2.617(1.54), 2.636(0.71), 2.647(1.09), 2.660(0.84), 2.665(0.80), 2.669(0.93), 2.674(0.71), 2.709(0.74), 3.230(0.90), 3.247(1.83), 3.259(1.90), 3.276(3.31), 3.294(2.38), 3.328(2.60), 3.346(3.44), 3.357(1.29), 3.364(1.73), 3.375(1.96), 3.393(0.93), 3.439(1.00), 3.457(2.12), 3.464(1.54), 3.474(1.22), 3.482(2.70), 3.499(1.19), 3.595(1.22), 3.611(2.41), 3.619(1.19), 3.628(1.41), 3.636(1.86), 3.653(0.84), 4.740(2.22), 4.750(2.47), 4.756(2.89), 4.765(2.18), 4.836(16.00), 7.005(1.77), 7.031(1.90), 7.036(1.70), 7.057(2.86), 7.076(3.37), 7.087(0.96), 7.103(1.86), 7.110(1.67), 7.124(1.09), 7.131(1.03), 7.356(1.83), 7.372(2.09), 7.376(2.70), 7.391(2.67), 7.396(1.67),

7.411(1.41).

實例 17

(5RS)-2-(3,4-二氟苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



取(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(50.0 mg, 212 μmol)至乙腈(3.0 ml)中。接著添加碳酸銫(103 mg, 317 μmol)與 4-(溴甲基)-1,2-二氟苯(46.0 mg, 222 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 51.4 mg(67%理論值)標題化合物。

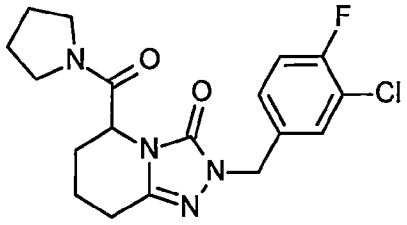
LC-MS(方法 3): R_t = 1.29 min；MS(ESIpos): m /z = 363 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.10), 0.008(0.79), 1.659(0.87), 1.666(0.94), 1.678(1.26), 1.692(1.49), 1.720(2.53), 1.730(1.97), 1.744(1.22), 1.755(1.63), 1.773(4.14), 1.791(6.91), 1.808(5.24), 1.824(1.51), 1.893(1.74), 1.909(4.73), 1.926(5.77), 1.942(3.55), 1.960(1.63), 1.983(1.35), 1.994(2.27), 2.007(2.54), 2.016(1.71), 2.034(1.69), 2.044(1.27), 2.051(1.22), 2.060(1.18), 2.069(0.65), 2.079(0.40), 2.519(2.58), 2.561(2.09), 2.576(1.78), 2.591(1.72), 2.603(3.08), 2.615(1.71), 2.633(0.78), 2.645(1.17), 2.657(0.59), 3.229(1.01), 3.246(2.10), 3.258(2.34), 3.275(4.13), 3.293(3.31), 3.325(2.59), 3.343(3.64), 3.355(1.42), 3.361(1.92), 3.373(2.02), 3.391(0.93), 3.438(1.10), 3.456(2.33), 3.463(1.76), 3.473(1.45), 3.480(2.91), 3.497(1.27), 3.592(1.40), 3.609(2.74), 3.617(1.46), 3.625(1.61), 3.633(2.09), 3.650(0.96), 4.737(2.62), 4.746(2.87), 4.752(3.26), 4.761(2.48), 4.816(16.00), 7.061(1.51), 7.067(1.55), 7.072(1.61),

7.077(1.78), 7.083(1.77), 7.087(1.69), 7.093(1.61), 7.230(1.48), 7.235(1.43), 7.249(1.57), 7.255(1.72), 7.258(1.78), 7.264(1.49), 7.278(1.47), 7.283(1.38), 7.373(1.70), 7.394(3.23), 7.400(1.93), 7.415(1.77), 7.421(3.17), 7.442(1.48).

實例 18

(5RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(50.0 mg, 212 μmol)至乙腈(3.0 ml)中。接著添加碳酸銫(103 mg, 317 μmol)與 4-(溴甲基)-2-氯-1-氟苯(49.7 mg, 222 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 57.0 mg(70%理論值)標題化合物。

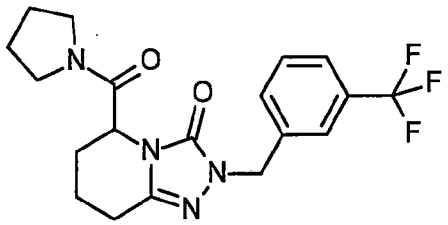
LC-MS(方法 3): R_t = 1.43 min；MS(ESIpos): m/z = 379 [M+H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.11), 1.666(0.83), 1.679(1.17), 1.692(1.58), 1.703(2.12), 1.717(2.65), 1.727(2.06), 1.755(1.33), 1.773(4.00), 1.790(6.78), 1.807(5.21), 1.824(1.52), 1.892(1.58), 1.909(4.70), 1.926(5.86), 1.942(3.78), 1.960(1.52), 1.978(1.20), 1.989(2.08), 2.001(2.02), 2.016(1.38), 2.031(1.61), 2.042(1.22), 2.049(1.16), 2.057(1.13), 2.067(0.64), 2.084(0.41), 2.328(0.44), 2.561(2.11), 2.576(1.68), 2.590(1.62), 2.602(3.04), 2.614(1.70), 2.632(0.75), 2.644(1.17), 2.656(0.60), 2.670(0.54), 2.710(0.50), 3.226(0.91), 3.243(1.93), 3.256(1.96), 3.273(3.44), 3.290(2.06), 3.326(2.63), 3.344(3.57), 3.356(1.39), 3.362(1.83), 3.374(2.03), 3.391(0.92), 3.436(1.07), 3.453(2.27), 3.461(1.71), 3.471(1.36), 3.478(2.85), 3.495(1.24), 3.591(1.30), 3.608(2.66),

3.616(1.36), 3.625(1.55), 3.633(2.06), 3.649(0.94), 4.737(2.43), 4.746(2.77), 4.752(3.15), 4.761(2.37), 4.818(16.00), 7.219(1.38), 7.225(1.49), 7.231(1.52), 7.241(2.09), 7.246(2.05), 7.252(1.89), 7.258(1.86), 7.371(3.67), 7.394(4.98), 7.415(2.94), 7.430(2.84), 7.435(2.61), 7.448(2.75), 7.453(2.63).

實例 19

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(50.0 mg, 212 μmol)至乙腈(3.0 ml)中。接著添加碳酸銫(103 mg, 317 μmol)與 1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯(53.1 mg, 222 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 60.6 mg(72%理論值)標題化合物。

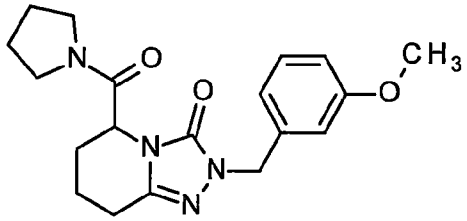
LC-MS(方法 3): R_t = 1.50 min；MS(ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.664(0.98), 1.668(0.95), 1.678(1.17), 1.682(1.23), 1.691(0.96), 1.722(1.76), 1.728(1.61), 1.737(1.14), 1.744(0.88), 1.768(1.18), 1.779(4.61), 1.791(7.62), 1.802(5.64), 1.813(1.54), 1.903(1.45), 1.914(4.15), 1.925(5.43), 1.936(3.45), 1.947(0.98), 1.970(0.90), 1.987(1.15), 1.993(1.84), 2.002(1.65), 2.019(0.96), 2.024(1.13), 2.029(1.12), 2.035(1.30), 2.043(1.30), 2.048(1.39), 2.053(1.22), 2.058(0.65), 2.067(0.45), 2.071(0.45), 2.520(1.58), 2.566(1.45), 2.601(1.51), 2.608(2.81), 2.616(1.71), 2.629(0.89), 2.636(1.43), 2.645(0.69), 3.239(1.12), 3.251(2.30), 3.259(1.97), 3.270(3.23), 3.282(1.50), 3.346(3.70), 3.354(1.55), 3.358(1.83), 3.365(2.29), 3.377(1.04),

3.447(1.17), 3.459(2.47), 3.464(1.70), 3.471(1.50), 3.476(2.81), 3.487(1.25), 3.604(1.37), 3.615(2.62), 3.620(1.48), 3.626(1.60), 3.631(2.16), 3.642(1.05), 4.755(2.69), 4.761(2.92), 4.765(3.15), 4.771(2.50), 4.926(16.00), 7.508(2.83), 7.521(3.83), 7.579(2.39), 7.591(4.65), 7.604(2.52), 7.624(5.77), 7.653(3.72), 7.665(2.53).

實例 20

(5RS)-2-(3-甲氧基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(50.0 mg, 212 μmol)至乙腈(2.0 ml)中。接著添加碳酸銫(72.4 mg, 222 μmol)與 1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(44.7 mg, 222 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 24.0 mg(32%理論值)標題化合物。

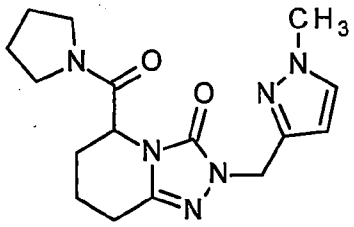
LC-MS(方法 3): R_t = 1.21 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(0.70), 1.685(0.46), 1.717(0.93), 1.754(0.42), 1.772(1.40), 1.789(2.40), 1.806(1.85), 1.823(0.54), 1.893(0.57), 1.909(1.70), 1.926(2.17), 1.942(1.40), 1.960(0.57), 1.975(0.43), 1.987(0.75), 1.998(0.72), 2.015(0.49), 2.030(0.61), 2.040(0.43), 2.055(0.41), 2.568(0.61), 2.583(0.58), 2.594(1.13), 2.606(0.61), 2.635(0.43), 3.243(0.68), 3.256(0.69), 3.273(1.24), 3.290(0.66), 3.339(1.29), 3.351(0.48), 3.356(0.66), 3.368(0.71), 3.455(0.80), 3.463(0.58), 3.473(0.48), 3.480(1.01), 3.497(0.45), 3.595(0.46), 3.611(0.97), 3.620(0.49), 3.628(0.56), 3.637(0.76), 3.730(16.00), 4.732(0.91),

4.742(1.03), 4.747(1.21), 4.757(1.02), 4.770(6.44), 6.774(3.04), 6.777(2.99), 6.793(1.49), 6.820(0.90), 6.824(0.92), 6.842(1.08), 6.847(0.91), 7.218(1.07), 7.238(2.10), 7.258(1.08).

實例 21

(5RS)-2-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(50.0 mg, 212 µmol)至乙腈(2.0 ml)中。接著添加碳酸銫(72.4 mg, 222 µmol)與 3-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡唑(38.9 mg, 222 µmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜，及於 90°C 下 1 h。冷卻至室溫後，添加水、1 N 鹽酸水溶液與乙酸乙酯至反應混合物中。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，再次經 HPLC 分離(方法 11)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 8.00 mg(11%理論值)標題化合物。

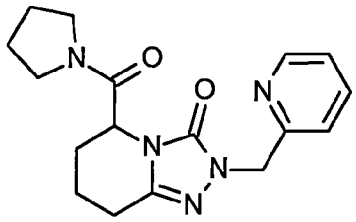
LC-MS(方法 4): R_t = 0.48 min；MS(ESIpos): m /z = 331 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.77), 0.008(2.98), 1.705(1.52), 1.717(1.23), 1.751(0.50), 1.770(1.66), 1.787(2.86), 1.804(2.19), 1.821(0.61), 1.891(0.73), 1.908(2.10), 1.924(2.77), 1.941(1.93), 1.965(0.96), 2.000(0.64), 2.011(0.70), 2.021(0.58), 2.036(0.55), 2.327(1.20), 2.366(0.96), 2.523(4.88), 2.574(1.52), 2.586(0.82), 2.616(0.53), 2.669(1.26), 2.709(0.85), 3.220(0.47), 3.236(0.91), 3.249(0.93), 3.266(1.66), 3.334(2.22), 3.351(0.99), 3.363(0.93), 3.380(0.44), 3.434(0.47), 3.451(0.96), 3.458(0.73), 3.476(1.23), 3.493(0.55), 3.590(0.58), 3.607(1.17), 3.624(0.64), 3.633(0.88), 3.649(0.41), 3.774(16.00),

3.796(0.53), 4.646(0.58), 4.685(4.26), 4.696(4.67), 4.706(1.49), 4.715(1.08), 4.735(0.64), 6.034(2.42), 6.039(2.48), 7.569(2.34), 7.574(2.34).

實例 22

(5RS)-2-(吡啶-2-基甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(50.0 mg, 212 μmol)至乙腈(2.0 ml)中。接著添加碳酸銫(72.4 mg, 222 μmol)與 2-(溴甲基)吡啶(38.2 mg, 222 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，再次經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)，得到 3.00 mg(4%理論值)標題化合物。

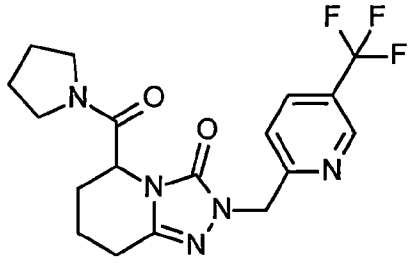
LC-MS(方法 4): R_t = 0.43 min；MS(ESIpos): m /z = 328 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.93), -0.008(6.95), 0.008(6.72), 0.146(0.82), 1.733(2.39), 1.758(1.81), 1.775(4.32), 1.792(7.12), 1.809(5.49), 1.825(1.64), 1.895(1.58), 1.912(4.55), 1.928(5.61), 1.945(3.45), 1.961(1.17), 2.019(2.22), 2.049(1.69), 2.073(1.23), 2.327(2.57), 2.332(1.87), 2.366(1.69), 2.523(8.76), 2.558(3.09), 2.568(2.28), 2.583(1.87), 2.595(1.69), 2.606(3.04), 2.620(1.75), 2.637(0.88), 2.648(1.17), 2.665(2.16), 2.669(2.80), 2.674(2.04), 2.709(1.75), 3.235(1.11), 3.252(2.10), 3.265(2.22), 3.281(4.09), 3.347(3.97), 3.365(1.87), 3.377(1.99), 3.395(0.93), 3.449(1.17), 3.467(2.28), 3.473(1.75), 3.491(2.92), 3.508(1.46), 3.600(1.34), 3.617(2.69), 3.634(1.64), 3.641(2.04), 3.659(0.99), 4.750(2.34), 4.760(2.69), 4.765(3.15), 4.774(2.63),

4.895(16.00), 5.114(0.53), 5.171(0.53), 7.121(3.74), 7.140(4.09), 7.278(1.81), 7.297(2.16), 7.311(2.34), 7.332(0.58), 7.748(2.16), 7.753(2.22), 7.767(3.85), 7.772(3.74), 7.787(1.99), 7.791(1.93), 8.506(2.51), 8.520(2.57).

實例 23

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



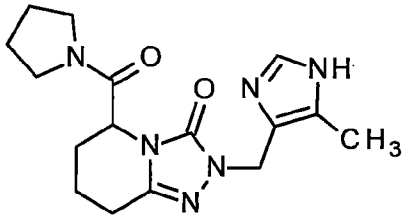
先添加(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(40.0 mg, 169 μmol)至乙腈(2.0 ml)中。接著添加碳酸銫(82.7 mg, 254 μmol)與 2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(44.7 mg, 186 μmol)。攪拌隔夜後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 44.6 mg(67%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.22 min；MS(ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.72), 0.147(0.71), 1.726(2.72), 1.738(3.10), 1.775(4.76), 1.792(7.48), 1.809(5.64), 1.826(1.77), 1.894(1.55), 1.911(4.76), 1.928(5.91), 1.945(3.79), 1.962(1.18), 2.025(2.84), 2.053(1.90), 2.328(0.88), 2.366(0.64), 2.564(2.98), 2.574(2.44), 2.589(2.03), 2.601(2.01), 2.613(3.47), 2.625(1.98), 2.655(1.38), 2.669(1.43), 2.710(0.77), 3.236(0.95), 3.253(1.97), 3.265(2.17), 3.282(3.78), 3.329(2.27), 3.347(3.67), 3.364(2.07), 3.377(2.12), 3.395(1.00), 3.450(1.06), 3.467(2.41), 3.492(3.06), 3.509(1.38), 3.599(1.44), 3.615(2.87), 3.632(1.84), 3.640(2.24), 3.657(1.00), 4.760(2.66), 4.775(3.67), 4.784(2.76), 5.026(16.00), 7.383(4.73), 7.403(4.96), 8.212(3.24), 8.233(3.24), 8.929(5.73).

實例 24

(5RS)-2-[(5-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



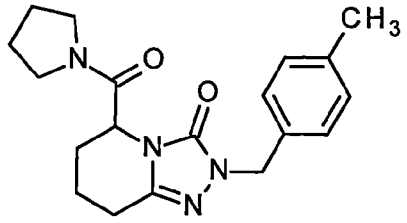
先添加(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(30.0 mg, 127 μmol)至乙腈(2.0 ml)中。接著添加碳酸銫(165 mg, 508 μmol)與 4-(氯甲基)-5-甲基-1H-咪唑鹽酸鹽(25.5 mg, 152 μmol)。於回流下攪拌隔夜後，反應混合物在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(方法 12)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 1.80 mg(4%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.46 min；MS(ESIpos): m /z = 331 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(600 MHz, 甲醇-d4) δ [ppm]: 1.814(0.43), 1.823(0.63), 1.828(0.65), 1.833(0.66), 1.839(0.65), 1.849(0.45), 1.856(0.44), 1.864(0.53), 1.867(0.51), 1.872(0.54), 1.880(0.52), 1.889(0.64), 1.895(0.58), 1.902(1.23), 1.906(1.24), 1.913(1.77), 1.917(1.61), 1.925(1.40), 1.928(1.26), 1.939(0.67), 2.019(0.61), 2.029(1.55), 2.040(2.38), 2.052(2.28), 2.063(1.50), 2.072(0.63), 2.137(0.43), 2.143(0.44), 2.148(0.46), 2.154(0.67), 2.161(0.70), 2.166(0.75), 2.171(0.63), 2.178(0.46), 2.189(0.40), 2.195(0.45), 2.217(0.59), 2.228(16.00), 2.575(0.42), 2.584(0.47), 2.590(0.45), 2.603(0.80), 2.613(0.74), 2.619(0.77), 2.628(0.61), 2.681(0.63), 2.690(1.26), 2.699(0.63), 2.709(0.40), 2.718(0.74), 3.363(0.46), 3.374(0.82), 3.383(0.74), 3.394(1.07), 3.406(0.57), 3.504(0.62), 3.516(1.20), 3.524(0.65), 3.528(0.81), 3.531(0.72), 3.536(1.03), 3.543(1.03), 3.548(1.12), 3.554(0.65), 3.560(1.06), 3.571(0.53), 3.756(0.54), 3.767(0.99), 3.772(0.62), 3.778(0.65), 3.784(0.84), 3.795(0.44), 4.630(0.69), 4.770(1.70), 4.785(1.45), 4.796(4.48), 4.802(1.53), 4.862(2.68), 5.491(5.22), 7.477(4.91).

實例 25

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



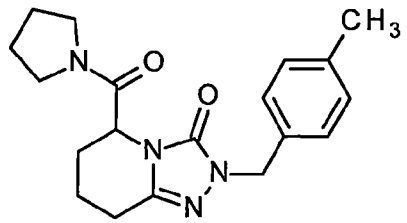
先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(436 mg, 1.52 mmol)溶於 10 ml THF 中。添加三乙基胺(420 µl, 3.0 mmol)、HATU(865 mg, 2.28 mmol)與吡咯啶(150 µl, 1.8 mmol)，混合物於氬氣與室溫下攪拌 2 h。反應混合物在減壓下濃縮，殘質溶於 DMSO/乙腈/水，並分成 2 批，經製備性 HPLC 純化(管柱：Kromasil C18，250x30mm，10µm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min90% A，27min 5%A，38min 5%A，38min 5%A，39min 90% A；流速：50ml/min，檢測器：210nm)。取合併之含產物之濾份再次濃縮及減壓乾燥。依此方式，得到 430 mg(83%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.73 min；MS(ESIpos): m /z = 341 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.61 - 1.83(m , 4H), 1.86 - 2.10(m , 4H), 2.27(s, 3H), 2.42 - 2.65(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.20 – 3.30(m , 1H), 3.30 – 3.41(m , 1H), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.68 - 4.79(m , 3H), 7.07 - 7.16(m , 4H).

實例 26

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)利用對掌性製備性 SFC 分離 [樣本製備：

1220 mg 溶於 50 ml 甲醇/乙腈；注射體積：2.0 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OD-H 5μm，250 x 50 mm；洗提液：CO2/乙醇：等濃度 20% 乙醇，流速：80 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 494 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 487 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

比旋光度：-25.70(589 nm, 0.4150 g/100 cm^3 MeOH)

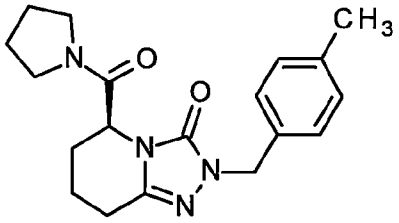
分析性對掌性 HPLC：R_t = 4.27 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® ID-3 3μm 50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/異丙醇 1：1；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]

LC-MS(方法 3): R_t = 1.33 min；MS(ESIpos): m/z = 341 $[M+H]^+$

1H-NMR(400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.61 - 1.83(m , 4H), 1.87 - 2.10(m , 4H), 2.27(s, 3H), 2.47 - 2.70(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.21 - 3.30(m , 1H), 3.30 - 3.67(m , 3H, 部份與水訊號重疊), 4.69 - 4.81(m , 3H), 7.08 – 7.16(m , 4H).

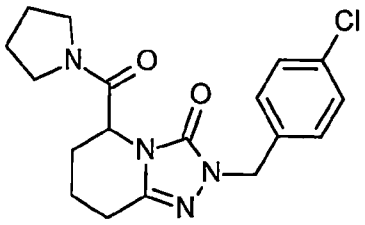
依據實例 26 之結晶結構解析指定其為(5S)組態。

(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



實例 27

(5RS)-2-(4-氯苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



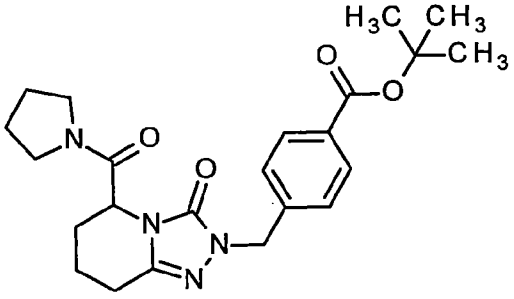
先添加 (5RS)-2-(4-氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(消旋物)(77.0 mg, 239 μmol)至 1 ml THF/水中，添加氫氧化鋰(28.7 mg, 1.20 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌一個週末。操作時，減壓移除 THF，水性殘質冷凍乾燥。依此方式，得到 74 mg 該羧酸之鋰鹽，其進一步直接轉化。為了此目的，使用鹽酸水溶液釋出羧酸，溶於 3 ml THF 中。添加三乙基胺(66 μl, 470 μmol)、HATU(135 mg, 356 μmol)與吡咯啶(24 μl, 280 μmol)，混合物於氬氣與室溫下攪拌隔夜。反應混合物在減壓下濃縮，殘質經製備性 HPLC 分離(管柱：Chromatorex, 125x40mm 10μm。流速：50 ml/min。梯度(A = 水+ 0.1%甲酸，B = 乙腈)：0min 10% B，5min 10%B，27min 98% B，35min 98% B，35.01min 10%B，38min 10%B。每次分離之操作時間 38 min。檢測：210 nm)。將含產物之濾份濃縮，冷凍乾燥，及減壓移除殘留溶劑。依此方式，得到 64.3 mg(75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.76 min；MS(ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.61 - 1.84(m , 4H), 1.87 - 2.10(m , 4H), 2.46 - 2.66(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.21 - 3.40(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.46(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.74(dd, 1H), 4.75 – 4.85(m , 2H), 7.22 - 7.28(m , 2H), 7.37 - 7.43(m , 2H).

實例 28

4-{[(5RS)-3-側氧基-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基]甲基}苯甲酸第三丁酯(消旋物)



取(5RS)-2-[4-(第三丁氧基羰基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(246 mg, 88%純度，580 μmol)溶於 6.0 ml THF 中。添加三乙基胺(240 μl, 1.7 mmol)、HATU(287 mg, 754 μmol)與吡咯啶(58 μl, 700 μmol)，混合物於氬氣與室溫下攪拌隔夜。為了進一步轉化，

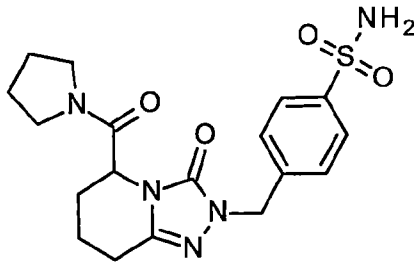
再次添加三乙基胺(81 µl, 580 µmol)、HATU(66.1 mg, 174 µmol)與吡咯啶(15 µl, 170 µmol)，混合物於上述條件下再攪拌 2.5 h。操作時，混合物使用乙酸乙酯/水稀釋。萃取及移除有機相後，水相再使用乙酸乙酯萃取 2 次。有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，及經硫酸鈉脫水。在減壓下濃縮後殘留之殘質溶於 DMSO/乙腈/水，分成 2 批，經製備性 HPLC 純化(管柱：Kromasil C18，125x30mm，10µm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。取合併之含產物之濾份濃縮，粗產物再次分溶於水與乙酸乙酯之間。取有機相脫水、濃縮及減壓乾燥後，得到 235 mg(103%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.92 min；MS(ESIpos): m /z = 427 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.54(s, 9H), 1.62 - 1.85(m , 4H), 1.87 - 2.10(m , 4H), 2.47 - 2.67(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.22 - 3.40(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.75(dd, 1H), 4.88(s, 2H), 7.30 - 7.36(m , 2H), 7.83 - 7.89(m , 2H).

實例 29

4-{[(5RS)-3-側氧基-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基]甲基}苯磺醯胺(消旋物)



取(5RS)-3-側氧基-2-(4-胺磺醯基苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(30.0 mg, 85.1 µmol)溶於 2.0 ml DMF 中。添加三乙基胺(24 µl, 170 µmol)、HATU(48.6 mg, 128 µmol)與吡咯啶(8.5 µl, 100 µmol)，混合物於氬氣與室溫下攪拌隔夜。為了操作及純化，直接經由製備性 HPLC 分離混合物(管柱：Chromatorex, 125x30mm 10µm。流速：50 ml/min。梯度(A= 水+ 0.1%甲酸，B= 乙腈)。每次分離之操作時間 38 min. 0min 0% B，6min 10%B，27min 95% B，38min 95% B，40min 0%B。檢測：210 nm)。

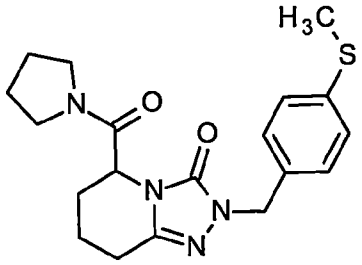
取合併之含產物之濾份冷凍乾燥。依此方式，得到 7.60 mg(22%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 6): R_t = 0.99 min；MS(ESIpos): m /z = 406 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.60 - 1.85(m , 4H), 1.85 - 2.12(m , 4H), 2.40 - 2.69(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.20 - 3.31(m , 1H), 3.31 - 3.58(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.62(dt, 1H), 4.75(dd, 1H), 4.89(s, 2H), 7.32(s, 2H), 7.40(d, 2H), 7.78(d, 2H).

實例 30

(5RS)-2-[4-(甲基硫基)苯甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



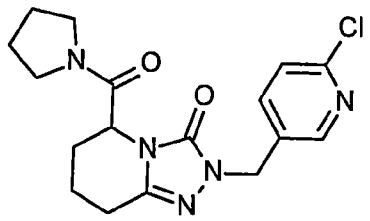
取(5RS)-2-[4-(甲基硫基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(136 mg, 95%純度，405 µmol)溶於 4.0 ml THF 中。添加三乙基胺(170 µl, 1.2 mmol)、HATU(200 mg, 526 µmol)與吡咯啶(41 µl, 490 µmol)，混合物於氬氣與室溫下攪拌一個週末。反應混合物在減壓下濃縮，殘質溶於乙腈/水，及經製備性 HPLC 分離(管柱：Kromasil C18，125x30mm，10µm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。將含產物之濾份合併，濃縮，及減壓乾燥。依此方式，得到 85.0 mg(55%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.75 min；MS(ESIpos): m /z = 373 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.61 - 1.84(m , 4H), 1.88 - 2.10(m , 4H), 2.45(s, 3H), 2.47 - 2.67(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.26(dt, 1H), 3.36(dt, 1H), 3.47(dt, 1H), 3.65(dt, 1H, 部份與水訊號重疊), 4.70 - 4.80(m , 3H), 7.15 - 7.25(m , 4H).

實例 31

(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



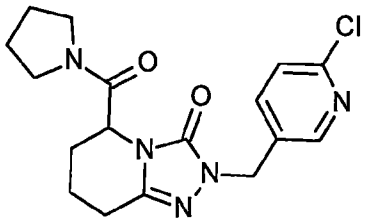
取(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(1.59 g, 92%純度，4.74 mmol)溶於 25 ml THF 中。添加三乙基胺(2.0 ml, 14 mmol)、HATU(2.34 g, 6.16 mmol)與吡咯啶(470 µl, 5.7 mmol)，混合物於室溫下攪拌一個週末。操作時，混合物加至水中，經氯化鈉飽和，及使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質經矽膠層析法純化(PuriFlash 100g 矽膠卡管，二氯甲烷/甲醇 20：1，檢測器：214 nm)。依此方式，得到 1.11 g(65%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.04 min；MS(ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.59 - 1.86(m , 4H), 1.86 - 2.10(m , 4H), 2.53 - 2.71(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.21 - 3.41(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.74(dd, 1H), 4.88(s, 2H), 7.51(d, 1H), 7.70(dd, 1H), 8.30(d, 1H)。該光譜顯示三甲基銨離子在 1.15 ppm 與 3.05 ppm 出現寬峰訊號。

實例 32

(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)利用對掌性製備性 SFC 分離 [樣本製備：

400 mg 溶於 15 ml 乙醇；注射體積：4.0 ml；管柱：Daicel Chiralpak® AD SFC 5μm，250 x 50 mm；洗提液：CO2/乙醇：等濃度 35%乙醇，流速：80 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：210 nm]。產物分離及冷凍乾燥後，先洗提出 144 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 138 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

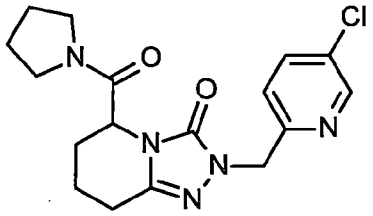
分析性對掌性 SFC：R_t = 3.41 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® AD；洗提液：CO2/乙醇 60：40；流速：3 ml 乙醇/min；UV 檢測：210 nm]

LC-MS(方法 4): R_t = 0.60 min；MS(ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

1H-NMR(400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.59 - 1.85(m , 4H), 1.87 - 2.10(m , 4H), 2.47 - 2.68(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.22 - 3.31(m , 1H), 3.31 - 3.40(m , 1H), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.74(dd, 1H), 4.88(s, 2H), 7.51(d, 1H), 7.70(dd, 1H), 8.30(d, 1H).

實例 33

(5RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



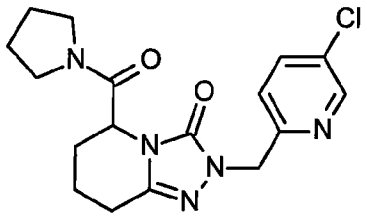
取(5RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(220 mg, 81%純度，574 μmol)溶於 3.0 ml THF 中。添加三乙基胺(400 μl, 2.9 mmol)、HATU(284 mg, 746 μmol)與吡咯啶(57 μl, 690 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物加至水中，經氯化鈉飽和，及使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘質經製備性 HPLC 分離(管柱：Chromatorex, 125x30mm 10μm。流速：50 ml/min。梯度(A = 水+ 0.1%甲酸，B = 乙腈)。每次分離之操作時間 38 min。檢測：210 nm => 0min 0% B，6min 10%B，27min 95% B，38min 95 % B，40min 0%B) 。依此方式，得到 177 mg(85%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.09 min；MS(ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.64 - 1.83(m , 4H), 1.87 - 2.11(m , 4H), 2.46 - 2.66(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.22 - 3.43(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.48(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.76(dd, 1H), 4.87 – 4.95(m , 2H), 7.21(d, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.57(d, 1H).

實例 34

(5RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)經對掌性製備性液相層析法分離[樣本製備：220 mg 溶於 12 ml 溫熱異丙醇；注射體積：0.5 ml；管柱：Daicel Chirapak® AS-H 5μm，250 x 50 mm；洗提液：異己烷/異丙醇：等濃度 50%異丙醇，流速：15.0 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 69 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 66 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

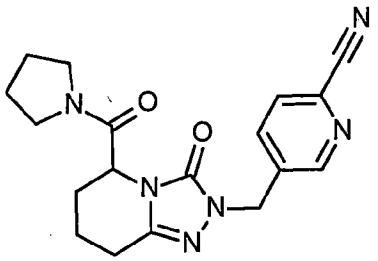
分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.40 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® AS-3 3μm 50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/異丙醇 1：1；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]

LC-MS(方法 3): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

1H-NMR(400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.62 - 1.86(m , 4H), 1.86 - 2.14(m , 4H), 2.47 - 2.69(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.21 - 3.42(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.76(dd, 1H), 4.86 – 4.96(m , 2H), 7.21(d, 1H), 7.92(dd, 1H), 8.57(d, 1H).

實例 35

5-{[(5RS)-3-側氧基-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基]甲基}吡啶-2-甲腈(消旋物)



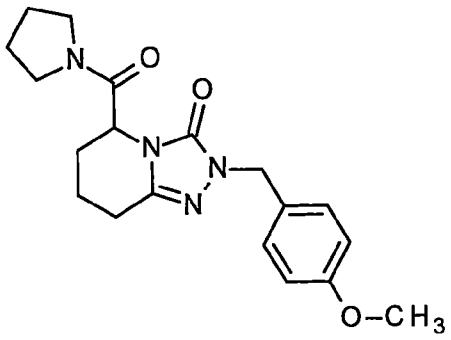
取(5RS)-2-[(6-氰基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(190 mg, 70%純度，444 µmol)溶於4.0 ml THF中。添加三乙基胺(190 µl, 1.3 mmol)、HATU(220 mg, 578 µmol)與吡咯啶(45 µl, 530 µmol)，混合物於室溫下攪拌一個週末。操作時，混合物濃縮，所得殘質溶於乙腈/水，及經製備性 HPLC 分離(管柱：Kromasil C18，125x30mm，10µm，洗提液：乙腈(B)/水(A，中性)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及乾燥。依此方式，得到 80.0 mg(51%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.55 min ; MS(ESIpos): m /z = 353 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.59 - 1.84(m , 4H), 1.86 - 2.11(m , 4H), 2.46 - 2.69(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.22 - 3.40(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.76(dd, 1H), 4.95 – 5.05(m , 2H), 7.84(dd, 1H), 8.04(d, 1H), 8.62(d, 1H).

實例 36

(5RS)-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



取(5RS)-2-(4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(1.67 g, 80%純度，4.40 mmol)溶於 DMF(10 ml)中。添

加三乙基胺(1.2 ml, 8.8 mmol)、HATU(2.51 g, 6.61 mmol)與吡咯啶(440 µl, 5.3 mmol)，混合物於氬氣與室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物與水混合，經氯化鈉飽和，及使用各 30 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及在減壓下濃縮。殘留之殘質分成 3 次注射，經製備性 HPLC 分離(管柱：Chromatorex, 125x40mm 10µm。流速：50 ml/min。梯度(A = 水 + 0.1%甲酸，B = 乙腈)。每次分離之操作時間 38 min。檢測：210 nm => 0min 0% B，6min 10%B，27min 95% B，38min 95 % B，40min 0%B =>)。將含產物之濾份濃縮，得到 830 mg(97%純度，51%理論值)標題化合物。大部份未經進一步純化即作為中間物使用。

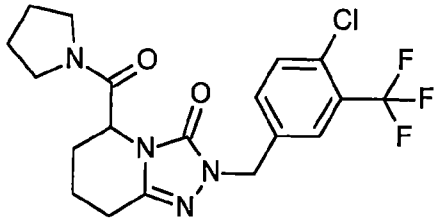
取約 15 mg 再次於上述條件下，經製備性 HPLC 純化，產生 33 mg 標題化合物，依據 LC-MS 為 100%理論值。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.16 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.62 - 1.83(m , 4H), 1.88 - 2.08(m , 4H), 2.45 - 2.64(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.21 - 3.40(m , 2H, 部份與水訊號重疊) 3.46(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 3.73(s, 3H), 4.66 - 4.77(m , 3H), 6.85 - 6.91(m , 2H), 7.13 - 7.20(m , 2H).

實例 37

(5RS)-2-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



取(5RS)-2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(138 mg, 367 µmol)溶於 4.0 ml THF 中。添加三乙基胺(110 µl, 810 µmol)、HATU(182 mg, 477 µmol)與吡咯啶(37 µl, 440 µmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，反應混合物濃縮，所得殘質溶於乙腈/水，及經製備性 HPLC 分離(管柱：Kromasil C18，125x30mm，10µm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min

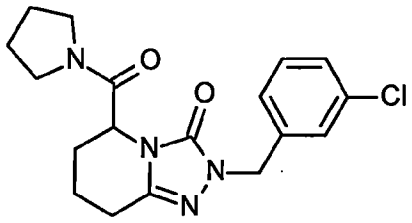
5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及乾燥。依此方式，得到 121 mg(77%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.66 min；MS(ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.60 - 1.85(m , 4H), 1.87 - 2.11(m , 4H), 2.47 - 2.69(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.21 - 3.57(m , 3H, 部份與水訊號重疊), 3.62(dt, 1H), 4.75(dd, 1H), 4.92(s, 2H), 7.51(dd, 1H), 7.72(d, 1H), 7.76(d, 1H).

實例 38

(5RS)-2-(3-氯苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



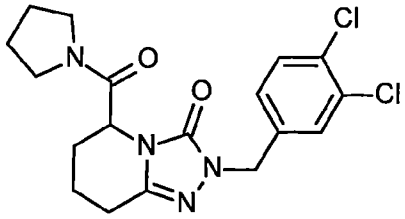
取(5RS)-2-(3-氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(110 mg, 83%純度，297 µmol)溶於 3.5 ml THF 中。添加三乙基胺(91 µl, 650 µmol)、HATU(147 mg, 386 µmol)與吡咯啶(30 µl, 360 µmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物濃縮，所得殘質溶於乙腈/水，及經製備性 HPLC 分離(管柱：Kromasil C18，125x30mm，10µm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及乾燥。產生 80.3 mg(75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.39 min；MS(ESIpos): m /z = 361 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.61 - 1.84(m , 4H), 1.88 - 2.11(m , 4H), 2.47 - 2.68(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.26(dt, 1H), 3.36(dt, 1H), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H, 部份與水訊號重疊),, 4.75(dd, 1H), 4.83(s, 2H), 7.19(br d, 1H), 7.29(br s, 1H), 7.32 - 7.40(m , 2H).

實例 39

(5RS)-2-(3,4-二氯苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



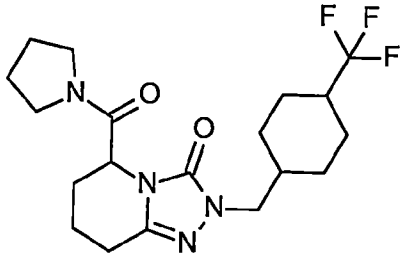
取(5RS)-2-(3,4-二氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(120 mg, 80%純度，281 µmol)溶於 3.0 ml THF 中。添加三乙基胺(86 µl, 620 µmol)、HATU(139 mg, 365 µmol)與吡咯啶(28 µl, 340 µmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物濃縮，所得殘質溶於乙腈/水，及經製備性 HPLC 分離(管柱：Kromasil C18，125x30mm，10µm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及乾燥。產生 113 mg(97%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.84 min；MS(ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.60 - 1.84(m , 4H), 1.85 - 2.10(m , 4H), 2.45 - 2.67(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.21 - 3.51(m , 3H, 部份與水訊號重疊), 3.62(dt, 1H), 4.75(dd, 1H), 4.83(s, 2H), 7.22(dd, 1H), 7.49(d, 1H), 7.62(d, 1H).

實例 40

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[4-(三氟甲基)環己基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



取(5RS)-3-側氧基-2-{[4-(三氟甲基)環己基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(326 mg, 939 µmol)溶於 10 ml THF 中。添加三乙基胺(260 µl, 1.9 mmol)、HATU(464 mg, 1.22

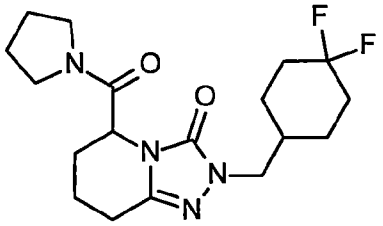
mmol)與吡咯啶(94 µl, 1.1 mmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物與水混合後，濃縮，所得殘質溶於乙腈/水，及經製備性 HPLC 分離(管柱：Kromasil C18，125x30mm，10µm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及乾燥。依此方式，得到 90.2 mg(24%理論值)標題化合物之消旋性順式/反式混合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.90 min；MS(ESIpos): m /z = 401 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.89 - 1.08(m , 1H), 1.10 - 1.26(m , 1H), 1.43 – 2.10(m , 15H), 2.11 - 2.34(m , 1H), 2.45 – 2.69(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.20 - 3.29(m , 1H), 3.29 - 3.72(m , 5H, 部份與水訊號重疊), 4.67 - 4.74(m , 1H).

實例 41

(5RS)-2-[(4,4-二氟環己基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



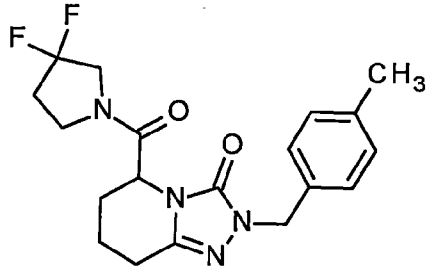
取(5RS)-2-[(4,4-二氟環己基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(30.5 mg, 96.7 µmol)溶於 1.0 ml THF 中。添加三乙基胺(27 µl, 1.90 µmol)、HATU(47.8 mg, 126 µmol)與吡咯啶(9.7 µl, 120 µmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物與水混合後，濃縮，所得殘質溶於乙腈/水，及經製備性 HPLC 分離(管柱：Kromasil C18，125x30mm，10µm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及乾燥。依此方式，得到 17.6 mg(49%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.77 min；MS(ESIpos): m /z = 369 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.12 - 1.27(m , 2H), 1.61 - 2.09(m , 15H), 2.47 - 2.68(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.25(dt, 1H), 3.34(dt, 1H), 3.41 – ca. 3.70(m , 4H, 部份與水訊號重疊), 4.70(dd, 1H).

實例 42

(5RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



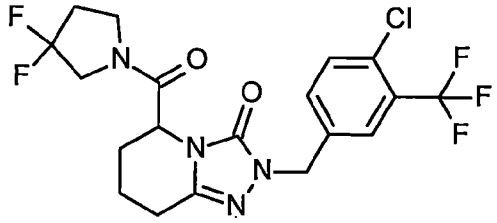
取(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(36.0 mg, 124 µmol)溶於 1.3 ml THF 中。添加三乙基胺(57 µl, 410 µmol)、HATU(70.7 mg, 186 µmol)與 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(21.4 mg, 149 µmol)，混合物於室溫下攪拌 3 h。操作時，混合物濃縮，所得殘質溶於 DMSO/乙腈/水，及經製備性 HPLC 分離(管柱：Kromasil C18，250x30mm，10µm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min90% A，27min 5%A，38min 5%A，38min 5%A，39min 90% A；流速：50ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及乾燥。產生 26.4 mg(57%理論值)標題化合物。

LC-MS((方法 3): R_t = 1.46 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.59 - 1.78(m , 2H), 1.90 - 2.12(m , 2H), 2.27(s, 3H), 2.35 - 2.66(m , 4H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.32 – 4.24(m , 4H, 部份與水訊號重疊), 4.69 - 4.85(m , 3H), 7.09 - 715(m , 4H)。出現旋轉異構體混合物。

實例 43

(5RS)-2-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



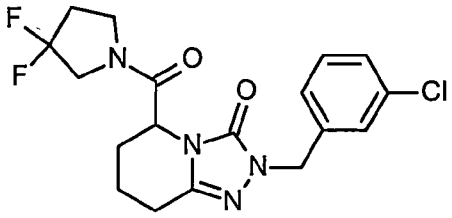
取(5RS)-2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(138 mg, 367 µmol)溶於 4.0 ml THF 中。添加三乙基胺(160 µl, 1.2 mmol)、HATU(182 mg, 477 µmol)與 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(63.3 mg, 441 µmol)，混合物於室溫下攪拌 3 h。操作時，混合物濃縮，所得殘質溶於乙腈/水，及經製備性 HPLC 分離(管柱：Kromasil C18，125x30mm，10µm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及乾燥。依此方式，得到 135 mg(79%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.76 min；MS(ESIpos): m /z = 465 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.58 - 1.80(m , 2H), 1.93 - 2.14(m , 2H), 2.34 - 2.69(m , 4H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.41 – 4.26(m , 4H, 部份與水訊號重疊), 4.78(dd, 0.5H), 4.85(dd, 0.5H), 4.93(s, 2H), 7.51(dd, 1H), 7.72(d, 1H), 7.76(d, 1H)。出現旋轉異構體混合物。

實例 44

(5RS)-2-(3-氯苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



取(5RS)-2-(3-氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(110 mg, 83%純度，297 µmol)溶於 3.5 ml THF 中。添加三乙基胺(130 µl, 950 µmol)、HATU(147 mg, 386 µmol)與 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(51.1 mg, 356 µmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物濃縮，所得殘質溶於乙腈/水，及經製備性 HPLC 分離(管柱：Kromasil C18，125x30mm，

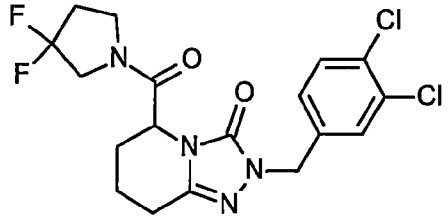
10μm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及乾燥。產生 89.2 mg(76%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.52 min；MS(ESIpos): m /z = 397 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.59 - 1.81(m , 2H), 1.92 - 2.14(m , 2H), 2.35 - 2.69(m , 4H, 部份被溶劑訊號遮蔽), ca. 3.43 – 4.25(m , 4H, 部份與水訊號重疊), 4.77(dd, 0.5H), 4.80 - 4.89(m , 2.5H), 7.19(d, 1H), 7.29(s, 1H), 7.32 - 7.42(m , 2H)。出現旋轉異構體混合物。

實例 45

(5RS)-2-(3,4-二氯苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



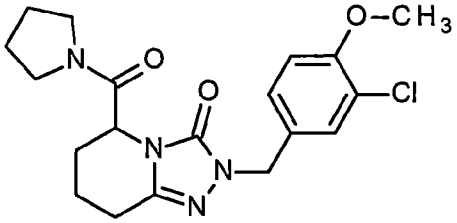
取(5RS)-2-(3,4-二氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(120 mg, 80%純度，281 μmol)溶於 3.5 ml THF 中。添加三乙基胺(125 μl, 900 μmol)、HATU(147 mg, 386 μmol)與 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(48.3 mg, 337 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物濃縮，所得殘質溶於乙腈/水，及經製備性 HPLC 分離(管柱：Kromasil C18，125x30mm，10μm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，濃縮，及乾燥。依此方式，得到 112 mg(90%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.68 min；MS(ESIpos): m /z = 431 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.59 - 1.80(m , 2H), 1.92 - 2.14(m , 2H), 2.34 - 2.69(m , 4H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.48 – 4.25(m , 4H), 4.77(dd, 0.5H) 4.81 – 4.89(m , 2.5H), 7.22(dd, 1H), 7.49(d, 1H), 7.62(d, 1H)。出現旋轉異構體混合物。

實例 46

(5RS)-2-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



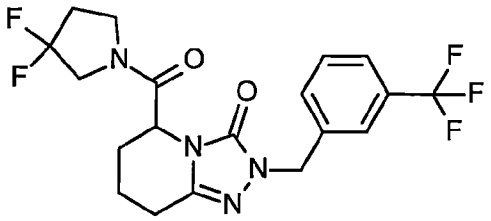
先添加(5RS)-2-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸/三氟乙酸(消旋物)(70.0 mg, 155 µmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(76.6 mg, 201 µmol)與三乙基胺(110 µl, 770 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(16 µl, 190 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 45.3 mg(75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.76 min；MS(ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.399(1.48), 1.709(3.03), 1.756(1.37), 1.773(4.59), 1.790(8.04), 1.807(6.19), 1.824(1.87), 1.892(1.96), 1.909(5.76), 1.925(7.26), 1.942(5.02), 1.960(1.89), 1.977(2.42), 1.996(1.92), 2.007(1.53), 2.022(1.92), 2.032(1.45), 2.073(0.76), 2.328(0.59), 2.523(4.16), 2.564(2.07), 2.577(1.91), 2.590(3.62), 2.602(2.05), 2.621(0.90), 2.631(1.41), 2.669(0.57), 2.865(0.84), 3.224(1.07), 3.241(2.33), 3.254(2.24), 3.270(4.01), 3.287(1.82), 3.326(1.86), 3.344(4.00), 3.361(2.11), 3.373(2.39), 3.391(1.09), 3.433(1.24), 3.451(2.64), 3.458(2.04), 3.476(3.38), 3.493(1.52), 3.592(1.52), 3.609(3.26), 3.625(1.85), 3.633(2.56), 3.649(1.34), 3.729(0.70), 3.966(1.62), 4.696(0.90), 4.724(3.54), 4.735(15.25), 4.739(16.00), 4.779(0.92), 7.095(6.08), 7.116(10.56), 7.167(5.32), 7.172(5.46), 7.188(2.99), 7.193(3.23), 7.293(9.06), 7.298(8.15).

實例 47

(5RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



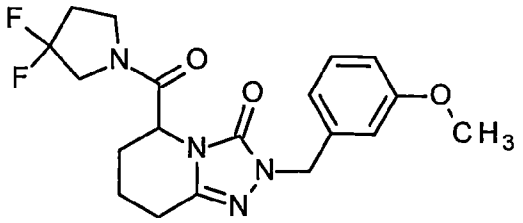
先添加(5RS)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸/三氟乙酸(消旋物)(70.0 mg, 154 µmol)至 THF(2.6 ml)中，接著添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(76.0 mg, 200 µmol)與三乙基胺(110 µl, 770 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(26.5 mg, 184 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 46.5 mg(70%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.86 min；MS(ESIpos): m /z = 431 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.90), -0.008(6.54), 0.008(6.57), 0.146(0.79), 1.730(1.39), 2.012(1.46), 2.327(2.25), 2.366(1.69), 2.523(8.26), 2.567(3.00), 2.590(2.67), 2.609(3.00), 2.670(2.59), 2.710(1.50), 3.537(1.39), 3.556(2.07), 3.567(1.24), 3.671(1.16), 3.703(1.43), 3.738(1.13), 3.770(1.54), 3.807(1.80), 3.894(0.64), 3.913(1.35), 3.938(0.94), 3.991(0.94), 4.180(0.75), 4.206(0.75), 4.766(1.13), 4.783(1.46), 4.791(1.13), 4.849(1.39), 4.931(16.00), 7.506(2.37), 7.525(3.94), 7.572(2.37), 7.591(4.39), 7.615(5.78), 7.648(3.79), 7.667(2.22).

實例 48

(5RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-(3-甲氧基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



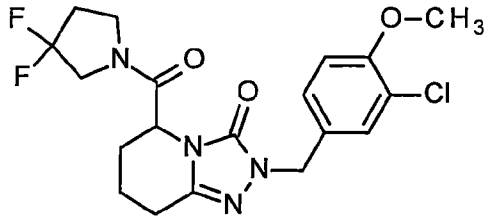
先添加(5RS)-2-(3-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸/三氟乙酸(消旋物)(70.0 mg, 168 µmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(82.9 mg, 218 µmol)與三乙基胺(120 µl, 840 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(28.9 mg, 201 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 47.1 mg(72%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.75 min；MS(ESIpos): m /z = 393 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.176(0.43), 1.664(0.83), 1.676(0.96), 1.688(1.03), 1.702(1.17), 1.715(1.34), 1.724(1.33), 1.969(0.80), 1.978(1.09), 1.992(1.10), 2.002(1.22), 2.009(1.19), 2.026(0.96), 2.037(0.90), 2.045(0.92), 2.052(0.93), 2.062(0.88), 2.072(0.99), 2.080(0.69), 2.088(0.63), 2.365(0.44), 2.380(0.75), 2.392(0.57), 2.401(0.79), 2.409(0.90), 2.430(0.86), 2.451(0.65), 2.472(0.43), 2.517(3.02), 2.559(2.35), 2.569(2.87), 2.585(2.57), 2.601(2.46), 2.612(1.31), 2.631(0.48), 2.644(0.74), 2.669(0.40), 3.534(3.05), 3.548(3.83), 3.554(3.85), 3.566(2.82), 3.573(2.57), 3.635(0.72), 3.669(1.32), 3.702(1.44), 3.769(1.59), 3.783(1.02), 3.792(0.87), 3.802(1.67), 3.809(1.48), 3.828(0.66), 3.894(0.62), 3.913(1.29), 3.932(0.71), 3.939(0.91), 3.958(0.48), 3.993(0.80), 4.021(0.54), 4.035(0.71), 4.063(0.43), 4.147(0.47), 4.178(0.68), 4.205(0.69), 4.750(1.09), 4.776(16.00), 4.824(1.07), 4.834(1.23), 4.840(1.38), 4.849(1.03), 6.773(6.87), 6.777(7.30), 6.793(3.43), 6.823(2.14), 6.827(2.29), 6.832(1.64), 6.845(2.46), 6.851(2.14), 7.220(2.49), 7.241(5.00), 7.261(2.64).

實例 49

(5RS)-2-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



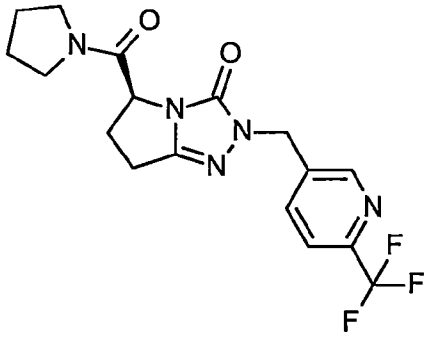
先添加(5RS)-2-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸/三氟乙酸(消旋物)(70.0 mg, 155 µmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(76.6 mg, 201 µmol)與三乙基胺(110 µl, 770 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(26.7 mg, 186 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 36.0 mg(54%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.80 min；MS(ESIpos): m /z = 427 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.176(0.66), 1.669(0.43), 1.682(0.48), 1.695(0.55), 1.707(0.61), 1.717(0.61), 1.969(0.48), 1.981(0.50), 1.993(0.57), 2.038(0.43), 2.045(0.41), 2.411(0.41), 2.423(0.41), 2.565(1.07), 2.580(1.02), 2.595(1.07), 2.607(0.68), 3.529(0.46), 3.537(0.50), 3.546(0.75), 3.558(0.84), 3.577(0.41), 3.666(0.48), 3.700(0.55), 3.775(0.68), 3.806(1.00), 3.833(16.00), 3.910(0.55), 4.745(4.55), 4.765(0.50), 4.815(0.46), 4.825(0.55), 4.831(0.59), 4.840(0.43), 7.097(1.68), 7.118(2.94), 7.167(1.52), 7.172(1.59), 7.188(0.84), 7.193(0.93), 7.292(2.30), 7.297(2.12).

實例 50

(5S)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(對映異構物)



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(對映異構物)(100 mg, 305 μmol)至室溫下之THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(151 mg, 396 μmol)與三乙基胺(170 μl, 1.2 mmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(31 μl, 370 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 50.0 mg(43%理論值)標題化合物。

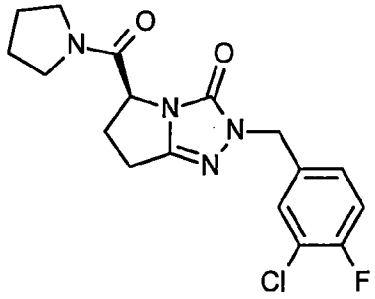
LC-MS(方法 3): R_t = 1.13 min；MS(ESIpos): m /z = 382 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.769(0.78), 1.784(3.02), 1.802(5.93), 1.819(5.24), 1.835(1.78), 1.889(1.56), 1.905(4.92), 1.922(6.24), 1.939(3.71), 1.957(0.94), 2.367(1.77), 2.389(1.77), 2.406(1.84), 2.416(1.09), 2.426(0.84), 2.651(0.49), 2.674(1.03), 2.692(2.10), 2.714(4.83), 2.724(2.25), 2.736(4.61), 2.744(3.26), 2.754(1.23), 2.780(1.92), 2.810(2.02), 2.832(1.50), 3.268(0.55), 3.285(1.24), 3.298(2.66), 3.334(5.63), 3.351(2.20), 3.364(1.29), 3.380(1.63), 3.397(2.45), 3.404(1.65), 3.415(1.42), 3.422(2.86), 3.439(1.27), 3.641(1.30), 3.657(2.74), 3.666(1.47), 3.674(1.51), 3.682(2.39), 3.699(1.08), 4.923(3.04), 4.930(2.28), 4.944(3.23), 4.950(2.23), 5.007(16.00), 7.902(2.10), 7.923(8.79), 7.933(5.24), 7.957(1.23), 8.673(5.78).

實例 175 之後續分析顯示 3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮系統使用 HATU 進行部份消旋化，且不再呈純對映異構物之型式。

實例 51

(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(對映異構物)



先添加(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(對映異構物)(100 mg, 321 μmol)至室溫下之THF(2.0 ml)中。隨後，添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(159 mg, 417 μmol)與三乙基胺(180 μl, 1.3 mmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(32 μl, 380 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 65.0 mg(56%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.73 min；MS(ESIpos): m /z = 365 $[M+H]^+$

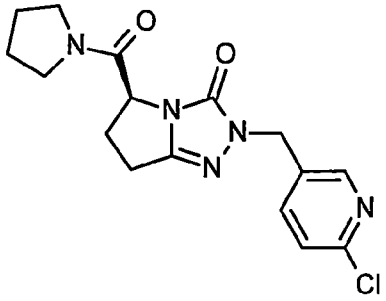
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.768(1.33), 1.784(5.17), 1.800(10.32), 1.817(9.23), 1.833(3.24), 1.888(2.78), 1.904(8.68), 1.921(10.97), 1.938(6.38), 1.956(1.55), 2.327(1.35), 2.358(2.20), 2.365(2.34), 2.379(3.19), 2.385(2.61), 2.396(3.26), 2.407(1.96), 2.671(2.13), 2.690(3.70), 2.712(7.35), 2.721(3.63), 2.731(8.75), 2.739(5.90), 2.766(2.80), 2.773(3.72), 2.803(3.55), 2.825(2.63), 2.847(0.68), 3.265(1.09), 3.282(2.37), 3.331(9.81), 3.349(3.94), 3.361(2.22), 3.378(2.90), 3.395(4.21), 3.402(2.85), 3.419(5.00), 3.437(2.32), 3.640(2.37), 3.657(4.95), 3.665(2.54), 3.674(2.66), 3.681(4.23), 3.698(1.79), 4.778(1.21), 4.818(16.00), 4.823(15.78), 4.864(1.11), 4.916(5.34), 4.923(3.79), 4.937(5.68), 4.944(3.79), 7.250(2.44), 7.255(2.66), 7.262(2.71), 7.271(4.01), 7.276(3.79),

7.283(3.70), 7.289(3.48), 7.377(7.40), 7.401(9.52), 7.422(5.37), 7.453(5.78), 7.458(5.41), 7.471(5.78), 7.477(5.32).

實例 175 之後續分析顯示 3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮系統使用 HATU 進行部份消旋化，且不再呈純對映異構物之型式。

實例 52

(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(對映異構物)



先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(對映異構物)(80.0 mg, 271 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(134 mg, 353 μmol)與三乙基胺(150 μl, 1.1 mmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(27 μl, 330 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 30.0 mg(32%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.97 min；MS(ESIpos): m /z = 348 [M +H]$^+$

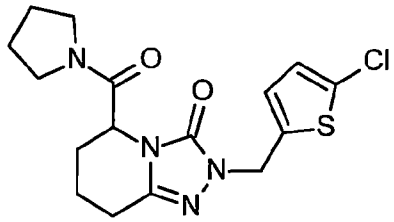
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.44), 1.782(2.91), 1.798(5.45), 1.816(4.87), 1.832(1.60), 1.886(1.48), 1.902(4.67), 1.919(5.91), 1.936(3.46), 1.954(0.86), 2.328(0.66), 2.378(1.73), 2.396(1.70), 2.681(1.98), 2.703(4.30), 2.713(2.17), 2.724(4.48), 2.732(3.11), 2.769(1.81), 2.799(1.89), 2.821(1.40), 3.328(6.29), 3.346(2.24), 3.358(1.33), 3.375(1.71), 3.392(2.30), 3.416(2.65), 3.433(1.15), 3.636(1.17), 3.653(2.62), 3.678(2.16), 3.694(0.97), 4.879(16.00),

4.908(2.88), 4.929(3.09), 7.508(5.17), 7.529(6.17), 7.716(3.34), 7.722(3.44), 7.737(2.73), 7.743(2.78), 8.322(5.32), 8.328(5.20).

實例 175 之後續分析顯示 3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮系統使用 HATU 進行部份消旋化，且不再呈純對映異構物之型式。

實例 53

(5RS)-2-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸/三氟乙酸(消旋物)(80.0 mg, 187 µmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(92.4 mg, 243 µmol)與三乙基胺(130 µl, 940 µmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(16.0 mg, 224 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 37.9 mg(55%理論值)標題化合物。

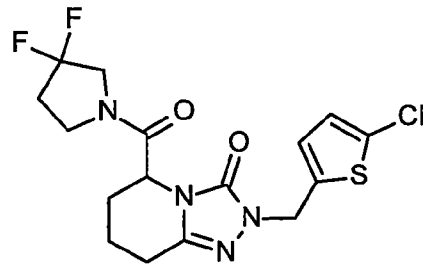
LC-MS(方法 4): R_t = 0.75 min；MS(ESIpos): m /z = 367 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(1.30), 1.667(1.13), 1.679(1.75), 1.702(3.21), 1.711(3.57), 1.723(2.84), 1.753(1.54), 1.769(5.20), 1.787(9.04), 1.804(6.99), 1.821(2.02), 1.889(2.22), 1.906(6.53), 1.923(8.49), 1.939(5.64), 1.958(2.63), 1.970(2.76), 1.982(2.51), 1.991(2.15), 2.001(1.70), 2.017(2.27), 2.027(1.63), 2.033(1.49), 2.042(1.55), 2.052(0.98), 2.068(0.58), 2.078(0.42), 2.327(0.41), 2.564(2.63), 2.579(2.25), 2.592(2.18), 2.604(4.23), 2.617(2.24), 2.634(0.99), 2.646(1.58), 2.659(0.84), 2.669(0.51), 2.865(3.48), 3.219(1.23),

3.236(2.56), 3.248(2.58), 3.265(4.57), 3.282(2.29), 3.333(4.95), 3.345(1.94), 3.350(2.73), 3.362(2.79), 3.380(1.23), 3.428(1.37), 3.445(2.98), 3.453(2.21), 3.462(1.78), 3.470(3.82), 3.487(1.67), 3.586(1.75), 3.602(3.65), 3.611(1.84), 3.619(2.06), 3.627(2.82), 3.644(1.26), 4.707(3.29), 4.717(3.82), 4.722(4.37), 4.732(3.35), 4.872(0.79), 4.914(16.00), 4.957(0.85), 6.898(6.58), 6.908(8.26), 6.973(11.05), 6.982(8.62).

實例 54

(5RS)-2-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸/三氟乙酸(消旋物)(80.0 mg, 187 μmol)至室溫下之THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(92.4 mg, 243 μmol)與三乙基胺(130 μl, 940 μmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(32.2 mg, 224 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 42.9 mg(57%理論值)標題化合物。

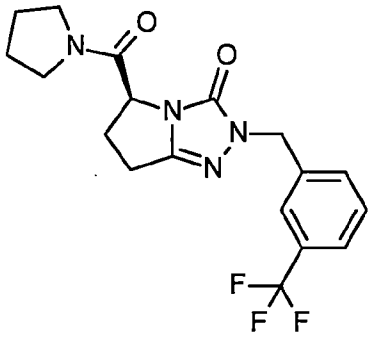
LC-MS(方法 4): R_t = 0.80 min；MS(ESIpos): m /z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.94), 1.718(1.95), 1.977(1.59), 1.987(1.79), 2.032(1.31), 2.049(1.24), 2.068(1.06), 2.327(0.63), 2.359(0.64), 2.377(1.04), 2.406(1.36), 2.427(1.37), 2.447(1.16), 2.569(3.54), 2.580(3.06), 2.594(3.16), 2.610(3.13), 2.622(1.69), 2.653(1.01), 2.669(0.88), 3.528(1.74), 3.540(2.31), 3.548(2.49), 3.559(1.40), 3.567(1.29), 3.626(0.45), 3.660(1.48),

3.694(1.68), 3.731(0.97), 3.767(1.92), 3.800(3.09), 3.818(0.78), 3.884(0.83), 3.902(1.68), 3.928(1.18), 3.947(0.61), 3.984(1.06), 4.012(0.76), 4.025(0.96), 4.054(0.54), 4.138(0.59), 4.170(0.95), 4.195(0.98), 4.226(0.40), 4.725(1.42), 4.740(1.87), 4.749(1.31), 4.799(1.40), 4.815(1.84), 4.824(1.28), 4.880(0.62), 4.922(16.00), 4.964(0.58), 6.901(6.08), 6.911(7.61), 6.975(10.97), 6.984(8.41).

實例 55

(5S)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(對映異構物)



先添加(5S)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸甲基酯(對映異構物)(129 mg, 378 μmol)至室溫下之THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(187 mg, 491 μmol)與三乙基胺(160 μl, 1.1 mmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(38 μl, 450 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 92.4 mg(64%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.42 min；MS(ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

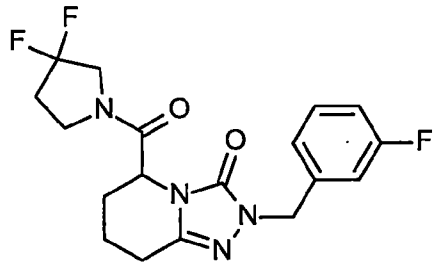
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.766(1.04), 1.782(4.19), 1.799(7.77), 1.816(6.67), 1.832(2.28), 1.887(2.03), 1.903(6.44), 1.920(8.25), 1.937(4.97), 1.954(1.24), 2.349(0.56), 2.360(1.57), 2.365(1.56), 2.380(2.45), 2.387(1.96), 2.397(2.42), 2.408(1.49), 2.417(1.09), 2.650(0.53), 2.672(1.15), 2.691(2.65),

2.712(5.74), 2.722(2.89), 2.733(6.33), 2.740(4.71), 2.749(1.93), 2.767(2.15), 2.774(2.86), 2.781(2.42), 2.797(1.52), 2.804(2.59), 2.818(0.67), 2.826(1.87), 2.848(0.50), 3.265(0.75), 3.282(1.61), 3.295(3.42), 3.330(7.74), 3.348(2.95), 3.360(1.63), 3.377(2.15), 3.394(3.17), 3.401(2.24), 3.412(1.91), 3.419(3.67), 3.436(1.66), 3.642(1.70), 3.659(3.64), 3.667(1.93), 3.676(2.05), 3.684(3.12), 3.701(1.38), 4.883(1.04), 4.923(16.00), 4.929(15.45), 4.946(4.38), 4.953(3.12), 4.969(1.11), 7.540(2.51), 7.559(5.89), 7.578(3.43), 7.597(5.63), 7.616(2.78), 7.637(7.35), 7.650(5.01), 7.669(2.64).

實例 175 之後續分析顯示 3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮系統使用 HATU 進行部份消旋化，且不再呈純對映異構物之型式。

實例 56

(5RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-(3-氟苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-(3-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸鹽酸鹽(消旋物)(140 mg, 427 µmol)至室溫下之 THF(4.4 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(211 mg, 555 µmol)與三乙基胺(300 µl, 2.1 mmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(73.6 mg, 513 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 103 mg(63%理論值)標題化合物。

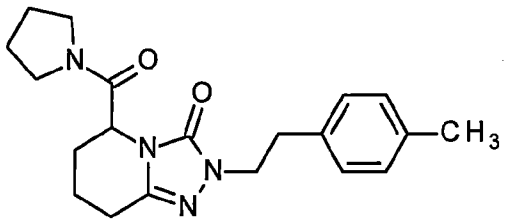
LC-MS(方法 3): R_t = 1.36 min；MS(ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.16), 0.008(2.37), 1.676(0.97),

1.687(0.91), 1.725(1.22), 1.989(1.10), 2.000(1.15), 2.010(1.23), 2.044(0.92), 2.052(0.94), 2.059(0.96), 2.069(0.86), 2.079(0.71), 2.088(0.73), 2.095(0.65), 2.327(0.76), 2.366(0.86), 2.382(0.86), 2.392(0.62), 2.411(0.99), 2.430(0.96), 2.454(0.79), 2.522(2.93), 2.580(2.11), 2.594(2.22), 2.610(2.37), 2.624(1.23), 2.642(0.57), 2.653(0.79), 2.669(1.02), 2.709(0.62), 3.534(1.02), 3.541(1.18), 3.551(1.70), 3.561(1.83), 3.570(1.12), 3.580(1.01), 3.671(1.12), 3.705(1.23), 3.745(0.68), 3.778(1.44), 3.792(0.76), 3.811(2.30), 3.829(0.58), 3.893(0.57), 3.912(1.20), 3.931(0.68), 3.939(0.83), 3.957(0.42), 3.993(0.75), 4.022(0.50), 4.036(0.68), 4.149(0.44), 4.180(0.66), 4.205(0.68), 4.759(1.01), 4.769(1.15), 4.774(1.33), 4.783(0.99), 4.843(16.00), 4.857(1.28), 7.006(1.90), 7.030(1.98), 7.057(2.87), 7.076(3.29), 7.090(1.01), 7.106(1.95), 7.112(1.82), 7.128(1.09), 7.134(1.04), 7.358(1.62), 7.374(1.96), 7.378(2.58), 7.393(2.53), 7.413(1.28).

實例 57

(5RS)-2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(82.0 mg, 100%純度，272 μmol)至 THF(2.8 ml)中，接著添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(135 mg, 354 μmol)與三乙基胺(190 μl, 1.4 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(27 μl, 330 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 77.0 mg(80%理論值)標題化合物。

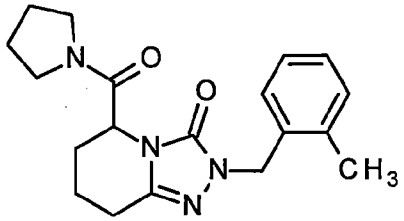
LC-MS(方法 3): R_t = 1.42 min；MS(ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.41), -0.008(3.12),

0.008(3.21), 1.714(0.99), 1.765(1.02), 1.781(1.70), 1.798(1.31), 1.884(0.49), 1.899(1.27), 1.916(1.68), 1.934(1.12), 1.961(0.65), 1.998(0.53), 2.257(9.18), 2.327(0.70), 2.366(0.43), 2.613(0.80), 2.669(0.79), 2.709(0.41), 2.849(0.94), 2.868(1.96), 2.887(1.03), 3.233(0.51), 3.263(0.94), 3.328(1.09), 3.358(0.59), 3.440(0.56), 3.465(0.70), 3.588(0.61), 3.613(0.58), 3.729(0.63), 3.748(0.96), 3.766(0.58), 3.778(0.91), 3.798(0.57), 4.660(0.71), 4.675(0.82), 4.685(0.62), 7.085(16.00).

實例 58

(5RS)-2-(2-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-(2-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(80.0 mg, 278 µmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(138 mg, 362 µmol)與三乙基胺(78 µl, 560 µmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(28 µl, 330 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 42.0 mg(44%理論值)標題化合物。

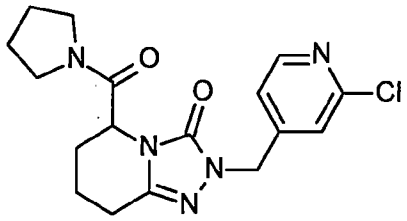
LC-MS(方法 3): R_t = 1.27 min；MS(ESIpos): m /z = 341 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.91), 0.008(0.90), 1.110(0.57), 1.680(0.58), 1.703(1.15), 1.712(1.23), 1.723(0.96), 1.756(0.51), 1.772(1.74), 1.790(3.06), 1.807(2.39), 1.823(0.69), 1.892(0.70), 1.909(2.16), 1.925(2.75), 1.942(1.76), 1.959(0.74), 1.973(0.55), 1.984(0.98), 1.996(1.12), 2.008(0.75),

2.023(0.80), 2.034(0.55), 2.040(0.50), 2.049(0.52), 2.293(16.00), 2.475(0.40), 2.574(0.74), 2.585(1.41), 2.598(0.79), 2.627(0.56), 3.226(0.42), 3.243(0.89), 3.255(0.90), 3.272(1.59), 3.290(0.88), 3.321(1.26), 3.340(1.67), 3.352(0.61), 3.357(0.85), 3.369(0.93), 3.387(0.43), 3.436(0.46), 3.454(1.02), 3.461(0.74), 3.471(0.62), 3.479(1.32), 3.496(0.58), 3.594(0.60), 3.610(1.23), 3.619(0.61), 3.627(0.71), 3.635(0.96), 3.652(0.42), 4.727(1.13), 4.736(1.29), 4.742(1.50), 4.751(1.15), 4.778(8.67), 7.070(1.24), 7.088(2.10), 7.117(0.63), 7.125(0.62), 7.131(1.10), 7.139(1.42), 7.157(1.70), 7.166(5.62), 7.180(1.21), 7.184(0.89).

實例 59

(5RS)-2-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[(2-氯吡啶-4-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸/三氟乙酸(消旋物)(110 mg, 94%純度，245 µmol)至室溫下之 THF(2.5 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(121 mg, 318 µmol)與三乙基胺(170 µl, 1.2 mmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(25 µl, 290 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 10.0 mg(11%理論值)標題化合物。

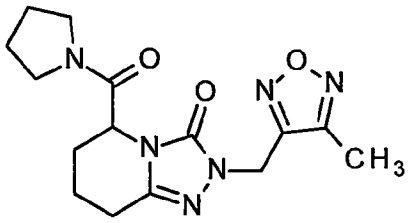
LC-MS(方法 4): R_t = 0.60 min；MS(ESIpos): m /z = 362 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.120(0.49), -0.007(3.51), 0.006(3.30), 0.117(0.49), 1.499(0.65), 1.693(1.62), 1.740(2.32), 1.748(2.11), 1.766(2.32), 1.778(6.81), 1.792(10.92), 1.806(8.00), 1.820(2.22), 1.901(1.95),

1.912(4.76), 1.925(6.22), 1.939(4.00), 1.952(1.30), 1.997(1.08), 2.015(2.59), 2.033(2.27), 2.040(1.78), 2.046(1.73), 2.053(1.89), 2.062(1.95), 2.068(2.05), 2.361(2.92), 2.365(2.11), 2.439(3.14), 2.518(8.27), 2.522(6.54), 2.559(3.51), 2.571(2.81), 2.580(2.81), 2.592(2.27), 2.617(2.11), 2.627(4.76), 2.635(5.08), 2.650(1.14), 2.660(1.84), 2.865(8.59), 3.242(1.73), 3.256(3.57), 3.266(3.41), 3.280(6.65), 3.338(3.95), 3.353(5.62), 3.367(3.19), 3.376(3.41), 3.390(1.62), 3.449(1.51), 3.463(3.41), 3.469(2.54), 3.483(4.16), 3.497(1.95), 3.598(1.89), 3.611(3.57), 3.625(2.22), 3.631(2.92), 3.645(1.51), 3.700(4.27), 4.766(3.68), 4.772(4.00), 4.778(4.59), 4.785(3.57), 4.833(0.92), 4.878(0.86), 4.912(16.00), 4.948(0.86), 7.209(5.73), 7.219(6.11), 7.319(10.32), 8.342(0.54), 8.368(9.30), 8.378(9.30).

實例 60

(5RS)-2-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



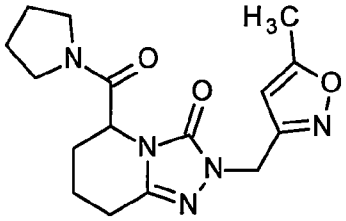
先添加(5RS)-2-[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(91.0 mg, 326 µmol)至室溫下之THF(3.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(161 mg, 424 µmol)與三乙基胺(91 µl, 650 µmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(33 µl, 390 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 14.0 mg(13%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.97 min；MS(ESIpos): m /z = 333 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.20), 0.008(1.14), 1.711(0.58), 1.721(0.49), 1.772(1.12), 1.790(2.07), 1.807(1.67), 1.823(0.52), 1.891(0.52), 1.908(1.52), 1.924(1.83), 1.941(1.16), 1.957(0.46), 1.998(0.83), 2.023(0.48), 2.289(16.00), 2.523(1.52), 2.565(0.60), 2.582(0.53), 2.593(0.89), 2.606(0.52), 3.238(0.56), 3.251(0.62), 3.268(1.07), 3.285(0.55), 3.328(1.23), 3.345(0.59), 3.357(0.61), 3.449(0.70), 3.456(0.52), 3.474(0.90), 3.490(0.41), 3.588(0.43), 3.604(0.83), 3.613(0.44), 3.621(0.47), 3.630(0.66), 4.739(0.79), 4.748(0.87), 4.754(1.02), 4.763(0.76), 5.087(4.25), 5.092(4.25).

實例 61

(5RS)-2-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(133 mg, 94%純度，449 µmol)至 THF(4.7 ml)中，接著添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(222 mg, 584 µmol)與三乙基胺(310 µl, 2.2 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(45 µl, 540 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 18.0 mg(12%理論值)標題化合物。

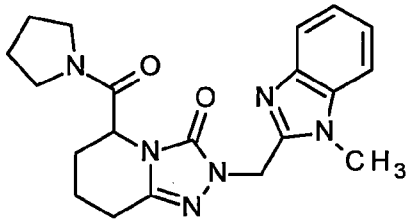
LC-MS(方法 4): R_t = 0.55 min；MS(ESIpos): m /z = 332 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007(0.94), 0.006(0.97), 1.179(0.41), 1.237(0.58), 1.717(1.18), 1.763(0.56), 1.776(2.23), 1.790(3.84), 1.804(2.83), 1.818(0.75), 1.899(0.86), 1.912(2.55), 1.925(3.24), 1.939(2.02), 1.952(0.90), 1.981(0.90), 2.007(0.47), 2.015(0.60), 2.027(0.77), 2.036(0.64), 2.042(0.66), 2.048(0.64), 2.201(1.16), 2.361(1.31), 2.370(15.57), 2.371(16.00), 2.518(3.75),

2.522(3.17), 2.567(0.92), 2.591(0.79), 2.600(1.50), 2.610(0.86), 2.635(1.63), 2.865(1.80), 3.232(0.54), 3.245(1.12), 3.255(1.05), 3.269(1.84), 3.283(1.07), 3.342(2.62), 3.352(1.14), 3.356(1.29), 3.366(1.44), 3.380(0.69), 3.444(0.60), 3.457(1.24), 3.463(0.90), 3.471(0.75), 3.477(1.59), 3.491(0.71), 3.594(0.69), 3.607(1.46), 3.614(0.77), 3.621(0.86), 3.628(1.16), 3.641(0.51), 4.717(1.24), 4.724(1.48), 4.729(1.63), 4.736(1.35), 4.781(0.66), 4.813(5.96), 4.819(6.01), 4.851(0.64), 6.062(4.18).

實例 62

(5RS)-2-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



(5RS)-2-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(120 mg, 367 μmol)溶於室溫下之DMF(2.8 ml)。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(181 mg, 477 μmol)與三乙基胺(200 μl, 1.5 mmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(37 μl, 440 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(139 mg, 367 μmol)與吡咯啶(31 μl, 367 μmol)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 46.0 mg(33%理論值)標題化合物。

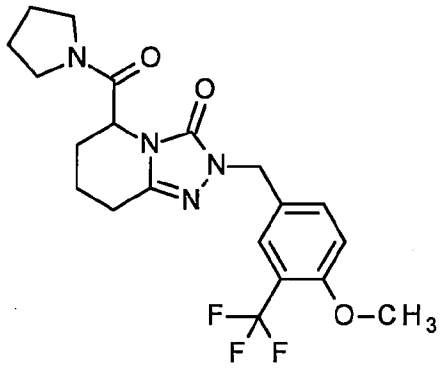
LC-MS(方法 3): R_t = 0.83 min；MS(ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.51), 0.008(0.44), 1.653(0.44), 1.667(0.48), 1.677(0.52), 1.690(0.67), 1.702(0.81), 1.712(0.59), 1.725(0.41),

1.777(1.23), 1.795(2.26), 1.812(1.88), 1.829(0.60), 1.897(0.57), 1.914(1.73), 1.931(2.23), 1.947(1.48), 1.964(0.58), 1.977(0.48), 1.987(0.82), 1.997(1.01), 2.006(0.73), 2.022(0.56), 2.033(0.46), 2.040(0.44), 2.048(0.42), 2.518(1.12), 2.566(1.13), 2.578(0.64), 2.608(0.40), 3.245(0.71), 3.258(0.74), 3.275(1.21), 3.292(0.62), 3.324(0.72), 3.342(1.30), 3.354(0.50), 3.360(0.67), 3.372(0.73), 3.459(0.82), 3.466(0.60), 3.476(0.51), 3.483(1.02), 3.501(0.45), 3.604(0.47), 3.620(1.00), 3.628(0.51), 3.637(0.58), 3.645(0.78), 3.755(16.00), 4.749(0.91), 4.758(1.02), 4.764(1.18), 4.772(0.87), 5.072(1.17), 5.111(3.74), 5.139(3.71), 5.178(1.17), 7.172(0.65), 7.175(0.66), 7.192(1.54), 7.209(1.33), 7.212(1.19), 7.233(1.09), 7.236(1.14), 7.253(1.60), 7.271(0.78), 7.273(0.68), 7.524(1.79), 7.544(1.56), 7.582(1.63), 7.602(1.52).

實例 63

(5RS)-2-[4-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(75.0 mg, 202 μmol)至室溫下之THF(2.3 ml)。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(99.8 mg, 263 μmol)與三乙基胺(140 μl, 1.0 mmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(20 μl, 240 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，

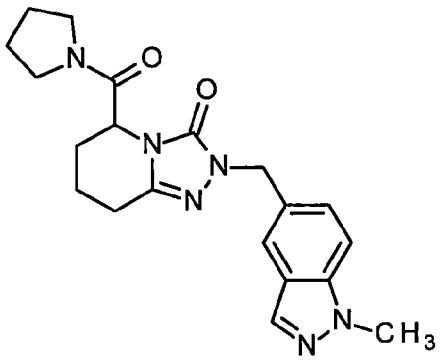
得到 40.0 mg(47%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.81 min；MS(ESIpos): m /z = 425 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.02), 0.008(0.93), 1.674(0.45), 1.697(0.88), 1.708(0.99), 1.719(0.77), 1.755(0.43), 1.773(1.40), 1.790(2.47), 1.807(1.91), 1.824(0.55), 1.892(0.61), 1.909(1.78), 1.925(2.25), 1.942(1.58), 1.960(0.51), 1.967(0.47), 1.978(0.78), 1.990(0.76), 2.005(0.53), 2.020(0.62), 2.030(0.44), 2.036(0.41), 2.046(0.43), 2.073(0.94), 2.519(1.40), 2.561(0.63), 2.576(0.59), 2.588(1.12), 2.600(0.62), 2.630(0.44), 2.865(0.45), 3.240(0.73), 3.253(0.72), 3.269(1.28), 3.287(0.68), 3.322(1.06), 3.341(1.35), 3.352(0.53), 3.358(0.70), 3.370(0.77), 3.449(0.83), 3.457(0.61), 3.467(0.49), 3.474(1.05), 3.491(0.46), 3.592(0.48), 3.608(1.00), 3.616(0.50), 3.625(0.57), 3.633(0.77), 3.871(16.00), 4.726(0.91), 4.735(1.03), 4.741(1.21), 4.750(0.90), 4.807(4.91), 7.227(1.60), 7.248(1.89), 7.477(1.19), 7.498(1.06), 7.519(2.24).

實例 64

(5RS)-2-[(1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[(1-甲基-1H-吲唑-5-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(65.0 mg, 199 µmol)至室溫下之 THF(2.3 ml)。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(98.2 mg, 258 µmol)與三乙基胺(140 µl, 990 µmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(20 µl, 240 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過

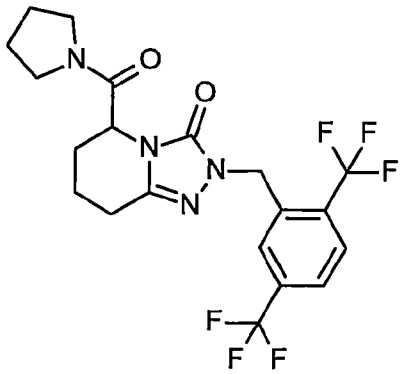
濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 26.0 mg(34%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.04 min；MS(ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.76), 0.008(1.67), 1.681(0.57), 1.691(0.92), 1.704(1.22), 1.717(0.94), 1.775(1.31), 1.792(2.33), 1.809(1.80), 1.826(0.53), 1.894(0.59), 1.911(1.69), 1.928(2.24), 1.945(1.49), 1.962(0.71), 1.972(0.74), 1.984(0.67), 1.993(0.54), 2.007(0.47), 2.018(0.55), 2.028(0.45), 2.043(0.42), 2.072(0.79), 2.523(1.39), 2.567(0.67), 2.579(1.17), 2.591(0.61), 2.621(0.45), 2.865(0.91), 3.244(0.73), 3.257(0.73), 3.273(1.25), 3.291(0.83), 3.331(0.80), 3.349(1.31), 3.361(0.51), 3.367(0.68), 3.379(0.74), 3.456(0.79), 3.463(0.57), 3.473(0.48), 3.480(1.00), 3.497(0.44), 3.597(0.45), 3.614(0.97), 3.622(0.48), 3.631(0.54), 3.639(0.75), 4.021(16.00), 4.723(0.86), 4.732(0.98), 4.739(1.17), 4.747(0.84), 4.841(0.57), 4.879(2.97), 4.894(2.98), 4.932(0.56), 7.280(1.34), 7.284(1.16), 7.302(1.36), 7.305(1.54), 7.581(1.86), 7.604(4.27), 8.009(2.76).

實例 65

(5RS)-2-[2,5-雙(三氟甲基)苯甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[2,5-雙(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(50.0 mg, 122 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(60.4 mg, 159 μmol)與三乙基胺(51 μl, 370 μmol)。於室溫下攪拌

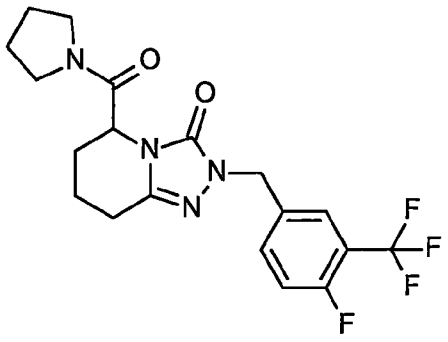
15 min 後，添加吡咯啶(10.4 mg, 147 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 48 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 18.2 mg(32%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.72 min；MS(ESIpos): m /z = 463 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.98), -0.008(11.17), 0.008(8.68), 0.146(1.03), 1.697(1.57), 1.707(1.63), 1.735(2.71), 1.756(2.33), 1.773(5.59), 1.790(9.06), 1.807(6.83), 1.824(1.95), 1.893(2.33), 1.909(6.13), 1.926(7.38), 1.943(4.39), 1.960(1.19), 2.025(3.74), 2.036(3.91), 2.078(1.46), 2.328(1.79), 2.366(1.14), 2.524(6.94), 2.566(3.04), 2.577(2.82), 2.592(2.12), 2.614(2.06), 2.625(3.74), 2.638(2.17), 2.670(3.15), 2.710(1.30), 2.865(3.74), 3.230(1.25), 3.247(2.60), 3.260(2.71), 3.276(4.99), 3.338(5.32), 3.356(2.71), 3.368(2.82), 3.385(1.25), 3.441(1.46), 3.458(2.98), 3.466(2.17), 3.483(3.74), 3.501(1.68), 3.594(1.74), 3.611(3.42), 3.627(2.01), 3.635(2.77), 3.652(1.08), 3.700(1.19), 3.730(1.41), 4.749(0.49), 4.785(3.15), 4.794(3.53), 4.800(4.34), 4.808(3.04), 5.077(16.00), 7.654(7.27), 7.917(2.98), 7.938(4.56), 8.013(6.40), 8.034(4.23).

實例 66

(5RS)-2-[4-氟-3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(50.0 mg, 139 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化

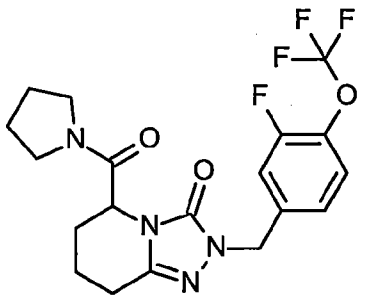
物六氟磷酸鹽(68.8 mg, 181 μmol)與三乙基胺(58 μl, 420 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(11.9 mg, 167 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(68.8 mg, 181 μmol)、吡咯啶(11.9 mg, 167 μmol)與三乙基胺(58 μl, 420 μmol)，混合物於室溫下攪拌 48 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 25.6 mg(45%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.53 min；MS(ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.40), -0.008(3.74), 0.008(3.05), 0.146(0.40), 1.662(0.79), 1.673(1.11), 1.686(1.26), 1.707(1.77), 1.716(2.14), 1.726(1.68), 1.740(1.04), 1.754(1.26), 1.773(3.89), 1.790(6.75), 1.807(5.19), 1.824(1.46), 1.892(1.79), 1.909(4.77), 1.925(5.75), 1.942(3.51), 1.958(1.44), 1.982(1.14), 1.992(2.02), 2.004(2.51), 2.014(1.72), 2.030(1.46), 2.041(1.16), 2.048(1.16), 2.056(1.11), 2.065(0.58), 2.323(0.49), 2.327(0.67), 2.332(0.47), 2.366(0.58), 2.523(2.42), 2.558(2.05), 2.572(1.65), 2.588(1.58), 2.600(2.88), 2.613(1.65), 2.630(0.75), 2.642(1.14), 2.654(0.60), 2.665(0.58), 2.669(0.72), 2.674(0.53), 2.710(0.63), 2.865(3.96), 3.225(0.96), 3.242(2.02), 3.255(1.96), 3.272(3.58), 3.289(2.11), 3.340(3.82), 3.351(1.54), 3.357(1.98), 3.369(2.14), 3.387(0.93), 3.435(1.04), 3.452(2.28), 3.460(1.63), 3.470(1.35), 3.477(2.86), 3.494(1.25), 3.591(1.32), 3.607(2.65), 3.615(1.33), 3.624(1.53), 3.632(2.07), 3.649(0.95), 4.741(2.49), 4.750(2.68), 4.756(3.18), 4.765(2.39), 4.904(16.00), 7.478(1.72), 7.500(3.12), 7.526(3.04), 7.561(1.60), 7.566(1.77), 7.573(1.82), 7.579(2.07), 7.587(1.23), 7.595(0.98), 7.600(1.00), 7.669(2.53), 7.674(2.37), 7.687(2.60).

實例 67

(5RS)-2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(80.0 mg, 213 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(105 mg, 277 μmol)與三乙基胺(89 μl, 640 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(21 μl, 260 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 45.0 mg(49%理論值)標題化合物。

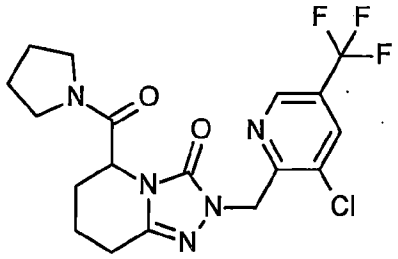
LC-MS(方法 4): R_t = 0.88 min；MS(ESIpos): m /z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.37), 0.008(1.36), 1.662(0.74), 1.669(0.77), 1.681(1.08), 1.695(1.22), 1.704(1.35), 1.717(1.75), 1.728(2.05), 1.737(1.56), 1.757(1.39), 1.774(4.00), 1.791(6.45), 1.809(4.96), 1.818(1.10), 1.826(1.95), 1.836(1.76), 1.844(0.70), 1.854(0.69), 1.893(1.41), 1.910(4.09), 1.926(5.10), 1.943(3.12), 1.960(1.11), 1.979(0.73), 1.993(1.14), 2.003(2.00), 2.015(2.49), 2.024(1.73), 2.040(1.41), 2.051(1.14), 2.059(1.12), 2.066(1.07), 2.074(0.68), 2.559(1.84), 2.570(1.70), 2.584(1.52), 2.599(1.51), 2.611(2.77), 2.623(1.59), 2.641(0.71), 2.653(1.09), 2.665(0.70), 3.095(0.74), 3.232(0.86), 3.248(1.81), 3.261(1.80), 3.278(3.18), 3.295(1.57), 3.329(1.65), 3.346(3.24), 3.358(1.22), 3.364(1.70), 3.376(1.90), 3.394(0.86), 3.441(0.95), 3.459(2.08), 3.466(1.55), 3.476(1.27), 3.484(2.68), 3.501(1.19), 3.593(1.23), 3.610(2.48), 3.618(1.30), 3.626(1.47), 3.634(1.92), 3.651(0.90), 4.747(2.31), 4.756(2.57), 4.761(3.04), 4.771(2.27), 4.879(16.00), 7.160(2.64), 7.182(2.97), 7.303(2.85),

7.308(2.71), 7.331(2.93), 7.336(2.75), 7.537(1.68), 7.557(3.12), 7.577(1.50).

實例 68

(5RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(80.0 mg, 212 µmol)至室溫下之THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(105 mg, 276 µmol)與三乙基胺(89 µl, 640 µmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(21 µl, 250 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 62.0 mg(68%理論值)標題化合物。

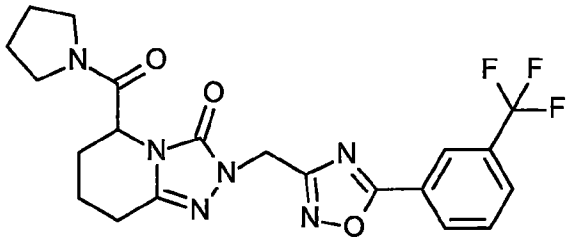
LC-MS(方法 4): R_t = 0.75 min；MS(ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.57), -0.008(5.51), 0.008(4.76), 0.146(0.58), 1.530(0.64), 1.678(1.30), 1.691(2.52), 1.701(6.30), 1.714(8.12), 1.732(5.69), 1.745(2.84), 1.753(2.43), 1.771(8.48), 1.789(14.82), 1.806(11.36), 1.822(3.36), 1.891(3.49), 1.908(10.40), 1.924(12.93), 1.941(8.24), 1.959(3.75), 1.973(2.58), 1.984(4.67), 1.995(4.19), 2.006(3.22), 2.022(3.48), 2.036(2.54), 2.043(3.25), 2.058(2.91), 2.078(1.33), 2.094(0.70), 2.328(0.87), 2.366(0.78), 2.474(1.94), 2.523(3.34), 2.567(3.64), 2.579(7.40), 2.592(3.66), 2.609(1.60), 2.621(2.75), 2.634(1.12), 2.670(0.91), 2.690(0.54), 2.710(0.57), 3.229(1.99), 3.247(4.27), 3.259(4.25), 3.276(7.72), 3.293(4.00), 3.320(5.40), 3.338(7.91), 3.350(2.84), 3.355(4.06), 3.367(4.42), 3.385(1.97), 3.443(2.22),

3.460(4.90), 3.468(3.60), 3.477(2.93), 3.485(6.22), 3.502(2.73), 3.596(2.81), 3.612(5.82), 3.620(2.96), 3.629(3.40), 3.637(4.55), 3.654(2.03), 4.736(5.46), 4.745(6.31), 4.751(7.34), 4.761(5.43), 5.063(4.87), 5.104(16.00), 5.135(15.54), 5.175(4.67), 8.486(11.75), 8.490(11.76), 8.903(11.49), 8.906(11.69).

實例 69

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-({5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-({5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(70.0 mg, 88%純度，151 µmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(74.7 mg, 197 µmol)與三乙基胺(63 µl, 450 µmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(12.9 mg, 181 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 27.6 mg(39%理論值)標題化合物。

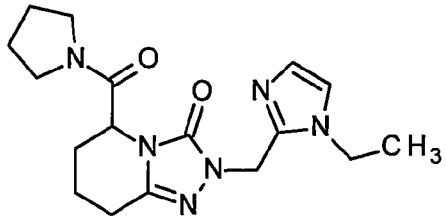
LC-MS(方法 3): R_t = 1.57 min；MS(ESIpos): m /z = 463 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.57), -0.008(14.76), 0.008(12.96), 0.146(1.57), 1.726(4.98), 1.738(4.23), 1.760(1.87), 1.777(6.00), 1.795(10.23), 1.812(7.87), 1.829(2.32), 1.899(2.40), 1.915(7.31), 1.932(9.52), 1.949(6.41), 1.964(2.55), 1.976(1.84), 1.988(3.04), 1.999(2.66), 2.031(1.99), 2.043(2.06), 2.053(2.02), 2.068(1.95), 2.323(1.39), 2.327(1.91), 2.366(1.12), 2.523(7.08), 2.566(3.60), 2.588(2.66), 2.598(2.59), 2.610(5.17), 2.623(2.62), 2.640(1.16), 2.652(1.84), 2.665(2.21), 2.670(2.21), 2.674(1.54), 2.710(1.16),

3.235(1.39), 3.252(3.04), 3.264(2.96), 3.281(5.43), 3.329(2.85), 3.347(5.47), 3.365(2.96), 3.377(3.19), 3.394(1.46), 3.448(1.57), 3.466(3.56), 3.473(2.51), 3.483(2.25), 3.490(4.42), 3.508(1.95), 3.605(2.02), 3.622(4.23), 3.630(2.10), 3.638(2.40), 3.647(3.26), 3.663(1.42), 4.647(0.86), 4.662(0.90), 4.750(3.78), 4.759(4.50), 4.765(5.13), 4.774(3.78), 5.019(4.95), 5.060(16.00), 5.088(16.00), 5.128(5.06), 7.876(3.37), 7.896(7.46), 7.915(4.31), 8.100(5.43), 8.120(4.53), 8.333(8.39), 8.394(5.43), 8.413(5.17).

實例 70

(5RS)-2-[(1-乙基-1H-咪唑-2-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[(1-乙基-1H-咪唑-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(80.0 mg, 60%純度，165 µmol)至 DMF(2.0 ml)中，接著添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(81.4 mg, 214 µmol)與三乙基胺(92 µl, 660 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(17 µl, 200 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(63.8 mg, 165 µmol)與吡咯啶(14 µl, 165 µmol)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 6.00 mg(11%理論值)標題化合物。

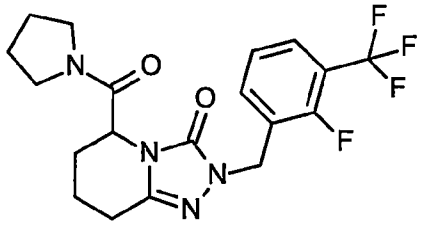
LC-MS(方法 9): R_t = 3.74 min；MS(ESIpos): m /z = 345 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.41), 0.008(2.88), 1.300(7.13), 1.319(16.00), 1.337(7.18), 1.655(0.66), 1.666(0.90), 1.679(0.96), 1.691(0.97), 1.705(1.24), 1.717(1.47), 1.729(1.20), 1.757(1.00), 1.774(2.92), 1.791(4.94), 1.808(3.77), 1.825(1.17), 1.894(1.99), 1.910(3.30), 1.927(3.65), 1.943(2.23),

1.961(1.03), 1.975(0.56), 1.988(1.00), 1.999(2.36), 2.009(2.34), 2.023(1.62), 2.034(0.90), 2.040(0.83), 2.049(0.76), 2.072(0.41), 2.322(0.52), 2.327(0.66), 2.332(0.51), 2.366(0.54), 2.518(3.41), 2.523(2.61), 2.561(1.55), 2.576(1.19), 2.592(1.19), 2.605(2.17), 2.617(1.20), 2.634(0.58), 2.646(0.89), 2.660(0.62), 2.665(0.63), 2.669(0.75), 2.674(0.55), 2.689(0.58), 2.710(0.54), 2.865(13.73), 3.219(0.78), 3.236(1.55), 3.249(1.78), 3.266(3.05), 3.283(1.95), 3.298(2.44), 3.315(4.95), 3.334(6.17), 3.345(6.63), 3.445(0.99), 3.462(1.79), 3.469(1.41), 3.479(1.11), 3.487(2.22), 3.504(1.00), 3.581(1.00), 3.597(1.93), 3.606(1.03), 3.614(1.16), 3.622(1.45), 3.639(0.68), 4.145(1.55), 4.162(4.11), 4.180(3.94), 4.183(3.94), 4.200(1.38), 4.728(1.76), 4.738(2.03), 4.743(2.55), 4.753(1.68), 5.163(1.06), 5.204(6.89), 5.216(6.69), 5.257(1.06), 6.939(0.66), 7.066(0.68), 7.194(0.65), 7.642(3.94), 7.646(3.98), 7.776(4.66), 7.780(4.28).

實例 71

(5RS)-2-[2-氟-3-(三氟甲氧基)苯甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



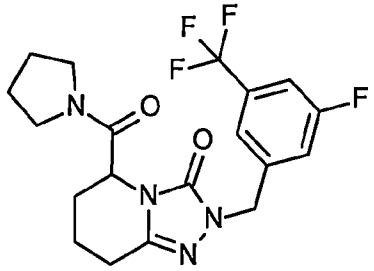
先添加(5RS)-2-[2-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(80.0 mg, 223 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(110 mg, 289 μmol)與三乙基胺(93 μl, 670 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(22 μl, 270 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 55.0 mg(60%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.50 min；MS(ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.92), 0.008(8.29), 0.146(1.03), 1.693(3.76), 1.704(5.42), 1.717(6.38), 1.755(3.06), 1.773(9.29), 1.790(16.00), 1.807(12.53), 1.824(3.65), 1.892(3.91), 1.909(11.28), 1.926(14.08), 1.942(9.14), 1.960(3.91), 1.988(5.09), 2.030(3.91), 2.073(3.21), 2.328(2.40), 2.367(1.18), 2.559(5.86), 2.573(4.20), 2.588(4.06), 2.600(7.48), 2.613(4.20), 2.642(2.91), 2.669(2.54), 2.690(1.25), 2.710(1.40), 3.227(2.43), 3.243(4.53), 3.256(4.57), 3.273(8.00), 3.290(4.39), 3.325(5.31), 3.343(8.41), 3.361(4.50), 3.372(4.94), 3.391(2.03), 3.436(2.43), 3.454(5.05), 3.461(4.02), 3.479(6.86), 3.496(3.02), 3.590(3.13), 3.607(6.30), 3.623(3.76), 3.632(4.90), 3.649(2.18), 4.737(5.82), 4.747(6.67), 4.752(8.04), 4.761(5.68), 4.895(3.50), 4.935(15.48), 4.956(15.48), 4.995(3.65), 6.509(1.29), 7.386(4.68), 7.406(10.43), 7.425(6.23), 7.555(4.72), 7.573(7.63), 7.590(3.65), 7.720(4.13), 7.736(7.82), 7.756(3.91).

實例 72

(5RS)-2-[3-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(80.0 mg, 223 µmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(110 mg, 289 µmol)與三乙基胺(93 µl, 670 µmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(22 µl, 270 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 48.0

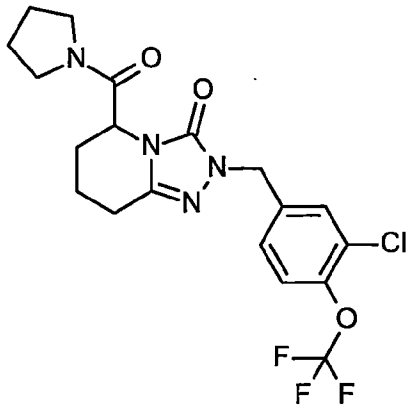
mg(52%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.55 min；MS(ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.15), 0.008(2.63), 1.690(1.16), 1.701(1.12), 1.728(1.86), 1.740(1.51), 1.755(1.38), 1.774(4.07), 1.791(6.54), 1.809(5.03), 1.825(1.42), 1.893(1.52), 1.910(4.33), 1.927(5.32), 1.943(3.23), 1.961(1.03), 1.972(0.74), 2.019(2.53), 2.028(1.84), 2.043(1.33), 2.054(1.16), 2.062(1.14), 2.073(1.44), 2.327(0.72), 2.563(2.11), 2.574(1.91), 2.589(1.64), 2.604(1.57), 2.616(2.72), 2.628(1.55), 2.646(0.75), 2.657(1.15), 2.670(1.25), 2.710(0.45), 2.865(0.60), 3.231(0.84), 3.247(1.83), 3.260(1.90), 3.277(3.31), 3.294(1.92), 3.326(1.93), 3.344(3.35), 3.361(1.78), 3.373(1.90), 3.391(0.87), 3.439(0.94), 3.457(2.17), 3.464(1.54), 3.482(2.73), 3.499(1.19), 3.595(1.24), 3.611(2.50), 3.620(1.31), 3.628(1.51), 3.636(1.92), 3.653(0.88), 4.761(2.42), 4.770(2.59), 4.776(3.10), 4.785(2.31), 4.959(16.00), 7.329(2.37), 7.352(2.34), 7.502(5.85), 7.601(2.38), 7.623(2.42).

實例 73

(5RS)-2-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(75.0 mg, 95%純度，182 µmol)至室溫下之 THF(2.1 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(89.9 mg, 236 µmol)與三乙基胺(130 µl, 910 µmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(18 µl, 220 µmol)，反應混合物於室溫

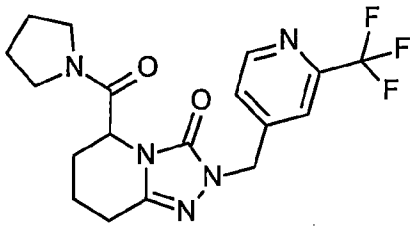
下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 41.0 mg(51%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.69 min；MS(ESIpos): m /z = 445 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.80), -0.008(6.96), 0.008(5.94), 0.146(0.78), 1.724(1.73), 1.756(1.17), 1.774(3.10), 1.791(5.36), 1.808(4.08), 1.824(1.15), 1.893(1.26), 1.909(3.66), 1.926(4.36), 1.943(2.67), 1.960(1.19), 1.988(1.32), 1.997(1.60), 2.010(1.65), 2.038(1.17), 2.048(0.93), 2.063(1.06), 2.073(16.00), 2.281(1.30), 2.327(1.21), 2.366(0.71), 2.523(3.73), 2.558(1.89), 2.569(1.54), 2.583(1.30), 2.597(1.24), 2.609(2.28), 2.622(1.28), 2.639(0.58), 2.651(0.93), 2.665(1.28), 2.669(1.34), 2.710(0.59), 2.865(0.45), 3.229(0.69), 3.246(1.58), 3.258(1.52), 3.275(2.71), 3.293(1.56), 3.329(1.50), 3.347(2.73), 3.365(1.47), 3.377(1.61), 3.394(0.74), 3.438(0.78), 3.456(1.76), 3.464(1.28), 3.473(1.06), 3.481(2.25), 3.498(0.95), 3.592(1.02), 3.608(2.08), 3.617(1.06), 3.625(1.23), 3.633(1.58), 3.650(0.72), 3.726(1.63), 4.541(0.69), 4.745(1.93), 4.754(2.10), 4.760(2.52), 4.769(1.84), 4.873(14.14), 7.156(0.65), 7.306(2.49), 7.311(2.54), 7.327(2.99), 7.332(3.06), 7.533(5.10), 7.539(4.92), 7.547(2.99), 7.551(2.88), 7.569(2.47), 7.572(2.41).

實例 74

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(70.0 mg, 205 μmol)至室溫下

之 THF(2 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(97.1 mg, 255 μmol)與三乙基胺(82 μl, 590 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(20 μl, 240 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 66.0 mg(85%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.18 min；MS(ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

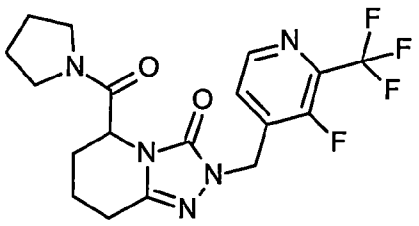
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.82), 0.008(1.91), 1.663(0.97), 1.683(1.29), 1.696(1.47), 1.706(1.28), 1.732(1.80), 1.741(2.17), 1.756(2.12), 1.775(5.55), 1.792(8.58), 1.809(6.36), 1.826(1.82), 1.894(1.68), 1.910(4.88), 1.927(6.01), 1.943(3.66), 1.960(1.07), 1.989(0.74), 2.000(0.78), 2.015(1.44), 2.029(3.22), 2.038(3.51), 2.045(2.41), 2.054(1.95), 2.066(1.46), 2.072(1.43), 2.081(1.30), 2.108(0.49), 2.327(0.55), 2.523(1.95), 2.558(2.98), 2.572(2.50), 2.584(2.37), 2.598(1.98), 2.614(1.90), 2.625(3.38), 2.637(2.01), 2.656(0.92), 2.666(1.65), 2.679(0.87), 3.237(1.07), 3.254(2.30), 3.266(2.34), 3.283(4.24), 3.330(2.25), 3.347(4.22), 3.359(1.53), 3.365(2.21), 3.377(2.39), 3.394(1.07), 3.445(1.23), 3.462(2.68), 3.469(2.01), 3.479(1.58), 3.487(3.47), 3.504(1.50), 3.594(1.62), 3.611(3.15), 3.619(1.64), 3.627(1.83), 3.636(2.39), 3.652(1.14), 4.774(2.95), 4.783(3.30), 4.789(4.07), 4.798(2.91), 4.980(0.51), 5.024(16.00), 5.068(0.51), 7.473(4.22), 7.485(4.38), 7.760(8.48), 8.726(6.15), 8.739(6.08).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 75

(5RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-[[3-氟-2-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基]-3-側氧基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(80.0 mg, 214 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(106 mg, 278 μmol)與三乙基胺(89 μl, 640 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(21 μl, 260 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 67.0 mg(76%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.31 min；MS(ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

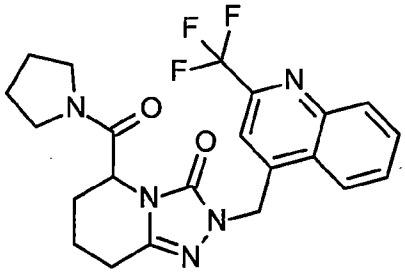
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.52), 0.008(3.36), 0.146(0.57), 1.697(2.60), 1.708(2.42), 1.737(3.98), 1.758(3.80), 1.774(8.57), 1.792(13.17), 1.809(9.76), 1.825(2.72), 1.894(3.04), 1.909(7.95), 1.926(9.58), 1.942(5.78), 1.959(1.76), 2.025(5.07), 2.047(3.06), 2.060(2.40), 2.067(2.35), 2.075(2.15), 2.328(1.01), 2.366(0.69), 2.569(4.00), 2.580(3.80), 2.594(3.25), 2.609(3.31), 2.621(5.56), 2.633(3.16), 2.651(1.53), 2.664(2.51), 2.710(0.69), 3.235(1.85), 3.252(3.80), 3.264(4.16), 3.281(7.27), 3.329(3.57), 3.347(6.42), 3.364(3.45), 3.376(3.57), 3.394(1.65), 3.443(2.03), 3.460(4.21), 3.468(3.22), 3.486(5.21), 3.503(2.33), 3.592(2.63), 3.609(4.96), 3.626(3.00), 3.634(3.73), 3.650(1.62), 4.763(4.87), 4.772(5.33), 4.777(6.22), 4.787(4.32), 5.015(1.69), 5.057(16.00), 5.065(15.41), 5.107(1.48), 7.546(4.85), 7.559(8.68), 7.571(4.71), 8.561(10.29), 8.573(9.81).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 76

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(94.0 mg, 240 μmol)至室溫下之 THF(2.1 ml)。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(118 mg, 311 μmol)與三乙基胺(100 μl, 720 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(24 μl, 290 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 57.0 mg(53%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.55 min；MS(ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.70), 0.008(2.54), 1.147(0.45), 1.165(0.90), 1.183(0.45), 1.653(1.17), 1.666(1.66), 1.678(1.86), 1.691(1.77), 1.704(2.52), 1.717(3.00), 1.728(2.29), 1.740(1.51), 1.751(1.17), 1.763(1.72), 1.781(5.12), 1.799(9.24), 1.816(7.40), 1.832(2.22), 1.899(2.19), 1.915(6.75), 1.932(8.65), 1.949(5.19), 1.966(1.61), 1.983(1.00), 1.998(1.85), 2.010(4.50), 2.019(4.62), 2.034(2.65), 2.046(1.72), 2.052(1.66), 2.061(1.55), 2.071(0.74), 2.087(0.51), 2.096(0.42), 2.328(0.56), 2.333(0.49), 2.342(1.75), 2.519(3.00), 2.525(4.32), 2.567(2.15), 2.594(2.16), 2.605(3.87), 2.617(2.31), 2.636(1.19), 2.647(1.75), 2.660(1.01), 2.670(0.71), 3.238(1.31), 3.255(2.81), 3.268(2.72),

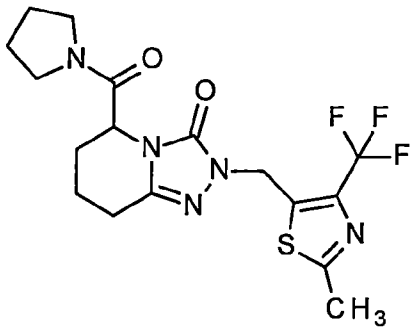
3.285(4.87), 3.340(2.36), 3.357(4.92), 3.369(1.89), 3.375(2.60), 3.387(2.96), 3.405(1.31), 3.440(1.47), 3.457(3.21), 3.464(2.37), 3.474(1.97), 3.482(4.04), 3.499(1.75), 3.606(1.82), 3.622(3.91), 3.630(2.00), 3.639(2.22), 3.647(3.07), 3.664(1.36), 3.803(0.57), 3.818(0.56), 4.792(3.51), 4.801(3.91), 4.806(4.95), 4.815(3.45), 5.408(3.17), 5.449(10.04), 5.480(10.14), 5.521(3.20), 5.558(0.51), 6.510(2.74), 7.293(0.56), 7.386(0.63), 7.406(0.59), 7.750(16.00), 7.823(2.56), 7.826(2.72), 7.844(5.54), 7.862(3.75), 7.864(3.71), 7.943(3.44), 7.946(3.64), 7.964(5.87), 7.967(4.51), 7.982(3.21), 7.985(3.11), 8.214(6.39), 8.234(5.46), 8.370(6.19), 8.390(5.70).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 77

(5RS)-2-{[2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-{[2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(68.0 mg, 188 μmol)至室溫下之 THF(2.1 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(92.8 mg, 244 μmol)與三乙基胺(78 μl, 560 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(19 μl, 230 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex

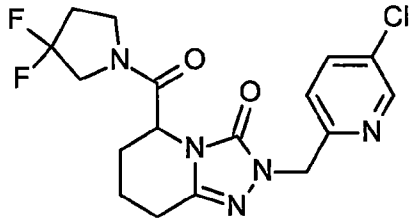
C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 49.0 mg(63%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.21 min；MS(ESIpos): m /z = 416 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.56), 0.008(2.06), 1.163(2.87), 1.181(6.08), 1.199(2.98), 1.703(0.97), 1.714(1.06), 1.754(0.51), 1.770(1.54), 1.787(2.65), 1.804(2.06), 1.821(0.60), 1.889(0.63), 1.906(1.90), 1.923(2.45), 1.939(1.73), 1.974(0.84), 1.986(0.78), 2.003(0.52), 2.019(0.67), 2.028(0.50), 2.327(0.46), 2.523(1.51), 2.558(0.99), 2.568(0.83), 2.582(0.68), 2.602(0.66), 2.613(1.27), 2.626(0.75), 2.646(16.00), 2.669(0.74), 2.890(0.45), 3.076(1.10), 3.089(1.24), 3.094(1.13), 3.106(1.07), 3.236(0.78), 3.248(0.79), 3.265(1.40), 3.282(0.69), 3.313(0.78), 3.330(1.69), 3.428(0.64), 3.445(0.98), 3.453(0.73), 3.470(1.21), 3.487(0.56), 3.578(0.51), 3.595(1.09), 3.612(0.63), 3.620(0.80), 4.713(0.95), 4.723(1.09), 4.728(1.30), 4.738(0.95), 5.127(2.30), 5.142(2.33).

實例 78

(5RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(50.0 mg, 162 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(80.1 mg, 211 μmol)與三乙基胺(68 μl, 490 μmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(27.9 mg, 194 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下

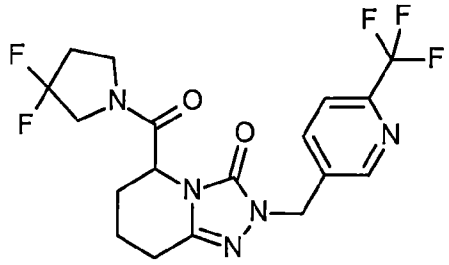
濃縮，得到 25.2 mg(39%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.69 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.72), 0.008(2.55), 1.687(1.41), 1.699(1.48), 1.726(1.92), 2.023(1.76), 2.050(1.24), 2.064(1.31), 2.073(2.50), 2.085(1.00), 2.101(0.87), 2.328(0.75), 2.365(0.71), 2.381(1.04), 2.410(1.31), 2.431(1.22), 2.569(4.02), 2.578(3.03), 2.592(3.63), 2.607(3.88), 2.620(1.88), 2.650(1.12), 2.665(1.04), 2.709(0.48), 3.538(1.74), 3.557(2.71), 3.570(1.44), 3.577(1.41), 3.638(0.51), 3.672(1.50), 3.706(1.75), 3.740(1.36), 3.774(2.31), 3.790(1.31), 3.798(1.21), 3.808(2.23), 3.816(1.89), 3.835(0.93), 3.894(0.74), 3.912(1.70), 3.931(0.99), 3.938(1.22), 3.957(0.58), 3.972(0.49), 4.001(1.06), 4.014(0.56), 4.030(0.71), 4.043(0.99), 4.071(0.60), 4.147(0.64), 4.179(1.00), 4.203(1.01), 4.235(0.43), 4.761(1.40), 4.776(1.83), 4.785(1.34), 4.836(1.45), 4.846(1.72), 4.851(1.89), 4.861(1.45), 4.870(0.73), 4.914(16.00), 4.955(0.69), 7.199(6.18), 7.220(6.60), 7.913(4.28), 7.920(4.38), 7.934(4.15), 7.941(4.23), 8.571(5.89), 8.577(5.93).

實例 79

(5RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸/三氟乙酸(消旋物)(70.0 mg, 153 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(75.8 mg, 199 μmol)與三乙基胺(110 μl, 770 μmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(26.4 mg, 184 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉

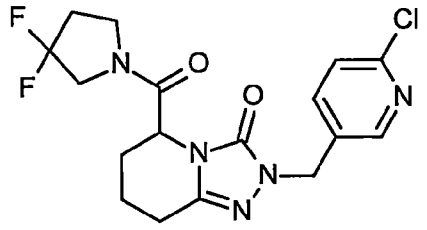
水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 37.7 mg(57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.75 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.24), 0.008(3.00), 1.664(1.10), 1.735(1.37), 1.908(1.15), 1.994(1.34), 2.008(1.72), 2.018(1.67), 2.033(1.58), 2.044(1.35), 2.052(1.21), 2.060(1.13), 2.073(1.48), 2.080(0.80), 2.088(0.84), 2.096(0.75), 2.328(0.80), 2.366(0.81), 2.382(0.98), 2.411(1.16), 2.431(1.11), 2.456(0.84), 2.569(3.33), 2.580(2.48), 2.594(2.56), 2.610(2.91), 2.623(1.48), 2.640(0.60), 2.653(0.91), 2.669(1.06), 2.710(0.48), 3.534(1.23), 3.541(1.45), 3.552(2.00), 3.561(2.15), 3.571(1.27), 3.580(1.08), 3.670(1.29), 3.704(1.47), 3.738(0.63), 3.749(0.72), 3.769(0.56), 3.782(1.84), 3.794(0.96), 3.813(2.64), 3.831(0.71), 3.891(0.68), 3.910(1.45), 3.929(0.81), 3.936(1.06), 3.955(0.49), 3.966(0.43), 3.995(0.88), 4.010(0.45), 4.023(0.60), 4.038(0.82), 4.066(0.49), 4.149(0.51), 4.182(0.79), 4.206(0.79), 4.767(1.21), 4.776(1.43), 4.782(1.63), 4.791(1.15), 4.838(1.28), 4.847(1.44), 4.853(1.63), 4.862(1.17), 5.011(14.35), 7.909(15.74), 7.913(16.00), 8.641(5.64).

實例 80

(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(350 mg, 15%純度，170 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(84.1 mg, 221 μmol)與三乙基胺(71 μl, 510 μmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(29.3 mg, 204 μmol)，

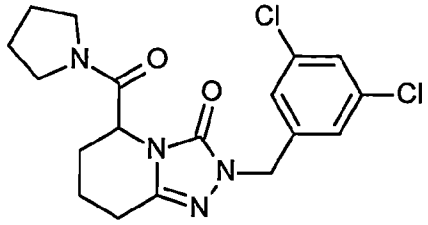
反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 46.4 mg(69%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.67 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.661(1.07), 1.726(1.27), 1.996(1.45), 2.007(1.54), 2.043(1.10), 2.060(0.88), 2.071(0.82), 2.327(0.70), 2.366(0.54), 2.379(0.89), 2.408(1.09), 2.427(1.04), 2.452(0.91), 2.560(2.42), 2.569(2.97), 2.585(2.82), 2.602(2.79), 2.644(0.79), 2.669(0.70), 3.537(1.17), 3.546(1.77), 3.556(1.91), 3.565(1.12), 3.575(0.94), 3.665(1.17), 3.700(1.30), 3.743(0.64), 3.776(1.61), 3.807(2.37), 3.825(0.62), 3.887(0.58), 3.906(1.29), 3.931(0.92), 3.962(0.43), 3.991(0.80), 4.018(0.57), 4.032(0.75), 4.063(0.47), 4.143(0.51), 4.175(0.74), 4.200(0.74), 4.749(1.05), 4.764(1.43), 4.773(1.05), 4.821(1.16), 4.836(1.48), 4.846(1.20), 4.884(16.00), 7.505(4.89), 7.525(6.06), 7.686(3.27), 7.692(3.34), 7.707(2.69), 7.713(2.73), 8.296(5.00), 8.301(4.81).

實例 81

(5RS)-2-(3,5-二氯苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-(3,5-二氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸鹽酸鹽(消旋物)(70.0 mg, 79%純度，145 µmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(71.7 mg, 189 µmol)與三乙基胺(100 µl, 730 µmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(12.4 mg, 174 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用

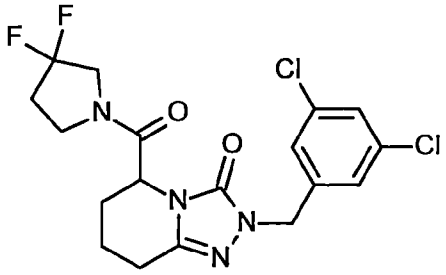
乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 21.4 mg(37%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.61 min；MS(ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.96), -0.008(8.42), 0.008(7.50), 0.146(1.00), 1.406(0.70), 1.725(1.96), 1.756(1.37), 1.773(3.77), 1.791(6.24), 1.808(4.80), 1.824(1.40), 1.893(1.44), 1.909(4.25), 1.926(5.36), 1.943(3.21), 1.960(1.44), 1.997(1.81), 2.015(1.55), 2.040(1.29), 2.051(1.07), 2.058(1.18), 2.066(1.07), 2.327(1.88), 2.366(1.40), 2.518(8.61), 2.523(7.02), 2.565(2.44), 2.574(2.00), 2.590(1.66), 2.603(1.55), 2.615(2.77), 2.627(1.66), 2.644(0.78), 2.669(2.48), 2.709(1.44), 3.228(0.89), 3.245(1.88), 3.257(1.85), 3.274(3.33), 3.292(2.25), 3.330(2.11), 3.348(3.29), 3.365(1.74), 3.378(1.88), 3.395(0.89), 3.437(1.00), 3.454(2.11), 3.461(1.55), 3.479(2.66), 3.496(1.15), 3.593(1.26), 3.609(2.40), 3.626(1.44), 3.634(1.92), 3.651(0.81), 4.753(2.25), 4.762(2.48), 4.768(2.77), 4.777(2.29), 4.851(16.00), 7.273(11.16), 7.278(11.31), 7.533(2.40), 7.538(4.25), 7.543(2.14).

實例 82

(5RS)-2-(3,5-二氯苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-(3,5-二氯苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸鹽酸鹽(消旋物)(70.0 mg, 79%純度，145 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(71.7 mg, 189 μmol)與三乙基胺(100 μl, 730 μmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(25.0 mg, 174 μmol)，

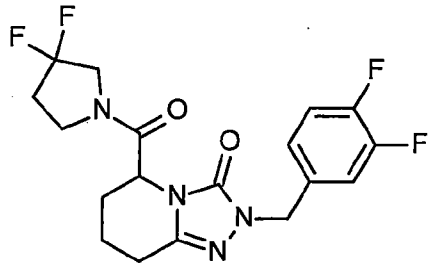
反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 26.4 mg(94%純度，40%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.73 min；MS(ESIpos): m /z = 431 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.09), 0.008(2.90), 1.670(0.97), 1.734(1.17), 1.992(1.13), 2.004(1.20), 2.013(1.32), 2.048(0.92), 2.056(1.04), 2.063(1.01), 2.073(6.09), 2.084(0.76), 2.091(0.75), 2.100(0.66), 2.327(0.74), 2.366(0.72), 2.382(0.91), 2.412(1.03), 2.424(0.98), 2.453(0.85), 2.523(3.33), 2.565(2.41), 2.580(2.09), 2.590(2.49), 2.605(2.35), 2.622(2.34), 2.633(1.24), 2.665(1.27), 2.674(0.86), 2.709(0.46), 3.533(1.03), 3.541(1.15), 3.551(1.74), 3.562(1.93), 3.569(1.05), 3.581(0.92), 3.672(1.10), 3.705(1.28), 3.742(0.91), 3.764(0.52), 3.776(1.52), 3.790(0.80), 3.808(2.32), 3.827(0.59), 3.894(0.59), 3.912(1.26), 3.931(0.71), 3.939(0.91), 3.958(0.60), 3.989(0.78), 4.017(0.52), 4.032(0.71), 4.060(0.42), 4.149(0.46), 4.183(0.68), 4.206(0.70), 4.775(1.07), 4.784(1.23), 4.790(1.41), 4.799(1.05), 4.858(16.00), 7.271(10.23), 7.276(10.34), 7.536(2.16), 7.541(3.82), 7.546(2.01).

實例 83

(5RS)-2-(3,4-二氟苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-(3,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸鹽酸鹽(消旋物)(100 mg, 289 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶

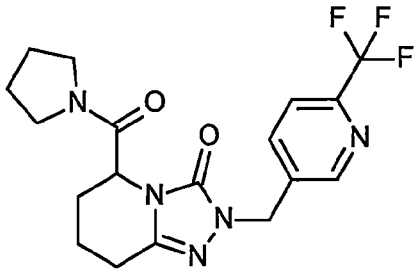
-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(143 mg, 376 μmol)與三乙基胺(200 μl, 1.4 mmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(49.8 mg, 347 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 17.0 mg(15%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.78 min；MS(ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.64), -0.008(5.78), 0.008(4.12), 0.147(0.54), 1.734(1.51), 2.012(1.51), 2.327(1.54), 2.566(2.86), 2.591(2.58), 2.608(2.98), 2.669(1.40), 2.709(0.76), 3.559(2.11), 3.670(1.33), 3.704(1.54), 3.741(0.97), 3.775(1.59), 3.809(2.49), 3.909(1.33), 3.991(0.97), 4.178(0.97), 4.770(1.68), 4.822(16.00), 7.083(1.87), 7.230(1.68), 7.259(2.04), 7.278(1.80), 7.375(1.75), 7.396(3.57), 7.402(2.25), 7.423(3.55), 7.445(1.68).

實例 84

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸/三氟乙酸(消旋物)(70.0 mg, 153 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(75.8 mg, 199 μmol)與三乙基胺(110 μl, 770 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(15 μl, 180 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex

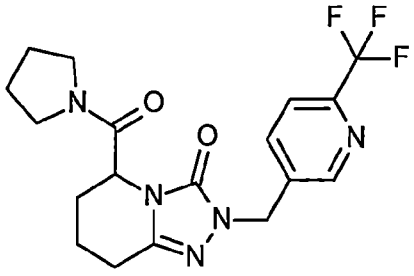
C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 32.2 mg(53%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.23 min；MS(ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.63), 0.008(3.14), 0.146(0.40), 1.673(1.10), 1.686(1.21), 1.696(1.21), 1.710(1.60), 1.724(1.93), 1.736(1.54), 1.748(1.13), 1.758(1.55), 1.774(4.10), 1.791(6.82), 1.808(5.25), 1.825(1.49), 1.893(1.46), 1.909(4.19), 1.926(5.20), 1.942(3.16), 1.959(1.12), 2.013(2.62), 2.036(1.46), 2.048(1.20), 2.055(1.18), 2.063(1.13), 2.072(0.66), 2.327(0.97), 2.366(0.58), 2.523(3.85), 2.564(2.19), 2.579(1.70), 2.593(1.65), 2.605(2.93), 2.617(1.70), 2.635(0.78), 2.646(1.13), 2.660(0.89), 2.665(0.89), 2.669(1.07), 2.709(0.62), 3.231(0.96), 3.247(1.93), 3.260(1.93), 3.277(3.53), 3.295(2.62), 3.328(2.30), 3.346(3.58), 3.363(1.83), 3.375(2.02), 3.393(0.92), 3.440(0.99), 3.457(2.20), 3.464(1.62), 3.474(1.34), 3.482(2.82), 3.499(1.26), 3.592(1.28), 3.609(2.61), 3.617(1.34), 3.626(1.57), 3.633(2.02), 3.650(0.94), 4.747(2.45), 4.756(2.74), 4.762(3.26), 4.771(2.36), 5.005(13.36), 7.907(15.77), 7.910(16.00), 8.641(5.00).

實例 85

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)經過對掌性製備性 HPLC 分離。[樣本製備：75 mg 溶於 1 ml 乙醇/乙腈；注射體積：0.2 ml；管柱：Daicel Chiralpak® AD-H 5μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 40：60，流速：20 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 27 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 27 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

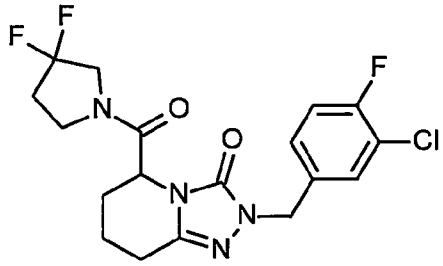
分析性對掌性 HPLC：R_t = 3.61 min，e.e. = 99.9% [管柱：Daicel Chiralcel® OJ-3 3μm 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 1：1，0.2%三氟乙酸，1% 水；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]

LC-MS(方法 3): R_t = 1.22 min；MS(ESIpos): m /z = 396 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.61-1.82(m , 4H). 1.87 - 1.95(m , 2H), 1.95 - 2.10(m , 2H), 2.56 - 2.72(m , 2H), 3.22 - 3.28(m , 1H), 3.33 - 3.39(m , 1H), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.76(dd, 1H), 5.00(s, 2H), 7.91(d, 2H), 8.64(s, 1H).

實例 86

(5RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸鹽酸鹽(消旋物)(100 mg, 276 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶 -1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(136 mg, 359 μmol)與三乙基胺(190 μl, 1.4 mmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(47.6 mg, 331 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 14.0 mg(12%理論值)標題化合物。

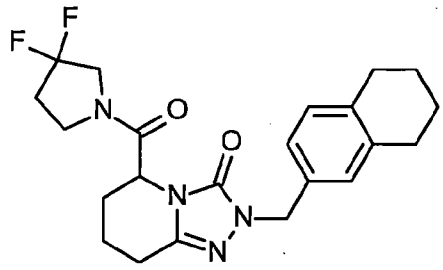
LC-MS(方法 4): R_t = 0.83 min；MS(ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.46), -0.008(3.79), 0.008(3.46), 0.146(0.44), 1.670(1.08), 1.680(1.01), 1.694(0.93), 1.728(1.34),

1.980(1.24), 1.995(1.30), 2.004(1.45), 2.028(1.05), 2.038(1.04), 2.046(1.10), 2.054(1.05), 2.063(0.94), 2.073(0.88), 2.082(0.80), 2.089(0.70), 2.323(0.61), 2.327(0.83), 2.332(0.58), 2.366(0.83), 2.381(0.94), 2.391(0.67), 2.411(1.10), 2.425(1.04), 2.452(0.87), 2.523(3.60), 2.566(2.83), 2.576(2.48), 2.591(2.76), 2.608(2.96), 2.619(1.40), 2.639(0.57), 2.650(0.87), 2.665(0.91), 2.669(0.93), 2.710(0.53), 3.531(1.18), 3.538(1.34), 3.549(1.92), 3.559(2.12), 3.567(1.21), 3.578(1.04), 3.668(1.24), 3.703(1.42), 3.742(0.78), 3.764(0.56), 3.775(1.64), 3.790(0.88), 3.808(2.65), 3.826(0.68), 3.891(0.67), 3.909(1.41), 3.928(0.77), 3.935(1.02), 3.954(0.48), 3.962(0.46), 3.991(0.83), 4.005(0.44), 4.019(0.60), 4.033(0.77), 4.061(0.47), 4.145(0.53), 4.176(0.75), 4.201(0.77), 4.755(1.15), 4.765(1.38), 4.771(1.58), 4.780(1.20), 4.824(16.00), 4.838(1.79), 4.844(1.77), 4.853(1.32), 7.220(1.30), 7.225(1.47), 7.232(1.49), 7.241(2.05), 7.246(2.01), 7.253(1.84), 7.258(1.82), 7.373(3.89), 7.396(5.08), 7.418(3.09), 7.429(2.86), 7.434(2.69), 7.447(2.88), 7.452(2.65).

實例 87

(5RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-(5,6,7,8-四氫萘-2-基甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-(5,6,7,8-四氫萘-2-基甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸/三氟乙酸(消旋物)(100 mg, 227 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(112 mg, 295 μmol)與三乙基胺(160 μl, 1.1 mmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(39.0 mg, 272 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化

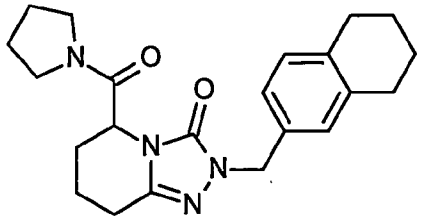
(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 44.0 mg(47%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.25 min；MS(ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.52), -0.008(13.87), 0.008(12.34), 0.146(1.37), 1.708(13.94), 1.996(2.59), 2.327(4.65), 2.366(3.20), 2.523(15.54), 2.565(4.80), 2.584(4.19), 2.598(3.73), 2.669(16.00), 2.702(5.18), 2.718(5.79), 2.734(3.05), 3.530(2.29), 3.554(3.20), 3.668(1.75), 3.702(2.06), 3.736(1.75), 3.769(2.13), 3.805(3.20), 3.910(1.68), 3.988(1.37), 4.171(1.22), 4.685(5.26), 4.700(5.64), 4.729(7.54), 4.740(8.46), 4.821(1.83), 6.843(2.67), 6.860(3.43), 6.916(8.15), 6.933(3.58), 6.979(4.72), 6.988(4.88), 7.009(4.19), 7.028(4.11), 7.047(1.60), 7.069(1.07).

實例 88

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-(5,6,7,8-四氫萘-2-基甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



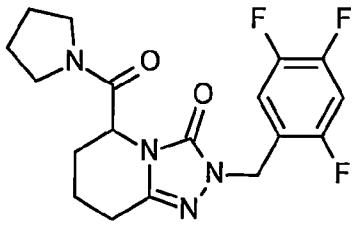
先添加(5RS)-3-側氧基-2-(5,6,7,8-四氫萘-2-基甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸/三氟乙酸(消旋物)(100 mg, 227 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(112 mg, 295 μmol)與三乙基胺(160 μl, 1.1 mmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(19.3 mg, 272 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 39.0 mg(45%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.60 min；MS(ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.77), -0.008(6.64), 0.008(5.97), 0.146(0.77), 1.700(12.96), 1.708(16.00), 1.715(12.30), 1.754(4.68), 1.772(7.72), 1.789(11.63), 1.806(8.90), 1.822(2.52), 1.892(2.73), 1.908(8.28), 1.925(10.60), 1.942(6.89), 1.959(3.04), 1.983(3.04), 1.998(3.14), 2.014(2.52), 2.025(2.57), 2.041(1.90), 2.050(1.54), 2.061(0.93), 2.322(1.49), 2.327(2.01), 2.332(1.49), 2.366(1.23), 2.518(10.19), 2.523(9.67), 2.563(3.24), 2.578(3.81), 2.590(4.01), 2.604(2.11), 2.620(1.65), 2.632(1.75), 2.669(14.05), 2.686(8.90), 2.703(6.02), 2.718(6.07), 2.734(3.24), 2.865(1.49), 3.225(1.13), 3.243(2.32), 3.255(2.88), 3.272(4.12), 3.290(3.19), 3.339(5.20), 3.356(2.78), 3.368(2.83), 3.386(1.39), 3.435(1.65), 3.453(3.55), 3.460(2.62), 3.477(4.48), 3.494(1.95), 3.593(1.90), 3.609(4.12), 3.626(2.37), 3.634(3.14), 3.651(1.49), 4.639(1.29), 4.677(6.33), 4.695(6.28), 4.712(2.62), 4.722(10.08), 4.733(11.37), 4.744(3.60), 4.753(2.47), 4.772(1.18), 6.846(2.78), 6.862(3.40), 6.917(7.97), 6.932(3.91), 6.969(2.11), 6.978(5.09), 6.984(5.30), 6.998(2.73), 7.008(4.32), 7.027(4.78), 7.045(1.59).

實例 89

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸/三氟乙酸(消旋物)(100 mg, 227 μmol)至室溫下之THF(2.0 ml)中。隨後，添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(112 mg, 295 μmol)與三乙基胺(160 μl, 1.1 mmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(19.3 mg, 272 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉

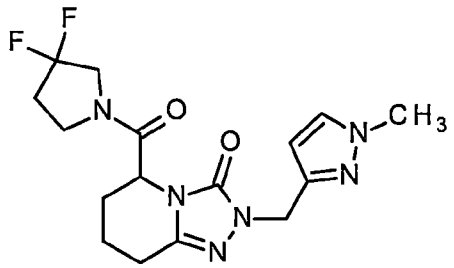
脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 51.0 mg(59%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.75 min；MS(ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.92), -0.008(8.02), 0.008(7.59), 1.716(5.33), 1.754(3.14), 1.773(9.33), 1.790(15.97), 1.807(12.47), 1.824(3.73), 1.892(3.99), 1.909(11.06), 1.925(13.71), 1.942(8.61), 2.001(6.15), 2.028(3.60), 2.327(1.80), 2.365(1.24), 2.571(4.25), 2.588(4.06), 2.599(7.26), 2.611(4.32), 2.641(3.21), 2.669(1.96), 3.226(2.19), 3.243(4.71), 3.256(4.38), 3.272(8.18), 3.290(4.32), 3.341(8.44), 3.358(4.84), 3.370(4.74), 3.388(2.32), 3.435(2.39), 3.453(5.37), 3.478(6.94), 3.495(2.98), 3.589(3.11), 3.606(5.92), 3.631(4.84), 3.647(2.32), 4.732(5.89), 4.747(7.69), 4.756(5.73), 4.785(2.65), 4.825(16.00), 4.840(15.90), 4.880(2.81), 7.259(3.34), 7.282(4.22), 7.302(3.96), 7.325(3.08), 7.538(3.66), 7.555(3.89), 7.565(5.04), 7.580(5.24), 7.589(3.96), 7.606(3.37).

實例 90

(5RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸/三氟乙酸(消旋物)(170 mg, 96%純度，417 μmol)至室溫下之 THF(3.3 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(206 mg, 542 μmol)與三乙基胺(290 μl, 2.1 mmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(71.9 mg, 500 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉

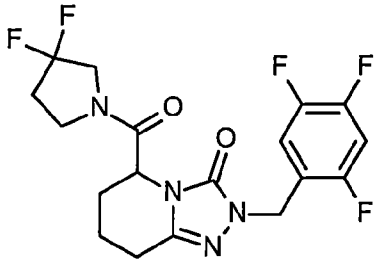
水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 7.00 mg(4%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.54 min；MS(ESIpos): m /z = 367 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.35), 0.008(1.13), 1.700(0.76), 1.982(0.52), 2.044(0.44), 2.429(0.43), 2.566(1.33), 2.580(1.08), 3.529(0.54), 3.549(0.71), 3.663(0.43), 3.696(0.54), 3.730(0.41), 3.774(16.00), 3.797(0.64), 3.908(0.48), 4.693(3.32), 4.702(3.80), 4.741(0.50), 4.783(0.41), 4.798(0.51), 4.807(0.42), 6.032(2.54), 6.038(2.55), 7.571(2.52), 7.577(2.49).

實例 91

(5RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸/三氟乙酸(消旋物)(100 mg, 227 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(112 mg, 295 μmol)與三乙基胺(160 μl, 1.1 mmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(39.0 mg, 272 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 25.0 mg(94%純度，25%理論值)標題化合物。

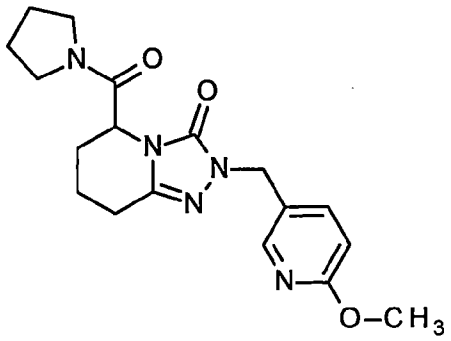
LC-MS(方法 4): R_t = 0.78 min；MS(ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.95), 0.008(5.95), 1.727(3.05),

2.007(3.36), 2.327(3.00), 2.366(1.95), 2.560(5.45), 2.570(6.68), 2.586(6.00), 2.604(6.32), 2.669(2.68), 3.536(3.14), 3.556(4.45), 3.669(2.59), 3.702(3.18), 3.738(2.64), 3.771(3.36), 3.805(4.82), 3.888(1.50), 3.907(3.09), 3.933(2.23), 3.989(1.86), 4.033(1.91), 4.175(1.64), 4.201(1.68), 4.765(3.45), 4.791(2.09), 4.831(15.50), 4.845(16.00), 4.885(2.36), 7.263(2.77), 7.286(3.82), 7.303(3.73), 7.330(3.05), 7.540(2.95), 7.557(3.59), 7.564(4.77), 7.582(4.55), 7.591(3.41), 7.608(3.18).

實例 92

(5RS)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



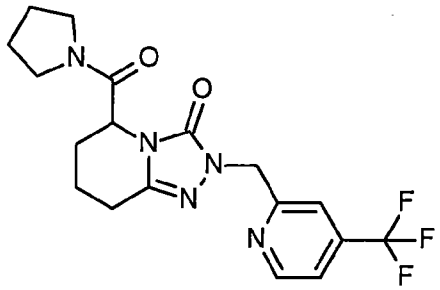
先添加(5RS)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(44.6 mg, 147 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(72.4 mg, 191 μmol)與三乙基胺(61 μl, 440 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(12.5 mg, 176 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 48 小時。再次添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(72.4 mg, 191 μmol)、三乙基胺(61 μl, 440 μmol)與吡咯啶(12.5 mg, 176 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 12.7 mg(24%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.99 min；MS(ESIpos): m /z = 358 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.07), 0.008(1.18), 1.693(0.72), 1.705(0.80), 1.715(0.62), 1.771(1.14), 1.789(2.00), 1.806(1.55), 1.822(0.43), 1.891(0.57), 1.908(1.48), 1.924(1.84), 1.941(1.24), 1.960(0.57), 1.973(0.63), 1.985(0.59), 2.001(0.43), 2.016(0.51), 2.523(1.70), 2.571(0.63), 2.583(1.01), 2.595(0.58), 2.624(0.41), 2.669(0.40), 2.865(1.35), 3.239(0.63), 3.252(0.63), 3.269(1.20), 3.286(1.14), 3.340(1.20), 3.352(0.55), 3.357(0.67), 3.369(0.68), 3.449(0.71), 3.457(0.53), 3.466(0.43), 3.474(0.86), 3.589(0.42), 3.605(0.82), 3.614(0.43), 3.622(0.47), 3.630(0.64), 3.826(16.00), 4.712(0.78), 4.721(0.89), 4.727(1.04), 4.736(0.82), 4.760(5.47), 6.783(1.59), 6.804(1.70), 7.552(1.12), 7.558(1.13), 7.573(1.08), 7.580(1.07), 8.050(1.33), 8.055(1.26).

實例 93

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(55.0 mg, 161 µmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(79.4 mg, 209 µmol)與三乙基胺(67 µl, 480 µmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(13.7 mg, 193 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 51.0 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.68 min；MS(ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

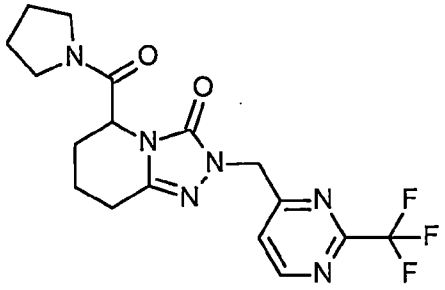
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.19), 0.008(1.87), 1.681(1.14), 1.693(1.55), 1.707(2.19), 1.718(3.14), 1.731(3.80), 1.741(3.09), 1.755(2.58), 1.773(5.88), 1.790(9.64), 1.807(7.28), 1.824(2.17), 1.894(2.32), 1.910(6.68), 1.927(8.29), 1.944(4.94), 1.962(1.50), 1.974(1.07), 1.986(1.05), 2.000(1.63), 2.010(3.01), 2.022(3.35), 2.034(2.19), 2.050(2.32), 2.060(1.68), 2.067(1.61), 2.075(1.61), 2.085(0.90), 2.096(0.54), 2.102(0.54), 2.111(0.45), 2.328(0.54), 2.366(0.41), 2.524(2.38), 2.559(3.20), 2.569(2.81), 2.583(2.36), 2.597(2.30), 2.609(4.19), 2.621(2.38), 2.639(1.03), 2.650(1.59), 2.664(1.03), 2.670(0.75), 2.710(0.49), 2.731(0.75), 2.865(1.20), 2.890(0.97), 3.232(1.33), 3.249(2.77), 3.261(2.75), 3.278(5.03), 3.296(3.41), 3.341(5.30), 3.353(1.98), 3.358(2.73), 3.370(2.83), 3.388(1.29), 3.445(1.44), 3.462(3.18), 3.470(2.32), 3.479(1.89), 3.487(4.06), 3.504(1.80), 3.597(1.87), 3.614(3.82), 3.622(1.93), 3.630(2.17), 3.638(2.94), 3.655(1.33), 4.764(3.44), 4.773(3.82), 4.779(4.51), 4.788(3.39), 4.992(0.86), 5.034(15.89), 5.037(16.00), 5.079(0.88), 7.555(8.10), 7.701(4.21), 7.713(4.40), 8.813(5.84), 8.826(5.80).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 94

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫

[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(45.0 mg, 131 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(64.8 mg, 170 μmol)與三乙基胺(55 μl, 390 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(11.2 mg, 157 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 31.4 mg(100%純度，60%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.65 min；MS(ESIpos): m /z = 397 [M +H]$^+$

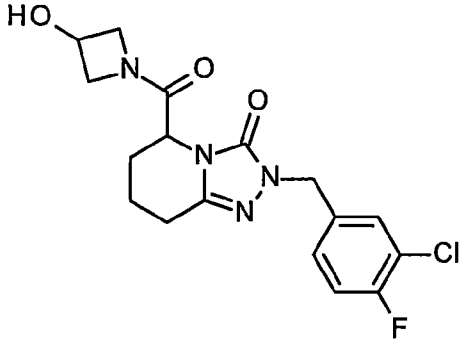
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.47), 0.008(2.16), 1.699(1.16), 1.712(1.27), 1.722(1.22), 1.757(2.55), 1.776(4.88), 1.793(7.57), 1.810(5.49), 1.827(1.56), 1.894(1.25), 1.911(3.41), 1.927(4.31), 1.943(2.78), 1.960(0.86), 2.005(0.61), 2.017(0.64), 2.030(1.24), 2.043(2.93), 2.053(3.15), 2.068(1.74), 2.079(1.22), 2.086(1.16), 2.094(1.11), 2.327(0.73), 2.367(0.49), 2.523(2.15), 2.571(2.36), 2.586(2.09), 2.597(2.01), 2.611(1.69), 2.625(1.66), 2.636(2.90), 2.649(1.72), 2.666(1.24), 2.679(1.36), 2.690(0.68), 2.710(0.54), 3.242(1.01), 3.259(1.98), 3.272(2.00), 3.288(3.53), 3.335(1.77), 3.353(3.53), 3.364(1.28), 3.370(1.84), 3.382(1.99), 3.400(0.93), 3.453(1.01), 3.471(2.24), 3.478(1.66), 3.488(1.33), 3.496(2.90), 3.513(1.27), 3.599(1.36), 3.615(2.51), 3.624(1.36), 3.633(1.62), 3.641(1.96), 3.657(0.95), 4.785(2.52), 4.794(2.77), 4.799(3.42), 4.808(2.43), 5.035(0.44), 5.080(16.00), 5.125(0.42), 7.480(5.36), 7.493(5.54), 9.047(6.50), 9.060(6.45).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 95

(5RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸鹽酸鹽(消旋物)(193 mg, 532 μmol)至室溫下之 THF(5.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(263 mg, 692 μmol)與三乙基胺(300 μl, 2.1 mmol)。攪拌 15 min 後，添加氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(70.0 mg, 639 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 63.4 mg(31%理論值)標題化合物。

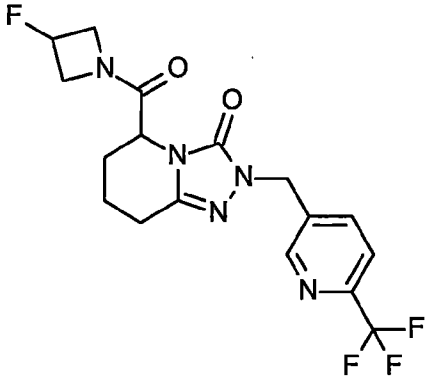
LC-MS(方法 3): R_t = 1.17 min；MS(ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.65), 0.008(1.43), 1.677(2.01), 1.695(2.51), 1.709(2.94), 1.718(3.05), 1.902(1.44), 1.927(2.11), 1.938(3.11), 1.994(2.08), 2.004(2.25), 2.016(2.08), 2.073(3.94), 2.327(0.59), 2.366(0.45), 2.572(2.33), 2.580(3.06), 2.592(5.37), 2.605(2.83), 2.622(1.29), 2.634(1.98), 2.646(0.91), 2.669(0.64), 2.690(0.67), 2.710(0.49), 3.596(1.70), 3.603(1.93), 3.621(2.05), 3.629(2.25), 3.638(1.86), 3.649(1.84), 3.664(1.78), 3.674(1.75), 3.921(2.08), 3.932(2.28), 3.952(0.58), 4.021(3.54), 4.045(3.84), 4.055(2.17), 4.062(1.96), 4.105(1.41), 4.120(1.77), 4.131(1.50), 4.146(1.38), 4.339(1.43), 4.357(2.42), 4.378(1.68), 4.473(1.22), 4.485(2.84), 4.502(5.81), 4.520(8.36), 4.531(6.20), 4.546(2.47), 4.818(15.96), 4.823(16.00), 5.789(3.64), 5.802(7.82),

5.817(4.83), 7.223(2.47), 7.229(2.57), 7.244(3.60), 7.250(3.33), 7.256(3.17), 7.367(3.18), 7.371(3.21), 7.390(5.20), 7.411(2.59), 7.416(2.59), 7.434(4.30), 7.452(4.27).

實例 96

(5RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(60.0 mg, 175 μmol)至室溫下之THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(86.6 mg, 228 μmol)與三乙基胺(73 μl, 530 μmol)。攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(23.5 mg, 210 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 30.0 mg(43%理論值)標題化合物。

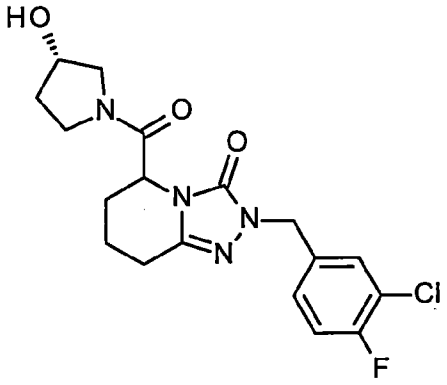
LC-MS(方法 3): R_t = 1.18 min；MS(ESIpos): m /z = 400 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.47), -0.008(4.45), 0.008(3.73), 0.146(0.42), 1.666(1.19), 1.675(1.54), 1.690(1.68), 1.700(2.17), 1.715(2.43), 1.968(1.63), 2.030(1.47), 2.073(1.68), 2.366(0.79), 2.518(5.13), 2.523(4.20), 2.560(2.38), 2.586(3.13), 2.599(4.31), 2.613(2.17), 2.628(0.84), 2.641(1.42), 2.655(0.68), 2.710(0.84), 3.901(0.56), 3.930(1.12), 3.963(1.21), 3.991(1.12), 4.026(0.68), 4.160(0.49), 4.175(0.54), 4.228(1.05), 4.244(0.98),

4.256(0.93), 4.277(1.24), 4.297(1.10), 4.327(0.82), 4.366(0.91), 4.399(0.72), 4.438(0.51), 4.460(0.70), 4.509(0.54), 4.524(0.68), 4.557(2.92), 4.568(4.36), 4.581(2.92), 4.638(0.47), 4.650(0.56), 4.687(0.54), 4.704(0.56), 5.011(11.69), 5.353(0.77), 5.408(0.72), 5.496(0.75), 5.551(0.72), 7.912(16.00), 8.649(6.27).

實例 97

(5RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(55.0 mg, 169 µmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(83.5 mg, 220 µmol)與三乙基胺(71 µl, 510 µmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(25.0 mg, 203 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 66.0 mg(97%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.19 min；MS(ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.74), 0.008(2.46), 1.668(1.27), 1.681(1.28), 1.731(2.93), 1.741(2.61), 1.754(2.32), 1.763(2.04), 1.827(0.60), 1.839(0.73), 1.849(1.61), 1.860(1.98), 1.872(1.68), 1.882(2.15), 1.892(1.71), 1.904(1.25), 1.972(2.44), 1.983(2.94), 1.994(2.98), 2.005(2.63), 2.015(2.47), 2.023(2.13), 2.029(2.09), 2.038(1.82), 2.050(1.44), 2.058(1.57), 2.066(1.43),

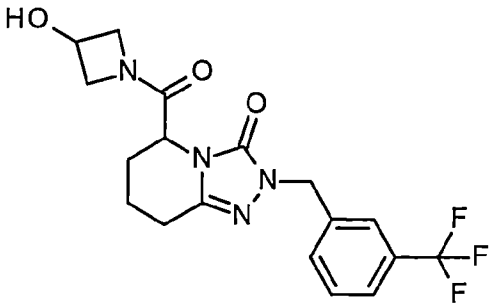
2.073(5.11), 2.086(0.54), 2.327(0.61), 2.366(0.49), 2.523(3.02), 2.571(1.77), 2.580(1.19), 2.593(2.23), 2.604(3.72), 2.616(2.00), 2.634(1.06), 2.646(1.52), 2.660(0.87), 2.669(0.81), 2.710(0.61), 2.731(3.89), 2.877(0.63), 2.890(5.16), 3.199(1.00), 3.231(1.38), 3.298(3.79), 3.339(2.01), 3.375(2.71), 3.397(1.82), 3.415(0.81), 3.432(0.70), 3.442(0.77), 3.454(1.37), 3.461(1.36), 3.470(0.68), 3.483(1.53), 3.520(0.41), 3.545(1.20), 3.562(1.93), 3.569(2.22), 3.585(1.42), 3.640(1.08), 3.651(1.61), 3.667(1.13), 3.678(1.28), 3.734(0.54), 3.754(0.82), 3.774(0.43), 4.268(1.82), 4.362(1.80), 4.687(0.98), 4.695(1.13), 4.702(1.23), 4.710(0.99), 4.738(2.01), 4.745(1.57), 4.794(1.01), 4.817(16.00), 4.955(4.61), 4.964(4.28), 5.073(3.17), 5.075(3.09), 5.082(3.27), 7.222(2.22), 7.227(2.23), 7.238(2.55), 7.243(3.00), 7.249(2.85), 7.255(2.74), 7.362(0.47), 7.371(4.52), 7.394(6.84), 7.406(0.56), 7.416(3.64), 7.430(3.15), 7.448(3.23), 7.953(0.53).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 98

(5RS)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(55.0 mg, 161 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(79.7 mg, 209 μmol)與三乙基胺(67 μl, 480 μmol)。

攪拌 15 min 後，添加氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(21.2 mg, 193 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 7.90 mg(12%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.24 min；MS(ESIpos): m /z = 397 $[M+H]^+$

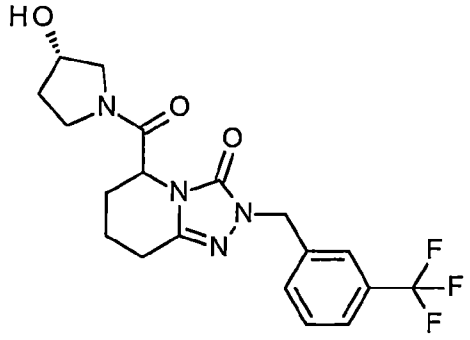
^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.666(2.27), 1.676(2.26), 1.719(3.03), 1.920(1.91), 1.946(3.45), 2.013(2.68), 2.020(2.73), 2.072(11.94), 2.588(2.90), 2.597(5.00), 2.606(2.91), 2.621(1.59), 2.631(2.38), 2.690(0.66), 3.608(2.01), 3.623(2.15), 3.629(2.19), 3.644(1.80), 3.652(1.89), 3.663(1.89), 3.672(1.75), 3.928(2.17), 3.938(2.46), 3.953(0.71), 4.029(3.39), 4.040(3.81), 4.047(4.10), 4.059(2.67), 4.109(1.41), 4.122(1.81), 4.130(1.69), 4.141(1.49), 4.343(1.52), 4.358(2.55), 4.374(1.66), 4.404(0.44), 4.495(3.28), 4.510(4.92), 4.521(7.10), 4.533(5.97), 4.541(4.89), 4.925(15.15), 4.931(16.00), 5.817(8.02), 7.510(3.60), 7.524(5.29), 7.574(2.93), 7.589(5.35), 7.604(3.34), 7.623(9.33), 7.649(6.87), 7.664(4.72).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 99

(5RS)-5-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(55.0 mg, 161 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(79.7 mg, 209 μmol)與三乙基胺(67 μl, 480 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(23.9 mg, 193 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 10.9 mg(16%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.26 min；MS(ESIpos): m /z = 411 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007(2.44), 0.006(1.71), 1.677(1.35), 1.733(2.92), 1.753(2.40), 1.835(0.67), 1.845(0.79), 1.853(1.67), 1.862(2.30), 1.871(1.79), 1.879(2.36), 1.888(1.98), 1.958(1.81), 1.967(2.10), 1.976(2.36), 1.985(2.86), 1.994(2.94), 2.003(2.57), 2.010(2.04), 2.024(2.04), 2.031(2.30), 2.044(1.74), 2.053(1.72), 2.060(1.78), 2.066(1.45), 2.072(2.04), 2.087(0.58), 2.362(0.62), 2.519(2.96), 2.563(1.74), 2.574(0.72), 2.608(3.40), 2.640(1.92), 2.689(0.42), 2.877(0.45), 3.205(1.08), 3.230(1.45), 3.353(1.74), 3.369(2.56), 3.375(2.51), 3.393(2.14), 3.400(1.78), 3.412(0.69), 3.436(0.87), 3.444(0.78), 3.454(1.01), 3.461(1.82), 3.484(1.52), 3.530(0.41), 3.550(1.21), 3.563(2.45), 3.571(2.19), 3.583(1.63), 3.647(1.29), 3.655(1.90), 3.668(1.25), 3.677(1.47), 3.741(0.57), 3.755(0.87), 3.772(0.49), 4.266(2.09), 4.366(2.09), 4.392(0.46), 4.403(0.66), 4.699(1.20), 4.705(1.32), 4.711(1.42), 4.717(1.14), 4.742(1.79),

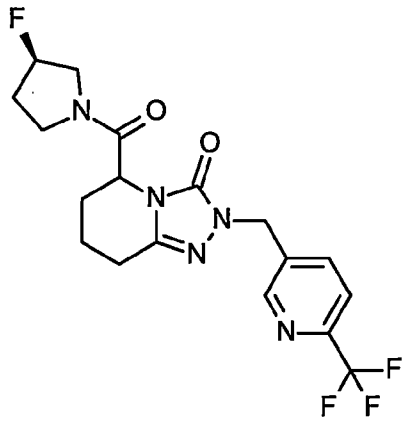
4.748(2.20), 4.754(1.94), 4.806(0.98), 4.813(1.09), 4.818(1.14), 4.825(0.90), 4.896(0.42), 4.923(16.00), 4.968(1.22), 5.089(1.29), 7.218(0.52), 7.507(2.86), 7.523(4.44), 7.540(0.69), 7.574(3.29), 7.590(6.42), 7.605(3.61), 7.621(6.90), 7.647(6.52), 7.663(4.44).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 100

(5RS)-5-{[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)



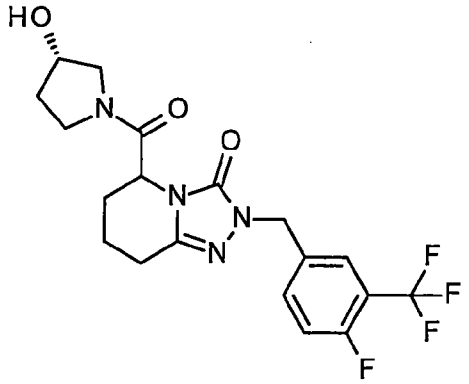
先添加(5RS)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(60.0 mg, 175 μmol)至室溫下之THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(86.6 mg, 228 μmol)與三乙基胺(73 μl, 530 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(3R)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(26.4 mg, 210 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 29.0 mg(40%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.21 min；MS(ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.59), -0.008(5.76), 0.008(4.91), 0.146(0.59), 1.658(0.69), 1.736(1.64), 2.005(1.91), 2.016(1.59), 2.067(1.00), 2.103(1.54), 2.140(1.08), 2.270(0.80), 2.327(0.74), 2.366(0.49), 2.518(3.66), 2.523(2.83), 2.571(1.61), 2.599(1.44), 2.611(2.42), 2.623(1.49), 2.653(0.91), 2.669(1.07), 2.710(0.54), 3.369(0.81), 3.387(0.58), 3.398(0.81), 3.524(1.13), 3.548(0.97), 3.573(0.86), 3.600(1.61), 3.636(1.07), 3.659(1.08), 3.681(1.00), 3.702(0.56), 3.726(0.56), 3.747(1.08), 3.775(0.80), 3.788(0.80), 3.856(1.07), 3.941(0.74), 4.009(0.41), 4.694(0.52), 4.703(0.64), 4.710(0.68), 4.719(0.54), 4.752(0.69), 4.760(0.78), 4.767(0.88), 4.776(0.66), 4.827(0.61), 4.839(1.02), 4.850(0.58), 4.861(0.59), 4.876(0.80), 4.885(0.61), 5.008(10.07), 5.261(0.76), 5.349(0.49), 5.392(0.78), 5.482(0.47), 5.512(0.41), 7.907(9.08), 7.911(16.00), 8.642(5.57).

實例 101

(5RS)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-5-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)



先添加(5RS)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(90.0 mg, 250 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(124 mg, 326 μmol)與三乙基胺(100 μl, 750 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(37.1 mg, 301 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水

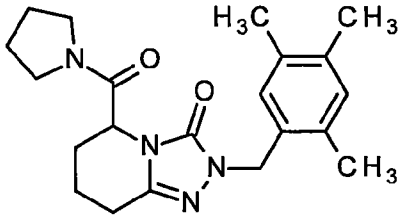
相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 34.0 mg(32%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.30 min；MS(ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.32), -0.008(12.62), 0.008(10.09), 0.146(1.26), 1.676(1.38), 1.730(2.98), 1.741(2.71), 1.826(0.65), 1.849(1.75), 1.859(2.09), 1.871(1.82), 1.881(2.34), 1.961(2.00), 1.971(2.58), 1.984(3.11), 1.995(3.23), 2.005(3.02), 2.017(2.65), 2.037(1.94), 2.056(1.60), 2.065(1.42), 2.328(1.54), 2.366(0.98), 2.524(6.71), 2.569(2.18), 2.603(3.88), 2.644(1.60), 2.670(1.85), 2.710(0.98), 3.197(1.05), 3.228(1.51), 3.338(2.77), 3.371(3.54), 3.390(2.34), 3.426(0.80), 3.457(1.72), 3.478(1.45), 3.545(1.29), 3.568(2.28), 3.583(1.54), 3.639(1.14), 3.650(1.72), 3.677(1.32), 3.706(1.51), 3.734(0.62), 3.753(0.89), 4.266(2.03), 4.361(1.97), 4.690(1.05), 4.698(1.20), 4.705(1.29), 4.713(1.08), 4.742(2.06), 4.798(0.92), 4.813(1.29), 4.821(0.98), 4.903(16.00), 4.965(1.29), 5.074(1.72), 7.478(2.49), 7.500(4.77), 7.526(4.46), 7.562(2.74), 7.575(3.29), 7.671(3.72), 7.690(3.82).

實例 102

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-(2,4,5-三甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-3-側氧基-2-(2,4,5-三甲基苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(93.0 mg, 295 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(146 mg, 383 μmol)與三乙基胺(120 μl, 880 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(30 μl, 350 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72

小時。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 55.0 mg(51%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.59 min；MS(ESIpos): m /z = 369 [M +H]$^+$

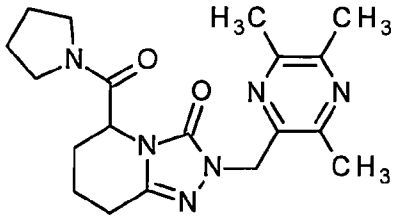
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.95), 0.008(0.80), 1.661(0.42), 1.673(0.74), 1.687(1.21), 1.697(1.43), 1.710(1.15), 1.754(0.47), 1.772(1.91), 1.790(3.37), 1.807(2.63), 1.823(0.77), 1.892(0.79), 1.909(2.45), 1.926(3.23), 1.942(2.13), 1.961(0.95), 1.974(1.22), 1.985(1.53), 1.996(1.03), 2.010(0.92), 2.020(0.64), 2.026(0.58), 2.036(0.58), 2.046(0.40), 2.140(15.41), 2.144(16.00), 2.205(14.00), 2.457(0.40), 2.473(0.58), 2.523(1.61), 2.560(0.86), 2.571(1.56), 2.583(0.85), 2.613(0.63), 3.224(0.46), 3.240(0.99), 3.253(0.98), 3.270(1.74), 3.287(0.91), 3.321(1.38), 3.340(1.90), 3.352(0.69), 3.357(0.94), 3.369(1.05), 3.387(0.48), 3.433(0.53), 3.450(1.15), 3.458(0.84), 3.468(0.69), 3.475(1.45), 3.492(0.64), 3.591(0.67), 3.608(1.40), 3.616(0.70), 3.625(0.78), 3.633(1.09), 3.649(0.49), 4.684(8.43), 4.716(1.31), 4.725(1.52), 4.731(1.73), 4.740(1.26), 6.890(4.26), 6.914(3.98).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-(2,4,5-三甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 103

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-[(3,5,6-三甲基吡啡-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



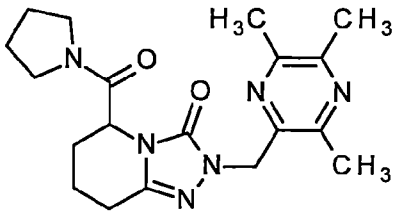
先添加(5RS)-3-側氧基-2-[(3,5,6-三甲基吡啡-2-基)甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(90.0 mg, 90%純度，255 µmol)至室溫下之 DMF(1.9 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(126 mg, 332 µmol)與三乙基胺(110 µl, 770 µmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(26 µl, 310 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(97 mg, 255 µmol)與三乙基胺(36 µl, 255 µmol)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 57.0 mg(60%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.93 min；MS(ESIpos): m /z = 371 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.649(0.46), 1.662(0.81), 1.675(1.31), 1.685(1.56), 1.699(1.24), 1.756(0.44), 1.773(1.80), 1.790(3.21), 1.807(2.55), 1.824(0.78), 1.893(0.77), 1.909(2.39), 1.926(3.22), 1.943(2.22), 1.959(1.07), 1.969(1.22), 1.981(1.37), 1.993(0.94), 2.007(0.89), 2.018(0.64), 2.032(0.58), 2.384(14.92), 2.409(15.08), 2.417(16.00), 2.450(0.52), 2.458(0.45), 2.476(1.25), 2.574(0.48), 2.586(0.61), 3.222(0.45), 3.239(0.92), 3.252(0.96), 3.269(1.63), 3.286(0.80), 3.336(1.71), 3.354(0.89), 3.366(0.96), 3.383(0.44), 3.434(0.50), 3.451(1.10), 3.458(0.82), 3.476(1.38), 3.493(0.63), 3.594(0.64), 3.611(1.35), 3.619(0.70), 3.628(0.78), 3.636(1.06), 3.652(0.47), 4.717(1.21), 4.726(1.43), 4.732(1.62), 4.740(1.19), 4.868(9.21).

實例 104

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-[(3,5,6-三甲基吡啡-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-[(3,5,6-三甲基吡啡-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：46 mg 溶於 4 ml 乙醇；注射體積：0.35 ml；管柱：Daicel Chiralpak® AD-H 5µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇：等濃度 60%乙醇，流速：25 ml/min；溫度 25℃；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 19 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 19 mg(92%純度)對映異構物 2。

對映異構物 2：

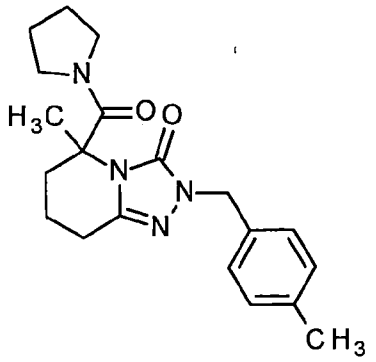
分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.11 min，e.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralcel® AD-3 3µm 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 1：1；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.56 min；MS(ESIpos): m /z = 371 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.63-1.68(m , 2H), 1.79(quin, 2H), 1.86 - 2.07(m , 4H), 2.38(s, 3H), 2.41(d, 6H), 2.44 - 2.61(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.14 - 3.29(m , 1H), 3.33 - 3.39(m , 1H), 3.41 - 3.52(m , 1H), 3.57 - 3.67(m , 1H), 4.73(dd, 1H), 4.87(s, 2H).

實例 105

5(RS)-5-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-5-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑

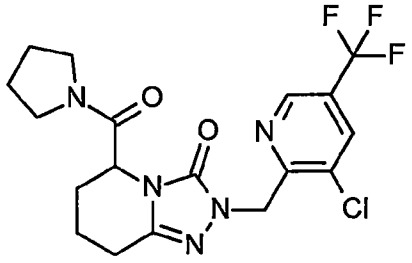
并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(30.0 mg, 99.6 μmol)至室溫下之 THF(1.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(49.2 mg, 129 μmol)與三乙基胺(42 μl, 300 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(10 μl, 120 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 19.4 mg(55% 理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.46 min；MS(ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.46), 0.008(0.45), 1.155(0.41), 1.173(0.84), 1.192(0.44), 1.202(0.85), 1.218(0.84), 1.563(11.36), 1.715(1.01), 1.754(0.66), 1.767(0.63), 1.781(0.47), 1.817(1.45), 1.845(1.15), 1.958(0.59), 1.986(0.75), 2.269(11.71), 2.599(0.63), 2.611(0.73), 2.624(1.11), 2.635(1.32), 3.237(0.41), 4.664(1.34), 4.702(2.54), 4.780(2.48), 4.818(1.34), 7.127(16.00).

實例 106

(5RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸甲基酯(對映異構物 1)(80.0 mg, 205 μmol)至室溫下之 THF(1.8 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(101 mg, 266 μmol)與三乙基胺(86 μl, 610 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(21 μl, 250 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，

經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 4.20 mg(5%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.37 min；MS(ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

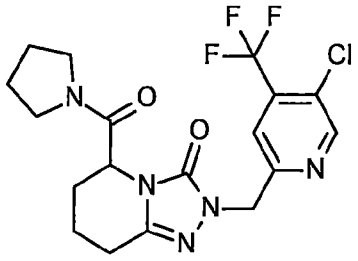
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.19), -0.008(10.74), 0.008(9.06), 0.146(1.10), 1.480(0.71), 1.701(6.28), 1.714(8.22), 1.732(5.79), 1.744(2.92), 1.753(2.52), 1.771(8.44), 1.788(14.81), 1.805(11.31), 1.822(3.31), 1.891(3.54), 1.908(10.25), 1.924(12.95), 1.941(8.27), 1.958(3.80), 1.973(2.70), 1.984(4.77), 1.995(4.33), 2.006(3.23), 2.021(3.54), 2.042(3.23), 2.057(2.92), 2.078(1.41), 2.327(2.43), 2.366(1.81), 2.523(8.75), 2.566(4.15), 2.579(7.65), 2.591(3.93), 2.609(1.81), 2.620(2.70), 2.634(1.24), 2.670(2.70), 2.710(1.77), 3.229(2.12), 3.246(4.33), 3.259(4.51), 3.276(8.18), 3.337(8.75), 3.355(4.33), 3.367(4.60), 3.384(2.08), 3.442(2.34), 3.460(4.99), 3.467(3.62), 3.484(6.32), 3.501(2.74), 3.595(2.87), 3.612(5.88), 3.620(3.05), 3.629(3.49), 3.637(4.69), 3.654(2.12), 4.735(5.44), 4.745(6.32), 4.750(7.25), 4.760(5.35), 5.063(4.82), 5.104(16.00), 5.134(15.43), 5.175(4.64), 8.486(10.96), 8.489(11.27), 8.905(11.09).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 107

(5RS)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六

氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(100 mg, 265 μmol)至室溫下之 THF(3.8 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(131 mg, 345 μmol)與三乙基胺(110 μl, 800 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(27 μl, 320 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 65.0 mg(57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.79 min；MS(ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

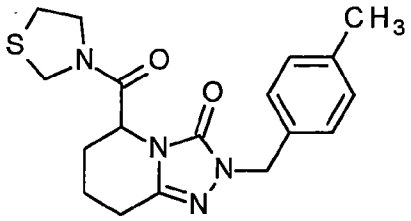
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.42), 0.008(2.12), 1.711(2.02), 1.724(2.54), 1.735(2.04), 1.755(1.54), 1.772(4.25), 1.789(6.89), 1.806(5.25), 1.823(1.54), 1.891(1.57), 1.908(4.70), 1.925(5.85), 1.942(3.54), 1.959(1.16), 2.005(2.17), 2.016(2.70), 2.026(1.79), 2.043(1.62), 2.052(1.21), 2.067(1.15), 2.328(0.72), 2.366(0.47), 2.560(2.01), 2.575(1.77), 2.590(1.68), 2.602(2.96), 2.614(1.68), 2.632(0.81), 2.643(1.18), 2.670(0.81), 2.690(1.16), 2.710(0.47), 2.731(0.66), 2.890(0.73), 3.229(0.83), 3.246(1.96), 3.258(1.95), 3.275(3.58), 3.293(1.92), 3.335(3.62), 3.353(1.88), 3.365(1.97), 3.383(0.88), 3.441(1.04), 3.458(2.32), 3.465(1.61), 3.482(2.93), 3.500(1.30), 3.593(1.31), 3.609(2.74), 3.626(1.57), 3.634(2.05), 3.650(0.96), 4.755(2.49), 4.764(2.73), 4.770(3.18), 4.779(2.43), 4.992(0.41), 5.034(16.00), 5.076(0.45), 7.719(10.56), 8.902(9.80).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 108

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(1,3-噻唑啶-3-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



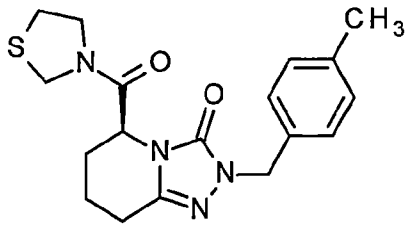
先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(75.0 mg, 261 μmol)至室溫下之 DMF(3.1 ml)與二氯甲烷(1.5 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(129 mg, 339 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 680 μmol)。攪拌 15 min 後，添加 1,3-噻唑啶鹽酸鹽(39.3 mg, 313 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 44.7 mg(48%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.76 min；MS(ESIpos): m /z = 359 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.44), 1.647(0.49), 1.721(0.75), 1.731(0.71), 1.952(0.40), 1.978(0.57), 1.987(0.92), 2.039(0.54), 2.049(0.59), 2.059(0.57), 2.272(16.00), 2.567(0.97), 2.576(0.85), 2.588(1.42), 2.600(0.79), 2.630(0.50), 2.999(0.74), 3.015(1.56), 3.031(0.89), 3.128(1.06), 3.144(2.19), 3.159(1.12), 3.624(0.43), 3.639(0.56), 3.688(0.57), 3.768(0.50), 3.779(0.46), 3.794(0.63), 3.941(0.62), 3.955(0.43), 3.968(0.47), 4.367(0.97), 4.392(1.26), 4.551(1.28), 4.577(1.04), 4.609(0.73), 4.632(0.88), 4.749(6.74), 4.801(0.89), 4.824(0.72), 4.845(0.56), 4.854(0.68), 4.860(0.73), 4.868(0.55), 4.928(0.45), 4.942(0.57), 7.101(0.90), 7.108(0.56), 7.123(12.99), 7.125(12.62), 7.147(0.89).

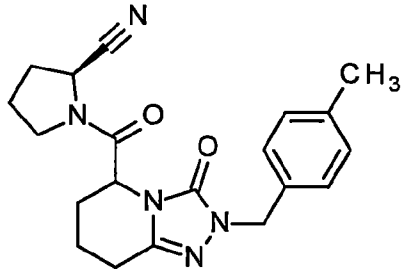
依據實例 108 之結晶結構解析指定其為(5S)組態。

(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(1,3-噻唑啶-3-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



實例 109

(2S)-1-{[(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基]羰基}吡咯啶-2-甲腈(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(75.0 mg, 261 μmol)至室溫下之 DMF(3.1 ml)與二氯甲烷(1.5 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(129 mg, 339 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 680 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(2S)-吡咯啶-2-甲腈鹽酸鹽(41.5 mg, 313 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 35.4 mg(36%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.02 min；MS(ESIpos): m /z = 366 [M +H]$^+$

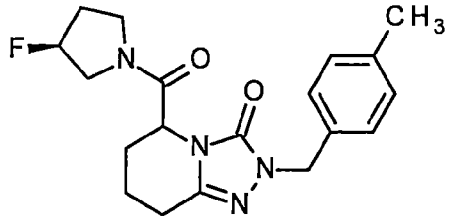
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.03), 0.008(0.89), 1.654(0.52), 1.769(0.69), 2.027(1.21), 2.042(1.71), 2.062(2.62), 2.078(2.62), 2.094(1.23), 2.104(1.05), 2.115(0.95), 2.136(0.93), 2.149(1.11), 2.159(0.93), 2.175(0.45), 2.185(0.59), 2.204(1.26), 2.224(1.18), 2.236(0.75), 2.244(0.47), 2.256(0.74), 2.273(16.00), 2.327(0.30), 2.366(0.18), 2.558(0.99), 2.569(0.98), 2.583(0.79), 2.603(0.74), 2.616(1.37), 2.627(0.79), 2.646(0.35), 2.658(0.59), 2.669(0.49), 2.709(0.17), 3.672(2.09), 3.688(4.23), 3.705(2.02), 4.749(8.60), 4.793(2.28), 4.803(3.16), 4.813(2.75), 4.824(1.44), 7.099(1.37), 7.120(9.43), 7.127(9.47), 7.148(1.26).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(2S)-1-{[(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基]羰基}吡咯啶-2-甲腈

實例 110

(5RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(75.0 mg, 261 µmol)至室溫下之 DMF(3.1 ml)與二氯甲烷(1.5 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(129 mg, 339 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 µl, 680 µmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(39.3 mg, 313 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 56.2 mg(60%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.29 min；MS(ESIpos): m /z = 359 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.69), 0.008(0.65), 1.692(0.66), 1.706(1.32), 1.719(1.54), 1.737(0.99), 1.750(0.44), 1.993(0.51), 2.004(0.68), 2.017(0.58), 2.059(0.73), 2.073(0.83), 2.085(0.81), 2.108(0.79), 2.122(0.48), 2.133(0.55), 2.237(0.43), 2.272(16.00), 2.522(1.18), 2.562(0.69), 2.585(1.09), 2.590(1.13), 2.632(0.42), 3.287(0.45), 3.633(1.34), 3.652(0.99), 3.662(0.87), 3.679(0.60), 3.695(0.51), 3.720(0.55), 3.740(0.92), 3.768(0.67), 3.776(0.60), 3.784(0.65), 3.854(1.17), 4.665(0.61), 4.674(0.73), 4.681(0.78), 4.690(0.65), 4.698(0.71), 4.722(0.84), 4.737(5.72), 4.746(3.53), 4.788(0.47), 5.258(0.57), 5.381(0.72), 5.388(0.75), 5.510(0.42), 7.102(0.76), 7.119(6.24), 7.124(13.58), 7.146(0.84).

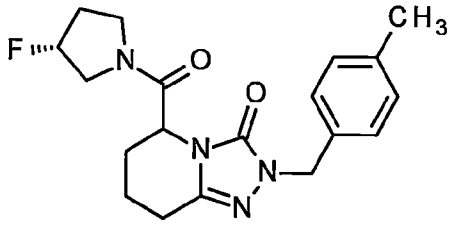
依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 111

(5RS)-5-{[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(75.0 mg, 261 µmol)至室溫下之 DMF(3.1 ml)與二氯甲烷(1.5 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(129 mg, 339 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 µl, 680 µmol)。攪拌 15 min 後，添加(3R)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(39.3 mg, 313 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 59.0 mg(63%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.98 min；MS(ESIpos): m /z = 359 $[M+H]^+$

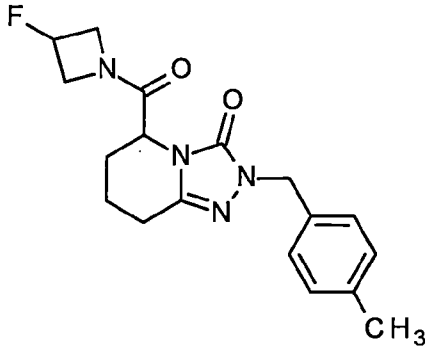
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(1.25), 1.715(0.81), 1.979(1.46), 2.021(0.58), 2.103(0.66), 2.135(0.56), 2.272(16.00), 2.573(1.00), 2.585(1.71), 2.598(0.96), 2.627(0.61), 3.359(0.62), 3.378(0.56), 3.388(0.41), 3.503(0.60), 3.522(1.39), 3.548(1.10), 3.569(0.77), 3.593(1.76), 3.920(0.42), 3.942(1.16), 3.965(0.46), 4.004(0.46), 4.746(7.68), 4.787(0.75), 4.801(1.00), 4.811(0.63), 4.825(0.70), 4.841(0.86), 4.850(0.67), 5.270(0.57), 5.347(0.55), 5.398(0.56), 5.478(0.52), 7.103(0.74), 7.125(14.98), 7.145(0.79).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-{[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 112

(5RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



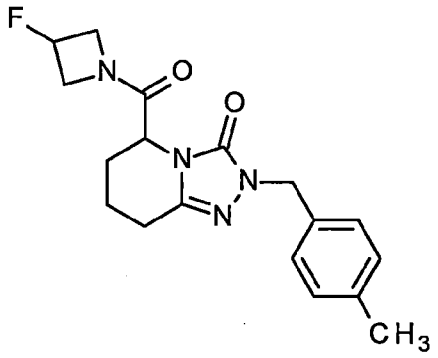
先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(100 mg, 94%純度，326 µmol)與 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(43.6 mg, 391 µmol)至室溫下之吡啶/DMF(5/1)(2.0 ml)中。隨後，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(161 mg, 423 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 90.8 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.69 min；MS(ESIpos): m /z = 345 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.706(1.68), 1.917(0.50), 1.930(0.68), 1.940(0.74), 2.004(0.68), 2.017(0.66), 2.039(0.48), 2.270(16.00), 2.522(1.08), 2.561(1.51), 2.575(1.97), 2.588(0.99), 2.616(0.62), 3.924(0.50), 3.953(0.54), 3.984(0.49), 4.220(0.45), 4.235(0.44), 4.251(0.59), 4.263(0.46), 4.277(0.45), 4.286(0.50), 4.319(0.49), 4.515(1.27), 4.528(1.95), 4.541(1.28), 4.745(6.20), 5.753(0.52), 7.104(0.55), 7.125(15.04), 7.145(0.54).

實例 113

(5RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：69 mg 溶於 4 ml 乙醇與 4 ml 乙腈；注射體積：0.5 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IA-H 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 32.3 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 32.7 mg 對映異構物 2。

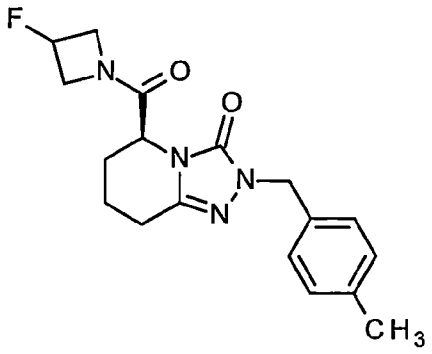
分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.53 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IA-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.25 min；MS(ESIpos): m /z = 345 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.702(1.92), 1.940(0.86), 2.005(0.77), 2.017(0.75), 2.270(15.01), 2.561(1.75), 2.575(2.00), 2.588(1.08), 2.616(0.66), 3.921(0.57), 3.952(0.62), 3.985(0.55), 4.219(0.51), 4.233(0.50), 4.250(0.64), 4.286(0.57), 4.319(0.52), 4.516(1.38), 4.528(2.10), 4.541(1.39), 4.709(0.41), 4.745(6.36), 7.125(16.00).

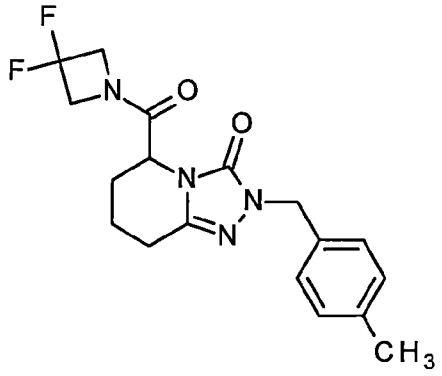
依據實例 113 之結晶結構解析指定其為(5S)組態。

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



實例 114

(5RS)-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



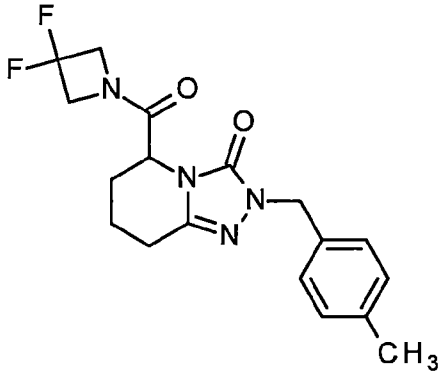
先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(150 mg, 522 µmol)與 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(71.0 mg, 548 µmol)至室溫下之吡啶/DMF(5/1)(2.0 ml)中。隨後，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(218 mg, 574 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 118 mg(62%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.42 min；MS(ESIpos): m /z = 363 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.26), 0.008(1.16), 1.697(0.97), 1.712(1.59), 1.726(1.11), 1.959(0.43), 1.970(0.74), 1.983(0.68), 2.029(0.64), 2.045(0.67), 2.063(0.52), 2.271(12.02), 2.574(0.83), 2.583(1.39), 2.598(0.66), 2.625(0.40), 4.355(0.69), 4.384(0.70), 4.416(0.41), 4.568(1.00), 4.583(1.49), 4.595(0.96), 4.712(0.53), 4.752(5.61), 4.843(0.47), 7.105(0.42), 7.127(16.00), 7.149(0.40).

實例 115

(5RS)-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS)-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：105 mg 溶於 5 ml 乙醇與 5 ml 乙腈；注射體積：0.5 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IB 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 53.3 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 53.2 mg 對映異構物 2。

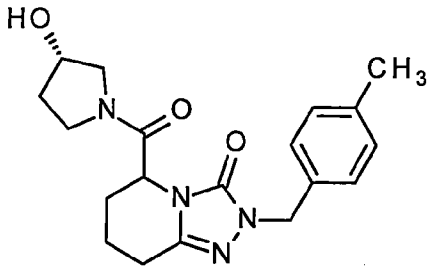
分析性對掌性 HPLC：R_t = 3.04 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiraltek® IB-3 50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.39 min；MS(ESIpos): m /z = 363 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.65), 0.008(0.71), 1.697(1.02), 1.711(1.66), 1.725(1.18), 1.742(0.44), 1.958(0.42), 1.970(0.78), 1.982(0.72), 2.028(0.68), 2.045(0.73), 2.062(0.54), 2.271(11.98), 2.597(0.69), 4.355(0.74), 4.384(0.75), 4.414(0.42), 4.567(0.98), 4.582(1.51), 4.595(0.97), 4.712(0.53), 4.752(5.92), 4.841(0.48), 4.872(0.41), 7.127(16.00), 7.149(0.43).

實例 116

(5RS)-5-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(75.0 mg, 261 μmol)至室溫下之 DMF(3.1 ml)與二氯甲烷(1.5 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(129 mg, 339 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 680 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(38.7 mg, 313 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 54.0 mg(58%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.86 min；MS(ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

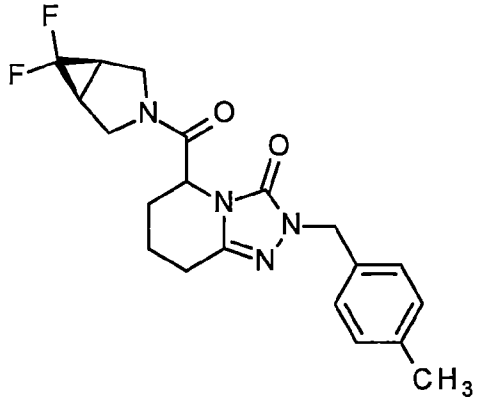
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.41), 1.705(1.37), 1.716(1.38), 1.730(1.13), 1.752(0.63), 1.763(0.58), 1.773(0.48), 1.782(0.43), 1.847(0.72), 1.858(0.82), 1.869(0.69), 1.879(0.90), 1.890(0.66), 1.903(0.57), 1.948(0.77), 1.982(0.83), 2.000(1.05), 2.011(0.90), 2.025(0.93), 2.035(0.75), 2.043(0.63), 2.051(0.61), 2.061(0.41), 2.271(16.00), 2.467(0.41), 2.524(1.22), 2.571(0.77), 2.583(1.42), 2.594(0.75), 2.625(0.59), 3.294(2.42), 3.304(3.08), 3.315(14.88), 3.337(1.33), 3.356(0.54), 3.368(0.86), 3.431(0.43), 3.439(0.46), 3.452(0.54), 3.460(0.69), 3.560(0.52), 3.641(0.79), 3.653(1.21), 3.669(0.82), 3.680(0.94), 4.259(0.66), 4.267(0.63), 4.363(0.76), 4.664(0.74), 4.672(0.85), 4.679(0.94), 4.688(0.77), 4.695(0.44), 4.707(0.69), 4.716(0.77), 4.722(0.98), 4.734(3.46), 4.743(4.98), 4.782(0.43), 4.956(1.20), 4.964(1.17), 5.074(1.13), 5.082(1.11), 7.096(0.75), 7.102(0.81), 7.118(7.66), 7.123(13.54), 7.144(0.90).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 117

(5RS)-5-{[(順式)-6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



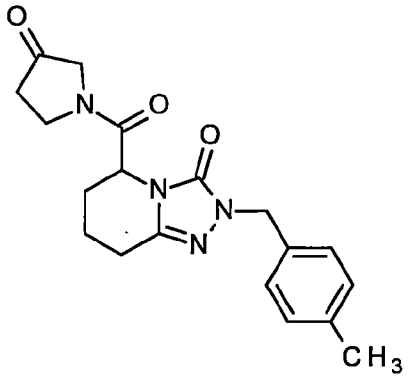
先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(150 mg, 522 µmol)與(順式)-6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(65.3 mg, 548 µmol)至室溫下之吡啶/DMF(5/1)(2.0 ml)中。隨後，添加O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(218 mg, 574 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 5 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 86.7 mg(43%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.48 min；MS(ESIpos): m /z = 389 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.15), 0.008(2.10), 1.697(0.91), 1.707(0.84), 1.743(0.61), 1.980(0.75), 2.048(0.40), 2.270(16.00), 2.327(0.68), 2.518(3.43), 2.523(2.64), 2.563(1.71), 2.573(1.66), 2.585(1.19), 2.602(0.89), 2.617(0.68), 2.670(1.12), 2.709(0.96), 3.609(0.51), 3.641(0.49), 3.651(0.61), 3.705(1.31), 3.736(0.63), 3.773(0.93), 3.804(0.68), 3.893(0.70), 3.921(1.33), 3.934(0.58), 3.944(0.65), 3.957(0.54), 4.016(0.82), 4.044(0.58), 4.668(0.70), 4.678(0.89), 4.684(1.14), 4.694(0.72), 4.722(2.45), 4.737(4.13), 4.741(4.41), 4.779(0.58), 7.095(1.24), 7.117(10.56), 7.122(9.65), 7.144(1.17).

實例 118

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-[(3-側氧基吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



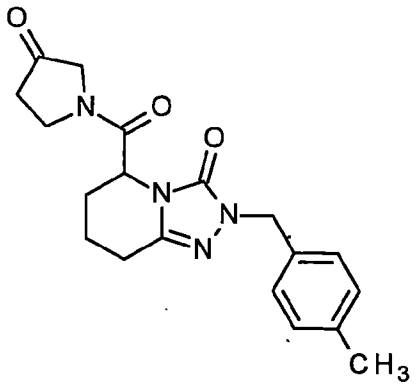
先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(150 mg, 94%純度，489 μmol)與吡咯啶-3-酮鹽酸鹽(71.3 mg, 586 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加三乙基胺(200 μl, 1.5 mmol)與 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(242 mg, 635 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質溶於吡啶(2.5 ml)與 DMF(500 μl)中。添加 (242 mg, 635 μmol)與吡咯啶-3-酮鹽酸鹽(71.3 mg, 586 μmol)後，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，使用 10%檸檬酸調成弱酸。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 80.7 mg(47%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 1.68 min；MS(ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.689(0.93), 1.705(1.02), 2.006(1.17), 2.020(1.11), 2.050(0.88), 2.062(0.79), 2.072(0.66), 2.272(16.00), 2.559(1.50), 2.579(2.25), 2.599(1.83), 2.634(0.49), 2.675(0.58), 2.694(0.65), 2.709(0.82), 2.726(0.46), 3.659(0.71), 3.677(0.70), 3.710(1.38), 3.744(1.37), 3.774(0.70), 3.794(0.74), 3.942(0.40), 3.961(0.45), 4.009(0.77), 4.054(1.67), 4.072(0.42), 4.127(1.60), 4.171(0.71), 4.687(0.61), 4.699(1.26), 4.711(0.76), 4.750(5.78), 4.927(0.75), 4.938(0.44), 7.101(0.97), 7.123(13.94), 7.148(0.87).

實例 119

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-[(3-側氧基吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-[(3-側氧基吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：71 mg 溶於 6 ml 乙醇；注射體積：0.5 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IC 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：乙醇 100%；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 21.8 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 20.5 mg 對映異構物 2。

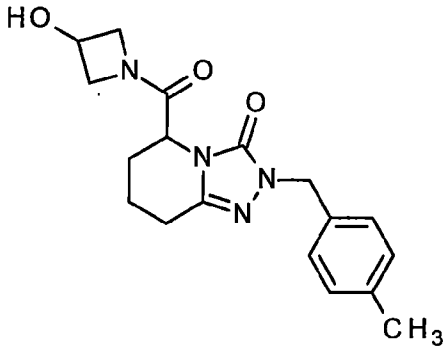
分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.23 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IC 50 x 4.6 mm；洗提液：乙醇 100%；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.20 min；MS(ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.234(0.45), 1.652(0.44), 1.666(0.63), 1.690(1.15), 1.704(1.26), 1.719(1.03), 1.994(0.81), 2.007(1.49), 2.022(1.37), 2.038(0.99), 2.051(1.09), 2.063(0.98), 2.272(16.00), 2.579(2.68), 2.599(2.22), 2.634(0.56), 2.677(0.55), 2.696(0.79), 2.709(0.88), 2.726(0.50), 3.649(0.48), 3.660(0.84), 3.678(0.82), 3.699(0.51), 3.710(1.60), 3.744(1.61), 3.755(0.54), 3.775(0.85), 3.785(0.45), 3.794(0.86), 3.805(0.51), 3.942(0.45), 3.960(0.52), 4.010(0.86), 4.055(1.96), 4.072(0.56), 4.090(0.43), 4.127(1.81), 4.172(0.85), 4.687(0.72), 4.699(1.44), 4.711(0.88), 4.750(6.83), 4.914(0.54), 4.927(0.90), 4.938(0.57), 7.102(0.98), 7.109(0.75), 7.124(14.74), 7.147(0.92).

實例 120

(5RS)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



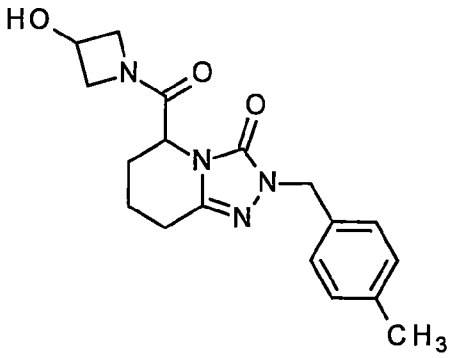
先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(150 mg, 522 μmol)與氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(60.1 mg, 548 μmol)至室溫下之 DMF(1.7 ml)與吡啶(330 μl)中。隨後，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(218 mg, 574 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 143 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.62 min；MS(ESIpos): m /z = 343 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.91), 0.008(0.71), 1.696(1.30), 1.706(1.24), 1.889(0.47), 1.902(0.46), 1.913(0.67), 1.925(1.00), 1.967(0.52), 1.980(0.70), 1.992(0.73), 2.001(0.62), 2.270(16.00), 2.522(1.16), 2.570(1.78), 2.582(0.90), 2.612(0.63), 3.598(0.60), 3.617(0.66), 3.624(0.70), 3.636(0.52), 3.648(0.55), 3.661(0.60), 3.673(0.54), 3.917(0.67), 3.928(0.77), 4.018(0.89), 4.032(1.30), 4.042(1.18), 4.056(1.06), 4.103(0.45), 4.118(0.53), 4.129(0.47), 4.144(0.44), 4.328(0.49), 4.348(0.81), 4.368(0.51), 4.481(1.32), 4.495(2.40), 4.504(2.75), 4.518(1.96), 4.740(5.20), 4.745(4.96), 5.800(0.90), 7.103(0.67), 7.123(13.53), 7.143(0.69).

實例 121

(5RS)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



先添加(5RS)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)利用對掌性製備性 SFC 分離[樣本製備：115 mg 溶於 15 ml 甲醇。注射體積：0.5 ml；管柱：Daicel Chiralpak® AD 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：CO_2/甲醇 80：20；流速：80 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 57.4 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 46.4 mg 對映異構物 2。

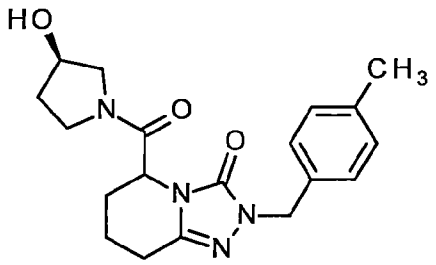
分析性對掌性 HPLC(SFC): R_t = 2.0 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralcel® AD 50 x 4.6 mm；洗提液：CO_2/甲醇 80：20；流速：3 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 343 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.696(1.41), 1.706(1.35), 1.889(0.50), 1.901(0.50), 1.913(0.71), 1.925(1.07), 1.980(0.74), 1.992(0.78), 2.002(0.68), 2.270(16.00), 2.522(1.52), 2.570(1.94), 2.583(1.02), 2.599(0.46), 2.612(0.69), 3.598(0.65), 3.616(0.70), 3.624(0.74), 3.634(0.56), 3.647(0.59), 3.660(0.63), 3.673(0.57), 3.917(0.71), 3.928(0.83), 4.018(0.95), 4.032(1.37), 4.042(1.26), 4.056(1.11), 4.103(0.46), 4.118(0.56), 4.129(0.51), 4.144(0.49), 4.328(0.51), 4.348(0.85), 4.368(0.55), 4.496(2.50), 4.504(3.04), 4.518(2.20), 4.740(5.50), 4.745(5.33), 5.801(3.34), 7.103(0.68), 7.123(13.86).

實例 122

(5RS)-5-{[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(75.0 mg, 261 μmol)至室溫下之 DMF(3.1 ml)與二氯甲烷(1.5 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(129 mg, 339 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(91 μl, 520 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(3R)-吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(38.7 mg, 313 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 58.1 mg(62%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.86 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.58), 0.008(0.62), 1.649(0.52), 1.662(0.50), 1.675(0.55), 1.689(0.69), 1.701(0.85), 1.714(1.02), 1.721(1.03), 1.730(0.92), 1.743(0.71), 1.754(0.61), 1.762(0.56), 1.848(0.52), 1.859(0.74), 1.870(0.56), 1.880(0.78), 1.891(0.73), 1.902(0.55), 1.940(0.57), 1.971(1.66), 1.977(1.57), 1.996(0.91), 2.003(0.74), 2.010(0.72), 2.017(0.69), 2.027(0.62), 2.037(0.43), 2.045(0.47), 2.052(0.40), 2.272(16.00), 2.478(0.56), 2.518(1.68), 2.557(0.61), 2.569(0.78), 2.582(1.40), 2.593(0.73), 2.624(0.54), 3.199(0.79), 3.230(1.12), 3.361(1.13), 3.372(1.78), 3.390(1.59), 3.413(0.60), 3.454(0.53), 3.481(0.81), 3.544(0.72), 3.560(1.02), 3.568(1.26), 3.584(0.76), 3.595(0.51), 3.735(0.41), 3.755(0.62), 4.264(0.76), 4.358(0.65), 4.699(0.78), 4.708(0.78), 4.714(0.96), 4.723(0.76), 4.741(4.48), 4.746(5.17), 4.770(0.77), 4.779(0.99), 4.786(1.01), 4.794(0.71), 4.956(0.76), 5.077(0.89), 5.085(0.87), 7.102(0.70), 7.124(15.25), 7.145(0.84).

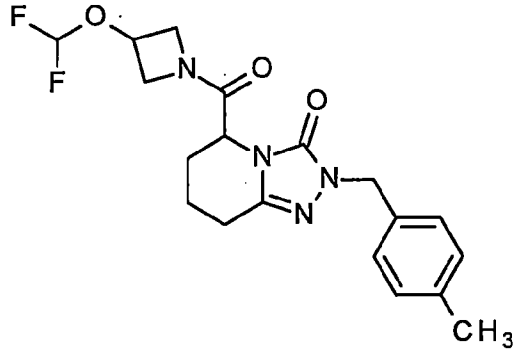
依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-{[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 123

(5RS)-5-{[3-(二氟甲氧基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



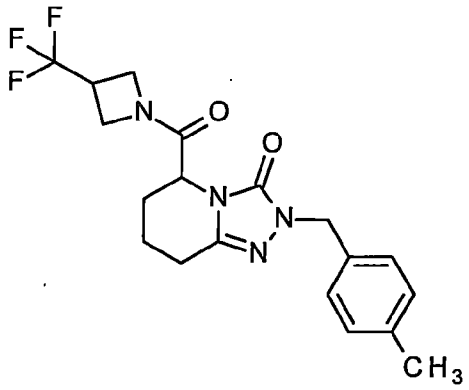
先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(150 mg, 522 μmol)與 3-(二氟甲氧基)氮雜環丁烷(67.5 mg, 548 μmol)至室溫下之吡啶/DMF(5/1)(3.0 ml)中。隨後，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(218 mg, 574 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 27.3 mg(13%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 393 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(0.44), 1.701(1.79), 1.714(1.40), 1.941(0.73), 2.003(0.73), 2.017(0.62), 2.271(16.00), 2.327(0.48), 2.366(0.48), 2.518(2.87), 2.559(1.81), 2.573(1.95), 2.587(0.96), 2.602(0.45), 2.615(0.71), 2.670(0.52), 2.710(0.51), 3.701(1.17), 3.840(0.45), 3.858(0.92), 3.867(0.93), 3.885(0.56), 3.895(0.52), 4.175(0.85), 4.189(0.83), 4.201(0.93), 4.253(0.42), 4.271(0.51), 4.281(0.47), 4.300(0.73), 4.327(0.54), 4.336(0.52), 4.530(1.75), 4.553(0.42), 4.651(0.41), 4.669(0.55), 4.691(0.42), 4.746(6.96), 4.774(0.68), 5.004(0.62), 5.050(0.56), 6.587(0.54), 6.600(0.58), 6.773(1.10), 6.786(1.21), 6.960(0.54), 6.972(0.58), 7.105(0.65), 7.126(14.23).

實例 124

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-{[3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



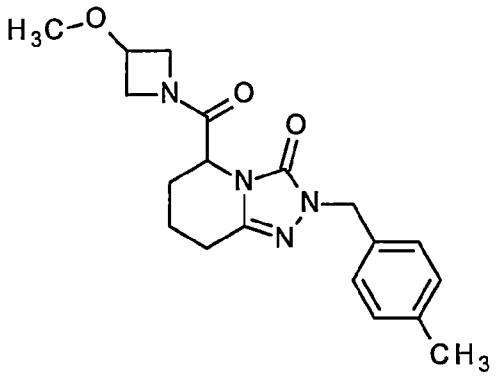
先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(150 mg, 522 μmol)與 3-(三氟甲基)氮雜環丁烷鹽酸鹽(92.8 mg, 574 μmol)至室溫下之吡啶/DMF(5/1)(3.0 ml)中。隨後，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(208 mg, 548 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 139 mg(68%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.12 min；MS(ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.694(1.05), 1.707(1.44), 1.720(1.08), 2.003(0.41), 2.014(0.44), 2.027(0.47), 2.271(12.27), 2.501(8.74), 2.567(0.81), 2.575(0.93), 3.845(0.41), 3.871(0.47), 3.934(0.49), 3.948(0.43), 4.081(0.45), 4.105(0.66), 4.160(0.44), 4.184(0.67), 4.207(0.70), 4.219(0.41), 4.230(0.45), 4.386(0.53), 4.401(0.48), 4.430(0.50), 4.453(0.73), 4.522(0.44), 4.536(0.73), 4.548(0.83), 4.560(0.69), 4.572(0.48), 4.584(0.42), 4.607(0.74), 4.750(5.64), 7.104(0.48), 7.125(16.00), 7.147(0.48).

實例 125

(5RS)-5-[(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



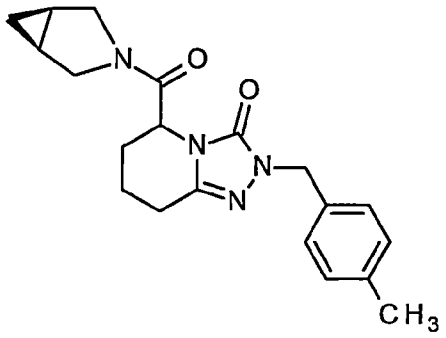
先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(150 mg, 522 µmol)與 3-甲氧基氮雜環丁烷(47.8 mg, 548 µmol)至室溫下之吡啶/DMF(5/1)(3.0 ml)中。隨後，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(218 mg, 574 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 123 mg(66%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.25 min；MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.40), 0.008(1.18), 1.674(0.74), 1.686(1.12), 1.697(1.34), 1.928(0.77), 1.989(0.59), 1.999(0.64), 2.024(0.45), 2.270(14.99), 2.522(1.34), 2.571(1.48), 2.584(0.75), 2.613(0.47), 3.223(14.06), 3.663(0.43), 3.671(0.43), 3.688(0.50), 3.700(0.80), 3.712(0.47), 3.729(0.51), 3.737(0.51), 4.007(0.82), 4.027(0.89), 4.051(0.44), 4.087(0.43), 4.104(0.57), 4.115(0.77), 4.128(0.73), 4.148(0.57), 4.216(0.43), 4.226(0.61), 4.242(0.49), 4.252(0.47), 4.259(0.44), 4.269(0.62), 4.341(0.53), 4.364(0.53), 4.509(1.78), 4.525(0.92), 4.742(6.60), 7.102(0.59), 7.124(16.00), 7.145(0.52).

實例 126

(5RS)-5-[(順式)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



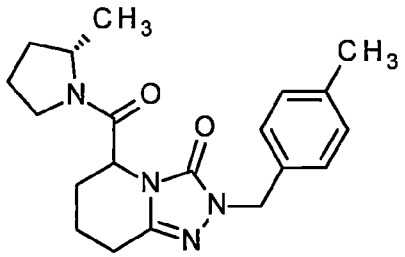
先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(150 mg, 522 μmol)與(順式)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽(65.6 mg, 548 μmol)至室溫下之吡啶/DMF(5/1)(3.0 ml)中。隨後，添加O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(218 mg, 574 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 133 mg(72%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.78 min；MS(ESIpos): m /z = 353 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.049(0.40), 0.060(1.02), 0.071(1.06), 0.081(0.51), 0.096(0.86), 0.107(0.86), 0.689(0.74), 0.701(0.76), 0.707(0.73), 0.713(0.71), 0.725(0.66), 1.515(0.51), 1.524(0.73), 1.534(0.65), 1.543(0.64), 1.550(0.53), 1.559(0.62), 1.568(0.49), 1.612(0.56), 1.621(0.73), 1.630(0.94), 1.639(0.89), 1.649(0.99), 1.659(1.14), 1.674(1.73), 1.684(1.79), 1.695(1.24), 1.922(0.50), 1.935(0.45), 1.976(0.46), 1.994(0.46), 2.002(0.51), 2.019(0.42), 2.270(16.00), 2.518(1.36), 2.559(1.36), 2.571(0.70), 2.601(0.44), 3.203(0.62), 3.214(0.65), 3.232(0.74), 3.243(0.72), 3.335(1.10), 3.346(0.84), 3.497(1.56), 3.526(1.22), 3.533(0.66), 3.544(0.63), 3.560(0.73), 3.570(0.68), 3.659(2.48), 3.667(1.15), 3.692(1.81), 3.722(1.49), 3.840(1.36), 3.867(1.16), 4.618(0.59), 4.627(0.72), 4.633(0.74), 4.643(0.58), 4.679(0.57), 4.718(2.71), 4.729(2.94), 4.738(4.39), 4.778(0.70), 7.094(1.14), 7.116(9.92), 7.121(9.92), 7.142(1.16).

實例 127

2-(4-甲基苯甲基)-(5RS)-{[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(75.0 mg, 261 µmol)至室溫下之二氯甲烷(1.5 ml)與 DMF(3.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(129 mg, 339 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(64 µl, 370 µmol)。攪拌 15 min 後，添加(2S)-2-甲基吡咯啶(26.7 mg, 313 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 56.3 mg(61%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.45 min；MS(ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

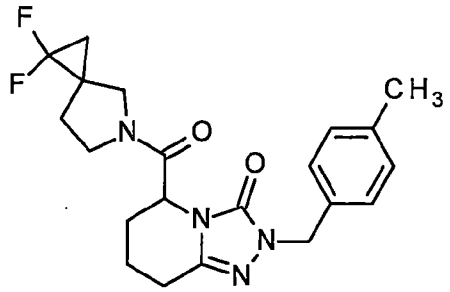
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.083(4.23), 1.098(4.29), 1.166(1.19), 1.182(1.20), 1.515(0.43), 1.522(0.45), 1.544(0.43), 1.676(0.49), 1.688(0.88), 1.702(1.05), 1.718(0.90), 1.730(0.42), 1.862(0.51), 1.870(0.56), 1.887(0.78), 1.905(1.14), 1.924(0.88), 1.939(1.13), 1.950(1.08), 1.969(0.74), 1.995(0.83), 2.015(0.71), 2.031(0.56), 2.270(12.19), 2.524(0.87), 2.569(1.14), 2.581(0.54), 3.432(0.49), 3.456(0.49), 3.669(0.44), 3.676(0.51), 3.992(0.54), 4.669(0.86), 4.679(1.59), 4.684(0.95), 4.694(0.68), 4.706(0.71), 4.717(1.84), 4.746(0.81), 4.777(1.77), 4.816(0.82), 7.122(16.00).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

2-(4-甲基苯甲基)-(5S)-{[(2S)-2-甲基吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 128

(5RS)-{[(3RS)-1,1-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(200 mg, 696 µmol)至室溫下之二氯甲烷(4.0 ml)與 DMF(8.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(343 mg, 905 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(320 µl, 1.8 mmol)。攪拌 15 min 後，添加(3RS)-1,1-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚烷鹽酸鹽(142 mg, 835 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 218 mg(78%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.56 min；MS(ESIpos): m /z = 403 [M +H]$^+$

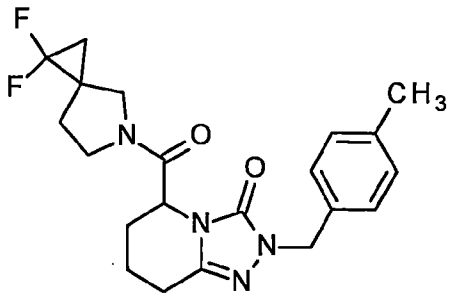
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.41), 0.008(1.27), 1.069(0.81), 1.159(0.77), 1.601(0.42), 1.614(0.52), 1.648(1.24), 1.668(1.35), 1.694(1.64), 1.710(1.47), 2.008(1.15), 2.099(0.56), 2.115(0.57), 2.161(0.53), 2.271(15.89), 2.572(0.75), 2.584(1.31), 2.625(0.49), 3.455(1.29), 3.497(0.60), 3.552(0.59), 3.582(0.47), 3.640(0.47), 3.666(0.52), 3.718(0.52), 3.751(0.73), 3.764(0.69), 3.805(0.46), 4.710(0.65), 4.719(0.61), 4.742(3.92), 4.794(0.69), 7.101(0.69), 7.125(16.00), 7.146(0.68).(非對映異構物之混合物)

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-{[(3RS)-1,1-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)

實例 129

(5RS)-{[(3RS)-1,1-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS)-{[(3RS)-1,1-二氟-5-氮雜螺[2.4]庚-5-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)採用對掌性製備性HPLC分離[樣本製備：210 mg溶於4 ml乙腈；注射體積：0.2 ml；管柱：Daicel Chiralpak® ID 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：甲基第三丁基醚/乙腈 50：50；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 99.0 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 101.0 mg 對映異構物 2。

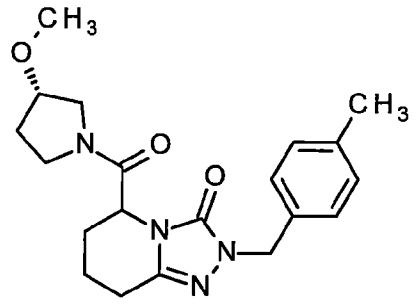
分析性對掌性 HPLC：R_t = 10.49 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralcel® ID 250 x 4.6 mm；洗提液：甲基第三丁基醚/乙腈 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.84 min；MS(ESIpos): m /z = 403 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.53), 0.008(1.55), 1.604(0.44), 1.617(0.64), 1.637(0.89), 1.654(1.26), 1.669(1.51), 1.689(1.60), 1.702(1.64), 1.710(1.61), 1.721(1.32), 2.008(1.66), 2.025(1.55), 2.051(0.73), 2.070(0.51), 2.084(0.52), 2.102(0.51), 2.115(0.48), 2.165(0.55), 2.181(0.52), 2.272(15.03), 2.561(0.81), 2.572(0.83), 2.584(1.54), 2.596(0.83), 2.626(0.57), 3.455(2.27), 3.478(0.59), 3.486(0.60), 3.497(1.15), 3.515(0.61), 3.640(0.76), 3.647(0.80), 3.665(0.96), 3.804(0.82), 3.831(0.61), 3.881(0.48), 3.895(0.42), 4.710(0.54), 4.725(0.81), 4.743(5.21), 4.750(2.79), 4.783(0.76), 4.798(0.93), 4.808(0.62), 7.101(0.75), 7.123(16.00), 7.147(0.72).

實例 130

(5RS)-{[(3S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(75.0 mg, 261 μmol)至室溫下之 DMF(3.1 ml)與二氯甲烷(1.5 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(129 mg, 339 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 680 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-甲氧基吡咯啶鹽酸鹽(43.1 mg, 313 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 40.8 mg(42%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.96 min；MS(ESIpos): m /z = 371 $[M+H]^+$

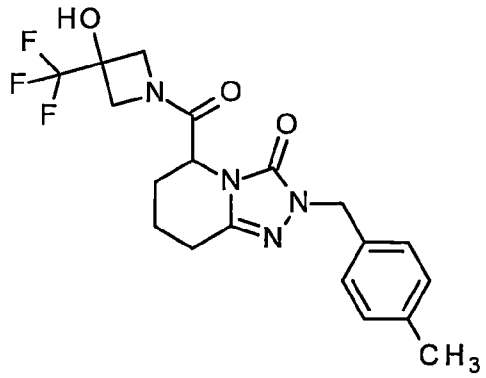
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.98), 0.008(2.66), 1.644(0.58), 1.656(0.64), 1.668(0.67), 1.702(0.97), 1.712(0.97), 1.723(0.75), 1.860(0.43), 1.884(0.68), 1.894(0.70), 1.906(0.55), 1.918(0.89), 1.931(0.91), 1.940(0.92), 1.981(1.60), 1.993(1.41), 2.003(1.20), 2.017(0.89), 2.038(0.66), 2.065(0.57), 2.272(16.00), 2.567(0.89), 2.578(1.51), 2.590(0.88), 2.621(0.54), 3.235(12.99), 3.269(13.24), 3.362(1.64), 3.384(0.55), 3.392(0.75), 3.405(1.07), 3.416(1.20), 3.438(0.53), 3.449(0.86), 3.455(0.70), 3.473(0.65), 3.556(0.51), 3.567(0.57), 3.585(0.78), 3.596(0.75), 3.709(0.94), 3.737(0.69), 3.768(0.42), 3.787(0.61), 3.956(0.89), 4.044(0.83), 4.742(6.80), 4.765(0.83), 4.779(1.64), 4.788(1.54), 4.797(0.73), 7.100(0.86), 7.123(14.91), 7.145(0.90).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-{[(3S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 131

(5RS)-{[3-羥基-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



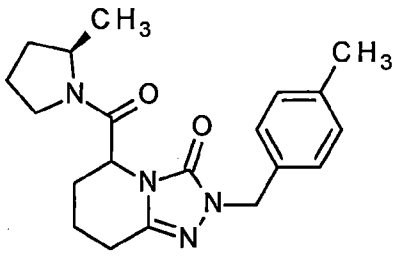
先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(150 mg, 522 μmol)與 3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(97.3 mg, 548 μmol)至室溫下之吡啶/DMF(5/1)(3.0 ml)中。隨後，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(218 mg, 574 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 147 mg(68%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.76 min；MS(ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.49), 0.008(0.45), 1.704(1.35), 1.715(1.20), 2.019(0.55), 2.027(0.58), 2.036(0.57), 2.271(16.00), 2.518(0.75), 2.567(1.09), 2.575(1.21), 2.587(1.01), 2.598(0.45), 3.857(0.57), 3.885(0.67), 3.933(0.61), 3.961(0.86), 4.081(1.14), 4.108(0.81), 4.164(0.94), 4.192(1.19), 4.222(0.65), 4.351(0.56), 4.376(0.89), 4.454(1.17), 4.479(0.74), 4.558(0.60), 4.573(0.90), 4.585(0.67), 4.593(0.61), 4.609(0.77), 4.621(1.19), 4.647(0.77), 4.741(2.29), 4.747(2.82), 4.754(4.40), 7.103(0.62), 7.125(13.60), 7.145(0.56), 7.545(1.60).

實例 132

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-{[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(75.0 mg, 261 μmol)至室溫下之二氯甲烷(1.3 ml)與 DMF(2.9 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(129 mg, 339 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(64 μl, 370 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(2R)-2-甲基吡咯啶(26.7 mg, 313 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 46.4 mg(50%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.47 min；MS(ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

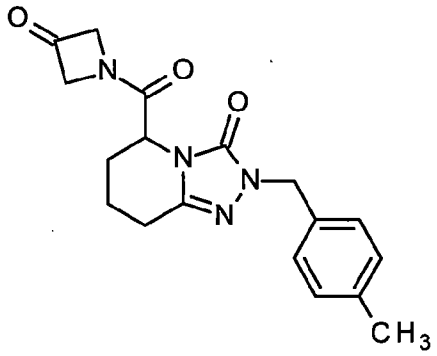
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.50), 0.008(1.44), 1.057(6.00), 1.073(6.07), 1.265(2.61), 1.281(2.63), 1.497(0.42), 1.508(0.57), 1.517(0.66), 1.526(0.56), 1.650(0.63), 1.659(0.58), 1.679(0.60), 1.694(0.82), 1.714(1.10), 1.724(0.98), 1.859(0.74), 1.870(0.72), 1.876(0.73), 1.886(0.73), 1.897(1.06), 1.915(1.11), 1.924(0.87), 1.933(1.01), 1.945(1.27), 1.963(1.63), 1.977(1.11), 1.997(0.92), 2.005(0.85), 2.015(0.70), 2.025(0.74), 2.033(0.69), 2.042(0.64), 2.062(0.48), 2.272(16.00), 2.583(1.13), 2.595(0.65), 2.625(0.44), 3.247(0.43), 3.379(0.41), 3.516(0.46), 3.523(0.68), 3.541(0.68), 3.552(0.42), 3.566(0.43), 3.584(0.85), 3.602(0.48), 3.609(0.46), 4.022(0.62), 4.030(0.60), 4.038(0.47), 4.107(0.46), 4.691(0.89), 4.700(1.13), 4.707(1.26), 4.715(1.20), 4.739(6.57), 7.099(1.02), 7.120(11.38), 7.124(11.23), 7.145(0.99).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-{[(2R)-2-甲基吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 133

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-[(3-側氧基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



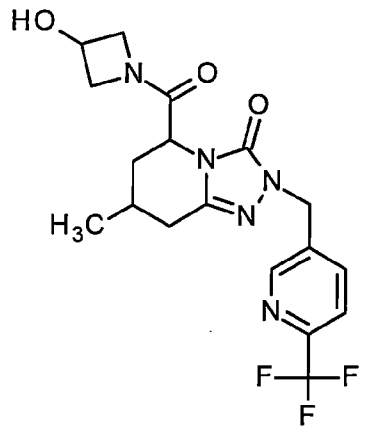
先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(150 mg, 522 μmol)與氮雜環丁烷-3-酮(39.0 mg, 548 μmol)至室溫下之吡啶/DMF(5/1)(3.0 ml)中。隨後，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(218 mg, 574 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 72.2 mg(41%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.89 min；MS(ESIpos): m /z = 341 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.710(0.41), 1.721(0.65), 1.731(0.63), 1.743(0.59), 2.059(0.86), 2.072(1.04), 2.085(0.67), 2.271(10.99), 2.517(0.67), 2.559(0.57), 2.590(0.46), 2.603(0.95), 2.616(0.48), 4.662(0.54), 4.675(1.04), 4.688(0.55), 4.743(0.87), 4.758(4.04), 4.766(1.64), 7.128(16.00).

實例 134

(5RS,7RS)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



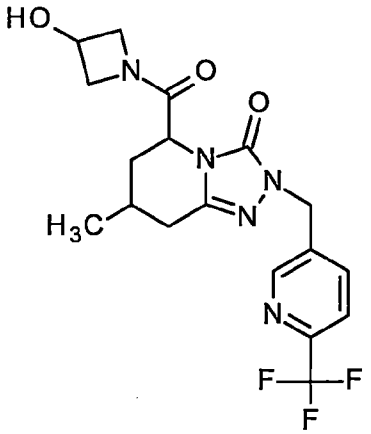
先添加(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(100 mg, 281 μmol)至室溫下之二氯甲烷(1.0 ml)與DMF(2.0 ml)中。隨後，添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(138 mg, 365 μmol)與N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 730 μmol)。攪拌15 min後，添加氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(36.9 mg, 337 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到85.4 mg(74%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法1): R_t = 0.87 min；MS(ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.42), 0.008(2.61), 1.010(8.92), 1.020(11.30), 1.026(11.21), 1.036(9.74), 1.308(0.59), 1.339(1.81), 1.370(2.83), 1.400(2.12), 1.433(0.76), 1.876(1.61), 2.142(3.55), 2.174(4.35), 2.206(1.62), 2.213(1.69), 2.327(0.64), 2.366(0.41), 2.622(2.64), 2.669(2.68), 2.690(0.68), 2.710(0.45), 2.731(6.01), 2.890(7.03), 3.578(1.58), 3.585(1.51), 3.604(1.66), 3.643(1.32), 3.655(1.35), 3.668(1.47), 3.680(1.39), 3.903(1.92), 3.914(1.76), 4.002(1.25), 4.021(1.65), 4.045(2.41), 4.058(1.45), 4.067(1.50), 4.079(1.42), 4.112(1.16), 4.126(1.43), 4.137(1.26), 4.153(1.15), 4.325(1.22), 4.344(2.16), 4.355(1.88), 4.370(3.12), 4.387(2.44), 4.398(2.75), 4.414(1.49), 4.507(4.97), 4.521(3.48), 4.986(16.00), 5.754(1.00), 5.779(4.75), 5.793(4.89), 7.899(1.61), 7.919(11.72), 7.951(1.52), 8.669(7.52).

實例135

(5RS,7RS)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



取(5RS,7RS)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：80 mg 溶於 4 ml 乙醇；注射體積：0.3 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IC 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 32.0 mg 異構物 1，隨後洗提出 35.0 mg 異構物 2。

異構物 1:

分析性對掌性 HPLC：R_t = 5.13 min，d.e. = 95% [管柱：Daicel Chiralcel® IAC 250 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

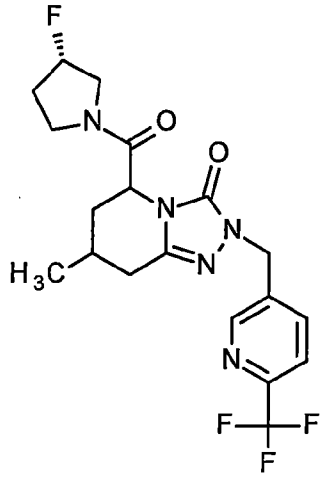
LC-MS(方法 4): R_t = 0.63 min；MS(ESIpos): m /z = 412 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.005(0.61), 1.011(8.14), 1.022(16.00), 1.033(8.42), 1.320(0.60), 1.340(1.30), 1.354(0.89), 1.361(1.38), 1.374(1.45), 1.381(0.86), 1.394(1.38), 1.414(0.70), 1.872(1.32), 1.876(1.34), 2.136(1.59), 2.142(1.78), 2.148(2.62), 2.156(2.85), 2.168(2.59), 2.176(2.80), 2.183(1.75), 2.195(1.42), 2.203(1.39), 2.517(0.80), 2.521(0.80), 2.524(0.64), 2.615(0.44), 2.630(2.25), 2.633(2.12), 2.654(2.01), 2.657(2.01), 2.660(1.79), 3.584(1.49), 3.589(1.37), 3.601(1.52), 3.607(1.32), 3.649(1.18), 3.657(1.22), 3.666(1.31), 3.674(1.27), 3.907(1.65), 3.915(1.54), 4.011(1.14), 4.023(1.42), 4.027(1.24), 4.040(1.18), 4.051(1.14), 4.059(1.27), 4.066(1.30), 4.074(1.23), 4.119(1.10),

4.129(1.22), 4.135(1.21), 4.147(1.04), 4.335(1.09), 4.347(1.87), 4.363(2.11), 4.373(1.76), 4.381(3.04), 4.391(3.07), 4.399(1.69), 4.410(1.48), 4.496(2.30), 4.507(4.00), 4.518(2.41), 4.531(0.73), 4.986(10.70), 4.991(10.02), 5.802(6.92), 5.812(6.99), 7.905(1.16), 7.911(1.30), 7.919(6.21), 7.924(8.62), 8.671(4.90).

實例 136

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(100 mg, 281 µmol)至室溫下之二氯甲烷(1.0 ml)與 DMF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(138 mg, 365 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 µl, 730 µmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(42.3 mg, 337 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 93.0 mg(78%理論值)標題化合物。

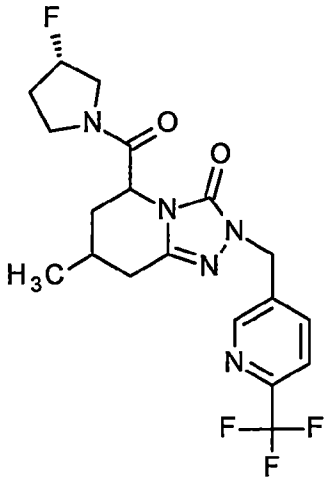
LC-MS(方法 3): R_t = 1.31 min；MS(ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.54), -0.008(4.36), 0.008(4.13), 0.146(0.54), 1.019(5.78), 1.027(14.45), 1.035(7.38), 1.043(14.30), 1.303(0.65), 1.333(1.76), 1.363(2.31), 1.392(1.65), 1.411(0.81), 1.894(1.42),

2.092(1.16), 2.115(1.14), 2.150(3.60), 2.181(2.75), 2.191(3.83), 2.222(4.36), 2.250(2.41), 2.328(0.92), 2.366(0.52), 2.645(2.55), 2.680(2.36), 2.710(0.54), 3.340(0.76), 3.353(0.71), 3.370(0.92), 3.381(0.80), 3.408(0.50), 3.496(0.64), 3.505(0.60), 3.550(1.42), 3.584(1.94), 3.611(1.31), 3.648(1.20), 3.685(1.45), 3.743(0.52), 3.759(0.86), 3.784(1.49), 3.823(1.07), 3.888(1.62), 3.927(1.07), 3.951(1.11), 3.988(0.54), 4.021(0.40), 4.576(0.71), 4.592(0.89), 4.603(0.84), 4.618(0.72), 4.641(0.87), 4.657(1.35), 4.668(1.09), 4.674(0.99), 4.685(1.27), 4.702(0.70), 4.722(0.84), 4.737(1.00), 4.749(1.01), 4.764(0.85), 4.984(16.00), 5.268(0.89), 5.340(0.62), 5.391(1.04), 5.474(0.61), 5.513(0.60), 7.899(1.19), 7.918(15.34), 7.942(0.74), 8.134(0.60), 8.664(7.69).(非對映異構物之混合物)

實例 137

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



取(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物;4 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備:87 mg 溶於 3 ml 乙醇;注射體積:0.1 ml;管柱:Daicel Chiralcel® OX-H 5 μm,250 x 20 mm;洗提液:正庚烷/乙醇 50:50;流速:20 ml/min;溫度 25°C;UV 檢測:215 nm]。分離後,先洗提出 30.1 mg 異構物 1,隨後洗提出 37.4 mg 異構物 2。

異構物 1:

分析性對掌性 HPLC:R_t = 2.07 min,d.e. = 100% [管柱:Daicel Chiralcel®

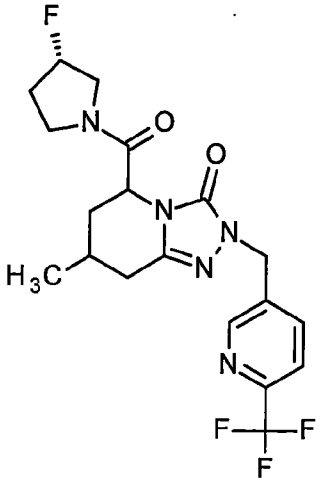
OX-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.75 min；MS(ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.862(0.42), 1.021(8.42), 1.030(11.85), 1.033(10.67), 1.043(9.64), 1.236(0.53), 1.312(0.68), 1.336(1.44), 1.363(2.05), 1.390(1.65), 1.414(0.83), 1.896(1.37), 1.968(0.43), 1.990(0.47), 2.055(0.44), 2.080(0.57), 2.103(1.00), 2.116(0.94), 2.138(1.19), 2.159(2.57), 2.184(2.56), 2.192(2.90), 2.214(3.67), 2.240(2.57), 2.252(2.56), 2.278(1.16), 2.648(2.43), 2.681(2.11), 3.333(1.13), 3.347(1.49), 3.356(2.24), 3.370(2.60), 3.379(2.36), 3.392(2.36), 3.467(0.90), 3.474(0.87), 3.496(1.25), 3.503(1.23), 3.558(2.68), 3.574(3.46), 3.580(3.36), 3.607(2.29), 3.635(0.61), 3.701(0.58), 3.708(0.66), 3.726(0.80), 3.733(0.69), 3.778(0.56), 3.785(0.59), 3.803(0.74), 3.810(0.68), 3.932(1.39), 3.949(2.22), 3.967(1.42), 3.987(0.98), 4.012(0.73), 4.665(1.30), 4.677(1.47), 4.686(1.41), 4.698(1.25), 4.727(1.56), 4.739(1.77), 4.748(1.71), 4.761(1.51), 4.986(16.00), 5.289(1.44), 5.354(1.14), 5.394(1.40), 5.460(1.13), 7.902(1.50), 7.918(12.17), 7.940(0.91), 8.665(6.94).

實例 138

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混

合物;4 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備:87 mg 溶於 3 ml 乙醇;注射體積:0.1 ml;管柱:Daicel Chiralcel® OX-H 5 μm,250 x 20 mm;洗提液:正庚烷/乙醇 50:50;流速:20 ml/min;溫度 25°C;UV 檢測:215 nm]。分離後,先洗提出 30.1 mg 異構物 1,隨後洗提出 37.4 mg 異構物 2。

異構物 2:

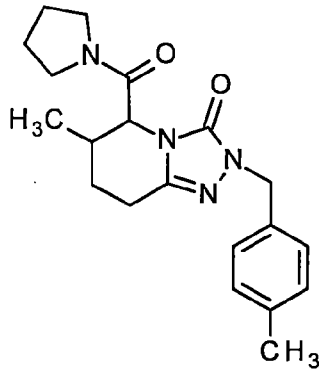
分析性對掌性 HPLC:R_t = 2.43 min,d.e. = 100% [管柱:Daicel Chiralcel® OX-3 50 x 4.6 mm;洗提液:正庚烷/乙醇 50:50;流速:1 ml/min;UV 檢測:220 nm]。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.74 min;MS(ESIpos): m /z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.847(0.50), 0.861(0.56), 1.028(15.91), 1.041(16.00), 1.056(0.79), 1.088(0.43), 1.101(0.58), 1.235(0.87), 1.314(0.86), 1.336(1.78), 1.360(2.56), 1.384(1.62), 1.406(0.75), 1.896(1.43), 1.908(1.51), 1.963(0.52), 1.984(0.55), 2.048(0.49), 2.070(0.63), 2.109(0.83), 2.122(1.06), 2.158(3.53), 2.182(3.07), 2.190(3.79), 2.214(3.63), 2.233(1.72), 2.259(1.72), 2.273(1.57), 2.286(1.33), 2.300(1.19), 2.313(0.87), 2.645(2.47), 2.649(2.45), 2.677(2.20), 2.681(2.08), 3.273(1.17), 3.288(1.58), 3.296(2.22), 3.311(2.69), 3.319(2.69), 3.333(3.51), 3.347(3.48), 3.387(2.00), 3.394(1.81), 3.415(1.45), 3.423(1.35), 3.434(0.69), 3.448(0.59), 3.465(0.88), 3.472(0.89), 3.493(1.06), 3.501(0.98), 3.639(0.74), 3.653(1.90), 3.658(1.96), 3.673(2.34), 3.682(1.99), 3.694(2.41), 3.703(1.33), 3.714(1.05), 3.733(0.91), 3.765(1.34), 3.782(2.43), 3.801(1.78), 3.831(1.27), 3.855(0.63), 3.880(2.40), 4.581(1.40), 4.594(1.59), 4.603(1.53), 4.615(1.36), 4.646(1.58), 4.658(1.80), 4.668(1.73), 4.680(1.53), 4.982(14.44), 5.273(1.35), 5.379(1.41), 5.387(1.38), 5.394(1.28), 5.500(1.11), 7.901(1.80), 7.916(12.89), 7.940(0.85), 8.664(6.94).

實例 139

(5RS,6RS)-6-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



先添加(5RS,6RS)-6-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物)(95.0 mg, 315 μmol)與吡咯啶(28 μl, 330 μmol)至室溫下之吡啶/DMF(5/1)(3.0 ml)中。隨後，添加 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(132 mg, 347 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，直接經對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：35 mg 溶於 3 ml 乙醇；注射體積：0.5 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IC 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 40：60；流速：15 ml/min；溫度 50°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 10 mg 異構物 1，隨後洗提出 11 mg 異構物 2。

異構物 2：

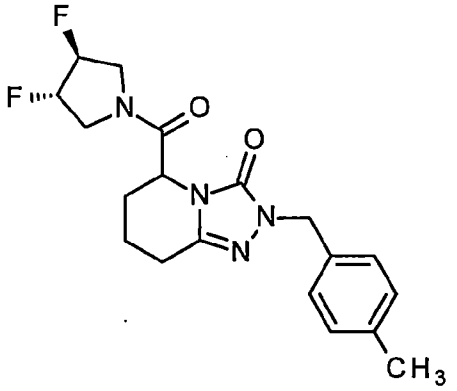
分析性對掌性 HPLC：R_t = 12.49 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralcel® IC 250 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 40：60；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.48 min；MS(ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]= 0.99(d, 3H), 1.49 - 1.62(m , 1H), 1.70 – 1.84(m , 2H), 1.84 – 2.10(m , 3H), 2.20(dtd, 1H), 2.27(s, 3H), 2.55 – 2.60(m , 1H), 2.62 – 2.71(m , 1H), 3.21 – 3.29(m , 1H), 3.32 – 3.39(m , 1H), 3.41 – 3.41(m , 1H), 3.57(dt, 1H), 3.77(dt, 1H), 4.62 – 4.83(m , 3H), 7.07 – 7.19(m , 4H).

實例 140

(5RS)-5-{[(3S,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(75.0 mg, 261 μmol)至室溫下之 DMF(2.0 ml)與二氯甲烷(1.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(129 mg, 339 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 680 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(45.0 mg, 313 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 53.7 mg(55%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.74 min；MS(ESIpos): m /z = 377 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.624(0.44), 1.629(0.48), 1.632(0.47), 1.637(0.44), 1.642(0.54), 1.646(0.55), 1.651(0.53), 1.722(0.68), 1.729(0.74), 1.738(0.57), 1.744(0.43), 1.952(0.45), 1.957(0.48), 1.962(0.44), 1.969(0.54), 1.976(0.78), 1.980(0.81), 1.985(0.70), 2.022(0.42), 2.027(0.51), 2.032(0.49), 2.037(0.60), 2.040(0.52), 2.045(0.67), 2.051(0.69), 2.056(0.65), 2.273(16.00), 2.518(0.67), 2.563(0.77), 2.584(0.76), 2.592(1.47), 2.600(0.80), 2.612(0.47), 2.620(0.70), 3.647(2.34), 3.697(1.29), 3.706(0.58), 3.711(0.90), 3.716(0.50), 3.830(0.50), 3.853(0.57), 3.899(0.49), 3.922(0.57), 4.152(0.84), 4.175(0.78), 4.195(0.88), 4.217(0.74), 4.749(5.23), 4.752(5.07), 4.873(1.32), 4.879(1.49), 4.883(1.59), 4.890(1.27), 5.336(0.63), 5.346(0.57), 5.429(0.99), 5.516(0.64), 7.109(1.69), 7.123(9.34), 7.129(8.38), 7.143(1.51).

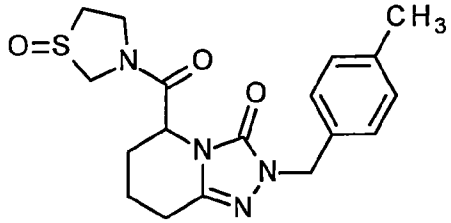
依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)

組態。

(5S)-5-{[(3S,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 141

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-{[(1RS)-1-氧離子基-1,3-噻唑啶-3-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(1,3-噻唑啶-3-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)(80.0 mg, 223 μmol)至二氯甲烷(3.0 ml)中，添加 3-氯過苯甲酸(55.0 mg, 70%純度，223 μmol)。於室溫下 4 h 後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，反應混合物使用二氯甲烷萃取。合併之有機相經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 40.0 mg(48%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.85 min；MS(ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.627(0.41), 1.740(0.62), 1.762(0.45), 1.987(0.63), 1.995(0.76), 2.004(0.69), 2.022(0.56), 2.084(0.42), 2.274(16.00), 2.514(0.79), 2.518(0.79), 2.521(0.60), 2.568(0.47), 2.591(0.73), 2.599(1.07), 2.634(0.57), 3.058(0.50), 3.077(0.45), 3.097(0.45), 3.125(0.46), 3.175(0.50), 3.262(0.59), 3.274(0.75), 3.966(0.48), 3.974(0.70), 3.987(0.64), 3.994(0.60), 4.088(0.42), 4.109(0.64), 4.121(0.44), 4.287(0.64), 4.308(0.49), 4.313(0.64), 4.342(0.74), 4.368(0.88), 4.421(0.66), 4.446(0.72), 4.489(0.59), 4.513(0.64), 4.610(0.76), 4.614(0.82), 4.636(0.60), 4.640(0.66), 4.755(5.93), 4.859(0.41), 4.864(0.49), 4.983(0.64), 4.995(0.55), 5.002(0.52), 5.008(0.55), 5.016(0.87),

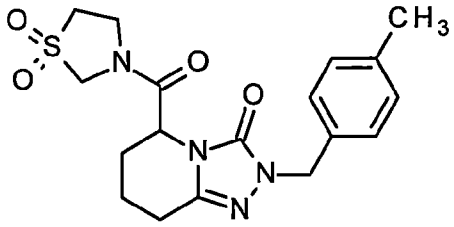
5.020(0.92), 5.045(0.78), 5.753(0.47), 7.105(0.99), 7.122(5.96), 7.130(11.47), 7.145(0.98).(非對映異構物之混合物)

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-5-{[(1RS)-1-氧離子基-1,3-噻唑啶-3-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)

實例 142

(5RS)-5-[(1,1-二氧離子基-1,3-噻唑啶-3-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(1,3-噻唑啶-3-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)(32.0 mg, 89.3 μmol)至二氯甲烷(2.4 ml)中，添加 3-氯過苯甲酸(77.0 mg, 70%純度，312 μmol)。於室溫下 4 h 後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，反應混合物使用二氯甲烷萃取。合併之有機相經硫酸鎂脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 25.5 mg(73%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.69 min；MS(ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.583(0.40), 1.730(0.58), 1.741(0.60), 1.962(0.42), 1.990(0.89), 1.996(0.83), 2.015(0.42), 2.272(16.00), 2.514(0.74), 2.518(0.59), 2.521(0.48), 2.558(0.75), 2.569(0.62), 2.595(1.12), 2.628(0.49), 3.423(0.53), 3.439(0.95), 3.449(0.62), 3.455(0.75), 3.461(0.76), 3.476(0.70), 3.580(0.60), 3.593(1.14), 3.607(0.63), 3.850(0.41), 3.859(0.62), 3.874(1.06), 3.884(0.72), 3.889(0.69), 3.896(0.71), 3.901(0.67), 3.912(0.60), 4.158(0.41), 4.247(0.41), 4.470(0.46), 4.495(0.88), 4.544(0.89), 4.569(0.47), 4.755(8.51), 4.844(1.10), 4.868(2.16), 4.874(0.98), 4.880(0.97), 4.886(0.71), 4.982(1.43),

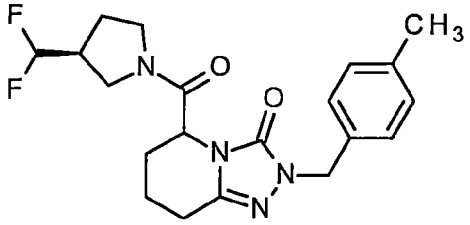
5.006(1.07), 5.020(0.41), 5.027(0.47), 5.032(0.47), 5.752(4.50), 7.105(1.46), 7.122(9.73), 7.127(9.02), 7.144(1.29).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-[(1,1-二氧離子基-1,3-噻唑啶-3-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 143

(5RS)-5-{[(3S)-3-(二氟甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(100 mg, 348 µmol)至室溫下之 DMF(4.0 ml)與二氯甲烷(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(172 mg, 452 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(160 µl, 900 µmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-(二氟甲基)吡咯啶鹽酸鹽(65.8 mg, 418 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 78.6 mg(58%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.47 min；MS(ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.665(0.43), 1.676(0.55), 1.709(1.13), 1.829(0.41), 1.934(0.46), 1.943(0.53), 1.950(0.75), 1.959(0.76), 1.984(0.90), 1.994(0.95), 2.005(0.70), 2.013(0.90), 2.026(0.70), 2.034(0.69), 2.041(0.55), 2.046(0.49), 2.053(0.41), 2.115(0.44), 2.271(16.00), 2.517(1.18), 2.574(0.72), 2.583(1.40), 2.593(0.75), 2.617(0.64), 3.270(0.49), 3.286(0.47), 3.295(0.60), 3.341(0.43), 3.437(0.44), 3.454(0.41), 3.479(0.49), 3.516(0.79), 3.533(0.62), 3.542(0.59), 3.610(0.48), 3.647(0.44), 4.707(0.48), 4.715(0.44), 4.722(0.57),

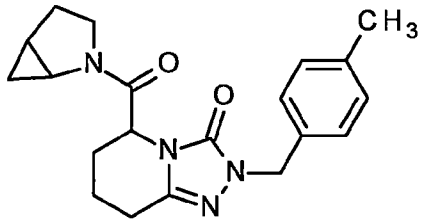
4.728(0.96), 4.738(3.89), 4.745(3.45), 4.760(0.44), 4.775(0.87), 4.780(0.80), 4.787(0.40), 6.130(0.51), 6.139(0.54), 6.162(0.52), 7.104(1.25), 7.120(10.70), 7.125(10.23), 7.141(1.15).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-{[(3S)-3-(二氟甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 144

(5RS)-5-[(順式)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(100 mg, 348 µmol)至室溫下之 DMF(4.0 ml)與二氯甲烷(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(172 mg, 452 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(160 µl, 900 µmol)。攪拌 15 min 後，添加順式-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽(消旋物)(49.9 mg, 418 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 92.9 mg(76%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.41 min；MS(ESIpos): m /z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.618(0.56), 0.623(0.56), 0.628(0.79), 0.633(0.69), 0.639(0.64), 0.644(0.61), 0.650(0.49), 0.654(0.45), 0.811(0.53), 0.828(0.52), 1.567(0.43), 1.744(0.75), 1.755(0.95), 1.767(1.00), 1.772(0.92), 1.784(0.62), 1.860(0.57), 1.866(0.43), 1.877(0.51), 1.884(0.64), 1.890(0.41), 1.902(0.42), 1.908(0.42), 2.001(0.55), 2.012(0.48), 2.019(0.70), 2.032(0.79),

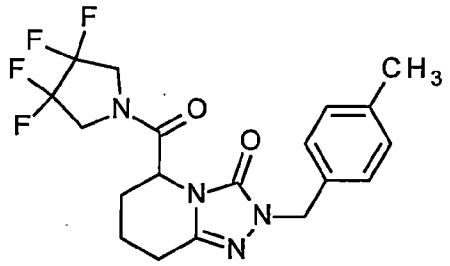
2.039(0.78), 2.047(0.76), 2.065(0.53), 2.078(0.41), 2.145(0.74), 2.150(0.68), 2.272(15.30), 2.518(0.58), 2.522(0.77), 2.586(1.07), 2.596(0.62), 2.620(0.47), 2.959(0.55), 2.984(0.56), 3.154(0.42), 3.495(0.42), 3.499(0.40), 3.699(0.42), 3.704(0.67), 3.711(0.88), 3.716(0.65), 3.724(0.71), 3.729(0.78), 4.738(1.92), 4.743(2.32), 4.753(3.33), 4.934(0.45), 4.940(0.46), 5.070(0.56), 5.076(0.65), 5.083(0.61), 5.089(0.52), 7.109(0.79), 7.127(16.00), 7.144(0.66).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-[(順式)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)

實例 145

(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-[(3,3,4,4-四氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(50.0 mg, 174 µmol)至室溫下之 DMF(4.0 ml)與二氯甲烷(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(85.8 mg, 226 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(79 µl, 450 µmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3,4,4-四氟吡咯啶鹽酸鹽(37.5 mg, 209 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 11.0 mg(15%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.68 min；MS(ESIpos): m /z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007(0.56), 1.141(2.17), 1.236(0.42), 1.658(0.47), 1.665(0.57), 1.678(0.56), 1.686(0.71), 1.697(0.83), 1.704(0.92), 1.716(0.72), 1.726(0.43), 1.952(0.43), 1.958(0.45), 1.964(0.44), 1.972(0.62),

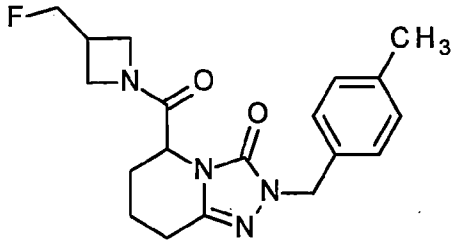
1.980(0.69), 1.986(0.74), 1.993(0.62), 2.048(0.50), 2.054(0.48), 2.061(0.69), 2.069(0.65), 2.076(0.65), 2.082(0.64), 2.090(0.45), 2.116(0.98), 2.271(16.00), 2.481(0.93), 2.514(0.53), 2.518(0.54), 2.562(1.05), 2.568(1.04), 2.580(1.52), 2.591(1.69), 2.601(0.83), 2.624(0.53), 4.007(0.64), 4.037(0.76), 4.105(0.74), 4.132(0.59), 4.411(0.54), 4.440(0.52), 4.620(0.73), 4.646(0.65), 4.716(0.43), 4.747(4.79), 4.752(4.59), 4.783(0.41), 4.830(1.29), 4.838(1.55), 4.842(1.66), 4.851(1.23), 7.104(1.48), 7.109(0.84), 7.116(1.66), 7.121(10.49), 7.126(9.73), 7.143(1.20).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-5-[(3,3,4,4-四氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 146

(5RS)-5-{[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(50.0 mg, 174 µmol)至室溫下之 DMF(2.0 ml)與二氯甲烷(1.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(85.8 mg, 226 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(79 µl, 450 µmol)。攪拌 15 min 後，添加 3-(氟甲基)氮雜環丁烷三氟乙酸鹽(42.4 mg, 209 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 23.2 mg(37%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.31 min；MS(ESIpos): m /z = 359 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007(0.41), 1.683(0.67), 1.694(1.11),

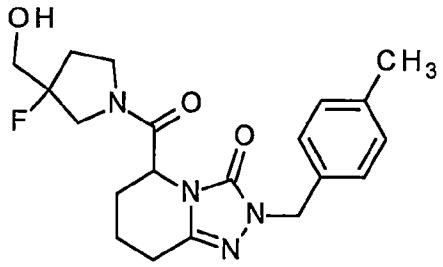
1.705(1.36), 1.715(1.05), 1.725(0.44), 1.911(0.49), 1.917(0.52), 1.923(0.43), 1.986(0.51), 1.993(0.63), 2.001(0.62), 2.005(0.47), 2.014(0.63), 2.270(16.00), 2.514(0.90), 2.518(0.75), 2.521(0.42), 2.526(0.57), 2.563(0.66), 2.573(1.35), 2.584(0.65), 2.607(0.56), 3.639(0.50), 3.650(0.50), 3.659(0.56), 3.670(0.52), 3.704(0.47), 3.716(0.48), 3.724(0.56), 3.735(0.52), 3.921(0.43), 3.939(0.70), 3.963(0.59), 3.974(0.57), 3.980(0.62), 3.991(0.87), 4.007(0.80), 4.110(0.43), 4.122(0.48), 4.128(0.56), 4.139(0.50), 4.252(0.44), 4.269(0.79), 4.399(0.45), 4.416(0.86), 4.488(0.61), 4.497(1.30), 4.500(1.08), 4.505(1.00), 4.509(1.33), 4.518(1.67), 4.530(1.10), 4.545(1.22), 4.556(1.11), 4.613(1.09), 4.624(1.10), 4.639(1.18), 4.651(1.12), 4.744(6.33), 7.107(0.78), 7.125(13.27), 7.137(0.43), 7.142(0.70).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-{[3-(氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 147

(5RS)-5-{[(3RS)-3-氟-3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(100 mg, 348 μmol)至室溫下之 DMF(4.0 ml)與二氯甲烷(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(172 mg, 452 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(160 μl, 900 μmol)。攪拌 15 min 後，添加[(3RS)-3-氟吡咯啶-3-基]甲醇鹽酸鹽(消旋物)(65.0 mg, 418 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘

質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 62.8 mg(46%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.17 min；MS(ESIpos): m /z = 389 [M +H]$^+$

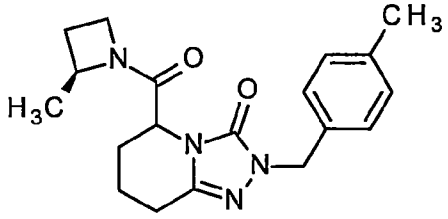
^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.007(0.53), 1.670(0.41), 1.676(0.41), 1.685(0.45), 1.696(0.56), 1.705(0.77), 1.716(1.02), 1.723(1.05), 1.733(0.76), 1.973(0.72), 1.994(0.76), 2.010(0.86), 2.023(0.60), 2.040(0.73), 2.052(0.91), 2.064(0.73), 2.073(0.74), 2.121(0.50), 2.132(0.55), 2.136(0.56), 2.272(16.00), 2.514(0.86), 2.518(0.81), 2.521(0.89), 2.577(0.67), 2.586(1.31), 2.595(0.76), 2.619(0.58), 3.367(0.42), 3.395(0.47), 3.437(0.52), 3.464(0.64), 3.488(0.64), 3.516(0.43), 3.556(0.83), 3.569(0.40), 3.584(0.63), 3.600(0.63), 3.620(1.19), 3.656(1.64), 3.675(0.69), 3.681(0.94), 3.697(0.57), 3.703(0.49), 3.724(0.53), 3.737(0.53), 3.750(0.57), 3.759(0.61), 3.773(0.41), 4.656(0.40), 4.705(0.49), 4.725(0.57), 4.736(3.09), 4.744(4.56), 4.753(1.96), 4.760(0.52), 4.766(0.52), 4.773(0.46), 4.832(0.44), 4.837(0.47), 5.241(0.50), 7.103(0.89), 7.108(1.04), 7.120(7.69), 7.125(11.68), 7.142(0.91).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-{[(3RS)-3-氟-3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)

實例 148

(5RS)-5-{[(2S)-2-甲基氮雜環丁烷-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]

吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(100 mg, 348 μmol)至室溫下之 DMF(4.0 ml)與二氯甲烷(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(172 mg, 452 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(160 μl, 900 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(2S)-2-甲基氮雜環丁烷鹽酸鹽(44.9 mg, 418 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 70.3 mg(59%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.36 min；MS(ESIpos): m /z = 341 $[M+H]^+$

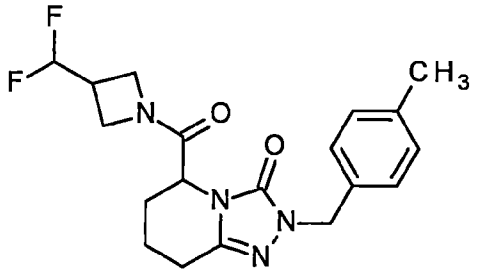
^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.314(3.24), 1.326(3.25), 1.349(1.64), 1.361(1.62), 1.450(1.44), 1.462(1.41), 1.520(1.03), 1.533(1.02), 1.706(1.29), 1.797(0.63), 1.803(0.73), 1.815(0.86), 1.819(0.85), 1.826(0.82), 1.838(0.72), 1.849(0.51), 1.917(0.49), 1.924(0.51), 1.933(0.42), 1.987(0.52), 2.001(0.52), 2.008(0.53), 2.017(0.46), 2.270(16.00), 2.395(0.54), 2.401(0.60), 2.413(0.61), 2.418(0.61), 2.434(0.49), 2.517(0.78), 2.522(0.97), 2.557(0.73), 2.567(1.38), 2.576(0.76), 2.601(0.57), 4.120(0.46), 4.132(0.46), 4.207(0.60), 4.220(0.64), 4.238(0.42), 4.329(0.43), 4.340(0.59), 4.357(0.58), 4.370(0.61), 4.423(0.90), 4.431(1.03), 4.435(1.11), 4.443(0.76), 4.681(0.41), 4.697(0.42), 4.712(0.94), 4.728(1.99), 4.743(3.47), 4.756(0.78), 4.776(0.69), 7.107(0.87), 7.126(13.90), 7.142(0.72).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-{[(2S)-2-甲基氮雜環丁烷-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 149

(5RS)-5-{[3-(二氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(50.0 mg, 174 µmol)至室溫下之 DMF(4.0 ml)與二氯甲烷(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(85.8 mg, 226 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(79 µl, 450 µmol)。攪拌 15 min 後，添加 3-(二氟甲基)氮雜環丁烷鹽酸鹽(30.0 mg, 209 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 32.3 mg(48%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.76 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

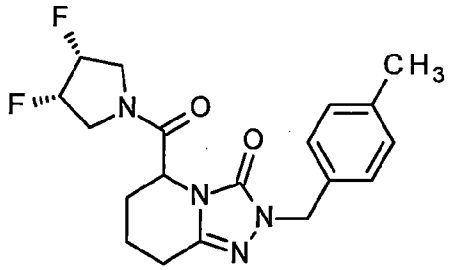
^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.676(0.59), 1.696(1.28), 1.705(1.35), 1.714(1.08), 1.912(0.46), 1.949(0.44), 1.984(0.48), 1.996(0.65), 2.004(0.71), 2.012(0.62), 2.016(0.60), 2.024(0.53), 2.270(16.00), 2.519(1.23), 2.568(0.69), 2.577(1.28), 2.586(0.71), 2.610(0.51), 2.689(1.41), 2.889(0.42), 3.178(0.43), 3.186(0.44), 3.196(0.46), 3.204(0.40), 3.775(0.53), 3.786(0.55), 3.796(0.64), 3.806(0.59), 3.846(0.43), 3.858(0.47), 3.866(0.64), 3.878(0.59), 3.941(0.56), 3.959(0.84), 4.017(0.59), 4.036(0.95), 4.055(0.48), 4.111(0.55), 4.122(0.60), 4.129(0.64), 4.139(0.56), 4.272(1.16), 4.275(1.15), 4.284(0.93), 4.293(0.92), 4.434(0.55), 4.452(1.03), 4.470(0.47), 4.518(1.08), 4.528(1.66), 4.538(1.06), 4.746(7.75), 6.314(0.51), 6.322(0.52), 6.352(0.57), 6.361(0.56), 7.106(1.00), 7.124(14.14), 7.141(0.85).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-{[3-(二氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 150

(5RS)-5-{[順式-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(100 mg, 348 µmol)至室溫下之 DMF(8.0 ml)與二氯甲烷(4.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(172 mg, 452 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(160 µl, 900 µmol)。攪拌 15 min 後，添加順式-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(60.0 mg, 418 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 97.6 mg(75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.03 min；MS(ESIpos): m /z = 377 [M +H]$^+$

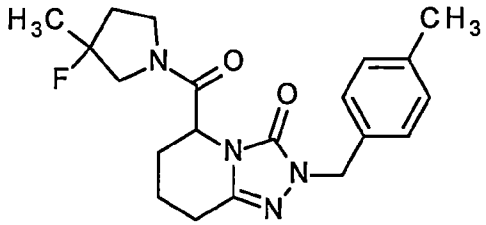
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(0.52), 1.636(0.49), 1.643(0.54), 1.668(0.75), 1.678(0.74), 1.695(0.84), 1.707(1.04), 1.717(0.98), 1.730(0.79), 1.949(0.69), 1.957(0.59), 1.974(0.44), 1.996(0.88), 2.005(0.65), 2.022(0.54), 2.031(0.62), 2.039(0.67), 2.047(0.64), 2.056(0.56), 2.066(0.49), 2.074(0.53), 2.082(0.46), 2.272(16.00), 2.522(1.21), 2.558(0.95), 2.571(1.24), 2.585(1.60), 2.597(0.90), 2.628(0.53), 3.485(0.56), 3.493(0.47), 3.506(0.41), 3.514(0.43), 3.523(0.49), 3.533(0.69), 3.541(0.64), 3.575(0.43), 3.612(0.45), 3.626(0.52), 3.668(0.51), 3.681(0.72), 3.688(0.61), 3.701(0.94), 3.714(0.56), 3.724(0.66), 3.733(0.53), 3.753(0.60), 3.766(0.54), 3.865(0.45), 3.924(0.44), 3.938(0.50), 3.973(0.48), 3.987(0.48), 4.172(0.59), 4.703(0.41), 4.743(7.59), 4.750(3.74), 4.768(1.29), 4.779(1.99), 4.789(1.52), 5.254(0.49), 5.265(0.49), 5.275(0.55), 5.284(0.44), 5.338(0.40), 5.349(0.42), 5.375(0.53), 5.387(0.60), 5.398(0.49), 5.407(0.49), 5.415(0.44), 5.457(0.42), 5.470(0.40), 5.479(0.42), 7.096(0.75), 7.102(0.98), 7.117(6.91), 7.123(13.48), 7.144(1.02).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-{[順式-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

實例 151

(5RS)-5-{[(3RS)-3-氟-3-甲基吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(100 mg, 348 µmol)至室溫下之 DMF(8.0 ml)與二氯甲烷(4.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(172 mg, 452 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(160 µl, 900 µmol)。攪拌 15 min 後，添加(3RS)-3-氟-3-甲基吡咯啶鹽酸鹽(消旋物)(58.3 mg, 418 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 97.9 mg(75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 373 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.81), 0.008(0.67), 1.487(2.19), 1.496(2.37), 1.505(2.23), 1.521(2.02), 1.539(2.25), 1.548(2.39), 1.557(2.22), 1.573(1.99), 1.717(1.18), 1.971(0.64), 1.983(0.87), 1.994(0.92), 2.041(0.65), 2.065(0.84), 2.102(0.67), 2.199(0.44), 2.222(0.52), 2.272(16.00), 2.558(0.72), 2.583(1.28), 2.625(0.46), 3.335(0.59), 3.354(0.54), 3.370(0.45), 3.525(0.49), 3.552(0.51), 3.572(0.69), 3.613(0.67), 3.631(0.55), 3.643(0.63), 3.660(0.57), 3.679(0.57), 3.729(0.64), 3.750(0.40), 3.951(0.55), 3.973(0.40), 4.718(0.47), 4.724(0.59), 4.745(6.15), 4.765(0.40), 4.824(0.41), 4.831(0.44), 7.101(0.69),

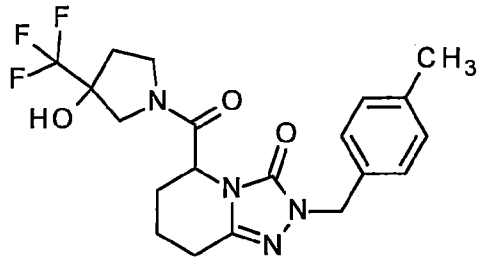
7.124(13.52), 7.145(0.82).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-{[(3RS)-3-氟-3-甲基吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)

實例 152

(5RS)-5-{[(3RS)-3-羥基-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



先添加(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(對映異構物 1)(100 mg, 348 µmol)至室溫下之 DMF(8.0 ml)與二氯甲烷(4.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(172 mg, 452 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(160 µl, 900 µmol)。攪拌 15 min 後，添加(3RS)-3-(三氟甲基)吡咯啶-3-醇(消旋物)(64.8 mg, 418 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 110 mg(73%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.70), 0.008(0.56), 1.664(0.42), 1.674(0.50), 1.687(0.58), 1.719(1.06), 1.979(0.80), 1.997(0.55), 2.015(0.85), 2.031(1.20), 2.060(0.60), 2.077(0.73), 2.101(0.91), 2.111(0.73), 2.124(0.84), 2.243(0.48), 2.272(16.00), 2.299(0.41), 2.523(0.93), 2.577(0.98), 2.588(1.35), 2.600(0.67), 2.630(0.49), 3.444(0.70), 3.476(1.14), 3.492(0.90), 3.539(1.03), 3.572(0.71), 3.585(0.70), 3.617(0.50), 3.678(0.77), 3.707(0.78), 3.733(0.51),

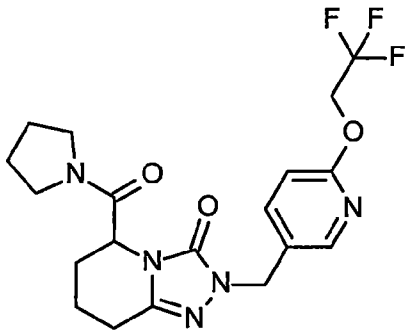
3.753(0.43), 3.761(0.78), 3.778(0.56), 3.802(0.94), 3.840(0.65), 3.868(0.45), 4.743(5.23), 4.748(5.82), 4.769(0.84), 4.779(0.40), 4.836(0.45), 4.842(0.49), 6.549(1.70), 6.564(1.56), 6.615(1.15), 6.631(1.25), 7.099(0.87), 7.124(12.86), 7.146(0.94).

依據實例 26、108、113、157、237、358 與 454 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

(5S)-5-{[(3RS)-3-羥基-3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)

實例 153

(5RS)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



於氬氣下，取 2,2,2-三氟乙醇(180 µl, 2.5 mmol)溶於 3 ml DMF(經分子篩乾燥)。於 0°C 下添加氫化鈉(101 mg, 60%純度，2.52 mmol)，混合物再於 0°C 下攪拌 30 min。添加溶於 1 ml DMF 中之(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)(210 mg, 87%純度，505 µmol)後，混合物於 60°C 下攪拌 3 天。

為了進一步轉化，先取 2,2,2-三氟乙醇(180 µl, 2.5 mmol)溶於 1 ml DMF，然後於 0°C 下添加氫化鈉(101 mg, 60%純度，2.52 mmol)，混合物於 0°C 下再攪拌 30 min。然後添加所形成之試劑溶液至主要母溶液中，後者再於 60°C 下攪拌 48 h。

操作時，取冷卻之混合物與水混合，經氯化鈉飽和，及使用乙酸乙酯重覆萃取。合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，及濃縮。殘留之殘質經製備性 HPLC 純化(管柱：Chromatorex, 125x30mm 10µm。流速：50 ml/min。梯度

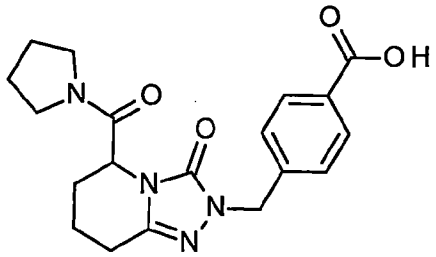
(A = 水+ 0.1%甲酸，B = 乙腈)。每次分離之操作時間 38 min。檢測：210 nm => 0min 0% B，6min 10%B，27min 95% B，38min 95 % B，40min 0%B =>)。將含產物之濾份冷凍乾燥，得到 24.4 mg(11%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.47 min；MS(ESIpos): m /z = 426 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.59 - 1.84(m , 4H), 1.86 - 2.10(m , 4H), 2.45 - 2.65(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.20 - 3.41(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.46(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.73(dd, 1H), 4.81(s, 2H), 4.98(q, 2H), 6.97(d, 1H), 7.67(dd, 1H), 8.08(d, 1H).

實例 154

4-{[(5RS)-3-側氧基-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基]甲基}苯甲酸(消旋物)



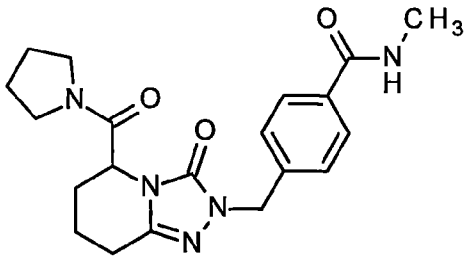
取 4-{[(5RS)-3-側氧基-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基]甲基}苯甲酸第三丁酯(消旋物)(245 mg, 574 µmol)溶於 5 ml 二氯甲烷。添加 750 µl(9.7 mmol)三氟乙酸後，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。操作時，混合物在使用冰浴冷卻及激烈攪拌下，與 3 N 氫氧化鈉水溶液混合，因此調至 pH 3。使用二氯甲烷/水稀釋與萃取後，移除有機相，水相再使用二氯甲烷萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，與濃縮，減壓移除殘留溶劑。依此方式，得到 195 mg(92%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.58 min；MS(ESIpos): m /z = 371 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.62 - 1.84(m , 4H), 1.89 - 2.10(m , 4H), 2.52 - 2.67(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 3.22 - 3.41(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.75(dd, 1H), 4.84 - 4.94(m , 2H), 7.31 - 7.36(m , 2H), 7.88 - 7.93(m , 2H), 12.92(br s, 1H).

實例 155

N-甲基-4-{[(5RS)-3-側氧基-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基]甲基}苯甲醯胺(消旋物)



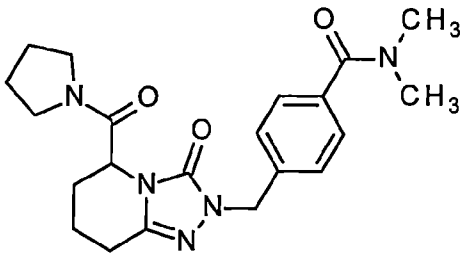
先添加 4-{[(5RS)-3-側氧基-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基]甲基}苯甲酸(消旋物)(78.0 mg, 211 µmol)至2.5 ml二氯甲烷中，然後添加 HATU(160 mg, 421 µmol)、N,N-二異丙基乙胺(73 µl, 420 µmol)與甲基胺(33%乙醇溶液)(31 µl, 250 µmol)。混合物於室溫下攪拌隔夜。再添加甲基胺(33%乙醇溶液)(13 µl, 110 µmol)，混合物於室溫下再攪拌5 h。操作時，混合物使用二氯甲烷/水稀釋，使用 1 N 鹽酸水溶液酸化及萃取，移除有機相。水相再使用二氯甲烷萃取 2 次，然後合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，與濃縮，減壓移除殘留之溶劑。粗產物經製備性 HPLC 分離(儀器：Waters Prep LC/MS System，管柱：Phenomenex Kinetex C18 5µm 100x30 mm；洗提液 A：水，洗提液 B：乙腈，流速：65 ml/min 加 5 ml 2%甲酸之水溶液，室溫，波長 200-400 nm，柱上注射(at-column)(完全注射)；梯度型態：0 至 2 min 10%洗提液 B，2 至 2.2 min 到達 20%洗提液 B，2.2 至 7 min 到達 60%洗提液 B，7 至 7.5 min 到達 92%洗提液 B，7.5 至 9 min 保持 92% B)。合併含產物之冷凍乾燥濾份，得到 2.00 mg(2.5%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 12): R_t = 1.00 min；MS(ESIpos): m/z = 384 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.62 - 1.83(m , 4H), 1.87 - 2.11(m , 4H), 2.47 - 2.67(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 2.62(dt, 1H), 2.77(d, 3H), 3.23 - 3.40(m , 2H, 部份與水訊號重疊), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H), 4.75(dd, 1H), 4.85(s, 2H), 7.28(d, 2H), 7.78(d, 2H), 8.39(br q, 1H).

實例 156

N,N-二甲基-4-{[(5RS)-3-側氧基-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基]甲基}苯甲醯胺(消旋物)



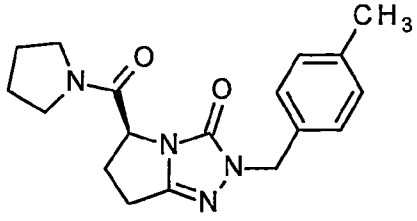
先添加 4-{[(5RS)-3-側氧基-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-2(3H)-基]甲基}苯甲酸(消旋物)(78.0 mg, 211 μmol)至2.5 ml二氯甲烷中後，添加HATU(160 mg, 421 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(73 μl, 420 μmol)與二甲基胺(2 M THF 溶液)(126 μl, 252 μmol)。混合物於室溫下先攪拌4 h後，再經過一個週末。再添加二甲基胺(2 M THF溶液)(105 μl, 210 μmol)，混合物再於室溫下攪拌54 h。操作時，混合物使用二氯甲烷/水稀釋，使用1 N鹽酸水溶液酸化與萃取，移除有機相。水相再使用二氯甲烷萃取2次後，合併之有機相使用飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，與濃縮，減壓移除殘留溶劑。粗產物溶於乙腈/水，及經製備性HPLC分離(管柱：Kromasil C18，125x30mm，10μm，洗提液：乙腈(B)/水+ 0.1% TFA(A)，梯度：0min 90% A，6min 90% A，18min 5%A，20min 5%A，21min 90%A，流速：75ml/min，檢測器：210nm)。合併含產物之濾份，減壓移除溶劑，得到36.7 mg(42%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法3): R_t = 0.95 min；MS(ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.62 - 1.84(m , 4H), 1.87 - 2.11(m , 4H), 2.46 - 2.69(m , 2H, 部份被溶劑訊號遮蔽), 2.90(br s, 3H), 2.97(br s, 3H), 3.26(dt, 1H), 3.36(dt, 1H), 3.47(dt, 1H), 3.62(dt, 1H, 部份與水訊號重疊), 4.75(dd, 1H), 4.85(s, 2H), 7.24 - 7.29(m , 2H), 7.34 - 7.39(m , 2H).

實例 157

(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(對映異構物)



先添加(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(對映異構物)(50.0 mg, 183 μmol)至室溫下之 DMF(2.2 ml)與二氯甲烷(1.1 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(90.2 mg, 238 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(64 μl, 370 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(15.6 mg, 220 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮。殘質進一步經對掌性製備性 HPLC 純化[樣本製備：37 mg 溶於 1 ml 乙腈；注射體積：0.20 ml；管柱：Daicel Chiralpak® AD-H 5μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇: 30：70；流速：20 ml/min；溫度 23°C；UV 檢測：220 nm]。得到 19 mg(31%理論值)標題化合物。

分析性對掌性 HPLC：R_t = 3.49 min，e.e. = 99.9% [管柱：Daicel Chiralcel® AD-3 3μm 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 1：1，0.2%三氟乙酸，1%水；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm

LC-MS(方法 4): R_t = 0.70 min；MS(ESIpos): m /z = 327 $[M+H]^+$

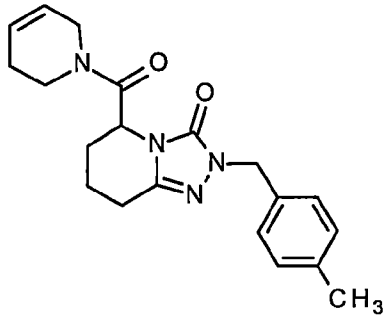
^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.92), 0.008(2.77), 1.781(0.76), 1.798(1.57), 1.816(1.43), 1.832(0.52), 1.887(0.43), 1.903(1.35), 1.919(1.69), 1.936(1.00), 2.274(9.31), 2.327(0.50), 2.366(0.66), 2.377(0.48), 2.388(0.45), 2.524(1.50), 2.670(1.06), 2.685(0.85), 2.693(1.02), 2.706(1.21), 2.715(1.32), 2.748(0.45), 2.755(0.48), 2.786(0.55), 2.808(0.43), 3.291(0.62), 3.309(1.49), 3.328(1.53), 3.345(0.62), 3.396(0.72), 3.403(0.49), 3.414(0.42), 3.421(0.84), 3.438(0.42), 3.527(1.79), 3.646(2.87), 3.663(3.01), 3.688(2.02), 3.705(1.07), 4.698(0.41), 4.736(2.51), 4.748(2.52), 4.897(0.83), 4.905(0.63), 4.919(0.97), 4.925(0.62), 7.137(16.00).

依據實例 157 之結晶結構解析指定為(5S)組態。

實例 158

(5RS)-5-(3,6-二氫吡啶-1(2H)-基羰基)-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加 1,2,3,6-四氫吡啶(8.3 mg, 0.10 mmol)至 96-孔微滴定盤之凹孔中，添加溶於 0.8 ml DMF 中之(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(28.7 mg, 0.10 mmol)與 HATU(49.4 mg, 0.13 mmol)。添加 50 µl 4-甲基嗎啉，密封該微滴定盤，於室溫下振盪隔夜。隨後，混合物過濾，濾液經製備性 LC-MS 分離。

(MS 儀器：Waters，HPLC 儀器：Waters(管柱 Waters X-Bridge C18，19 mm x 50 mm，5 µm，洗提液 A：水；洗提液 B：乙腈(ULC)之梯度；流速：38.5 ml/min；改質劑：氨水溶液 5%，流速：1.5 ml/min；UV 檢測：DAD；210-400 nm)

或：

MS 儀器：Waters，HPLC 儀器：Waters(管柱 Phenomenex Luna 5µ C18(2) 100A，AXIA Tech. 50 x 21.2 mm，洗提液 A：水；洗提液 B：乙腈(ULC)之梯度；流速：38.5 ml/min；改質劑：甲酸水溶液 10%，流速：1.5 ml/min；UV 檢測：DAD; 210-400 nm)

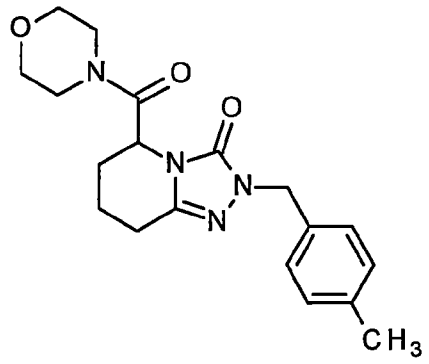
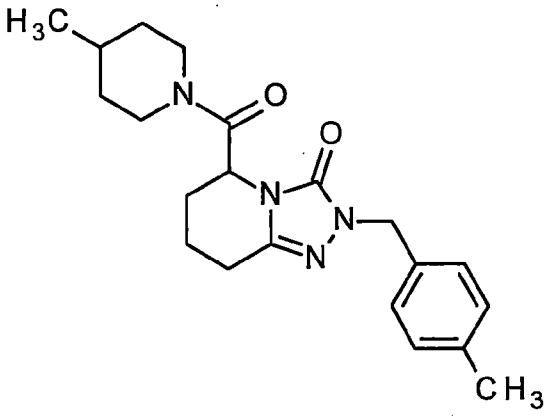
採用離心脫水機濃縮含產物之濾份。所有產物濾份之殘質濾份溶於共 1.8 ml DMSO 中，再度合併與濃縮。依此方式，得到 19.8 mg(56%理論值)標題化合物。

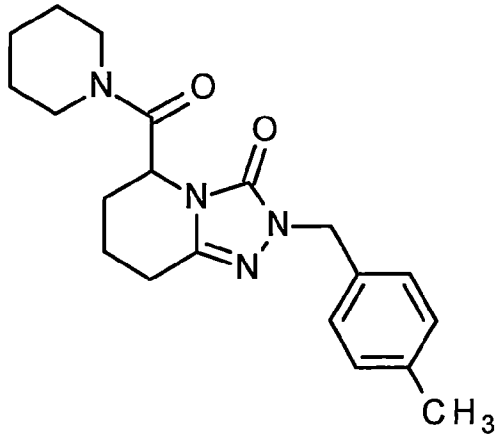
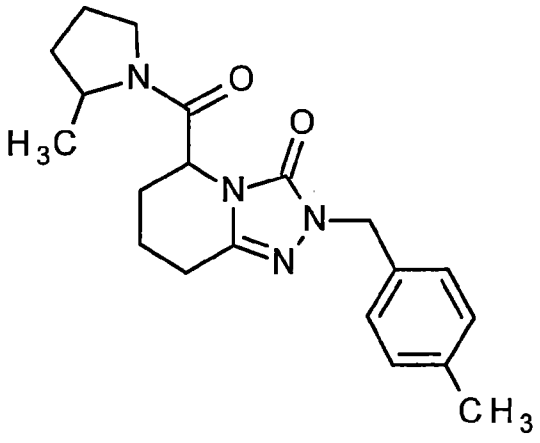
LC/MS(方法 13): R_t = 0.95 min，MS(ESIpos): m/z = 353 [M+H]+。

類似實例 158，製備表 1 所示之實例化合物。

表 1

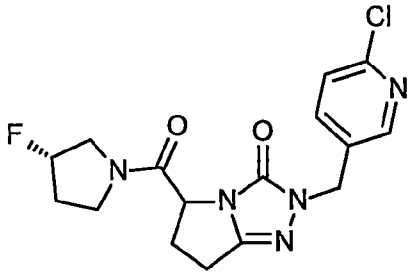
實例	IUPAC 名稱/結構式 (產量)	分析數據

實例	IUPAC 名稱/結構式 (產量)	分析數據
實例 159	(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(嗎啉-4-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)  (19.9 mg, 56%理論值)	LC-MS(方法 13): R_t = 0.85 min MS(ESIpos): m /z = 357 [M +H]+
實例 160	(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并 [4,3-a] 吡 啶 -3(2H)- 酮 (消 旋 物)  (19.9 mg, 54%理論值)	LC-MS(方法 13): R_t = 1.02 min MS(ESIpos): m /z = 369 [M +H]+

實例	IUPAC 名稱/結構式 (產量)	分析數據
實例 161	(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(哌啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)  (22.1 mg, 62%理論值)	LC-MS(方法 13): R_t = 0.96 min MS(ESIpos): m /z = 355 [M +H]+
實例 162	(5RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-[2(RS)-(2-甲基吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(4種立體異構物)  (19.4 mg, 55%理論值)	LC-MS(方法 13): Rt = 0.95 min MS(ESIpos): m /z = 355 [M +H]+

實例 163

(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(75.0 mg, 78%純度，199 μmol)至室溫下之 THF(2.1 ml)中。隨後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(29.9 mg, 238 μmol)、HATU(98.1 mg, 258 μmol)與三乙基胺(170 μl, 1.2 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加三乙基胺(55 μl, 400 μmol)、(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(12.5 mg, 99.3 μmol)與 HATU(37.7 mg, 99.3 μmol)，混合物再攪拌 90 分鐘。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 5.91 mg(8%理論值)標題化合物。

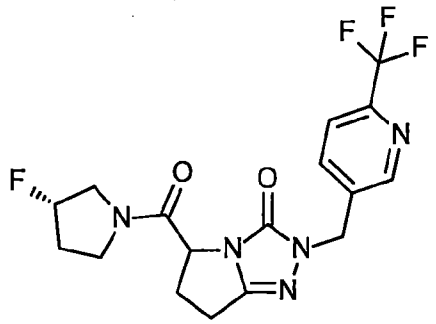
LC-MS(方法 3): R_t = 0.94 min；MS(ESIpos): m /z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.89), 0.008(1.61), 2.100(1.11), 2.115(1.07), 2.137(1.07), 2.147(1.03), 2.161(0.86), 2.217(0.84), 2.234(0.96), 2.264(1.15), 2.288(0.52), 2.301(0.58), 2.307(0.66), 2.319(0.78), 2.326(0.84), 2.334(0.82), 2.342(0.82), 2.349(0.56), 2.357(0.66), 2.367(0.62), 2.375(0.60), 2.383(0.74), 2.390(1.01), 2.396(1.11), 2.403(0.98), 2.411(1.03), 2.420(1.15), 2.430(0.78), 2.441(0.66), 2.450(0.48), 2.671(1.15), 2.690(1.41), 2.711(3.40), 2.719(3.04), 2.731(4.98), 2.743(2.57), 2.752(4.06), 2.771(0.86), 2.785(0.78), 2.792(1.25), 2.806(0.64), 2.817(1.35), 2.825(1.37), 2.838(1.27), 2.848(1.59), 2.859(1.03), 2.870(1.01), 2.881(0.68), 3.342(1.25), 3.369(0.74), 3.384(0.56), 3.393(0.78), 3.419(0.66), 3.428(0.70), 3.468(0.40), 3.482(0.72), 3.491(0.86), 3.516(1.11), 3.525(0.74), 3.563(0.56), 3.573(0.52), 3.600(1.29), 3.624(2.33), 3.646(1.45), 3.664(1.89), 3.669(1.89), 3.685(2.33), 3.700(1.55), 3.710(1.21), 3.726(1.75), 3.758(0.58), 3.790(0.72), 3.832(0.54), 3.840(0.62), 3.927(0.54), 3.935(0.56), 3.966(0.74), 3.988(0.68), 4.013(0.58), 4.885(16.00), 4.901(1.47), 4.939(1.43), 4.946(1.55), 4.961(1.61), 4.967(1.35), 5.001(0.46), 5.008(0.60),

5.018(0.88), 5.024(1.17), 5.039(0.76), 5.045(0.56), 5.277(1.37), 5.363(0.78), 5.372(0.92), 5.410(1.37), 5.504(0.90), 7.511(6.01), 7.531(7.46), 7.722(3.92), 7.743(3.34), 8.325(4.96), 8.330(5.23).

實例 164

(5RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(75.0 mg, 228 μmol)至室溫下之 THF(2.4 ml)中。隨後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(34.4 mg, 274 μmol)、HATU(113 mg, 297 μmol)與三乙基胺(190 μl, 1.4 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 20 小時。再次添加 HATU(113 mg, 297 μmol)、(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(17.2 mg, 137 μmol)與三乙基胺(190 μl, 1.4 mmol)，並攪拌混合物隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。再次添加 HATU(113 mg, 297 μmol)、(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(17.2 mg, 137 μmol)與三乙基胺(190 μl, 1.4 mmol)，混合物於 40°C 下攪拌隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 39.4 mg(43%理論值)標題化合物。

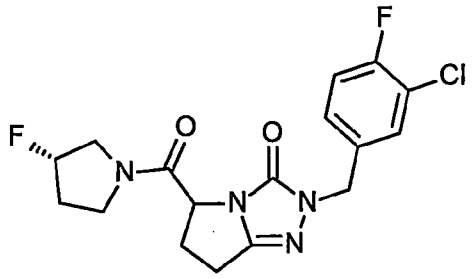
LC-MS(方法 4): R_t = 0.63 min；MS(ESIpos): m /z = 400 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.09), 0.008(1.78), 1.994(0.41), 2.073(0.50), 2.101(1.23), 2.119(1.08), 2.140(1.10), 2.150(1.06), 2.165(0.94), 2.220(0.88), 2.238(1.01), 2.266(1.21), 2.327(0.97), 2.333(0.76), 2.343(0.61), 2.351(0.76), 2.358(0.67), 2.366(1.12), 2.385(0.86), 2.393(0.90), 2.407(1.42),

2.413(1.23), 2.422(0.97), 2.431(1.21), 2.440(0.76), 2.451(0.58), 2.665(0.68), 2.680(1.14), 2.700(1.42), 2.721(3.08), 2.729(3.64), 2.741(5.50), 2.762(3.84), 2.772(1.50), 2.782(1.32), 2.795(0.92), 2.803(1.51), 2.827(1.32), 2.835(1.30), 2.848(1.23), 2.858(1.50), 2.870(0.94), 2.881(0.88), 2.893(0.59), 3.372(1.39), 3.398(1.01), 3.424(0.68), 3.432(0.72), 3.472(0.70), 3.488(0.86), 3.496(1.10), 3.518(1.44), 3.541(0.49), 3.567(0.92), 3.578(0.83), 3.605(2.02), 3.630(2.74), 3.651(1.28), 3.669(1.78), 3.674(1.66), 3.688(2.11), 3.704(1.37), 3.714(1.06), 3.729(1.77), 3.761(0.50), 3.794(0.61), 3.834(0.47), 3.843(0.50), 3.930(0.45), 3.938(0.49), 3.969(0.88), 3.991(1.12), 4.017(0.81), 4.053(0.47), 4.079(0.56), 4.110(0.45), 4.886(0.94), 4.893(1.03), 4.908(1.06), 4.915(0.92), 4.953(1.19), 4.960(1.32), 4.975(1.41), 4.982(1.23), 5.012(16.00), 5.032(1.64), 5.039(2.07), 5.054(1.35), 5.060(0.95), 5.279(1.44), 5.365(0.95), 5.374(0.94), 5.412(1.44), 5.497(0.92), 5.506(0.90), 7.904(2.50), 7.925(10.38), 7.937(6.31), 7.958(1.66), 8.675(6.00).

實例 165

(5RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



先添加(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(75.0 mg, 87%純度，209 μmol)至室溫下之 THF(2.2 ml)中。隨後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(31.5 mg, 251 μmol)、HATU(103 mg, 272 μmol)與三乙基胺(180 μl, 1.3 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(15.8 mg, 126 μmol)、HATU(103 mg, 272 μmol)與三乙基胺(180 μl, 1.3 mmol)，混合物於 70°C 下攪拌 4 小時。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水，含 0.1%甲酸梯度)。將含產物

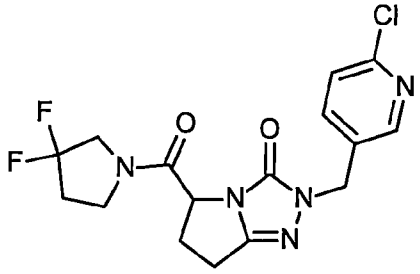
之濾份在減壓下濃縮，得到 16.4 mg(20%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.37 min；MS(ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.85), -0.008(16.00), 0.008(13.87), 0.146(1.80), 2.098(0.73), 2.266(0.79), 2.327(1.91), 2.366(1.63), 2.396(0.90), 2.421(0.84), 2.523(4.55), 2.670(1.57), 2.698(0.90), 2.711(1.91), 2.727(2.19), 2.738(3.59), 2.758(2.64), 2.799(0.90), 2.827(0.95), 2.851(1.07), 2.874(0.67), 3.372(0.79), 3.423(0.51), 3.495(0.62), 3.515(0.90), 3.602(1.29), 3.628(1.68), 3.666(1.07), 3.685(1.35), 3.727(4.55), 3.970(0.56), 3.991(0.67), 4.015(0.56), 4.826(7.92), 4.881(0.79), 4.903(0.73), 4.947(0.79), 4.954(0.79), 4.970(0.84), 5.029(1.01), 5.047(0.79), 5.277(0.90), 5.364(0.56), 5.411(0.90), 5.503(0.56), 6.922(0.45), 7.276(1.96), 7.288(1.74), 7.379(2.86), 7.402(4.38), 7.424(2.13), 7.458(2.19), 7.473(2.19).

實例 166

(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(消旋物)



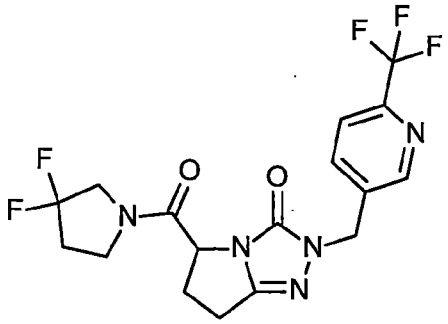
先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(75.0 mg, 78%純度，199 μmol)至室溫下之 THF(2.1 ml)中。隨後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(34.2 mg, 238 μmol)、HATU(98.1 mg, 258 μmol)與三乙基胺(170 μl, 1.2 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌20小時。再次添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(17.1 mg, 119 μmol)、HATU(98.1 mg, 258 μmol)與三乙基胺(55 μl, 400 μmol)，並攪拌混合物隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 21.2 mg(28%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.11 min；MS(ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.41), -0.008(11.99), 0.008(10.88), 0.146(1.35), 2.327(0.96), 2.366(0.96), 2.391(1.02), 2.412(2.04), 2.424(2.13), 2.440(2.52), 2.450(1.77), 2.459(1.59), 2.523(3.45), 2.561(1.41), 2.578(0.78), 2.596(0.42), 2.669(1.20), 2.675(1.14), 2.686(1.05), 2.694(1.20), 2.716(2.52), 2.736(2.79), 2.743(3.48), 2.751(1.65), 2.777(1.92), 2.791(1.44), 2.820(1.29), 2.842(0.75), 3.550(2.13), 3.569(3.63), 3.588(1.86), 3.682(0.54), 3.699(1.80), 3.729(2.31), 3.744(1.20), 3.763(0.75), 3.774(1.65), 3.808(1.20), 3.895(0.48), 3.925(0.96), 3.962(1.08), 3.976(1.29), 3.995(1.08), 4.002(1.05), 4.021(0.51), 4.230(0.48), 4.259(1.05), 4.291(1.05), 4.886(16.00), 4.927(1.44), 4.934(1.17), 4.948(1.53), 5.011(1.47), 5.018(1.14), 5.032(1.59), 5.039(1.02), 7.510(4.82), 7.531(5.96), 7.718(2.61), 7.723(2.67), 7.739(2.25), 7.744(2.22), 8.324(4.01), 8.329(3.93).

實例 167

(5RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(消旋物)



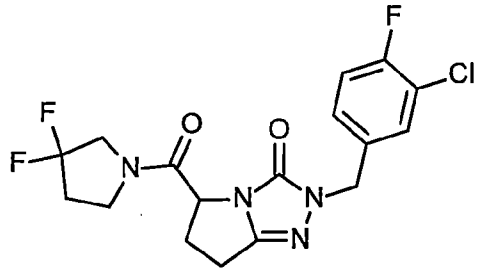
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(75.0 mg, 228 μmol)至室溫下之 THF(2.4 ml)中。隨後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(39.4 mg, 274 μmol)、HATU(113 mg, 297 μmol)與三乙基胺(190 μl, 1.4 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 20 小時。再次添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(19.7 mg, 137 μmol)、HATU(113 mg, 297 μmol)與三乙基胺(64 μl, 460 μmol)，並攪拌混合物隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 15.4 mg(16%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.30 min；MS(ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.95), -0.034(0.54), -0.009(16.00), 0.007(14.34), 0.146(1.95), 2.327(1.41), 2.331(1.16), 2.365(1.04), 2.408(0.83), 2.421(1.16), 2.442(1.16), 2.460(1.33), 2.523(3.69), 2.581(0.46), 2.669(1.53), 2.710(1.08), 2.725(1.08), 2.747(1.20), 2.753(1.37), 2.762(0.79), 2.787(0.83), 2.801(0.58), 2.830(0.50), 3.556(0.75), 3.573(1.41), 3.592(0.66), 3.702(0.75), 3.732(0.87), 3.748(0.46), 3.770(0.33), 3.779(0.62), 3.812(0.50), 3.929(0.37), 3.964(0.46), 3.979(0.46), 3.998(0.41), 4.006(0.41), 4.263(0.46), 4.293(0.46), 4.948(0.46), 4.963(0.66), 5.012(5.68), 5.025(0.79), 5.046(0.62), 5.053(0.50), 7.904(0.75), 7.924(3.07), 7.935(1.82), 7.958(0.54), 8.673(2.03).

實例 168

(5RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(消旋物)



先添加(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(75.0 mg, 87%純度，209 µmol)至室溫下之 THF(2.2 ml)中。隨後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(36.1 mg, 251 µmol)、HATU(103 mg, 272 µmol)與三乙基胺(180 µl, 1.3 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 64.0 mg(71%理論值)標題化合物。

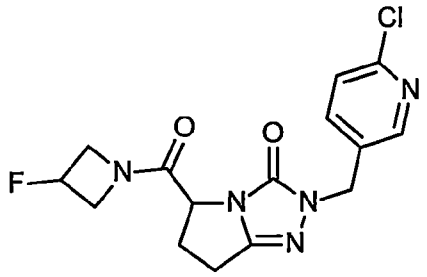
LC-MS(方法 4): R_t = 0.79 min；MS(ESIpos): m /z = 401 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.35), 0.008(10.27), 0.146(1.18), 2.327(2.69), 2.366(2.86), 2.387(1.85), 2.410(3.37), 2.430(3.54), 2.440(3.87), 2.460(2.86), 2.523(9.60), 2.578(1.85), 2.669(3.03), 2.710(3.54),

2.724(3.87), 2.744(5.56), 2.750(5.73), 2.781(3.71), 2.797(2.53), 2.825(2.02), 2.847(1.35), 3.552(3.37), 3.571(5.73), 3.590(3.03), 3.701(3.20), 3.727(7.58), 3.745(1.85), 3.776(2.69), 3.809(2.02), 3.896(0.67), 3.926(1.52), 3.962(2.02), 3.979(2.02), 3.996(1.68), 4.024(0.84), 4.231(0.84), 4.260(1.68), 4.290(1.68), 4.322(0.51), 4.785(1.01), 4.825(16.00), 4.868(0.84), 4.934(1.85), 4.941(1.85), 4.954(2.36), 5.018(2.36), 5.026(1.68), 5.040(2.36), 7.270(3.20), 7.379(5.22), 7.402(7.24), 7.424(3.87), 7.455(3.87), 7.472(3.87).

實例 169

(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(消旋物)



先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(75.0 mg, 78%純度，199 μmol)至室溫下之 THF(2.1 ml)中。隨後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(26.6 mg, 238 μmol)、HATU(98.1 mg, 258 μmol)與三乙基胺(170 μl, 1.2 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(13.3 mg, 119 μmol)、HATU(98.1 mg, 258 μmol)與三乙基胺(55 μl, 400 μmol)，混合物再攪拌 5 小時。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 15.4 mg(21%理論值)標題化合物。

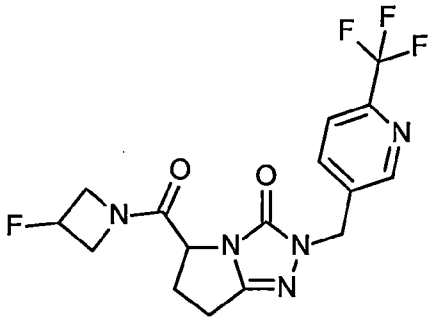
LC-MS(方法 4): R_t = 0.52 min；MS(ESIpos): m /z = 352 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.73), -0.008(6.62), 0.008(5.33), 0.146(0.69), 2.328(0.95), 2.367(0.90), 2.390(0.90), 2.422(4.13), 2.453(1.25), 2.524(2.58), 2.670(1.38), 2.675(1.55), 2.690(1.68), 2.723(12.26), 3.724(0.60), 3.929(1.25), 3.962(1.55), 3.995(1.25), 4.024(1.42), 4.193(0.69), 4.207(0.77), 4.225(1.20), 4.253(1.72), 4.277(2.02), 4.293(1.33), 4.310(1.46),

4.321(1.25), 4.343(0.86), 4.429(0.60), 4.455(1.12), 4.489(1.29), 4.514(1.55), 4.544(1.03), 4.557(1.12), 4.582(0.39), 4.664(0.65), 4.679(0.77), 4.695(0.77), 4.719(3.23), 4.731(4.39), 4.757(0.69), 4.834(0.65), 4.877(16.00), 4.917(0.77), 5.093(0.60), 5.343(0.82), 5.350(0.99), 5.358(0.77), 5.374(0.56), 5.390(0.77), 5.398(0.95), 5.486(0.82), 5.493(0.99), 5.500(0.82), 5.532(0.77), 5.540(0.90), 7.495(1.08), 7.506(6.37), 7.516(1.55), 7.526(7.87), 7.720(4.22), 7.741(3.61), 8.326(6.06).

實例 170

(5RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(消旋物)



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(75.0 mg, 228 µmol)至室溫下之 THF(2.4 ml)中。隨後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(30.6 mg, 274 µmol)、HATU(113 mg, 297 µmol)與三乙基胺(190 µl, 1.4 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 20 小時。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 5.30 mg(6%理論值)標題化合物。

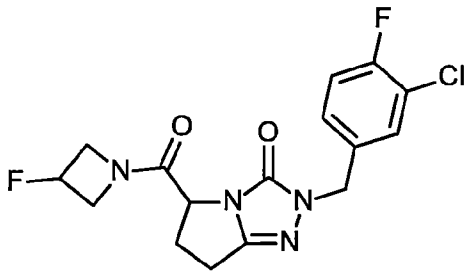
LC-MS(方法 3): R_t = 1.12 min；MS(ESIpos): m /z = 386 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.13), 0.008(3.01), 2.328(0.70), 2.366(0.52), 2.405(0.67), 2.432(3.56), 2.464(1.22), 2.523(2.04), 2.670(0.85), 2.734(10.77), 3.729(1.73), 3.938(1.10), 3.966(1.37), 3.999(1.13), 4.028(1.28), 4.200(0.64), 4.215(0.67), 4.230(1.03), 4.257(1.52), 4.284(1.83), 4.296(1.28),

4.314(1.16), 4.326(1.19), 4.348(0.73), 4.434(0.46), 4.459(0.94), 4.494(1.13), 4.518(1.37), 4.547(0.82), 4.561(0.79), 4.669(0.55), 4.684(0.64), 4.746(3.95), 4.960(0.43), 5.003(13.17), 5.043(0.46), 5.352(0.88), 5.392(0.70), 5.400(0.85), 5.495(0.88), 5.503(0.70), 5.543(0.82), 5.754(16.00), 7.899(2.74), 7.919(9.79), 7.934(6.11), 7.955(1.83), 8.674(6.48).

實例 171

(5RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(消旋物)



先添加(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(75.0 mg, 87%純度，209 μmol)至室溫下之 THF(2.2 ml)中。隨後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(28.0 mg, 251 μmol)、HATU(103 mg, 272 μmol)與三乙基胺(180 μl, 1.3 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌一個週末。再次添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(14.0 mg, 126 μmol)、HATU(103 mg, 272 μmol)與三乙基胺(180 μl, 1.3 mmol)，混合物於 70°C 下攪拌 4 小時。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 31.2 mg(40%理論值)標題化合物。

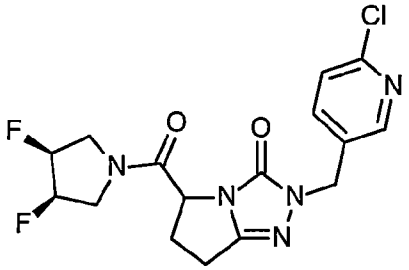
LC-MS(方法 3): R_t = 1.34 min；MS(ESIpos): m/z = 369 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.75), -0.008(16.00), 0.146(1.81), 2.328(1.81), 2.366(1.17), 2.423(4.50), 2.454(1.58), 2.670(1.99), 2.731(14.31), 3.935(1.46), 3.965(1.87), 3.996(1.46), 4.023(1.87), 4.227(1.46), 4.254(2.10), 4.281(2.57), 4.297(1.69), 4.309(1.75), 4.430(0.70), 4.455(1.34), 4.487(1.58), 4.516(1.81), 4.543(1.11), 4.557(1.05), 4.737(4.96), 4.775(1.40), 4.816(12.67), 4.862(0.93), 5.351(1.23), 5.398(1.11), 5.494(1.11), 5.540(1.05), 5.753(1.69), 7.273(3.62), 7.374(5.26), 7.397(7.82), 7.419(3.68), 7.453(4.67),

7.470(4.67).

實例 172

(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(消旋物)



先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(75.0 mg, 78%純度，199 µmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(34.2 mg, 238 µmol)、HATU(98.1 mg, 258 µmol)與三乙基胺(170 µl, 1.2 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 20 小時。再次添加 HATU(98.1 mg, 258 µmol)、三乙基胺(55 µl, 400 µmol)與(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(17.1 mg, 119 µmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 45.7 mg(59%理論值)標題化合物。

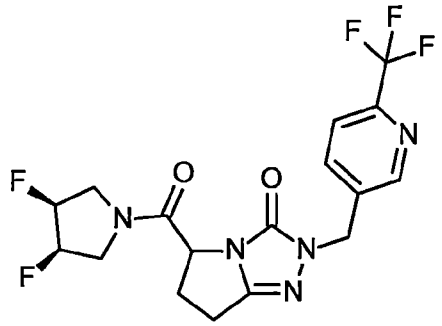
LC-MS(方法 3): R_t = 1.01 min；MS(ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.327(0.78), 2.350(0.62), 2.358(0.83), 2.366(1.14), 2.384(1.04), 2.401(1.27), 2.409(1.25), 2.418(1.33), 2.447(1.17), 2.633(0.44), 2.674(1.90), 2.694(2.26), 2.706(1.74), 2.722(2.89), 2.728(4.29), 2.748(5.23), 2.783(2.50), 2.806(2.06), 2.818(1.01), 2.828(1.61), 2.839(1.27), 2.852(0.60), 2.862(0.96), 3.478(1.04), 3.487(0.99), 3.512(1.46), 3.521(1.59), 3.532(1.30), 3.567(1.27), 3.652(1.35), 3.666(1.72), 3.687(1.67), 3.700(1.87), 3.722(1.51), 3.734(0.83), 3.752(1.27), 3.763(0.88), 3.784(0.62), 3.797(0.62), 3.849(0.47), 3.862(0.52), 3.877(0.94), 3.892(1.17), 3.926(1.67), 3.940(1.40), 3.966(0.88), 4.181(0.68), 4.196(0.78), 4.209(0.70), 4.223(1.27), 4.237(0.81), 4.249(0.73), 4.265(0.68), 4.885(16.00), 4.961(1.80), 4.968(1.93), 4.983(3.69),

4.990(3.17), 5.004(2.24), 5.094(0.60), 5.262(1.04), 5.274(1.07), 5.284(1.04), 5.322(0.96), 5.344(0.81), 5.356(0.86), 5.367(0.86), 5.383(0.91), 5.394(0.96), 5.407(1.09), 5.420(1.01), 5.430(0.99), 5.450(0.94), 5.458(0.78), 5.473(0.86), 5.486(0.88), 7.511(5.36), 7.531(6.56), 7.715(2.39), 7.720(4.14), 7.726(2.60), 7.741(3.54), 7.746(2.13), 8.324(5.18).

實例 173

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(消旋物)



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(75.0 mg, 228 μmol)至室溫下之 THF(2.4 ml)中。隨後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(39.4 mg, 274 μmol)、HATU(113 mg, 297 μmol)與三乙基胺(190 μl, 1.4 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 80.3 mg(84%理論值)標題化合物。

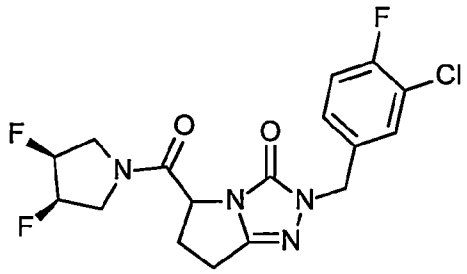
LC-MS(方法 3): R_t = 1.24 min；MS(ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.65), -0.008(6.58), 0.008(5.20), 0.146(0.66), 2.327(0.78), 2.366(0.98), 2.428(0.72), 2.457(0.73), 2.670(0.88), 2.682(0.76), 2.703(1.20), 2.710(0.90), 2.715(0.88), 2.731(1.59), 2.738(2.23), 2.758(2.66), 2.794(1.35), 2.816(1.01), 2.838(0.82), 2.850(0.69), 2.872(0.50), 3.364(16.00), 3.482(0.98), 3.517(0.94), 3.525(0.95), 3.572(0.75), 3.656(0.69), 3.670(0.91), 3.692(0.87), 3.705(1.00), 3.726(0.82), 3.745(0.44), 3.756(0.65), 3.768(0.51), 3.882(0.50), 3.896(0.60), 3.930(0.79), 3.944(0.72),

3.971(0.44), 4.199(0.44), 4.227(0.66), 4.240(0.41), 4.975(0.98), 4.982(1.03), 4.997(2.25), 5.012(8.25), 5.264(0.53), 5.286(0.56), 5.324(0.51), 5.369(0.44), 5.387(0.44), 5.409(0.54), 5.489(0.48), 7.904(1.09), 7.924(4.96), 7.935(3.27), 7.956(0.75), 8.672(3.24).

實例 174

(5RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(消旋物)



先添加(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(75.0 mg, 87%純度，209 µmol)至室溫下之 THF(2.2 ml)中。隨後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(36.1 mg, 251 µmol)、HATU(103 mg, 272 µmol)與三乙基胺(180 µl, 1.3 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1% 甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 62.9 mg(74%理論值)標題化合物。

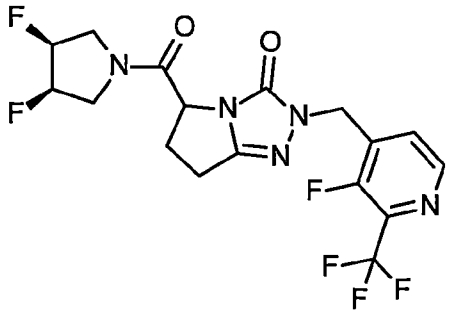
LC-MS(方法 3): R_t = 1.40 min；MS(ESIpos): m /z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.49), -0.008(4.42), 0.008(3.97), 0.146(0.49), 2.073(1.28), 2.328(0.88), 2.351(0.74), 2.359(1.01), 2.366(1.55), 2.378(1.10), 2.384(1.24), 2.396(1.31), 2.402(1.46), 2.410(1.42), 2.418(1.49), 2.435(0.81), 2.446(1.28), 2.455(0.79), 2.524(2.73), 2.642(0.58), 2.664(1.38), 2.670(1.24), 2.683(1.76), 2.703(2.73), 2.713(2.19), 2.730(3.31), 2.736(5.21), 2.745(3.81), 2.755(6.60), 2.766(1.38), 2.773(1.40), 2.789(3.58), 2.803(1.13), 2.810(2.52), 2.822(1.20), 2.832(1.94), 2.844(1.62), 2.856(0.74), 2.866(1.24), 3.480(1.28), 3.490(1.29), 3.514(1.73), 3.523(1.89), 3.532(1.56), 3.570(1.60), 3.655(1.51), 3.668(2.03), 3.689(2.10), 3.703(2.28), 3.711(1.82),

3.727(4.12), 3.738(1.04), 3.744(1.01), 3.755(1.49), 3.766(1.10), 3.787(0.79), 3.801(0.76), 3.851(0.59), 3.866(0.68), 3.880(1.19), 3.894(1.42), 3.929(2.01), 3.943(1.51), 3.968(1.08), 4.184(0.83), 4.198(1.01), 4.212(0.84), 4.225(1.55), 4.239(0.95), 4.252(0.84), 4.267(0.77), 4.785(0.79), 4.826(16.00), 4.868(0.67), 4.969(2.05), 4.977(2.23), 4.991(4.24), 4.998(3.85), 5.011(2.70), 5.018(1.64), 5.252(0.76), 5.261(1.19), 5.274(1.24), 5.284(1.20), 5.323(1.24), 5.332(0.97), 5.346(0.99), 5.355(1.01), 5.368(1.06), 5.384(1.11), 5.395(1.13), 5.408(1.28), 5.422(1.17), 5.445(0.99), 5.451(1.11), 5.461(0.92), 5.475(1.06), 5.489(0.99), 5.498(0.68), 7.247(1.13), 7.252(2.10), 7.258(2.23), 7.264(2.55), 7.269(2.79), 7.274(3.33), 7.280(3.02), 7.286(2.98), 7.291(1.74), 7.380(4.01), 7.402(6.63), 7.425(2.97), 7.455(3.85), 7.473(3.87), 8.385(0.41).

實例 175

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(消旋物)



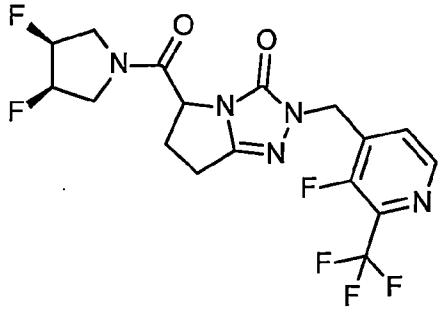
先添加(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(66.0 mg, 183 μmol)至室溫下之 THF(1.9 ml)中。隨後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(31.5 mg, 220 μmol)、HATU(90.5 mg, 238 μmol)與三乙基胺(150 μl, 1.1 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加HATU(90.5 mg, 238 μmol)、三乙基胺(150 μl, 1.1 mmol)與(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(52.5 mg, 366 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 53.0 mg(63%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.71 min；MS(ESIpos): m /z = 436 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.77), -0.008(15.84), 0.008(16.00), 0.146(1.77), 0.854(1.39), 1.236(6.21), 1.410(2.19), 2.327(2.41), 2.366(2.62), 2.438(1.87), 2.670(2.94), 2.700(2.09), 2.710(2.78), 2.719(3.10), 2.732(2.62), 2.755(5.83), 2.775(6.85), 2.808(4.76), 2.827(2.57), 2.850(2.03), 2.862(1.93), 2.884(1.50), 3.487(1.50), 3.530(1.98), 3.578(2.30), 3.675(2.35), 3.695(2.52), 3.707(2.68), 3.730(2.09), 3.772(1.55), 3.793(0.96), 3.805(0.96), 3.886(1.44), 3.900(1.61), 3.936(2.30), 3.973(1.34), 4.198(1.28), 4.225(1.93), 4.239(1.28), 4.991(2.41), 4.999(2.78), 5.014(5.24), 5.020(5.83), 5.035(3.05), 5.062(11.99), 5.073(10.70), 5.113(1.28), 5.288(1.50), 5.388(1.55), 7.607(3.80), 7.620(7.44), 7.632(4.12), 8.573(8.51), 8.585(8.56), 10.193(1.07).

實例 176

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(對映異構物 1)



取(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：53 mg 溶於 3 ml 乙腈與 1 ml 乙醇(溫熱)；注射體積：0.25 ml；管柱：Daicel Chiralpak® AS-H 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 9.2 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 12.4 mg 對映異構物 2。

對映異構物 1：

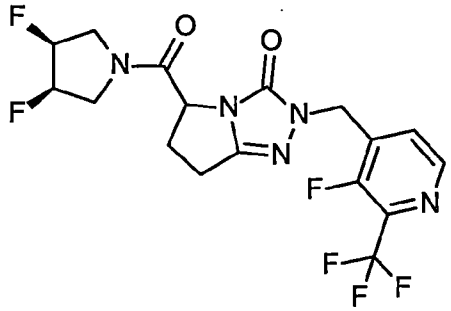
分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.22 min，e.e. = 99% [管柱：Daicel Chiraltek® AS，50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.70 min；MS(ESIpos): m /z = 436 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(7.43), -0.059(1.78), -0.045(2.59), -0.029(4.69), 0.019(5.82), 0.146(7.43), 1.238(2.26), 2.328(8.08), 2.365(8.40), 2.425(4.04), 2.433(4.36), 2.559(4.53), 2.670(7.92), 2.709(7.11), 2.731(2.75), 2.753(7.11), 2.775(8.08), 2.805(5.01), 2.825(2.91), 2.848(2.26), 3.524(2.59), 3.580(2.75), 3.673(3.39), 3.694(3.07), 3.708(3.23), 3.716(3.07), 3.726(2.26), 3.760(2.10), 3.896(1.94), 3.934(2.75), 3.980(1.78), 4.224(2.10), 4.998(3.72), 5.017(7.11), 5.035(3.88), 5.063(16.00), 5.114(2.10), 5.277(2.26), 5.326(1.94), 5.373(2.10), 5.397(2.26), 5.411(2.26), 5.454(1.94), 7.606(4.69), 7.619(9.05), 7.631(4.85), 8.572(9.70), 8.583(9.05).

實例 177

(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(對映異構物 2)



取(5RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：53 mg 溶於 3 ml 乙腈與 1 ml 乙醇(溫熱)；注射體積：0.25 ml；管柱：Daicel Chiralpak® AS-H 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 9.2 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 12.4 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

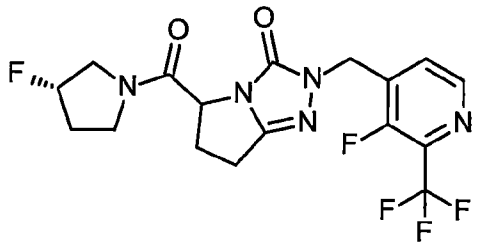
分析性對掌性 HPLC：R_t = 3.86 min，e.e. = 98% [管柱：Daicel Chiraltek® AS，50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 40：60；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.71 min；MS(ESIpos): m /z = 436 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.89), -0.027(0.41), -0.025(0.54), -0.022(0.63), -0.019(0.99), -0.016(1.17), -0.015(1.44), -0.008(16.00), 0.008(15.19), 0.014(1.98), 0.016(1.26), 0.019(0.90), 0.021(0.72), 0.024(0.50), 0.030(0.45), 0.146(1.89), 2.327(0.90), 2.332(0.68), 2.366(0.95), 2.523(2.52), 2.560(0.72), 2.669(1.04), 2.710(0.99), 2.718(0.41), 2.755(0.72), 2.775(0.90), 2.808(0.63), 5.021(0.77), 5.036(0.41), 5.063(1.58), 5.072(1.35), 7.607(0.50), 7.620(0.95), 7.632(0.50), 8.572(1.08), 8.585(1.04).

實例 178

(5RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)



先添加(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(66.0 mg, 182 μmol)至室溫下之 THF(1.9 ml)中。隨後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(27.5 mg, 219 μmol)、HATU(90.2 mg, 237 μmol)與三乙基胺(150 μl, 1.1 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(13.7 mg, 109 μmol)、HATU(90.2 mg, 237 μmol)與三乙基胺(150 μl, 1.1 mmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 60.9 mg(78%理論值)標題化合物。

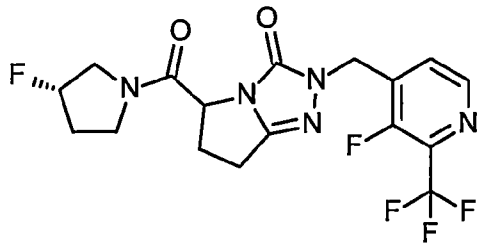
LC-MS(方法 4): R_t = 0.69 min；MS(ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.93), 0.008(7.50), 0.146(0.99), 2.121(2.67), 2.267(2.36), 2.327(3.16), 2.367(3.29), 2.670(2.60), 2.698(2.11), 2.716(2.91), 2.738(6.08), 2.745(5.95), 2.758(9.67), 2.779(6.82), 2.815(2.48), 2.837(2.36), 2.859(2.17), 2.868(2.85), 2.882(2.29), 3.352(2.29), 3.376(1.43),

3.437(1.18), 3.500(1.80), 3.519(2.17), 3.609(3.04), 3.634(4.16), 3.654(2.60), 3.679(3.47), 3.691(3.53), 3.732(3.04), 3.798(1.18), 3.843(0.99), 3.938(1.05), 3.970(1.49), 3.991(1.61), 4.014(0.93), 4.080(0.81), 4.701(1.12), 4.715(0.99), 4.902(2.05), 4.909(2.11), 4.924(2.29), 4.931(1.80), 4.970(2.42), 4.977(2.60), 4.992(2.79), 5.020(2.11), 5.061(15.01), 5.070(16.00), 5.113(1.55), 5.281(2.42), 5.378(1.74), 5.414(2.42), 5.500(1.55), 5.730(0.68), 7.610(5.40), 7.622(9.67), 7.635(5.21), 8.573(11.22), 8.585(10.60).

實例 179

(5RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(異構物 1)



取(5RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：60 mg 溶於 3 ml 乙腈與 1 ml 乙醇；注射體積：0.25 ml；管柱：Daicel Chiralpak® AS-H 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 10.7 mg 異構物 1，隨後洗提出 15.6 mg 異構物 2。

異構物 1:

分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.20 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiraltek® AS，50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

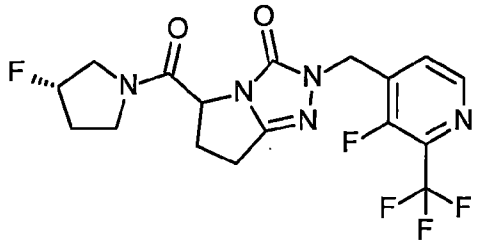
LC-MS(方法 4): R_t = 0.68 min；MS(ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.73), -0.008(15.96), 0.008(16.00), 0.146(1.78), 1.100(0.61), 1.118(0.61), 1.235(0.65), 2.104(0.74), 2.155(0.56), 2.257(0.69), 2.327(1.26), 2.366(1.47), 2.396(0.91), 2.417(1.13),

2.441(0.65), 2.523(3.77), 2.665(1.04), 2.670(1.39), 2.698(0.65), 2.710(1.26), 2.746(2.12), 2.758(3.25), 2.764(2.25), 2.775(2.60), 2.792(1.30), 2.814(0.95), 2.844(0.78), 2.866(0.56), 3.345(0.65), 3.356(0.82), 3.375(0.78), 3.386(0.52), 3.403(0.43), 3.477(0.56), 3.502(0.78), 3.520(1.21), 3.545(0.43), 3.572(0.87), 3.586(0.74), 3.609(1.86), 3.635(1.73), 3.700(0.39), 3.722(0.48), 3.969(0.56), 3.991(1.04), 4.017(0.69), 4.058(0.48), 4.083(0.52), 4.111(0.43), 5.023(0.52), 5.071(5.46), 5.116(0.43), 5.278(0.74), 5.367(0.61), 5.412(0.74), 5.498(0.69), 7.610(1.21), 7.623(2.38), 7.635(1.30), 8.574(2.95), 8.586(2.99).

實例 180

(5RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(異構物 2)



取(5RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：60 mg 溶於 3 ml 乙腈與 1 ml 乙醇；注射體積：Daicel Chiralpak® AS-H 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 10.7 mg 異構物 1，隨後洗提出 15.6 mg 異構物 2。

異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 3.51 min，d.e. = 97.4% [管柱：Daicel Chiraltek® AS，50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

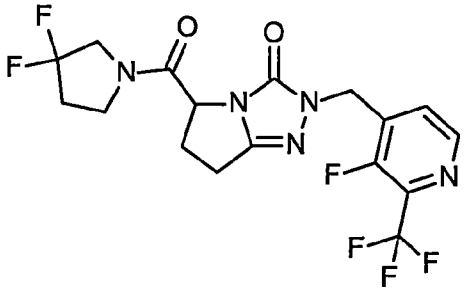
LC-MS(方法 4): R_t = 0.67 min；MS(ESIpos): m /z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.64), -0.008(16.00), 0.008(14.04), 0.146(1.71), 0.858(0.44), 1.100(0.65), 1.118(0.58), 1.236(0.91), 1.984(0.40), 2.010(0.44), 2.118(1.20), 2.146(1.16), 2.215(0.87), 2.237(0.98),

2.266(1.13), 2.327(1.78), 2.337(1.13), 2.344(0.80), 2.354(0.87), 2.366(1.53), 2.410(0.87), 2.433(1.16), 2.441(1.31), 2.451(0.87), 2.463(1.05), 2.523(4.33), 2.670(1.38), 2.674(1.35), 2.697(0.95), 2.710(1.49), 2.716(1.60), 2.738(3.67), 2.748(2.15), 2.759(4.51), 2.771(2.80), 2.779(4.98), 2.818(1.53), 2.828(0.84), 2.838(1.45), 2.847(1.60), 2.859(1.82), 2.869(2.07), 2.882(1.53), 2.891(1.31), 2.904(0.95), 3.333(2.25), 3.352(1.56), 3.361(1.02), 3.379(0.84), 3.393(0.80), 3.401(0.87), 3.428(0.98), 3.436(1.05), 3.499(0.76), 3.525(1.05), 3.534(0.91), 3.630(2.04), 3.655(2.00), 3.679(2.73), 3.690(2.69), 3.706(2.40), 3.716(1.78), 3.732(2.15), 3.739(1.78), 3.769(0.80), 3.800(1.05), 3.844(0.87), 3.866(0.55), 3.875(0.55), 3.931(0.76), 3.939(0.84), 3.962(0.58), 4.902(1.60), 4.909(1.75), 4.924(1.82), 4.931(1.56), 4.970(1.85), 4.977(2.04), 4.992(2.25), 4.998(1.82), 5.018(0.95), 5.061(7.31), 5.071(7.53), 5.113(0.98), 5.282(1.38), 5.377(1.09), 5.415(1.35), 5.510(1.02), 7.609(2.69), 7.622(5.16), 7.635(2.95), 8.573(5.60), 8.585(5.67).

實例 181

(5RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(消旋物)



先添加(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(66.0 mg, 182 μmol)至室溫下之 THF(1.9 ml)中。隨後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(31.4 mg, 219 μmol)、HATU(90.2 mg, 237 μmol)與三乙基胺(150 μl, 1.1 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(15.7 mg, 109 μmol)、HATU(90.2 mg, 237 μmol)與三乙基胺(150 μl, 1.1 mmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，

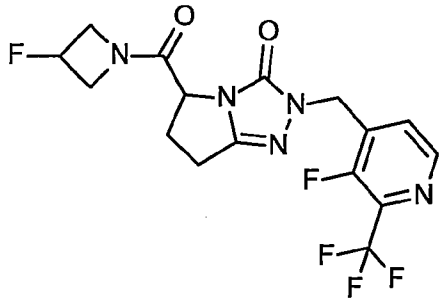
125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 38.9 mg(49%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.75 min；MS(ESIpos): m /z = 436 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.93), -0.008(7.61), 0.008(6.67), 0.146(0.86), 1.410(1.15), 2.328(1.87), 2.366(2.22), 2.392(1.51), 2.411(2.51), 2.432(4.52), 2.440(3.30), 2.451(3.66), 2.461(3.95), 2.469(3.09), 2.524(5.96), 2.565(3.01), 2.583(1.94), 2.600(1.08), 2.670(2.30), 2.694(1.00), 2.701(1.08), 2.711(3.52), 2.720(2.22), 2.733(2.44), 2.742(4.52), 2.749(3.01), 2.760(4.66), 2.765(5.24), 2.771(5.67), 2.779(3.52), 2.804(3.37), 2.813(3.23), 2.818(2.94), 2.842(2.51), 2.864(1.58), 3.559(4.09), 3.578(6.82), 3.597(3.66), 3.673(0.65), 3.692(1.08), 3.708(3.66), 3.740(3.73), 3.752(1.94), 3.782(3.16), 3.816(2.15), 3.849(0.50), 3.904(0.86), 3.934(1.72), 3.963(2.22), 3.973(1.87), 3.982(2.51), 4.001(2.08), 4.007(2.08), 4.027(1.00), 4.233(0.86), 4.262(1.87), 4.293(1.79), 4.324(0.65), 4.957(2.15), 4.965(2.22), 4.978(2.58), 5.021(1.65), 5.042(2.73), 5.049(2.37), 5.063(16.00), 5.073(14.28), 5.115(1.72), 7.610(2.58), 7.621(5.09), 7.632(2.80), 8.572(8.18), 8.584(8.18).

實例 182

(5RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮(消旋物)



先添加(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-5-羧酸(66.0 mg, 182 µmol)至室溫下之 THF(1.9 ml)中。隨後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(24.4 mg, 219 µmol)、HATU(90.2 mg, 237 µmol)與三乙基胺(150 µl, 1.1 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(12.2 mg, 109 µmol)、HATU(90.2 mg, 237

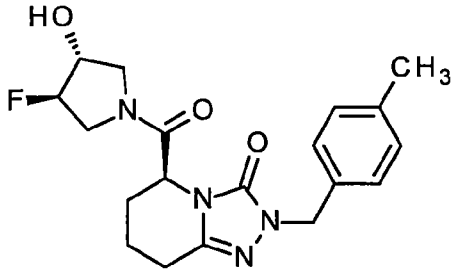
μmol)與三乙基胺(150 μl, 1.1 mmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性HPLC純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 39.0 mg(52%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.67 min；MS(ESIpos): m /z = 404 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.146(0.43), 2.328(1.09), 2.366(0.75), 2.412(1.14), 2.444(4.98), 2.670(1.11), 2.710(1.84), 2.749(16.00), 3.942(1.73), 3.970(2.16), 4.003(1.75), 4.033(2.11), 4.204(0.91), 4.221(1.02), 4.235(1.70), 4.250(1.86), 4.263(2.36), 4.274(2.30), 4.287(2.57), 4.300(2.39), 4.331(1.86), 4.355(1.09), 4.434(0.70), 4.460(1.45), 4.499(1.61), 4.515(2.30), 4.552(1.16), 4.567(1.16), 4.668(0.77), 4.701(1.64), 4.715(2.16), 4.750(4.27), 4.761(5.57), 5.011(1.55), 5.053(11.95), 5.108(1.18), 5.355(1.34), 5.401(1.20), 5.498(1.27), 5.544(1.23), 5.733(0.75), 7.612(4.61), 7.625(8.73), 7.638(4.84), 7.870(0.66), 8.567(9.82), 8.579(9.68).

實例 183

(5S)-5-{[(3R,4R)-3-氟-4-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



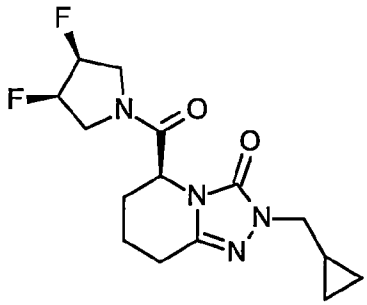
先添加(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 327 μmol)至室溫下之 THF(5.0 ml)中。隨後，添加HBTU(161 mg, 425 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(280 μl, 1.6 mmol)。攪拌 15 min 後，添加(3R,4R)-4-氟吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(55.6 mg, 393 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(方法 10)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 27.0 mg(22%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.19 min；MS(ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.05), 0.008(0.98), 1.721(0.88), 1.913(0.46), 1.950(0.66), 2.040(0.52), 2.047(0.53), 2.056(0.46), 2.273(16.00), 2.518(1.63), 2.522(1.63), 2.562(0.77), 2.585(1.21), 2.628(0.44), 3.350(0.47), 3.381(0.72), 3.457(0.51), 3.474(0.47), 3.531(0.80), 3.557(0.57), 3.601(0.59), 3.651(0.61), 3.690(1.43), 3.757(0.46), 4.230(0.42), 4.338(0.47), 4.748(5.25), 4.794(0.41), 4.809(0.78), 4.818(0.72), 4.825(0.49), 4.903(0.56), 5.032(0.53), 5.571(0.87), 5.580(0.87), 5.595(0.49), 5.603(0.47), 5.662(0.68), 5.671(0.71), 5.703(0.94), 5.712(0.92), 7.101(0.88), 7.124(13.88), 7.147(0.89).

實例 184

(5S)-2-(環丙基甲基)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



於氬氣下：先添加(5S)-2-(環丙基甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(115 mg, 460 μmol)至室溫下之 THF(8.5 ml)中。隨後，添加 HATU(228 mg, 599 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(240 μl, 1.4 mmol)。攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(79.3 mg, 553 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物在減壓下濃縮，殘質使用水及乙腈溶解，經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 53.3 mg(35%理論值)標題化合物。

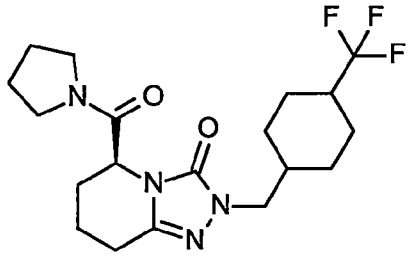
LC-MS(方法 4): R_t = 0.56 min；MS(ESIpos): m /z = 327 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.261(12.07), 0.267(12.21), 0.273(12.25), 0.437(10.80), 0.455(10.86), 1.058(3.69), 1.715(5.00), 1.724(4.78), 1.901(1.20), 1.936(2.51), 1.975(2.53), 1.996(2.05), 2.005(1.59), 2.023(2.13), 2.031(2.37), 2.040(2.55), 2.047(2.47), 2.057(2.29), 2.067(1.95), 2.074(1.97),

2.082(1.71), 2.328(0.60), 2.351(0.50), 2.366(0.78), 2.567(3.73), 2.578(4.58), 2.602(5.04), 2.612(6.20), 2.625(3.47), 2.655(1.93), 2.669(1.41), 2.709(0.42), 3.418(0.94), 3.454(14.61), 3.471(16.00), 3.497(2.67), 3.510(2.61), 3.521(2.53), 3.531(2.55), 3.540(1.59), 3.554(1.24), 3.563(1.65), 3.604(1.57), 3.617(1.89), 3.637(1.35), 3.651(1.65), 3.660(2.07), 3.674(3.47), 3.690(3.05), 3.708(2.67), 3.723(2.69), 3.740(2.27), 3.752(2.17), 3.772(1.39), 3.786(1.06), 3.854(1.63), 3.895(1.18), 3.921(1.51), 3.935(1.67), 3.949(1.12), 3.969(1.67), 3.984(1.63), 3.998(1.04), 4.013(0.94), 4.119(1.06), 4.133(1.22), 4.147(1.18), 4.161(2.13), 4.175(1.37), 4.189(1.16), 4.204(1.02), 4.729(4.68), 4.741(6.85), 4.752(4.56), 5.248(1.77), 5.259(1.83), 5.269(2.07), 5.279(1.73), 5.290(1.26), 5.323(1.55), 5.331(1.57), 5.344(1.71), 5.358(1.65), 5.368(1.99), 5.381(2.29), 5.392(1.87), 5.401(1.93), 5.434(1.30), 5.466(1.55), 5.474(1.55), 5.487(1.22), 5.753(11.24).

實例 185

(5S)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[反式/順式-4-(三氟甲基)環己基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[順式/反式-4-(三氟甲基)環己基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物，2 種異構物)(445 mg, 1.26 mmol)至室溫下之 THF(13 ml)中。隨後，添加吡咯啶(120 µl, 1.5 mmol)、HATU(621 mg, 1.63 mmol)與三乙基胺(880 µl, 6.3 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌一個週末。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 40mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 158 mg(31%理論值)非對映異構物混合物(2 種異構物)。

取(5S)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[反式/順式-4-(三氟甲基)環己基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2

種異構物)採用對掌性製備性HPLC分離[樣本製備：158 mg溶於15 ml甲醇；注射體積：1 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IB 5 μm，250 x 30 mm；洗提液：二氧化碳/乙醇 70：30；流速：80 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 56 mg 異構物 1，隨後洗提出 54 mg 異構物 2。

異構物 1:

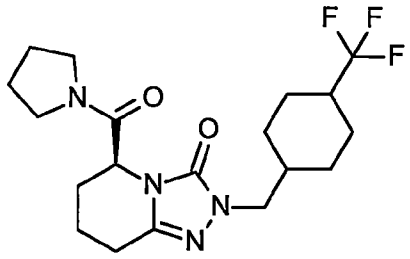
分析性對掌性 HPLC：R_t = 0.85 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IB, 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 70：30；流速：3 ml/min；UV 檢測：210 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.53 min；MS(ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.465(2.98), 1.473(3.40), 1.480(3.84), 1.487(4.67), 1.490(4.53), 1.502(2.02), 1.507(1.91), 1.513(1.33), 1.517(1.11), 1.524(1.67), 1.532(1.52), 1.539(1.17), 1.549(1.06), 1.554(0.73), 1.586(1.97), 1.591(2.58), 1.598(2.08), 1.605(1.53), 1.612(1.40), 1.619(0.96), 1.666(0.68), 1.679(0.82), 1.684(0.90), 1.688(0.91), 1.693(0.73), 1.702(0.78), 1.707(1.03), 1.711(1.20), 1.717(1.36), 1.723(1.20), 1.733(0.80), 1.763(0.70), 1.775(3.05), 1.786(5.27), 1.798(4.12), 1.809(1.20), 1.899(1.02), 1.910(3.13), 1.921(4.16), 1.932(2.69), 1.944(0.83), 1.945(0.83), 1.954(0.68), 1.971(0.80), 1.977(1.36), 1.986(1.26), 1.999(0.71), 2.005(0.80), 2.009(0.82), 2.015(1.00), 2.017(0.86), 2.023(0.93), 2.028(1.06), 2.033(0.95), 2.047(0.72), 2.051(1.08), 2.057(1.44), 2.064(1.42), 2.071(1.20), 2.077(0.81), 2.265(0.75), 2.273(0.73), 2.281(0.74), 2.512(0.95), 2.520(0.72), 2.558(1.03), 2.603(1.01), 2.610(1.93), 2.618(1.12), 2.630(0.67), 2.638(1.12), 3.226(0.77), 3.237(1.55), 3.246(1.41), 3.249(1.09), 3.257(2.33), 3.269(1.10), 3.312(1.21), 3.324(2.53), 3.331(1.48), 3.337(16.00), 3.343(1.86), 3.355(0.76), 3.439(0.82), 3.450(1.78), 3.455(1.23), 3.462(1.08), 3.467(2.08), 3.478(0.95), 3.567(0.52), 3.580(0.64), 3.590(4.31), 3.596(3.89), 3.604(4.32), 3.610(3.99), 3.618(1.89), 3.629(0.84), 3.633(0.57), 4.706(1.96), 4.711(2.09), 4.716(2.32), 4.721(1.86), 5.759(13.81).

實例 186

(5S)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[反式/順式-4-(三氟甲基)環己基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5S)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[反式/順式-4-(三氟甲基)環己基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：158 mg 溶於 15 ml 甲醇；注射體積：1 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IB 5 µm，250 x 30 mm；洗提液：二氧化碳/乙醇 70：30；流速：80 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：分離後，首先洗提出 56 mg 異構物 1，隨後洗提出 54 mg 異構物 2。

異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.84 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IB，50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 70：30；流速：3 ml/min；UV 檢測：210 nm]。

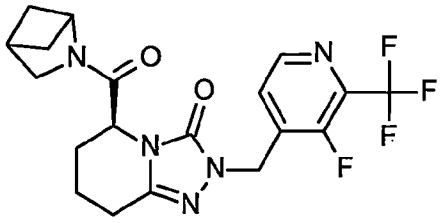
LC-MS(方法 3): R_t = 1.55 min；MS(ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.957(1.26), 0.991(4.36), 1.023(5.17), 1.043(2.00), 1.053(2.17), 1.147(2.40), 1.155(2.66), 1.179(6.23), 1.186(6.72), 1.211(5.99), 1.218(6.21), 1.243(2.34), 1.621(0.98), 1.637(2.09), 1.647(2.92), 1.681(10.46), 1.693(11.63), 1.706(11.51), 1.747(2.77), 1.765(7.80), 1.782(12.99), 1.799(10.09), 1.817(4.65), 1.832(7.41), 1.863(6.74), 1.885(3.67), 1.902(9.17), 1.918(11.87), 1.935(8.62), 1.952(3.10), 1.960(2.94), 1.971(5.00), 1.983(5.77), 1.995(4.03), 2.010(3.59), 2.020(2.67), 2.035(2.39), 2.045(1.37), 2.057(0.91), 2.070(0.68), 2.152(1.28), 2.160(1.36), 2.182(2.42), 2.192(1.94), 2.204(2.33), 2.235(1.10), 2.568(2.93), 2.588(3.12), 2.600(6.14), 2.612(3.25), 2.629(1.51), 2.642(2.49), 2.653(1.16), 3.212(1.80), 3.229(3.63), 3.242(4.02), 3.258(6.37), 3.275(3.12), 3.325(7.13), 3.343(3.58), 3.355(3.72), 3.373(1.75), 3.390(0.75), 3.407(1.01), 3.427(13.83), 3.443(16.00), 3.468(5.79), 3.485(2.63),

3.578(2.60), 3.595(5.41), 3.603(2.82), 3.611(3.18), 3.619(4.08), 3.636(1.81), 4.682(4.94), 4.692(5.90), 4.697(6.35), 4.706(4.55), 5.754(5.05).

實例 187

(5S)-5-(2-氮雜雙環[2.1.1]己-2-基羰基)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(126 mg, 319 μmol)至室溫下之 THF(10 ml)中。隨後，添加 HBTU(157 mg, 414 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(560 μl, 3.2 mmol)。攪拌 10 min 後，添加 2-(3-氮雜雙環[2.1.1]己烷)三氟乙酸(75.4 mg, 382 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 30 min。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：含 0.1%甲酸之乙腈梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 23.6 mg(17%理論值)標題化合物。

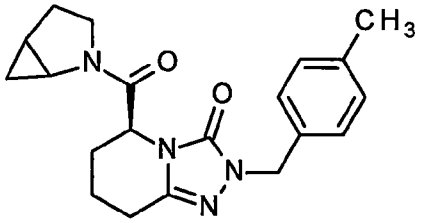
LC-MS(方法 3): R_t = 1.31 min；MS(ESIpos): m /z = 426 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.09), -0.008(10.21), 0.008(7.21), 0.146(0.87), 0.942(1.20), 0.958(1.04), 1.216(1.37), 1.233(1.75), 1.241(2.51), 1.259(2.68), 1.305(3.39), 1.323(2.84), 1.331(2.57), 1.357(5.57), 1.368(7.10), 1.379(5.19), 1.405(1.15), 1.658(1.80), 1.757(3.66), 1.768(3.39), 1.825(1.91), 1.866(1.97), 1.932(3.39), 2.041(6.44), 2.270(0.82), 2.327(2.57), 2.366(2.35), 2.523(8.41), 2.558(4.15), 2.573(3.71), 2.587(4.15), 2.608(4.15), 2.620(5.84), 2.634(3.66), 2.665(3.55), 2.669(3.49), 2.710(2.35), 2.861(2.84), 2.870(2.78), 2.951(1.86), 3.234(3.06), 3.258(5.41), 3.518(2.29), 3.538(3.06), 3.630(2.84), 3.649(2.18), 4.557(2.62), 4.575(2.57), 4.650(1.69), 4.665(2.57), 4.681(4.04), 4.697(3.66), 4.912(2.62), 4.920(3.11), 4.928(3.22), 4.935(2.73),

5.050(6.23), 5.070(16.00), 7.128(0.82), 7.547(2.57), 7.560(5.95), 7.574(5.24), 7.589(2.02), 8.383(0.44), 8.564(9.67), 8.576(9.72).

實例 188

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



取(5S)-5-[(順式)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：85 mg 溶於 5 ml 乙醇；注射體積：0.4 ml；管柱：Daicel Chiralpak® AY-H 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 20：80；流速：20 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 32.5 mg 異構物 1，隨後洗提出 38.2 mg 異構物 2。

異構物 1:

分析性對掌性 HPLC：R_t = 4.02 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiraltrek® AY-3-3 µm 50 x 6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 20：80；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

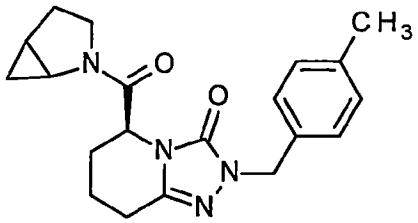
LC-MS(方法 3): R_t = 1.40 min；MS(ESIpos): m /z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.615(0.46), 0.622(0.54), 0.629(0.93), 0.635(0.92), 0.641(0.61), 0.648(0.51), 0.809(0.76), 0.817(0.50), 0.823(0.47), 0.831(0.78), 1.567(0.43), 1.572(0.41), 1.588(0.43), 1.714(0.42), 1.738(0.72), 1.752(0.82), 1.767(0.82), 1.772(0.81), 1.788(0.56), 1.876(0.40), 1.884(0.65), 1.892(0.58), 1.907(0.57), 1.914(0.54), 2.006(0.50), 2.019(0.71), 2.027(0.71), 2.039(0.88), 2.047(0.75), 2.055(0.78), 2.062(0.61), 2.072(0.55), 2.085(0.41), 2.147(0.65), 2.273(12.38), 2.521(1.08), 2.563(0.61), 2.575(0.60), 2.585(0.88), 2.597(0.58), 2.956(0.78), 2.965(0.46), 2.978(0.41), 2.987(0.84), 3.697(0.82), 3.703(0.88), 3.712(0.99), 3.718(0.98), 3.729(1.15), 3.755(0.41), 4.754(5.01),

5.069(0.77), 5.077(0.94), 5.085(0.87), 5.092(0.76), 7.105(0.41), 7.127(16.00), 7.149(0.41).

實例 189

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5S)-5-[(順式)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物;2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：85 mg 溶於 5 ml 乙醇；注射體積：0.4 ml；管柱：Daicel Chiralpak® AY-H 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 20：80；流速：20 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 32.5 mg 異構物 1，隨後洗提出 38.2 mg 異構物 2。

異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 5.66 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiraltrek® AY-3-3 μm 50 x 6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 20：80；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

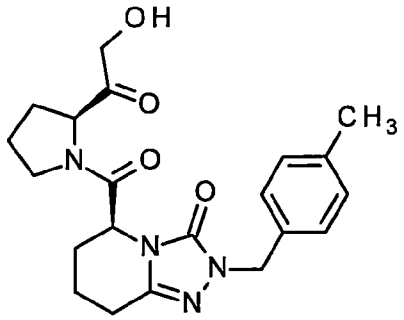
LC-MS(方法 3): R_t = 1.40 min；MS(ESIpos): m /z = 353 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.614(0.50), 0.620(0.50), 0.626(0.41), 0.635(0.65), 0.641(0.60), 0.649(1.02), 0.655(1.00), 0.662(0.63), 0.668(0.58), 0.882(0.78), 0.890(0.52), 0.896(0.49), 0.904(0.80), 1.650(0.44), 1.663(0.49), 1.675(0.55), 1.686(0.65), 1.699(0.66), 1.711(0.49), 1.717(0.46), 1.738(0.71), 1.752(1.01), 1.766(0.91), 1.773(0.80), 1.787(0.63), 1.849(0.41), 1.859(0.77), 1.869(0.51), 1.881(0.53), 1.891(0.53), 1.931(0.50), 1.940(0.52), 1.957(0.47), 1.974(0.44), 1.984(0.56), 1.990(0.56), 2.008(0.63), 2.029(0.60), 2.043(0.80), 2.057(0.46), 2.070(0.43), 2.083(0.41), 2.117(0.70), 2.125(0.46), 2.133(0.56), 2.145(0.56), 2.153(0.61), 2.161(0.55), 2.272(15.63), 2.523(0.89), 2.569(0.89),

2.584(1.31), 2.596(0.68), 2.625(0.46), 3.130(0.70), 3.151(1.03), 3.161(0.58), 3.171(0.50), 3.181(0.88), 3.202(0.43), 3.480(0.51), 3.486(0.56), 3.495(0.90), 3.501(0.87), 3.510(0.57), 3.516(0.48), 3.578(0.46), 3.588(0.49), 3.603(0.58), 3.612(0.61), 3.619(0.51), 3.634(0.43), 3.677(0.56), 3.683(0.53), 3.944(0.41), 4.710(0.44), 4.719(0.51), 4.725(0.68), 4.742(5.01), 4.750(1.90), 4.925(0.82), 4.934(0.96), 4.941(1.03), 4.949(0.79), 7.104(0.56), 7.126(16.00), 7.147(0.61).

實例 190

(5S)-5-{[(2S)-2-乙醇醯基吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加 2-[(2S)-1-{[(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基]羰基}吡咯啶-2-基]-2-側氧基乙酸乙酯(124 mg, 282 μmol)至 THF(1.5 ml)與水(1.5 ml)中，添加溶於水中之氫氧化鋰(16.9 mg, 706 μmol)。攪拌 30 min 後，反應混合物於室溫下與水、1 N 鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(方法 11)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 21.7 mg(19%理論值)標題化合物。

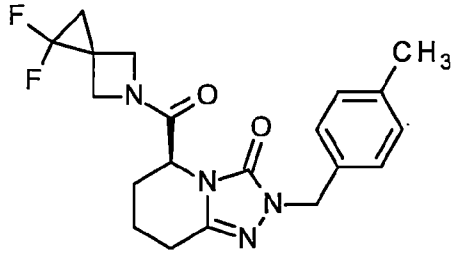
LC-MS(方法 3): R_t = 1.16 min；MS(ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.58), 0.008(2.09), 1.569(0.46), 1.595(0.59), 1.606(0.60), 1.632(0.43), 1.697(0.48), 1.715(1.13), 1.730(1.83), 1.746(1.66), 1.753(1.01), 1.762(1.38), 1.778(0.83), 1.892(0.57), 1.910(1.44), 1.922(1.77), 1.927(1.91), 1.939(1.34), 1.945(1.40), 2.036(1.22), 2.047(2.10), 2.058(2.01), 2.123(0.47), 2.140(0.76), 2.161(0.86), 2.172(0.80), 2.193(0.71), 2.269(16.00), 2.467(0.53), 2.523(1.88), 2.559(1.48), 2.573(1.07), 2.601(0.45), 3.540(0.50), 3.558(1.07), 3.565(0.78), 3.575(0.71), 3.582(1.28), 3.600(0.60),

3.740(0.62), 3.756(1.21), 3.765(0.70), 3.773(0.74), 3.781(0.96), 3.797(0.45), 4.153(3.51), 4.170(3.94), 4.559(1.33), 4.573(1.48), 4.580(1.52), 4.595(1.23), 4.731(5.31), 4.735(5.29), 4.808(1.25), 4.820(2.25), 4.831(1.09), 5.177(1.33), 5.192(2.83), 5.207(1.25), 7.090(1.34), 7.112(9.45), 7.118(9.08), 7.125(4.11), 7.139(1.22).

實例 191

(5S)-5-[(1,1-二氟-5-氮雜螺[2.3]己-5-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



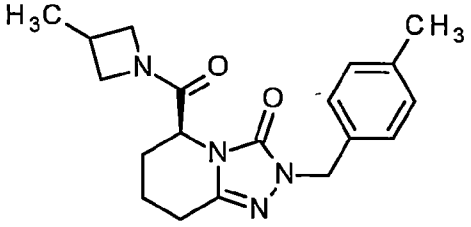
先添加(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 174 μmol)至室溫下之二氯甲烷(4.0 ml)與 DMF(7.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(85.8 mg, 226 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(42 μl, 240 μmol)。攪拌 15 min 後，添加 1,1-二氟-5-氮雜螺[2.3]己烷鹽酸鹽(32.5 mg, 209 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 22.0 mg(30%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.10 min；MS(ESIpos): m /z = 389 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.702(1.18), 1.715(1.79), 1.728(1.34), 1.745(0.60), 1.766(1.06), 1.787(1.43), 1.812(1.15), 1.970(0.63), 1.982(0.82), 1.995(0.85), 2.012(0.82), 2.029(0.80), 2.045(0.53), 2.271(12.65), 2.567(1.06), 2.580(1.02), 3.983(0.66), 4.007(1.20), 4.056(1.17), 4.079(0.63), 4.363(0.81), 4.385(0.86), 4.481(0.52), 4.510(0.93), 4.531(1.39), 4.544(0.53), 4.574(0.46), 4.588(0.69), 4.600(0.40), 4.753(5.83), 5.753(0.46), 7.107(0.42), 7.128(16.00), 7.149(0.45).

實例 192

(5S)-5-[(3-甲基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



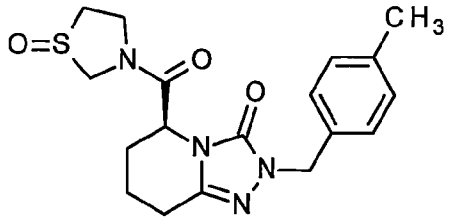
先添加(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 174 µmol)至室溫下之 DMF(4.0 ml)與二氯甲烷(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(85.8 mg, 226 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(79 µl, 450 µmol)。攪拌 15 min 後，添加 3-甲基氮雜環丁烷鹽酸鹽(22.5 mg, 209 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 39.3 mg(63%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.02 min；MS(ESIpos): m /z = 341 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.45), 0.008(0.43), 1.183(4.30), 1.191(4.27), 1.201(4.62), 1.208(4.13), 1.688(1.31), 1.700(1.87), 1.715(1.47), 1.728(0.65), 1.890(0.48), 1.902(0.53), 1.913(0.79), 1.925(0.90), 1.935(0.57), 1.974(0.74), 1.988(0.69), 1.994(0.69), 2.009(0.68), 2.270(14.75), 2.568(1.78), 2.581(0.90), 2.610(0.61), 2.688(0.48), 2.709(0.62), 2.719(0.54), 2.733(0.45), 3.399(0.56), 3.413(0.56), 3.423(0.61), 3.437(0.57), 3.454(0.58), 3.469(0.59), 3.478(0.65), 3.493(0.60), 3.696(0.54), 3.710(0.60), 3.716(0.64), 3.730(0.55), 3.844(0.53), 3.859(0.61), 3.865(0.65), 3.879(0.56), 3.937(0.60), 3.959(0.95), 3.981(0.54), 4.002(0.61), 4.024(0.99), 4.047(0.54), 4.258(0.58), 4.278(1.15), 4.299(0.52), 4.387(0.55), 4.408(1.09), 4.429(0.52), 4.451(0.63), 4.464(1.38), 4.478(1.38), 4.489(0.61), 4.741(6.73), 7.103(0.54), 7.124(16.00), 7.145(0.55).

實例 193

(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-5-{[(1RS)-1-氧離子基-1,3-噻唑啶-3-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



取(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-5-{[(1RS)-1-氧離子基-1,3-噻唑啶-3-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：24.8 mg 溶於 1.5 ml 乙醇；注射體積：1.5 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IA 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：乙醇；流速：15 ml/min；溫度 60°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 8.0 mg 異構物 1，隨後洗提出 10 mg 異構物 2。

異構物 1:

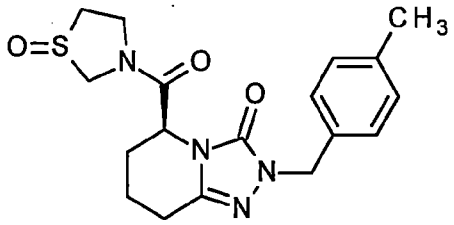
分析性對掌性 HPLC：R_t = 9.22 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralpak® IA 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：乙醇；流速：15 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.05 min；MS(ESIpos): m /z = 375 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.617(0.54), 1.629(0.55), 1.641(0.49), 1.703(0.50), 1.712(0.48), 1.727(0.47), 1.736(0.52), 2.022(1.00), 2.033(1.04), 2.044(0.82), 2.078(0.73), 2.088(0.68), 2.274(16.00), 2.557(0.73), 2.576(0.73), 2.589(1.02), 2.601(0.86), 2.617(0.53), 2.630(0.43), 3.037(0.51), 3.060(1.07), 3.082(1.14), 3.093(0.85), 3.100(0.84), 3.117(0.44), 3.125(0.49), 3.755(0.42), 3.770(0.42), 3.778(0.77), 3.785(0.54), 3.800(0.46), 3.807(0.42), 4.063(0.41), 4.082(0.56), 4.086(0.53), 4.093(0.44), 4.105(0.47), 4.112(0.48), 4.117(0.44), 4.162(0.48), 4.174(0.85), 4.191(0.74), 4.198(0.79), 4.284(0.75), 4.317(0.90), 4.418(1.33), 4.449(1.48), 4.608(0.60), 4.613(0.60), 4.641(0.49), 4.646(0.50), 4.753(7.88), 4.850(0.71), 4.864(1.03), 4.874(0.71), 4.898(0.46), 4.912(0.61), 4.921(0.44), 5.018(0.94), 5.046(0.85), 7.103(0.85), 7.128(12.94), 7.150(1.01).

實例 194

(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-5-{[(1RS)-1-氧離子基-1,3-噻唑啶-3-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-5-{[(1RS)-1-氧離子基-1,3-噻唑啶-3-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：24.8 mg 溶於 1.5 ml 乙醇；注射體積：1.5 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IA 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：乙醇；流速：15 ml/min；溫度 60°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 8.0 mg 異構物 1，隨後洗提出 10 mg 異構物 2。

異構物 2：

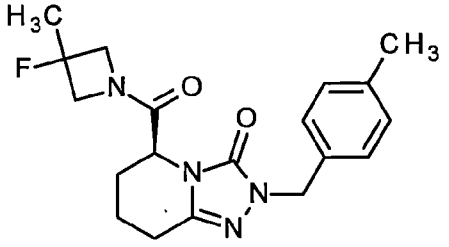
分析性對掌性 HPLC：R_t = 11.44 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralpak® IA 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：乙醇；流速：15 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.05 min；MS(ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.739(0.77), 1.994(1.34), 2.114(0.42), 2.274(16.00), 2.560(1.09), 2.574(0.86), 2.598(1.53), 2.610(0.98), 2.640(0.61), 2.938(0.54), 2.972(0.59), 3.132(0.43), 3.160(0.56), 3.181(0.77), 3.209(0.40), 3.273(0.59), 3.972(1.19), 3.989(1.18), 3.997(1.06), 4.108(0.72), 4.122(0.72), 4.135(0.43), 4.286(0.52), 4.308(0.71), 4.338(1.47), 4.371(1.58), 4.486(1.01), 4.516(1.12), 4.606(1.00), 4.611(0.98), 4.644(0.79), 4.756(6.31), 4.985(1.16), 4.994(1.28), 5.010(0.98), 5.019(1.39), 5.050(0.71), 7.130(14.05).

實例 195

(5S)-5-[(3-氟-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]

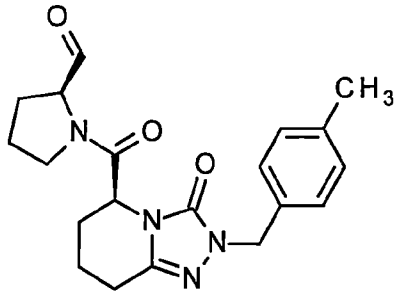
吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 174 μmol)至室溫下之 DMF(2.0 ml)與 N,N-二異丙基乙胺(79 μl, 450 μmol)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(85.8 mg, 226 μmol)與二氯甲烷(1.0 ml)。攪拌 15 min 後，添加 3-氟-3-甲基氮雜環丁烷鹽酸鹽(24.0 mg, 191 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2.5 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 23.9 mg(38%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.42 min；MS(ESIpos): m /z = 359 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.569(3.12), 1.577(3.06), 1.624(3.10), 1.632(3.04), 1.712(1.77), 1.941(0.71), 2.011(0.74), 2.024(0.68), 2.271(13.50), 2.577(1.67), 2.620(0.50), 3.933(0.54), 3.951(0.47), 3.980(1.33), 3.998(0.90), 4.028(0.93), 4.043(0.99), 4.068(0.41), 4.253(0.47), 4.301(0.51), 4.337(0.49), 4.389(0.52), 4.403(0.55), 4.424(0.65), 4.448(0.83), 4.474(0.70), 4.503(0.81), 4.519(1.19), 4.533(1.19), 4.748(7.16), 7.126(16.00).

實例 196

(2S)-1-{[(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基]羰基}吡咯啶-2-甲醛



先添加草醯氯(20 μl, 230 μmol)至二氯甲烷(2 ml)中，及冷卻至-78°C。隨後，滴加二甲亞碸(36 μl, 500 μmol)與二氯甲烷(1 ml)之溶液，混合物於-78°C 下攪拌 15 min。滴加溶於二氯甲烷(2 ml)中之(5S)-5-{[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(77.8 mg, 210 μmol)，反應混合物再於-78°C 下攪拌 60 min。滴加吡啶之三乙基胺溶液(150 μl, 1.1 mmol)，混合物於-78°C 下再攪拌 20 min。反應混合物回升至室溫。反應混合物與水混合。移除有機相，水相使用二氯甲烷

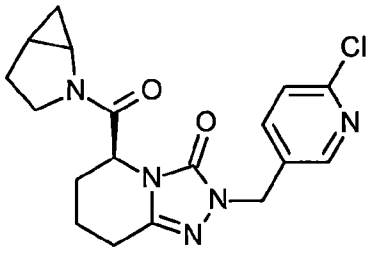
萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經管柱層析法純化(SiO_2；洗提液：甲醇/二氯甲烷 10/90)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 48.9 mg(57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.35 min；MS(ESIpos): m /z = 369 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.81), 0.008(2.35), 1.013(0.57), 1.091(0.63), 1.235(0.83), 1.645(0.74), 1.657(0.74), 1.670(0.86), 1.691(0.85), 1.705(0.93), 1.724(0.92), 1.735(1.12), 1.748(1.29), 1.760(1.25), 1.771(1.10), 1.782(0.89), 1.826(0.52), 1.842(0.89), 1.858(1.06), 1.875(1.07), 1.883(1.06), 1.892(1.32), 1.906(1.40), 1.922(1.29), 1.937(1.22), 1.949(1.42), 1.966(1.33), 1.985(1.17), 1.996(1.25), 2.011(1.16), 2.020(1.35), 2.037(1.48), 2.049(1.29), 2.064(1.15), 2.078(1.20), 2.086(1.68), 2.099(1.92), 2.110(1.86), 2.122(0.92), 2.233(0.40), 2.268(16.00), 2.327(0.42), 2.518(2.56), 2.567(1.27), 2.575(1.43), 2.587(1.83), 2.602(1.80), 2.616(0.59), 2.628(0.66), 2.669(0.42), 3.184(1.05), 3.211(1.19), 3.239(0.57), 3.248(0.79), 3.266(1.32), 3.401(0.42), 3.425(0.46), 3.576(0.44), 3.593(0.86), 3.600(0.69), 3.618(1.06), 3.634(0.49), 3.745(0.60), 3.763(0.86), 3.771(0.74), 3.785(0.64), 4.323(0.62), 4.332(0.73), 4.338(1.13), 4.344(0.76), 4.354(0.60), 4.359(0.59), 4.709(0.52), 4.740(9.55), 4.780(0.79), 4.792(0.69), 4.801(0.52), 4.838(1.16), 4.849(1.96), 4.862(0.99), 5.000(0.52), 5.007(0.50), 5.686(0.85), 5.701(0.80), 5.753(1.65), 5.816(0.77), 5.832(0.74), 7.090(1.40), 7.097(1.38), 7.112(9.05), 7.118(13.08), 7.139(1.38), 9.344(3.27), 9.349(3.19).

實例 197

(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(68.0 mg, 220 μmol)至室溫下之 THF(3.7 ml)中。隨後，添加 HATU(109 mg, 286 μmol)、(1RS,5SR)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽(31.6 mg, 264 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 660 μmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 63.0 mg(77%理論值)非對映異構物混合物(2 種異構物)。

該非對映異構物混合物(2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：63 mg 溶於 2 ml 乙腈；注射體積：0.25 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IF 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 20：80；流速：20 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 15.3 mg 異構物 1，隨後洗提出 17.2 mg 異構物 2。

異構物 1：

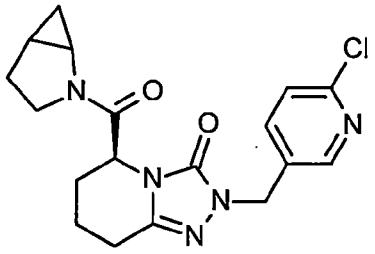
分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.91 min，d.e. > 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IB, 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.14 min；MS(ESIpos): m /z = 374 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.50), -0.008(13.97), 0.008(12.20), 0.146(1.59), 0.643(2.92), 0.903(2.39), 1.755(2.56), 1.860(1.94), 1.955(2.03), 2.044(2.30), 2.327(3.18), 2.366(2.65), 2.523(9.72), 2.600(3.54), 2.665(2.30), 2.670(3.09), 2.674(2.56), 2.710(2.39), 3.148(2.56), 3.177(2.56), 3.506(2.39), 3.610(1.59), 3.679(1.50), 3.936(1.33), 4.743(1.50), 4.877(16.00), 4.885(8.66), 4.934(2.39), 4.950(2.74), 4.959(2.21), 7.504(6.63), 7.524(8.49), 7.687(3.71), 7.693(5.04), 7.708(2.74), 7.714(3.89), 8.296(5.04), 8.302(6.72).

實例 198

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：63 mg 溶於 2 ml 乙腈；注射體積：0.25 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IF 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 20：80；流速：20 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 15.3 mg 異構物 1，隨後洗提出 17.2 mg 異構物 2。

異構物 2：

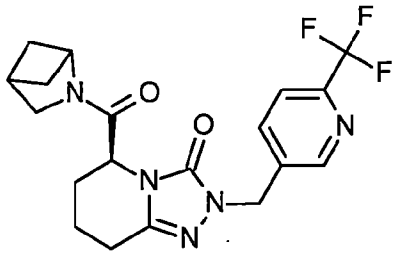
分析性對掌性 HPLC：R_t = 4.28 min，d.e. = 98% [管柱：Daicel Chiralpak® IB, 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.15 min；MS(ESIpos): m /z = 374 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.33), -0.008(16.00), 0.008(9.33), 0.146(1.24), 0.562(0.89), 0.619(2.22), 0.625(2.49), 0.632(4.00), 0.638(3.91), 0.645(2.58), 0.651(2.13), 0.728(0.80), 0.796(1.69), 0.811(3.38), 0.818(2.22), 0.834(3.38), 0.847(1.60), 1.578(2.04), 1.756(3.91), 1.791(2.93), 1.854(1.42), 1.862(1.51), 1.876(2.13), 1.885(2.76), 1.894(2.31), 1.908(2.22), 1.915(2.13), 2.028(3.11), 2.038(3.02), 2.048(3.38), 2.086(1.69), 2.163(2.58), 2.322(1.69), 2.327(2.22), 2.332(1.69), 2.366(2.04), 2.518(12.36), 2.523(11.82), 2.566(4.18), 2.580(3.29), 2.600(4.09), 2.612(2.76), 2.641(1.60), 2.665(1.87), 2.669(2.31), 2.674(1.69), 2.709(2.13), 2.934(1.51), 2.955(3.38), 2.964(2.04), 2.977(1.78), 2.986(3.56), 3.008(1.42), 3.541(1.24), 3.702(4.09), 3.711(4.80), 3.717(4.18), 3.726(4.71), 3.732(5.24), 3.757(1.87), 3.764(1.69), 3.802(0.98), 4.653(1.07), 4.850(1.33), 4.882(7.20), 4.890(14.22), 4.896(13.07), 4.936(1.07), 5.087(3.38), 5.094(4.09), 5.102(3.73), 5.110(3.20), 7.505(7.20), 7.525(8.98), 7.690(5.96), 7.697(5.87), 7.711(4.98), 7.717(4.80), 8.300(6.76), 8.306(6.49).

實例 199

(5S)-5-(2-氮雜雙環[2.1.1]己-2-基羰基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



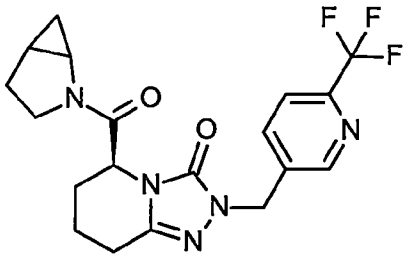
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(112 mg, 327 μmol)至室溫下之 THF(5.0 ml)中。隨後，添加 HATU(161 mg, 425 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(570 μl, 3.3 mmol)。攪拌 10 min 後，添加 2-(3-氮雜雙環[2.1.1]己烷)三氟乙酸(77.4 mg, 393 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 60 min。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 24.2 mg(18%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.69 min；MS(ESIpos): m /z = 408 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.67), 0.008(3.09), 1.223(0.73), 1.241(0.84), 1.249(1.36), 1.267(1.47), 1.304(1.61), 1.321(1.54), 1.330(1.47), 1.355(3.02), 1.369(4.75), 1.383(2.69), 1.410(1.26), 1.647(0.82), 1.744(1.96), 1.758(1.82), 1.815(0.96), 1.856(1.05), 1.931(1.87), 2.036(3.56), 2.072(0.98), 2.327(0.98), 2.366(0.98), 2.558(3.13), 2.571(2.48), 2.593(2.60), 2.605(3.58), 2.618(2.08), 2.635(0.84), 2.647(1.24), 2.669(1.26), 2.710(1.15), 2.861(1.59), 2.869(1.57), 2.877(1.64), 2.932(1.01), 2.949(1.05), 3.228(1.66), 3.252(2.90), 3.514(1.43), 3.534(1.87), 3.634(1.78), 3.654(1.26), 4.555(1.47), 4.573(1.50), 4.636(1.03), 4.651(1.47), 4.663(1.10), 4.676(2.08), 4.693(2.01), 4.896(1.50), 4.904(1.78), 4.911(1.80), 4.919(1.47), 4.966(0.73), 5.001(7.72), 5.018(5.08), 5.059(0.70), 7.913(16.00), 8.645(5.01).

實例 200

(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(251 mg, 733 μmol)至室溫下之 THF(12 ml)中。隨後，添加 HATU(362 mg, 953 μmol)、(1R,5S)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽(105 mg, 880 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(380 μl, 2.2 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HATU(279 mg, 733 μmol)、(1RS,5SR)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽(88 mg, 733 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(127 μl, 1.7 mmol)，混合物再攪拌 20 小時。反應混合物在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 54.0 mg(18%理論值)非對映異構物混合物(2 種異構物)。

取非對映異構物混合物(2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：54 mg 溶於 20 ml 甲醇；注射體積：1 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IE 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：二氧化碳/甲醇 80：20；流速：80 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 20.2 mg 異構物 1，隨後洗提出 21.3 mg 異構物 2。

異構物 1:

分析性對掌性 HPLC：R_t = 5.41 min，d.e. > 99.5% [管柱：Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/甲醇 80：20；流速：3 ml/min；UV 檢測：210 nm]。

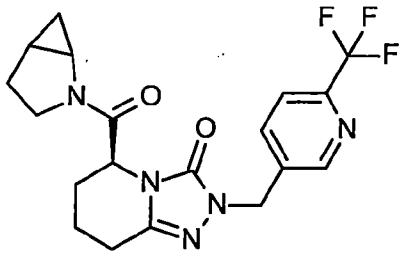
LC-MS(方法 3): R_t = 1.32 min；MS(ESIpos): m /z = 408 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.66), -0.008(5.58), 0.008(5.50), 0.146(0.59), 0.630(1.98), 0.637(1.98), 0.644(2.57), 0.650(2.13), 0.657(1.32), 0.663(1.17), 0.691(0.81), 0.711(0.81), 0.870(0.81), 0.884(1.61),

0.906(1.69), 0.920(0.73), 1.567(0.66), 1.651(0.95), 1.773(2.13), 1.839(0.73), 1.862(1.54), 1.871(0.95), 1.885(0.88), 1.894(0.81), 1.958(1.47), 1.976(1.32), 2.029(1.17), 2.062(1.83), 2.154(1.10), 2.323(1.03), 2.327(1.39), 2.332(1.10), 2.366(1.03), 2.523(5.43), 2.567(2.06), 2.578(1.83), 2.593(1.98), 2.610(2.79), 2.651(1.03), 2.665(1.47), 2.670(1.76), 2.674(1.25), 2.710(1.17), 3.132(1.32), 3.152(1.76), 3.162(1.69), 3.172(0.95), 3.183(1.98), 3.203(0.81), 3.491(1.10), 3.497(1.25), 3.506(1.91), 3.521(1.25), 3.584(1.03), 3.593(1.10), 3.609(1.25), 3.619(1.32), 3.624(1.10), 3.641(0.95), 3.649(0.81), 3.677(0.73), 3.687(1.25), 3.693(1.17), 3.703(0.73), 3.920(0.51), 3.943(0.88), 3.970(0.51), 4.761(1.17), 4.769(0.81), 4.951(1.69), 4.959(2.06), 4.965(2.20), 4.974(1.76), 5.004(9.69), 7.908(10.94), 7.912(16.00), 8.642(3.82).

實例 201

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：54 mg 溶於 20 ml 甲醇；注射體積：1 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IE 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：二氧化碳/甲醇 80：20；流速：80 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 20.2 mg 異構物 1，隨後洗提出 21.3 mg 異構物 2。

異構物 2：

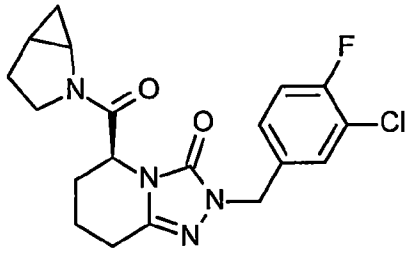
分析性對掌性 HPLC：R_t = 6.82 min，d.e. > 99.5% [管柱：Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/甲醇 80：20；流速：3 ml/min；UV 檢測：210 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.33 min；MS(ESIpos): m /z = 408 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.51), -0.008(4.45), 0.008(4.11), 0.146(0.51), 0.559(0.56), 0.625(1.18), 0.630(1.41), 0.638(2.42), 0.644(2.42), 0.651(1.63), 0.657(1.30), 0.731(0.45), 0.751(0.51), 0.803(0.96), 0.816(2.03), 0.838(2.03), 0.852(0.96), 1.579(1.18), 1.745(1.35), 1.759(2.37), 1.773(2.42), 1.794(2.03), 1.865(0.90), 1.879(1.01), 1.889(1.69), 1.896(1.35), 1.911(1.30), 1.918(1.18), 1.992(0.90), 2.031(1.80), 2.039(1.58), 2.047(1.58), 2.059(1.75), 2.185(1.52), 2.220(0.90), 2.327(1.13), 2.332(0.85), 2.366(0.79), 2.523(4.39), 2.563(2.37), 2.576(2.03), 2.590(1.80), 2.609(2.42), 2.622(1.63), 2.650(0.96), 2.665(1.35), 2.670(1.41), 2.674(1.01), 2.710(0.90), 2.938(0.90), 2.960(2.08), 2.970(1.24), 2.982(1.01), 2.992(2.14), 3.014(0.85), 3.241(0.51), 3.548(0.73), 3.554(0.73), 3.709(2.42), 3.718(2.93), 3.725(2.54), 3.733(2.76), 3.740(3.21), 3.764(1.13), 3.808(0.51), 4.675(0.68), 4.975(0.90), 5.015(7.21), 5.026(6.42), 5.067(0.90), 5.105(2.03), 5.112(2.48), 5.120(2.31), 5.128(1.97), 7.912(15.94), 7.915(16.00), 8.646(5.41).

實例 202

(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



先添加(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(533 mg, 1.64 mmol)至室溫下之 THF(1.5 ml)中。隨後，添加 HATU(809 mg, 2.13 mmol)、(1RS,5SR)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽(235 mg, 1.96 mmol)與 N,N-二異丙基乙胺(860 µl, 4.9 mmol)。再次添加 HATU(622 mg, 1.64 mmol)、(1RS,5SR)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽(196 mg, 1.63 mmol)與 N,N-二異丙基乙胺(287 µl, 1.6 mmol)，混合物再攪拌 20 小時。反應混合物在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm

x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 112 mg(18%理論值)非對映異構物混合物(2 種異構物)。

取該非對映異構物混合物(2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：112 mg 溶於 2 ml 乙醇；注射體積：0.35 ml；管柱：Daicel Chiralpak® AY-H 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 40：60；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 42.1 mg 異構物 1，隨後洗提出 63.6 mg 異構物 2。

異構物 1:

分析性對掌性 HPLC：R_t = 7.43 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® AY-H 5 μm，250 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

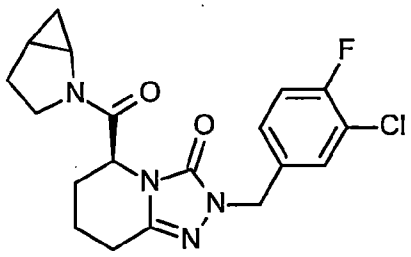
LC-MS(方法 3): R_t = 1.49 min；MS(ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.75), -0.008(6.67), 0.008(5.91), 0.146(0.75), 0.626(1.68), 0.633(2.55), 0.639(2.55), 0.646(3.07), 0.652(3.01), 0.659(1.86), 0.665(1.62), 0.676(0.75), 0.693(1.22), 0.713(1.22), 0.727(0.52), 0.870(1.16), 0.885(2.26), 0.892(1.51), 0.906(2.38), 0.920(0.99), 1.548(0.81), 1.569(0.99), 1.583(0.87), 1.657(1.45), 1.692(1.51), 1.711(1.39), 1.756(3.19), 1.770(2.84), 1.791(2.09), 1.830(0.99), 1.840(1.04), 1.851(1.16), 1.861(2.26), 1.871(1.51), 1.882(1.45), 1.893(1.33), 1.946(1.68), 1.955(2.09), 1.988(1.51), 2.008(1.91), 2.025(1.51), 2.051(2.55), 2.059(2.43), 2.085(1.22), 2.131(1.57), 2.139(1.39), 2.148(1.62), 2.159(1.57), 2.168(1.45), 2.328(1.04), 2.366(0.87), 2.523(4.52), 2.564(2.61), 2.575(2.38), 2.591(2.67), 2.606(4.00), 2.619(2.09), 2.635(0.99), 2.648(1.51), 2.665(1.16), 2.670(1.28), 2.710(0.93), 3.106(0.46), 3.131(2.09), 3.151(2.96), 3.161(1.91), 3.172(1.39), 3.182(2.67), 3.202(1.28), 3.483(1.57), 3.489(1.74), 3.499(2.72), 3.504(2.67), 3.514(1.74), 3.519(1.45), 3.582(1.33), 3.591(1.45), 3.607(1.74), 3.616(1.86), 3.622(1.57), 3.638(1.28), 3.648(1.16), 3.664(0.81), 3.670(0.93), 3.680(1.74), 3.686(1.62), 3.696(0.93), 3.918(0.70), 3.944(1.28), 3.967(0.64), 4.736(1.16), 4.751(1.68), 4.760(1.16), 4.817(16.00), 4.825(9.39), 4.942(2.43), 4.950(2.84), 4.957(3.01),

4.966(2.32), 7.228(2.03), 7.234(2.20), 7.243(2.67), 7.248(3.01), 7.255(2.84), 7.260(2.61), 7.372(5.62), 7.395(7.59), 7.417(4.35), 7.435(3.71), 7.453(3.71).

實例 203

(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5S)-5-[(1SR,5RS)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：112 mg 溶於 2 ml 乙醇；注射體積：0.35 ml；管柱：Daicel Chiralpak® AY-H 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 40：60；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 42.1 mg 異構物 1，隨後洗提出 63.6 mg 異構物 2。

異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 10.06 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® AY-H 5 µm，250 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

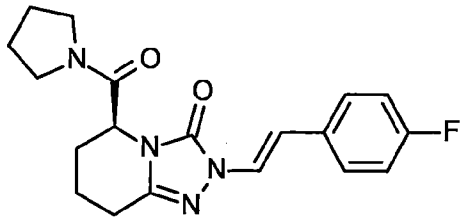
LC-MS(方法 3): R_t = 1.50 min；MS(ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(4.82), 0.008(3.02), 0.564(0.72), 0.577(0.47), 0.619(1.70), 0.625(1.95), 0.632(3.12), 0.638(3.02), 0.645(2.02), 0.651(1.67), 0.729(0.60), 0.750(0.60), 0.798(1.29), 0.813(2.58), 0.820(1.70), 0.826(1.61), 0.834(2.55), 0.848(1.13), 1.554(1.32), 1.567(1.48), 1.575(1.42), 1.590(1.51), 1.726(1.32), 1.741(2.27), 1.755(3.06), 1.770(2.93), 1.776(2.83), 1.791(2.30), 1.806(0.94), 1.855(1.07), 1.862(1.20), 1.877(1.45), 1.886(2.14), 1.894(1.83), 1.909(1.83), 1.915(1.73), 1.973(0.57), 1.994(1.10), 2.007(1.39), 2.018(2.30), 2.026(2.30), 2.032(2.30), 2.041(2.39), 2.053(2.61), 2.061(2.39), 2.084(1.39), 2.099(1.01), 2.161(2.08), 2.195(1.20), 2.328(0.60), 2.366(0.54),

2.524(3.59), 2.559(2.80), 2.572(2.46), 2.586(2.14), 2.597(2.14), 2.606(2.93), 2.619(1.98), 2.638(0.88), 2.647(1.07), 2.661(0.82), 2.670(0.69), 2.710(0.50), 2.935(1.23), 2.957(2.65), 2.966(1.57), 2.979(1.45), 2.989(2.77), 3.010(1.13), 3.243(0.76), 3.528(0.47), 3.534(0.50), 3.544(0.88), 3.549(0.85), 3.559(0.47), 3.705(2.93), 3.714(3.46), 3.721(3.31), 3.733(3.69), 3.758(1.42), 3.765(1.23), 3.778(0.44), 3.805(0.66), 4.649(0.69), 4.658(0.79), 4.664(0.82), 4.674(0.60), 4.821(4.98), 4.833(16.00), 5.093(2.68), 5.100(3.18), 5.108(2.87), 5.115(2.46), 7.226(2.02), 7.232(2.11), 7.238(2.20), 7.244(2.52), 7.248(2.83), 7.253(2.68), 7.260(2.52), 7.265(2.14), 7.372(4.63), 7.396(6.17), 7.417(3.62), 7.437(3.94), 7.442(3.75), 7.455(3.87), 7.460(3.53).

實例 204

(5S)-2-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(195 mg, 643 µmol)至室溫下之 THF(6.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(317 mg, 836 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(560 µl, 3.2 mmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(64 µl, 770 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 40mm；洗提液：含 0.1%甲酸之乙腈梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 68.5 mg(30%理論值)標題化合物。

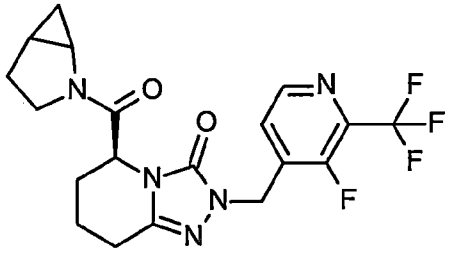
LC-MS(方法 3): R_t = 1.58 min；MS(ESIpos): m /z = 357 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.95), -0.008(8.77), 0.008(8.91), 0.146(1.02), 1.288(0.66), 1.732(1.97), 1.743(1.83), 1.768(4.16),

1.783(8.84), 1.800(12.20), 1.817(9.42), 1.832(3.00), 1.893(1.17), 1.905(2.63), 1.922(7.96), 1.938(10.08), 1.955(6.06), 1.973(1.75), 1.988(1.61), 2.014(2.05), 2.024(3.14), 2.047(2.56), 2.056(1.97), 2.062(1.97), 2.072(2.41), 2.085(3.43), 2.091(2.19), 2.099(1.97), 2.327(1.39), 2.366(1.39), 2.523(5.11), 2.613(1.32), 2.627(1.46), 2.638(1.17), 2.655(3.58), 2.670(4.75), 2.680(3.58), 2.695(3.00), 2.704(3.00), 2.716(5.11), 2.728(2.92), 2.746(1.24), 2.758(1.83), 2.771(0.88), 3.238(1.39), 3.256(3.21), 3.268(3.51), 3.285(6.94), 3.344(7.67), 3.356(3.21), 3.361(3.87), 3.374(3.73), 3.391(1.90), 3.457(1.83), 3.474(3.80), 3.482(2.85), 3.491(2.34), 3.499(4.89), 3.516(2.19), 3.611(2.26), 3.627(4.53), 3.635(2.34), 3.644(2.70), 3.652(3.65), 3.669(1.61), 4.791(4.09), 4.800(4.68), 4.806(5.33), 4.815(3.95), 5.754(1.61), 6.747(8.77), 6.783(9.94), 7.121(7.67), 7.144(16.00), 7.166(8.62), 7.330(11.69), 7.367(10.37), 7.519(8.18), 7.533(9.28), 7.541(8.99), 7.555(7.67).

實例 205

(5S)-5-[(1RS,5SR)-2-氮雜雙環[3.1.0]己-2-基羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



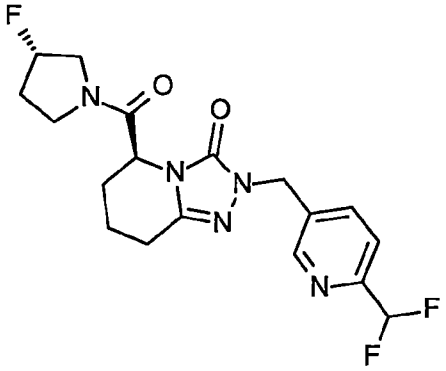
先添加(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(52.0 mg, 144 μmol)至室溫下之 THF(130 μl)中。隨後，添加 HATU(71.3 mg, 188 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(76 μl, 430 μmol)與(1RS,5SR)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽(20.7 mg, 173 μmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1% 甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 35.0 mg(57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.40 min；MS(ESIpos): m /z = 426 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.74), -0.008(16.00), 0.008(14.61), 0.146(1.74), 0.562(0.63), 0.640(2.99), 0.728(0.49), 0.805(0.90), 0.820(1.88), 0.842(1.88), 0.856(0.83), 0.907(0.56), 1.595(1.25), 1.773(3.20), 1.795(2.43), 1.861(1.11), 1.889(1.67), 1.912(1.25), 1.991(1.32), 2.071(2.02), 2.192(1.67), 2.327(2.23), 2.366(2.16), 2.523(7.51), 2.563(2.92), 2.578(2.37), 2.592(2.09), 2.625(2.92), 2.670(3.27), 2.710(2.16), 2.942(0.90), 2.965(1.81), 2.974(1.04), 2.996(2.09), 3.016(0.83), 3.151(0.56), 3.512(0.63), 3.556(0.63), 3.715(2.23), 3.740(2.99), 3.765(1.04), 3.814(0.49), 4.682(0.63), 4.777(0.42), 4.977(0.63), 5.076(9.25), 5.122(2.23), 5.129(2.30), 5.138(2.16), 7.549(2.50), 7.562(4.52), 7.575(2.71), 8.562(4.94), 8.574(5.08).

實例 206

(5S)-2-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



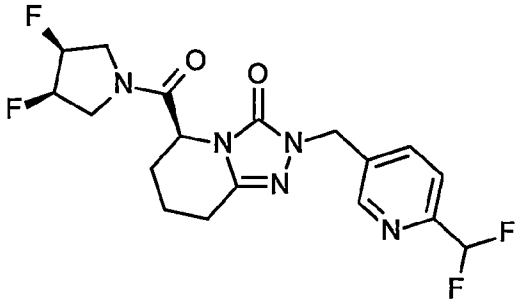
先添加(5S)-2-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 25%純度，77.1 µmol)至室溫下之THF(800 µl)中。隨後，添加(3S)-3-氟吡咯啶(8.24 mg, 92.5 µmol)、HATU(38.1 mg, 100 µmol)與三乙基胺(54 µl, 390 µmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 15.8 mg(52%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.05 min；MS(ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.69), 0.146(0.74), 0.950(0.66), 1.007(0.42), 1.732(3.05), 1.874(0.54), 1.914(0.71), 1.998(2.72), 2.026(1.96), 2.090(2.37), 2.106(2.49), 2.137(1.90), 2.268(1.44), 2.327(1.00), 2.366(0.80), 2.565(3.31), 2.605(4.05), 2.648(1.58), 2.665(1.37), 2.710(0.88), 3.273(1.54), 3.302(2.23), 3.320(2.42), 3.368(3.38), 3.396(3.86), 3.406(3.83), 3.468(4.74), 3.494(5.02), 3.523(5.54), 3.546(4.81), 3.572(4.14), 3.599(4.61), 3.636(4.12), 3.654(3.67), 3.679(3.24), 3.705(2.27), 3.725(2.15), 3.745(3.12), 3.775(2.34), 3.786(2.18), 3.857(2.61), 3.918(0.97), 3.943(1.47), 4.008(0.83), 4.039(0.69), 4.688(0.97), 4.698(1.25), 4.704(1.28), 4.713(1.00), 4.746(1.23), 4.761(1.63), 4.769(1.26), 4.818(0.85), 4.831(1.23), 4.870(1.11), 4.955(16.00), 5.261(1.33), 5.350(0.68), 5.392(1.59), 5.481(0.69), 5.515(0.81), 6.807(4.02), 6.944(7.57), 7.081(3.72), 7.682(5.61), 7.702(7.55), 7.819(4.74), 7.839(3.67), 8.563(6.89).

實例 207

(5S)-2-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



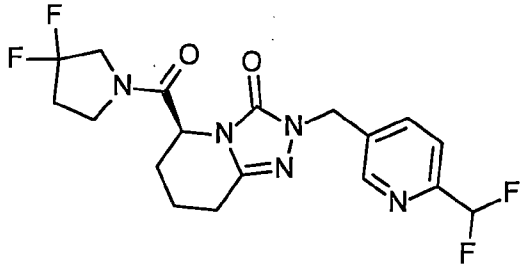
先添加(5S)-2-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 25%純度，77.1 μmol)至室溫下之THF(800 μl)中。隨後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶(9.91 mg, 92.5 μmol)、HATU(38.1 mg, 100 μmol)與三乙基胺(54 μl, 390 μmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1% 甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 16.4 mg(49%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.13 min；MS(ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.154(1.88), -0.013(16.00), 0.141(1.83), 0.941(0.39), 1.657(0.55), 1.729(0.61), 1.769(0.33), 1.952(0.39), 1.966(0.55), 2.013(0.66), 2.032(0.50), 2.055(0.55), 2.067(0.50), 2.076(0.50), 2.089(0.44), 2.125(0.33), 2.322(2.33), 2.327(1.77), 2.361(2.05), 2.518(5.92), 2.561(1.38), 2.572(0.94), 2.585(0.89), 2.598(1.33), 2.660(1.83), 2.664(2.44), 2.705(1.94), 3.347(0.39), 3.448(0.33), 3.486(0.39), 3.530(0.50), 3.612(0.33), 3.665(0.39), 3.681(0.55), 3.698(0.66), 3.723(0.55), 3.750(0.44), 3.763(0.39), 3.921(0.39), 3.966(0.33), 3.983(0.39), 4.170(0.39), 4.789(0.89), 4.801(1.27), 4.952(5.04), 5.242(0.39), 5.250(0.39), 5.282(0.33), 5.327(0.44), 5.344(0.39), 5.359(0.33), 5.386(0.44), 5.395(0.50), 5.412(0.39), 5.425(0.33), 5.453(0.39), 5.491(0.39), 6.802(0.94), 6.939(2.05), 7.076(1.00), 7.676(1.38), 7.697(1.88), 7.812(1.27), 7.833(1.00), 8.556(2.10).

實例 208

(5S)-2-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 25%純度，77.1 µmol)至室溫下之THF(800 µl)中。隨後，添加 3,3-二氟吡咯啶(9.91 mg, 92.5 µmol)、HATU(38.1 mg, 100 µmol)與三乙基胺(54 µl, 390 µmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 24.3 mg(74%理論值)標題化合物。

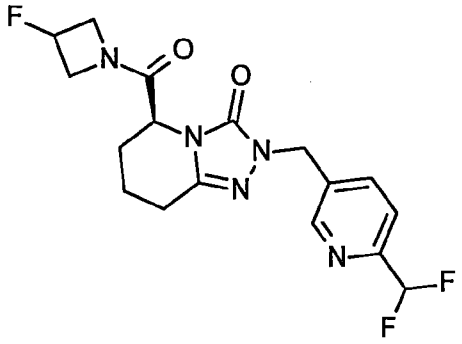
LC-MS(方法 3): R_t = 1.20 min；MS(ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.38), 0.146(1.30), 1.041(1.65),

1.673(1.23), 1.731(1.69), 2.002(1.76), 2.012(1.88), 2.047(1.38), 2.327(1.50), 2.366(1.73), 2.381(1.04), 2.410(1.27), 2.431(1.11), 2.563(3.80), 2.573(3.95), 2.588(3.80), 2.605(3.84), 2.648(1.30), 2.670(2.00), 2.710(1.92), 2.884(1.00), 3.533(1.38), 3.541(1.61), 3.550(2.19), 3.560(2.42), 3.580(1.19), 3.636(0.50), 3.668(1.46), 3.703(1.69), 3.747(0.88), 3.782(2.30), 3.811(2.57), 3.829(0.81), 3.891(0.77), 3.909(1.61), 3.935(1.15), 3.953(0.50), 3.993(0.96), 4.021(0.77), 4.037(0.92), 4.065(0.61), 4.148(0.58), 4.179(0.92), 4.206(0.92), 4.759(1.27), 4.774(1.88), 4.784(1.38), 4.831(1.27), 4.846(1.76), 4.856(1.27), 4.957(16.00), 6.806(3.72), 6.943(7.10), 7.081(3.41), 7.682(4.87), 7.702(6.71), 7.820(3.84), 7.840(2.95), 8.157(0.81), 8.563(5.14).

實例 209

(5S)-2-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 25%純度，77.1 µmol)至室溫下之THF(800 µl)中。隨後，添加 3-氟氮雜環丁烷(6.95 mg, 92.5 µmol)、HATU(38.1 mg, 100 µmol)與三乙基胺(54 µl, 390 µmol)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水混合，及在減壓下濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 23.2 mg(77%理論值)標題化合物。

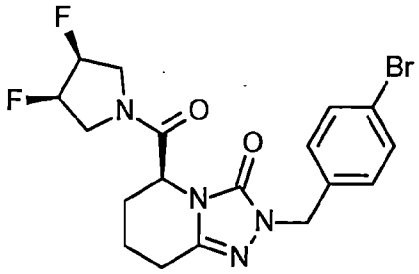
LC-MS(方法 3): R_t = 1.01 min；MS(ESIpos): m /z = 382 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.89), -0.031(0.40),

-0.026(0.55), -0.024(0.65), -0.020(0.84), -0.018(1.09), -0.015(1.39), -0.008(16.00), -0.007(12.42), 0.008(15.60), 0.015(1.74), 0.018(0.94), 0.021(0.70), 0.026(0.45), 0.028(0.40), 0.033(0.35), 0.146(1.94), 0.990(0.55), 1.701(1.19), 1.709(1.24), 1.939(0.60), 1.949(0.75), 1.965(0.80), 1.975(0.80), 2.008(0.70), 2.323(1.64), 2.327(2.43), 2.332(1.84), 2.366(1.79), 2.445(0.45), 2.464(0.70), 2.523(5.42), 2.526(4.02), 2.558(2.09), 2.562(1.94), 2.566(1.44), 2.569(1.19), 2.572(1.19), 2.579(1.84), 2.594(2.34), 2.606(1.29), 2.622(0.75), 2.636(0.80), 2.649(0.45), 2.665(1.79), 2.670(2.34), 2.674(1.84), 2.709(1.74), 3.930(0.55), 3.963(0.60), 3.994(0.50), 4.023(0.40), 4.173(0.40), 4.216(0.35), 4.225(0.50), 4.238(0.50), 4.255(0.50), 4.273(0.65), 4.296(0.55), 4.326(0.45), 4.367(0.45), 4.393(0.35), 4.432(0.40), 4.459(0.45), 4.504(0.40), 4.521(0.35), 4.548(1.44), 4.561(2.14), 4.573(1.49), 4.688(0.35), 4.715(0.35), 4.958(5.47), 5.351(0.35), 5.407(0.40), 5.496(0.40), 6.805(1.64), 6.942(3.03), 7.080(1.59), 7.680(1.84), 7.700(2.48), 7.823(1.74), 7.842(1.34), 8.568(2.68).

實例 210

(5S)-2-(4-溴苯甲基)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(4-溴苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(134 mg, 47%純度，179 μmol)至室溫下之 THF(2.6 ml)中。隨後，添加 HBTU(88.1 mg, 232 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(250 μl, 1.4 mmol)。攪拌 5 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(30.8 mg, 214 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份

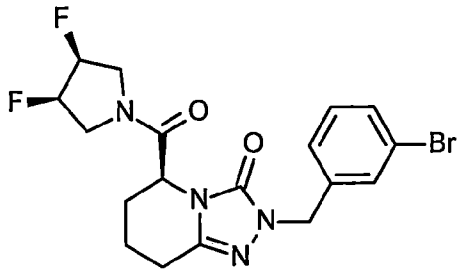
在減壓下濃縮，得到 54.3 mg(69%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.47 min；MS(ESIpos): m /z = 441 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.174(0.60), 1.664(1.05), 1.725(1.31), 1.925(0.44), 1.959(1.00), 1.988(1.71), 2.004(1.29), 2.029(0.82), 2.038(0.89), 2.046(0.97), 2.054(0.92), 2.063(0.77), 2.073(0.69), 2.081(0.76), 2.089(0.65), 2.328(0.44), 2.558(2.09), 2.569(1.44), 2.583(1.90), 2.596(2.49), 2.608(1.43), 2.628(0.55), 2.639(0.85), 2.669(0.53), 3.452(0.51), 3.486(0.85), 3.507(0.62), 3.524(0.76), 3.533(1.02), 3.542(0.96), 3.566(0.44), 3.575(0.63), 3.586(0.41), 3.612(0.67), 3.626(0.77), 3.645(0.46), 3.659(0.54), 3.668(0.75), 3.682(1.08), 3.701(1.39), 3.715(0.85), 3.724(0.88), 3.733(0.89), 3.753(0.84), 3.764(0.80), 3.786(0.45), 3.799(0.43), 3.863(0.66), 3.905(0.49), 3.925(0.65), 3.939(0.74), 3.953(0.43), 3.974(0.70), 3.988(0.71), 4.003(0.56), 4.020(0.50), 4.127(0.45), 4.142(0.52), 4.156(0.50), 4.169(0.84), 4.183(0.56), 4.196(0.49), 4.211(0.46), 4.789(16.00), 5.254(0.70), 5.264(0.73), 5.275(0.83), 5.285(0.70), 5.296(0.53), 5.310(0.50), 5.327(0.60), 5.336(0.57), 5.349(0.66), 5.364(0.57), 5.377(0.74), 5.387(0.87), 5.398(0.73), 5.406(0.76), 5.416(0.71), 5.428(0.49), 5.439(0.50), 5.448(0.55), 5.472(0.61), 5.479(0.63), 5.492(0.48), 7.173(4.16), 7.180(4.90), 7.194(5.08), 7.201(5.37), 7.527(7.08), 7.545(5.88), 7.548(5.94).

實例 211

(5S)-2-(3-溴苯甲基)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(3-溴苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(128 mg, 59%純度，215 µmol)至室溫下之 THF(3.1 ml)中。隨後，添加 HBTU(106 mg, 279 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(300 µl, 1.7 mmol)。攪拌 5 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(37.0 mg, 258 µmol)，反應

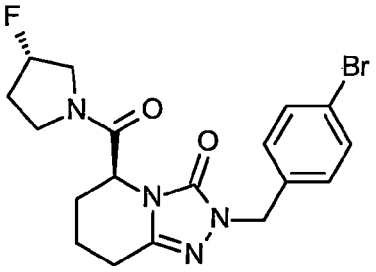
混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 23.2 mg(24%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.50 min；MS(ESIpos): m /z = 441 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.670(1.28), 1.695(0.91), 1.730(1.61), 1.928(0.54), 1.962(1.20), 2.011(1.55), 2.019(1.18), 2.036(0.94), 2.046(1.09), 2.054(1.18), 2.062(1.15), 2.073(1.00), 2.081(0.85), 2.089(0.96), 2.096(0.81), 2.327(0.54), 2.560(1.83), 2.571(2.22), 2.582(1.65), 2.596(2.31), 2.608(3.03), 2.620(1.72), 2.638(0.65), 2.650(1.00), 2.665(0.85), 3.455(0.57), 3.489(1.00), 3.510(0.74), 3.517(0.80), 3.526(0.87), 3.537(1.22), 3.545(1.15), 3.580(0.80), 3.616(0.78), 3.630(0.91), 3.649(0.54), 3.671(0.89), 3.685(1.24), 3.704(1.54), 3.718(0.98), 3.726(1.29), 3.740(0.89), 3.757(1.05), 3.769(1.07), 3.791(0.50), 3.803(0.52), 3.870(0.80), 3.925(0.81), 3.939(0.85), 3.954(0.50), 3.975(0.85), 3.989(0.81), 4.004(0.52), 4.017(0.46), 4.133(0.54), 4.148(0.59), 4.161(0.57), 4.175(0.96), 4.189(0.65), 4.201(0.57), 4.217(0.52), 4.795(2.35), 4.807(3.61), 4.823(16.00), 4.868(0.41), 5.255(0.83), 5.266(0.87), 5.276(0.98), 5.286(0.81), 5.299(0.61), 5.329(0.70), 5.339(0.70), 5.351(0.78), 5.366(0.68), 5.377(0.91), 5.389(1.05), 5.400(0.83), 5.408(0.89), 5.417(0.83), 5.429(0.59), 5.442(0.59), 5.459(0.74), 5.472(0.72), 5.481(0.74), 5.495(0.57), 7.221(1.92), 7.237(3.02), 7.288(2.18), 7.292(2.61), 7.308(3.75), 7.311(4.42), 7.327(1.78), 7.331(2.05), 7.435(5.42), 7.476(3.16), 7.495(2.57).

實例 212

(5S)-2-(4-溴苯甲基)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



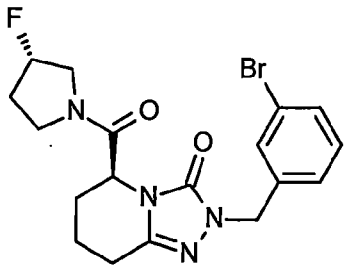
先添加(5S)-2-(4-溴苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(134 mg, 47%純度，179 μmol)至室溫下之 THF(2.6 ml)中。隨後，添加 HBTU(88.1 mg, 232 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(250 μl, 1.4 mmol)。攪拌 5 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(26.9 mg, 214 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 51.7 mg(66%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.40 min；MS(ESIpos): m /z = 423 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.20), -0.008(9.55), 0.008(10.75), 0.146(1.20), 0.940(0.85), 0.956(0.80), 1.728(4.00), 1.913(0.90), 2.027(1.60), 2.085(2.35), 2.133(1.70), 2.267(1.45), 2.327(1.60), 2.366(0.85), 2.558(3.25), 2.573(2.10), 2.600(3.30), 2.642(1.30), 2.670(1.75), 2.709(0.90), 3.268(0.95), 3.287(2.35), 3.344(1.60), 3.367(1.10), 3.392(1.15), 3.464(0.90), 3.491(1.10), 3.606(0.70), 3.633(3.60), 3.651(2.55), 3.657(2.65), 3.675(1.95), 3.700(1.40), 3.722(1.45), 3.742(2.65), 3.765(2.00), 3.786(1.55), 3.855(3.20), 4.674(1.50), 4.684(1.85), 4.690(1.95), 4.699(1.55), 4.731(1.90), 4.746(3.25), 4.756(1.90), 4.785(16.00), 4.830(0.70), 5.258(1.70), 5.389(2.05), 5.510(1.10), 7.175(6.10), 7.181(8.15), 7.196(8.05), 7.202(8.55), 7.520(1.90), 7.526(13.45), 7.547(12.20).

實例 213

(5S)-2-(3-溴苯甲基)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



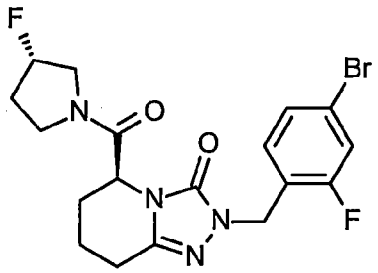
先添加(5S)-2-(3-溴苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(128 mg, 59%純度，215 μmol)至室溫下之 THF(3.1 ml)中。隨後，添加 HBTU(106 mg, 279 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(300 μl, 1.7 mmol)。攪拌 5 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(32.4 mg, 258 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 55.5 mg(61%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.40 min；MS(ESIpos): m /z = 423 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.62), 0.146(0.65), 1.719(3.49), 1.732(4.21), 1.871(0.78), 1.881(0.75), 1.906(1.01), 1.995(1.21), 2.008(1.21), 2.021(1.76), 2.064(1.67), 2.089(2.48), 2.101(2.74), 2.126(1.76), 2.138(2.02), 2.220(1.08), 2.242(1.08), 2.269(1.47), 2.327(0.95), 2.366(0.69), 2.561(2.45), 2.570(2.78), 2.587(2.12), 2.613(3.46), 2.654(1.34), 2.669(1.50), 2.710(0.82), 3.273(0.85), 3.347(1.21), 3.369(1.14), 3.397(1.18), 3.405(1.14), 3.458(0.85), 3.466(0.88), 3.494(1.14), 3.503(1.08), 3.613(0.69), 3.638(3.89), 3.655(2.61), 3.663(2.81), 3.680(2.06), 3.704(1.50), 3.722(1.60), 3.742(3.23), 3.770(2.06), 3.785(2.06), 3.856(3.33), 4.691(1.53), 4.700(1.86), 4.706(1.99), 4.715(1.57), 4.747(1.96), 4.756(2.25), 4.762(2.58), 4.772(1.99), 4.819(16.00), 4.866(0.88), 5.260(1.63), 5.390(2.22), 5.512(1.21), 7.222(2.94), 7.241(4.70), 7.291(4.70), 7.311(7.93), 7.330(3.69), 7.436(7.09), 7.475(4.34), 7.495(3.56).

實例 214

(5S)-2-(4-溴-2-氟苯甲基)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



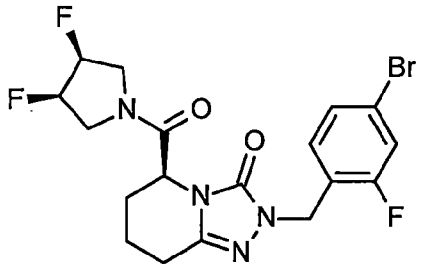
先添加(5S)-2-(4-溴-2-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(85.0 mg, 223 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(110 mg, 290 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(190 μl, 1.1 mmol)。攪拌 5 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(33.6 mg, 267 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌一個週末。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 49.1 mg(50%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.47 min；MS(ESIpos): m /z = 441 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(2.07), -0.008(15.92), 0.008(15.04), 0.146(1.91), 1.722(6.61), 1.861(1.35), 1.895(1.67), 2.021(2.87), 2.087(3.82), 2.135(2.63), 2.265(2.31), 2.327(3.26), 2.366(2.55), 2.524(9.47), 2.569(3.42), 2.597(5.17), 2.639(1.99), 2.670(3.34), 2.710(2.47), 3.364(1.67), 3.391(1.83), 3.462(1.27), 3.488(1.83), 3.604(1.19), 3.630(6.05), 3.655(4.38), 3.673(3.18), 3.693(2.31), 3.718(2.55), 3.740(4.38), 3.764(3.42), 3.782(2.79), 3.851(5.25), 4.669(2.55), 4.678(3.34), 4.684(3.50), 4.693(2.71), 4.726(3.18), 4.735(3.58), 4.741(4.22), 4.750(3.18), 4.772(3.90), 4.811(16.00), 4.837(10.27), 4.877(2.71), 5.257(2.63), 5.388(3.42), 5.509(1.83), 7.188(3.98), 7.204(7.08), 7.208(8.68), 7.224(4.06), 7.229(4.70), 7.403(8.36), 7.408(8.60), 7.428(7.24), 7.543(7.56), 7.547(7.16), 7.567(7.72), 7.572(7.24), 8.559(0.64).

實例 215

(5S)-2-(4-溴-2-氟苯甲基)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(4-溴-2-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(85.0 mg, 223 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(110 mg, 290 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(190 μl, 1.1 mmol)。攪拌 5 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(38.4 mg, 267 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌一個週末。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 50.6 mg(49%理論值)標題化合物。

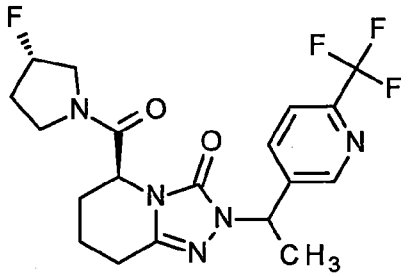
LC-MS(方法 3): R_t = 1.54 min；MS(ESIpos): m /z = 459 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.70), -0.008(5.71), 0.008(5.79), 0.146(0.63), 1.636(2.03), 1.661(2.64), 1.670(2.35), 1.685(1.84), 1.699(2.42), 1.711(2.93), 1.720(3.34), 1.734(2.81), 1.911(1.09), 1.953(2.49), 1.962(2.18), 1.978(1.62), 1.998(3.20), 2.022(2.03), 2.032(2.28), 2.040(2.49), 2.048(2.42), 2.056(1.91), 2.067(1.82), 2.073(2.20), 2.083(1.69), 2.327(0.99), 2.366(0.68), 2.577(4.65), 2.591(6.34), 2.603(3.56), 2.621(1.36), 2.633(2.18), 2.646(1.14), 2.665(0.92), 2.670(1.19), 2.674(0.94), 2.710(0.80), 3.448(1.23), 3.457(0.77), 3.483(2.13), 3.504(1.55), 3.511(1.57), 3.521(1.84), 3.530(2.59), 3.538(2.37), 3.563(1.09), 3.573(1.60), 3.583(1.02), 3.611(1.67), 3.624(1.96), 3.643(1.19), 3.657(1.33), 3.666(1.86), 3.680(2.74), 3.698(3.46), 3.713(2.13), 3.722(2.13), 3.731(2.32), 3.751(2.06), 3.761(2.03), 3.783(1.16), 3.796(1.14), 3.825(0.75), 3.861(1.65), 3.902(1.23), 3.921(1.62), 3.935(1.89), 3.950(1.14), 3.971(1.79), 3.985(1.84), 4.000(1.14), 4.013(1.04), 4.124(1.14), 4.138(1.31), 4.152(1.26), 4.166(2.15), 4.179(1.38), 4.192(1.26), 4.208(1.14), 4.778(7.46), 4.785(7.24), 4.795(4.72), 4.816(16.00), 4.830(9.08), 4.838(9.27), 4.869(1.48),

4.877(2.25), 5.243(1.14), 5.252(1.79), 5.265(1.79), 5.274(2.03), 5.283(1.69), 5.295(1.31), 5.327(1.48), 5.336(1.50), 5.348(1.60), 5.363(1.43), 5.375(1.89), 5.386(2.25), 5.398(1.86), 5.406(1.91), 5.414(1.69), 5.425(1.23), 5.439(1.23), 5.456(1.52), 5.470(1.57), 5.478(1.62), 5.492(1.21), 5.501(0.80), 7.180(3.00), 7.188(3.53), 7.200(6.70), 7.208(7.53), 7.221(3.87), 7.228(4.16), 7.405(8.08), 7.425(6.80), 7.545(7.07), 7.549(4.96), 7.569(7.21), 7.573(4.99).

實例 216

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{(1RS)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



先添加(5S)-3-側氧基-2-{(1RS)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(異構物 1)(75.0 mg, 210 µmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(104 mg, 274 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(180 µl, 1.1 mmol)。攪拌 5 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(31.7 mg, 253 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 32.5 mg(36%理論值)標題化合物。

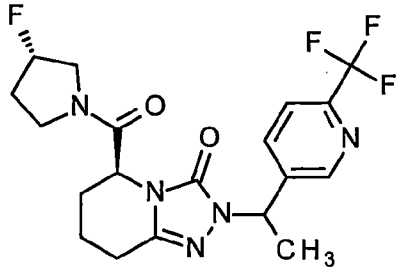
LC-MS(方法 3): R_t = 1.36 min；MS(ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.57), -0.008(4.90), 0.008(5.76), 0.146(0.57), 1.681(15.40), 1.699(16.00), 1.723(3.24), 1.735(4.02), 1.747(3.10), 1.851(0.68), 1.861(0.66), 1.887(0.87), 1.960(0.90), 1.972(0.80), 1.985(1.13), 1.995(1.46), 2.009(1.24), 2.061(1.64), 2.075(1.83), 2.092(2.11), 2.126(1.21), 2.153(0.79), 2.210(0.88), 2.231(0.83), 2.259(1.15), 2.322(0.79), 2.327(1.06), 2.366(0.60), 2.523(3.39), 2.569(1.87), 2.586(1.53), 2.593(2.30),

2.609(1.29), 2.648(2.28), 2.656(2.47), 2.669(2.14), 2.689(1.02), 2.697(1.10), 2.710(1.06), 3.273(0.63), 3.348(0.74), 3.361(0.69), 3.370(0.74), 3.397(0.79), 3.405(0.82), 3.459(0.61), 3.467(0.66), 3.494(0.93), 3.503(0.87), 3.590(0.57), 3.616(1.31), 3.638(2.46), 3.661(1.94), 3.689(0.83), 3.704(2.09), 3.728(2.05), 3.750(1.64), 3.769(1.31), 3.838(2.57), 4.644(1.23), 4.654(1.51), 4.659(1.64), 4.669(1.23), 4.703(1.53), 4.713(1.84), 4.719(2.05), 4.728(1.56), 5.256(1.31), 5.388(1.32), 5.468(1.95), 5.477(2.49), 5.486(2.09), 5.495(2.76), 7.883(4.74), 7.903(6.80), 7.999(3.75), 8.019(2.72), 8.705(5.28).

實例 217

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{(1RS)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



先添加(5S)-3-側氧基-2-{(1RS)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(異構物 2)(65.0 mg, 177 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(87.2 mg, 230 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(150 μl, 880 μmol)。攪拌 5 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(26.7 mg, 212 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 30.2 mg(40%理論值)標題化合物。

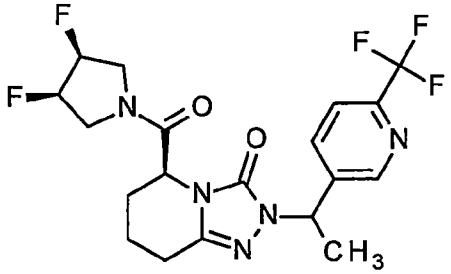
LC-MS(方法 3): R_t = 1.35 min；MS(ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.56), -0.008(4.61), 0.008(4.37), 0.146(0.49), 1.677(15.68), 1.694(16.00), 1.746(1.65), 1.884(0.49), 1.924(0.75), 2.010(0.61), 2.084(1.67), 2.104(1.72), 2.259(1.02), 2.327(1.12), 2.367(0.53), 2.586(1.62), 2.602(1.34), 2.612(1.51), 2.626(1.26), 2.655(1.99),

2.665(1.94), 2.669(1.96), 2.697(0.78), 2.710(0.80), 2.882(0.51), 3.247(0.49), 3.275(0.90), 3.371(0.65), 3.379(0.68), 3.441(0.53), 3.468(0.77), 3.618(1.89), 3.634(1.74), 3.646(1.36), 3.676(0.97), 3.715(1.48), 3.738(1.51), 3.759(1.17), 3.777(1.00), 3.842(2.06), 4.689(1.02), 4.698(1.24), 4.704(1.33), 4.713(0.99), 4.746(1.26), 4.754(1.46), 4.761(1.69), 4.770(1.26), 5.245(1.06), 5.377(1.46), 5.489(1.69), 5.498(2.54), 5.506(2.30), 5.515(2.09), 7.900(3.88), 7.920(6.69), 7.974(2.72), 7.994(1.62), 8.663(4.90).

實例 218

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{(1RS)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



先添加(5S)-3-側氧基-2-{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(異構物 1)(75.0 mg, 210 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(104 mg, 274 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(180 μl, 1.1 mmol)。攪拌 5 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(36.3 mg, 253 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 32.4 mg(35%理論值)標題化合物。

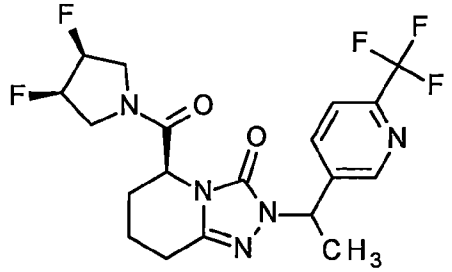
LC-MS(方法 3): R_t = 1.43 min；MS(ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.11), -0.008(9.41), 0.008(9.45), 0.146(1.07), 1.406(0.97), 1.679(15.86), 1.697(16.00), 1.719(2.58), 1.943(1.32), 1.968(0.93), 1.976(1.29), 1.990(1.29), 2.022(1.15), 2.041(1.25), 2.048(1.29), 2.058(1.22), 2.077(1.00), 2.322(1.65), 2.327(2.29), 2.332(1.75),

2.523(6.59), 2.569(2.04), 2.584(2.18), 2.595(2.61), 2.606(1.93), 2.619(1.32), 2.652(2.79), 2.665(3.15), 2.669(3.04), 2.674(2.51), 2.694(1.36), 2.709(1.32), 3.491(1.18), 3.511(0.89), 3.528(1.04), 3.537(1.43), 3.545(1.32), 3.579(0.93), 3.617(0.97), 3.630(1.11), 3.673(1.15), 3.687(1.61), 3.703(1.79), 3.722(1.57), 3.736(1.07), 3.753(1.25), 3.766(1.15), 3.801(0.93), 3.842(1.04), 3.882(0.79), 3.915(0.93), 3.928(1.15), 3.965(1.04), 3.978(1.00), 4.116(0.79), 4.131(0.75), 4.146(1.00), 4.158(0.79), 4.744(2.72), 4.758(3.69), 4.768(2.51), 5.251(1.04), 5.262(1.00), 5.272(1.07), 5.303(0.79), 5.312(0.79), 5.319(0.89), 5.329(0.86), 5.342(0.89), 5.365(0.89), 5.376(1.07), 5.385(1.07), 5.396(1.07), 5.404(1.04), 5.418(1.04), 5.427(0.79), 5.452(1.36), 5.470(2.86), 5.485(3.19), 5.500(2.76), 5.516(0.82), 7.884(5.37), 7.904(7.48), 8.002(4.22), 8.023(3.11), 8.705(6.59).

實例 219

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{(1RS)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



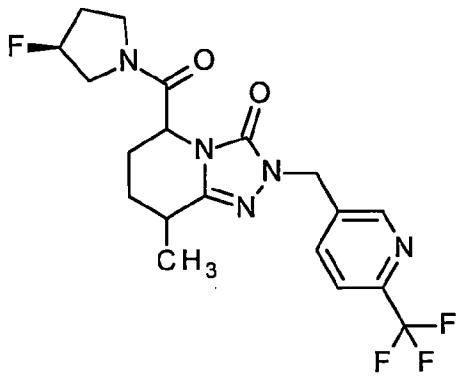
先添加(5S)-3-側氧基-2-{(1RS)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(異構物 2)(65.0 mg, 177 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(87.2 mg, 230 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(150 μl, 880 μmol)。攪拌 5 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(30.5 mg, 212 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 11.6 mg(15%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.43 min；MS(ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.97), -0.050(0.62), -0.008(16.00), 0.008(15.32), 0.018(0.68), 0.146(1.66), 1.616(0.94), 1.652(1.25), 1.677(13.66), 1.695(13.30), 1.741(1.19), 1.779(0.83), 1.976(0.99), 2.017(1.51), 2.027(1.51), 2.065(1.04), 2.093(0.78), 2.101(0.78), 2.322(2.86), 2.327(3.79), 2.332(2.81), 2.366(1.66), 2.392(0.57), 2.404(0.62), 2.523(7.69), 2.567(0.83), 2.583(1.09), 2.594(1.14), 2.609(1.56), 2.620(1.14), 2.633(1.40), 2.651(2.08), 2.661(2.44), 2.665(3.48), 2.669(4.00), 2.674(3.01), 2.692(0.68), 2.710(1.51), 3.462(0.73), 3.483(0.68), 3.501(0.68), 3.508(0.94), 3.517(0.99), 3.605(0.78), 3.645(0.68), 3.660(1.19), 3.673(0.94), 3.695(0.99), 3.720(0.83), 3.737(0.83), 3.758(0.62), 3.859(0.57), 3.897(0.57), 3.916(0.78), 3.929(0.83), 3.958(0.57), 3.966(0.78), 3.980(0.62), 4.145(0.57), 4.157(0.78), 4.186(0.57), 4.796(1.97), 4.810(2.49), 4.820(1.82), 5.247(0.83), 5.255(0.78), 5.264(0.68), 5.311(0.73), 5.342(0.73), 5.357(0.94), 5.368(0.94), 5.391(0.88), 5.441(0.73), 5.476(1.04), 5.493(1.66), 5.501(1.82), 5.511(1.56), 5.520(1.66), 7.897(1.77), 7.901(2.08), 7.916(3.32), 7.920(3.58), 7.966(1.71), 7.979(2.18), 7.993(1.19), 8.551(0.78), 8.660(4.26).

實例 220

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,8RS)-8-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}八氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(100 mg, 279 μmol)至室溫下之二氯甲烷(2.0 ml)與 DMF(4.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙

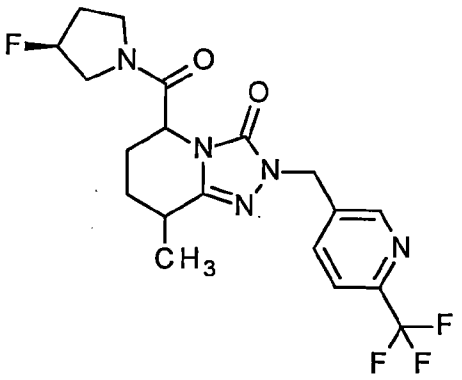
(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(138 mg, 363 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 670 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(38.5 mg, 307 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 30 min。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 76.0 mg(64%理論值)標題化合物之非對映異構物混合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.39 min；MS(ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.95), 0.008(0.84), 1.175(11.85), 1.181(12.64), 1.192(12.80), 1.198(12.36), 1.345(0.79), 1.375(1.07), 1.409(1.13), 1.442(0.85), 1.804(1.52), 1.814(1.61), 1.824(1.65), 1.833(1.39), 1.965(0.69), 1.999(1.14), 2.033(0.60), 2.040(0.61), 2.078(3.30), 2.088(3.09), 2.103(3.06), 2.111(3.23), 2.126(2.92), 2.135(2.51), 2.153(1.32), 2.172(0.58), 2.227(0.92), 2.237(0.95), 2.258(1.26), 2.524(0.86), 2.707(1.11), 2.722(1.74), 2.737(2.13), 2.752(1.75), 2.766(1.08), 3.276(0.43), 3.357(0.89), 3.367(1.05), 3.387(0.89), 3.397(0.83), 3.414(0.46), 3.463(0.43), 3.490(0.58), 3.498(0.58), 3.520(1.78), 3.543(1.38), 3.550(1.09), 3.569(1.18), 3.599(2.26), 3.625(1.34), 3.641(1.96), 3.648(1.65), 3.671(1.54), 3.700(0.76), 3.714(0.73), 3.736(1.85), 3.758(1.07), 3.766(1.05), 3.776(1.17), 3.844(1.52), 3.910(0.54), 3.932(0.99), 3.952(0.72), 3.980(0.44), 4.006(0.53), 4.038(0.41), 4.725(0.97), 4.738(1.03), 4.773(0.95), 4.782(1.50), 4.793(0.96), 4.854(0.84), 4.860(1.12), 4.872(0.97), 4.890(0.89), 4.902(1.20), 4.909(0.81), 5.002(0.58), 5.052(13.40), 5.092(0.56), 5.262(1.23), 5.269(1.12), 5.349(0.69), 5.395(1.28), 5.481(0.68), 5.511(0.56), 7.884(0.66), 7.908(16.00), 7.928(0.87), 8.633(6.30).

實例 221

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



取(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物;4 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備:60 mg 溶於 1 ml 乙醇與 1 ml 乙腈;注射體積:0.25 ml;管柱:Daicel Chiralpak® IA 5 µm, 250 x 20 mm;洗提液:正庚烷/乙醇 50:50;流速:20 ml/min;溫度 40°C;UV 檢測:220 nm]。分離後,先洗提出 18.4 mg 異構物 1,隨後洗提出 18.5 mg 異構物 2。

異構物 1:

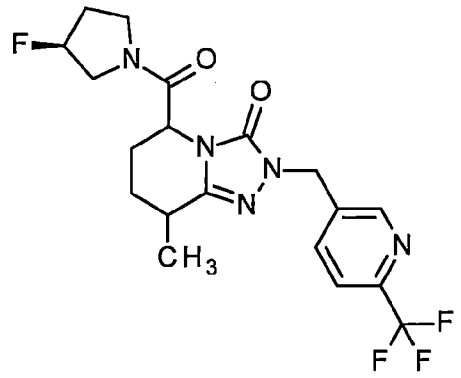
分析性對掌性 HPLC:R_t = 1.95 min,d.e. = 100% [管柱:Daicel Chiralcel® ID-3 50 x 4.6 mm;洗提液:正庚烷/乙醇 70:30;流速:1 ml/min;UV 檢測:220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.40 min;MS(ESIpos): m /z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.11), 0.008(1.73), 1.175(15.58), 1.191(16.00), 1.316(0.40), 1.345(1.10), 1.373(1.14), 1.401(0.52), 1.797(0.87), 1.821(1.22), 1.842(0.80), 1.856(0.67), 2.003(0.50), 2.076(3.92), 2.138(1.06), 2.153(0.81), 2.207(0.68), 2.229(0.70), 2.245(0.70), 2.257(0.97), 2.328(0.43), 2.670(0.47), 2.720(1.03), 2.735(1.32), 2.744(1.35), 2.774(0.60), 3.338(0.78), 3.356(0.70), 3.367(1.10), 3.385(1.09), 3.395(0.76), 3.413(0.61), 3.519(2.55), 3.542(1.99), 3.567(1.70), 3.598(2.78), 3.647(0.57), 3.671(0.60), 3.679(0.60), 3.745(0.48), 3.768(0.62), 3.776(0.61), 3.909(0.78), 3.931(1.41), 3.951(1.04), 3.978(0.66), 4.005(0.77), 4.036(0.62), 4.858(1.59), 4.872(1.35), 4.889(1.29), 4.901(1.72), 4.909(1.15), 5.051(13.02), 5.269(0.97), 5.348(0.97), 5.399(0.99), 5.480(0.97), 7.885(0.47), 7.908(12.03), 7.928(0.69), 8.632(5.68).

實例 222

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：60 mg 溶於 1 ml 乙醇與 1 ml 乙腈；注射體積：0.25 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IA 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：20 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 18.4 mg 異構物 1，隨後洗提出 18.5 mg 異構物 2。

異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.22 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® ID-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 70：30；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

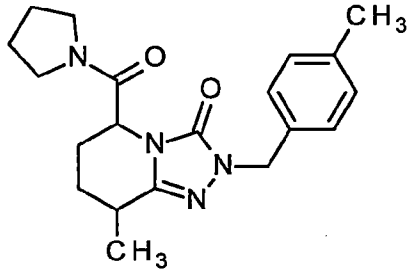
LC-MS(方法 3): R_t = 1.39 min；MS(ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.59), 0.008(1.32), 1.120(0.68), 1.181(15.77), 1.198(16.00), 1.377(0.51), 1.391(0.56), 1.408(1.21), 1.441(1.17), 1.464(0.45), 1.803(1.39), 1.813(1.24), 1.824(1.15), 1.837(1.13), 1.964(0.73), 1.999(1.22), 2.102(2.42), 2.115(3.09), 2.126(3.14), 2.135(2.50), 2.146(1.27), 2.170(0.54), 2.227(0.65), 2.236(0.75), 2.271(0.93), 2.282(0.84), 2.524(0.99), 2.707(1.01), 2.722(1.52), 2.737(1.78), 2.752(1.45), 2.767(0.89), 3.275(0.76), 3.294(1.15), 3.303(1.69), 3.391(1.53), 3.400(1.29), 3.453(0.67), 3.462(0.68), 3.489(0.84), 3.497(0.79), 3.599(0.51), 3.624(1.85), 3.641(2.31), 3.670(1.69),

3.698(1.02), 3.714(1.01), 3.735(2.25), 3.757(1.43), 3.774(1.16), 3.843(2.15), 4.724(1.36), 4.737(1.44), 4.772(1.34), 4.781(2.09), 4.792(1.37), 5.001(0.77), 5.042(8.22), 5.049(6.72), 5.091(0.65), 5.260(1.10), 5.391(1.28), 5.510(0.78), 7.883(0.53), 7.907(12.15), 7.927(0.85), 8.632(4.85).

實例 223

(5RS,8RS)-8-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,8RS)-8-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(27.3 mg, 90.6 μmol)至室溫下之 DMF(1.5 ml)與二氯甲烷(750 μl)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(44.7 mg, 118 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(22 μl, 130 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(9.1 μl, 110 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 18.0 mg(55%理論值)標題化合物之非對映異構物之混合物。

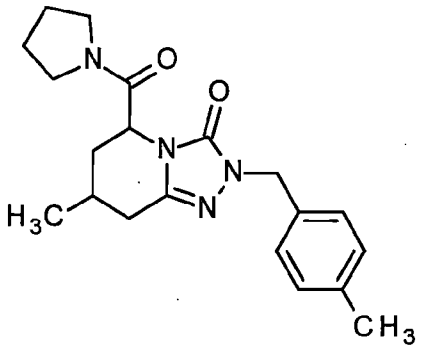
LC-MS(方法 1): R_t = 1.10 min；MS(ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.89), 0.008(0.80), 1.166(8.74), 1.183(9.03), 1.380(0.42), 1.396(1.31), 1.411(0.71), 1.432(0.51), 1.442(0.50), 1.528(1.03), 1.755(1.12), 1.770(2.91), 1.787(4.30), 1.804(3.36), 1.821(0.86), 1.892(0.84), 1.908(2.40), 1.925(2.98), 1.942(1.80), 1.958(0.48), 2.040(1.84), 2.049(2.25), 2.058(1.75), 2.271(16.00), 2.523(0.60), 2.663(0.69), 2.677(0.96), 2.693(1.06), 2.708(0.93), 2.723(0.55), 3.220(0.49), 3.237(1.05), 3.250(1.04), 3.267(1.83), 3.284(0.98), 3.335(2.01), 3.347(0.81), 3.353(1.05), 3.364(1.12), 3.382(0.52), 3.428(0.55), 3.445(1.19), 3.453(0.91), 3.463(0.75), 3.470(1.52),

3.487(0.68), 3.578(0.69), 3.595(1.41), 3.603(0.76), 3.611(0.84), 3.619(1.12), 3.636(0.52), 4.707(1.64), 4.738(1.56), 4.746(5.65), 4.757(1.42), 4.799(3.57), 4.839(1.59), 7.097(1.28), 7.118(10.61), 7.124(9.75), 7.145(1.25).

實例 224

(5RS,7RS)-7-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



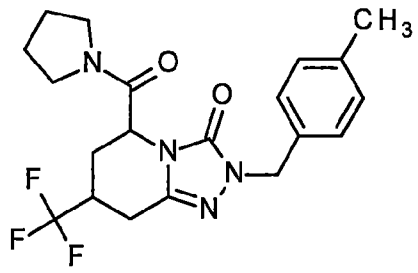
先添加(5RS,7RS)-7-甲基-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 199 µmol)與吡咯啶(25 µl, 300 µmol)至室溫下之吡啶/DMF(5/1)(3.0 ml)中。隨後，添加 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(121 mg, 319 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 5 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 23.0 mg(29%理論值)標題化合物之非對映異構物混合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.013(3.80), 1.030(3.91), 1.106(7.23), 1.329(0.57), 1.359(0.58), 1.771(1.01), 1.788(1.80), 1.805(1.54), 1.814(0.95), 1.860(0.50), 1.882(0.68), 1.899(1.42), 1.916(1.58), 1.931(0.91), 2.111(0.74), 2.141(0.57), 2.151(0.79), 2.181(0.84), 2.270(10.66), 2.611(0.49), 2.616(0.51), 2.646(0.40), 2.651(0.45), 2.657(0.43), 3.076(2.31), 3.226(0.41), 3.243(0.65), 3.256(0.57), 3.273(0.92), 3.290(0.45), 3.339(0.47), 3.356(0.93), 3.374(0.50), 3.386(0.56), 3.468(0.59), 3.476(0.46), 3.493(0.74), 3.634(0.73), 3.651(0.41), 3.659(0.56), 4.601(0.62), 4.617(0.73), 4.628(0.71), 4.643(0.61), 4.718(4.78), 7.128(16.00).

實例 225

(5RS,7RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(98.0 mg, 276 µmol)與吡咯啶(25 µl, 300 µmol)至室溫下之吡啶/DMF(5/1)(2.0 ml)中。隨後，添加 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(115 mg, 303 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 37.4 mg(33%理論值)標題化合物之非對映異構物 1(消旋物)與 8.7 mg(8%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

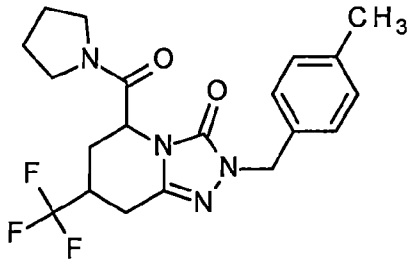
LC-MS(方法 3): R_t = 1.69 min；MS(ESIpos): m /z = 409 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.44), 0.008(0.45), 1.777(0.99), 1.794(1.60), 1.806(1.64), 1.822(1.20), 1.839(0.52), 1.907(0.75), 1.924(2.35), 1.941(3.00), 1.958(1.73), 1.975(0.43), 2.167(0.74), 2.182(0.75), 2.197(1.28), 2.210(2.06), 2.272(15.46), 2.523(0.50), 2.643(0.56), 2.676(1.24), 2.687(1.24), 2.719(0.94), 2.949(1.79), 2.983(1.24), 2.993(0.80), 3.248(0.42), 3.265(0.82), 3.277(0.98), 3.295(1.74), 3.332(1.01), 3.349(1.49), 3.366(0.94), 3.379(0.80), 3.396(0.43), 3.534(0.43), 3.551(0.96), 3.559(0.83), 3.568(0.62), 3.576(1.44), 3.593(0.64), 3.631(0.66), 3.648(1.38), 3.655(0.63), 3.665(0.77), 3.673(0.92), 4.723(0.92), 4.762(4.01), 4.782(3.97), 4.820(0.94), 4.937(1.52), 4.947(1.32), 7.104(0.72), 7.112(0.47), 7.127(16.00), 7.150(0.70).

實例 226

(5RS,7RS)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫

[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)



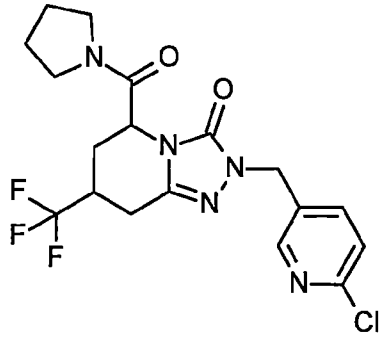
先添加(5RS,7RS)-2-(4-甲基苯甲基)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(98.0 mg, 276 µmol)與吡咯啶(25 µl, 300 µmol)至室溫下之吡啶/DMF(5/1)(2.0 ml)中。隨後，添加 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(115 mg, 303 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 h。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 37.4 mg(33%理論值)標題化合物之非對映異構物 1(消旋物)與 8.7 mg(8%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.62 min；MS(ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.69), 0.008(0.74), 1.665(0.67), 1.692(0.67), 1.779(0.59), 1.785(0.66), 1.797(0.98), 1.802(1.02), 1.817(0.88), 1.910(1.28), 1.927(1.65), 1.944(0.95), 2.274(9.27), 2.634(0.46), 2.665(0.67), 2.674(0.77), 2.706(0.77), 2.863(0.57), 3.263(0.51), 3.276(0.51), 3.293(0.94), 3.354(0.43), 3.371(0.81), 3.389(0.49), 3.401(0.51), 3.555(0.51), 3.562(0.47), 3.579(0.82), 3.637(0.80), 3.654(0.44), 3.661(0.50), 4.710(0.65), 4.724(0.78), 4.745(4.83), 7.141(16.00).

實例 227

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(88.0 mg, 234 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(115 mg, 304 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(200 μl, 1.2 mmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(23 μl, 280 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 10.2 mg(10%理論值)非對映異構物 1(消旋物)，隨後洗提出 43.7 mg(44%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

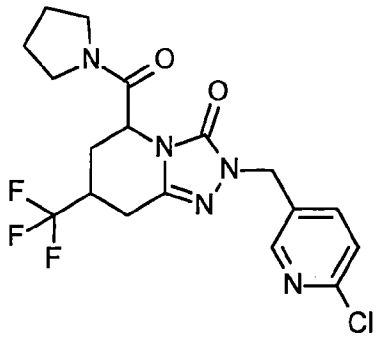
非對映異構物 1，消旋物：

LC-MS(方法 3): R_t = 1.37 min；MS(ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.19), -0.008(9.63), 0.008(8.89), 0.146(1.11), 1.635(1.26), 1.666(2.81), 1.693(2.74), 1.726(1.48), 1.778(2.37), 1.785(2.74), 1.795(3.93), 1.802(4.00), 1.818(3.19), 1.893(1.56), 1.909(5.48), 1.926(6.89), 1.944(4.00), 2.327(2.07), 2.366(1.85), 2.523(8.67), 2.657(2.15), 2.669(2.37), 2.688(2.52), 2.697(3.04), 2.710(2.30), 2.729(3.41), 2.876(2.44), 2.911(1.56), 3.012(1.19), 3.264(2.44), 3.276(2.59), 3.351(2.52), 3.369(3.70), 3.386(2.30), 3.399(2.37), 3.417(1.26), 3.569(2.15), 3.586(3.63), 3.611(2.00), 3.627(3.63), 3.652(1.93), 4.711(2.74), 4.725(3.04), 4.738(2.81), 4.753(2.44), 4.884(16.00), 7.516(6.22), 7.536(7.63), 7.720(4.52), 7.727(4.44), 7.741(3.85), 7.747(3.85), 8.328(6.00), 8.334(5.70).

實例 228

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(88.0 mg, 234 µmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(115 mg, 304 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(200 µl, 1.2 mmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(23 µl, 280 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 10.2 mg(10%理論值)非對映異構物 1(消旋物)，隨後洗提出 43.7 mg(44%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

非對映異構物 2，消旋物：

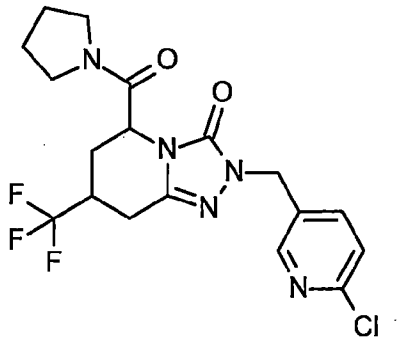
LC-MS(方法 3): R_t = 1.45 min；MS(ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.54), -0.008(4.44), 0.008(3.96), 0.146(0.54), 1.778(2.01), 1.795(3.23), 1.805(3.35), 1.822(2.59), 1.906(1.50), 1.923(4.73), 1.939(5.81), 1.957(3.32), 2.173(1.47), 2.189(1.53), 2.203(1.92), 2.218(4.02), 2.327(1.02), 2.366(0.70), 2.523(3.03), 2.667(1.95), 2.694(2.49), 2.705(2.59), 2.734(2.08), 2.962(3.00), 3.000(1.92), 3.010(1.47), 3.250(0.86), 3.268(1.72), 3.280(2.27), 3.297(5.91), 3.331(3.03), 3.349(3.32), 3.366(2.17), 3.377(1.72), 3.395(0.99), 3.532(0.93), 3.549(1.98), 3.557(1.79), 3.574(3.10), 3.591(1.31), 3.625(1.44), 3.641(2.87), 3.658(1.63), 3.666(1.85),

3.683(0.93), 4.914(16.00), 4.949(3.26), 4.964(2.78), 7.510(5.78), 7.530(7.41), 7.692(4.12), 7.699(4.12), 7.713(3.32), 7.719(3.29), 8.299(5.72), 8.305(5.52).

實例 229

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



取(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：42 mg 溶於 2 ml 乙醇與 2 ml 正庚烷；注射體積：0.40 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IB 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 14.7 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 16.1 mg 對映異構物 2。

對映異構物 1:

分析性對掌性 HPLC：R_t = 4.99 min，e.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IB, 250 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

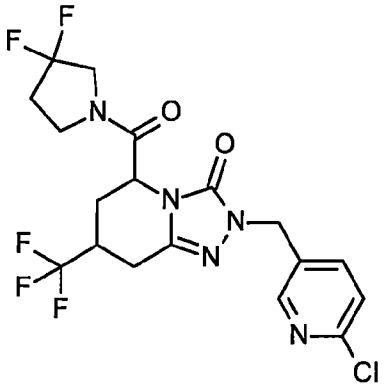
LC-MS(方法 3): R_t = 1.47 min；MS(ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.30), -0.008(11.16), 0.008(10.55), 0.146(1.30), 1.233(0.61), 1.778(1.99), 1.794(3.20), 1.806(3.29), 1.822(2.51), 1.906(1.47), 1.923(4.58), 1.940(5.62), 1.957(3.29), 2.172(1.47), 2.188(1.56), 2.202(1.73), 2.217(4.06), 2.328(1.82), 2.366(1.64), 2.523(6.49), 2.669(2.85), 2.694(2.42), 2.705(2.51), 2.710(2.25), 2.734(2.16), 2.962(3.11), 2.998(1.90), 3.010(1.47), 3.250(1.12), 3.267(2.34), 3.279(2.77), 3.348(4.67),

3.365(2.59), 3.377(2.08), 3.396(1.21), 3.531(0.95), 3.549(2.08), 3.557(1.73), 3.574(3.03), 3.591(1.30), 3.623(1.38), 3.640(2.77), 3.658(1.64), 3.666(1.99), 3.682(0.95), 4.914(16.00), 4.950(3.20), 4.961(3.03), 7.510(4.93), 7.530(6.23), 7.692(3.37), 7.698(3.63), 7.713(2.85), 7.719(2.94), 8.298(4.15), 8.304(4.24).

實例 230

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(88.0 mg, 234 µmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(115 mg, 304 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(200 µl, 1.2 mmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(40.2 mg, 280 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 10.2 mg 非對映異構物 1(消旋物)(9%理論值)，隨後洗提出 48 mg(44%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

非對映異構物 2，消旋物：

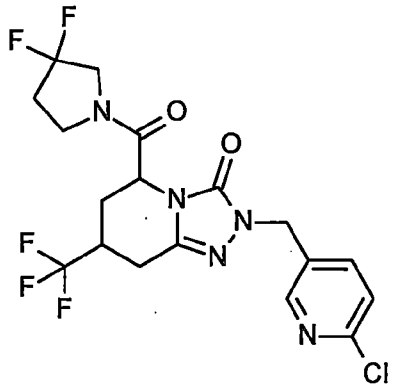
LC-MS(方法 3): R_t = 1.56 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.62), 0.008(2.46), 2.112(0.44), 2.129(0.51), 2.148(1.03), 2.164(1.01), 2.179(1.06), 2.189(1.30), 2.205(0.97), 2.220(0.94), 2.236(0.90), 2.259(1.65), 2.278(1.76), 2.311(0.92), 2.327(0.61),

2.366(0.55), 2.374(0.59), 2.394(1.16), 2.412(1.03), 2.424(1.45), 2.440(1.32), 2.461(0.88), 2.523(1.85), 2.563(1.83), 2.581(1.41), 2.601(0.99), 2.619(0.50), 2.678(1.36), 2.686(1.10), 2.707(1.76), 2.716(2.61), 2.725(1.52), 2.747(1.89), 2.755(1.78), 2.901(1.23), 2.970(2.55), 3.010(1.85), 3.534(0.50), 3.545(1.25), 3.565(2.55), 3.578(1.94), 3.596(1.23), 3.609(0.42), 3.710(1.16), 3.750(1.54), 3.779(1.76), 3.814(1.21), 3.889(0.72), 3.897(1.17), 3.914(2.90), 3.932(3.03), 3.951(1.12), 4.130(1.03), 4.157(0.84), 4.173(1.56), 4.200(1.63), 4.234(0.97), 4.878(0.59), 4.920(16.00), 4.951(2.06), 4.964(2.22), 5.029(1.98), 5.042(1.91), 7.512(6.06), 7.532(7.69), 7.695(3.71), 7.701(3.78), 7.715(3.16), 7.722(3.16), 8.299(5.17), 8.305(5.08).

實例 231

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



取(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)採用對掌性製備性HPLC分離[樣本製備：48 mg溶於2 ml乙醇與1.5 ml正庚烷；注射體積：0.5 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IE 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 40：60；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 16.7 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 17.5 mg 對映異構物 2。

對映異構物 1:

分析性對掌性 HPLC：R_t = 5.80 min，e.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IE 5 μm，250 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 40：60；流速：1 ml/min；UV

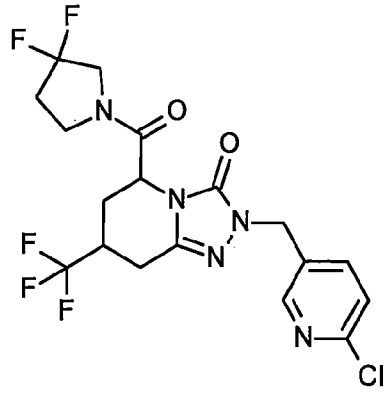
檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.56 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.25), -0.008(10.99), 0.008(10.43), 0.146(1.25), 1.235(0.77), 2.113(0.49), 2.128(0.49), 2.147(0.97), 2.178(1.04), 2.190(1.25), 2.220(0.97), 2.236(0.83), 2.257(1.67), 2.281(1.74), 2.323(1.25), 2.328(1.53), 2.366(1.32), 2.395(1.11), 2.424(1.46), 2.441(1.25), 2.523(4.87), 2.563(2.37), 2.582(1.67), 2.600(1.18), 2.665(1.25), 2.670(1.67), 2.679(1.74), 2.687(1.18), 2.710(2.50), 2.716(2.71), 2.726(1.60), 2.747(1.88), 2.755(1.81), 2.911(1.18), 2.971(2.50), 3.010(1.81), 3.545(1.32), 3.565(2.64), 3.580(2.02), 3.596(1.32), 3.676(0.42), 3.709(1.18), 3.751(1.60), 3.780(1.81), 3.814(1.25), 3.896(1.18), 3.914(2.92), 3.932(3.13), 3.951(1.18), 4.130(1.04), 4.157(0.83), 4.173(1.60), 4.199(1.60), 4.233(0.90), 4.879(0.63), 4.921(16.00), 4.952(2.09), 4.964(2.23), 5.029(2.02), 5.042(2.02), 7.512(6.26), 7.533(8.00), 7.695(3.83), 7.701(3.83), 7.716(3.20), 7.722(3.20), 8.299(5.29), 8.305(5.08).

實例 232

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)採用對掌性製備性HPLC分離[樣本製備：48 mg溶於2 ml乙醇與1.5 ml正庚烷；注射體積：0.5 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IE 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 40：60；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220

nm]。分離後，先洗提出 16.7 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 17.5 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

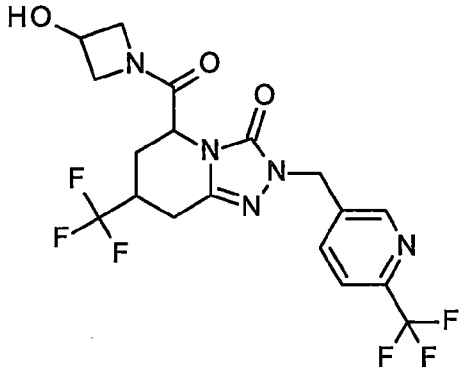
分析性對掌性 HPLC：R_t = 6.78 min，e.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IE 5 μm，250 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 40：60；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.56 min；MS(ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.77), -0.008(16.00), 0.008(12.99), 0.146(1.77), 1.234(0.83), 2.189(0.94), 2.278(1.25), 2.323(1.56), 2.328(1.97), 2.332(1.35), 2.366(2.08), 2.424(1.14), 2.519(7.90), 2.523(6.75), 2.580(1.25), 2.665(1.66), 2.670(2.29), 2.675(1.87), 2.710(2.81), 2.716(1.87), 2.747(1.35), 2.755(1.25), 2.970(1.77), 3.009(1.25), 3.545(0.94), 3.565(1.77), 3.580(1.35), 3.709(0.83), 3.751(0.94), 3.779(1.35), 3.814(0.94), 3.896(0.94), 3.913(1.97), 3.932(2.18), 3.950(0.83), 4.129(0.73), 4.174(1.14), 4.199(1.14), 4.920(10.91), 4.952(1.35), 4.964(1.56), 5.030(1.25), 5.041(1.35), 7.512(4.47), 7.533(5.82), 7.695(2.70), 7.701(2.70), 7.716(2.29), 7.722(2.29), 8.299(3.95), 8.305(3.84).

實例 233

(5RS,7RS)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；2 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4

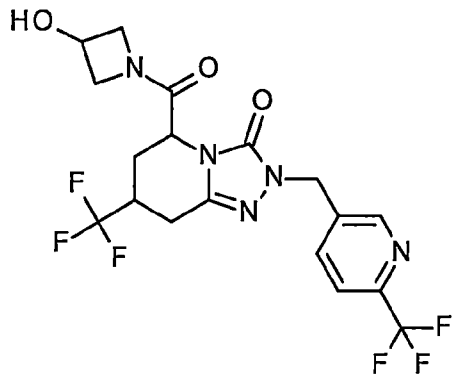
種異構物)(53.0 mg, 129 μmol)至 0°C 之二氯甲烷(1.0 ml)與 DMF(2.0 ml)中。隨後，添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(63.7 mg, 168 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(59 μl, 340 μmol)。於 0°C 下攪拌 60 min 後，添加氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(17.0 mg, 155 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 20.5 mg(34%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.32 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.82), 0.008(2.65), 1.236(0.44), 2.073(0.95), 2.126(0.46), 2.145(1.11), 2.163(1.78), 2.177(3.07), 2.190(4.53), 2.199(4.11), 2.231(0.66), 2.328(0.52), 2.523(1.78), 2.657(1.32), 2.666(1.33), 2.686(1.72), 2.695(2.51), 2.704(1.73), 2.726(1.98), 2.875(0.84), 2.905(1.25), 2.966(3.44), 2.975(2.41), 3.005(2.56), 3.017(2.01), 3.650(2.51), 3.659(1.87), 3.669(1.95), 3.677(2.75), 4.027(1.52), 4.040(1.57), 4.074(2.71), 4.089(2.90), 4.114(1.38), 4.129(1.25), 4.144(1.26), 4.153(1.29), 4.170(1.07), 4.461(0.99), 4.479(2.15), 4.498(3.22), 4.520(2.29), 4.542(3.24), 4.562(1.86), 4.579(0.71), 4.728(2.11), 4.741(3.29), 4.749(2.58), 4.760(1.45), 5.018(1.29), 5.043(10.99), 5.049(11.28), 5.787(0.60), 5.801(0.60), 5.830(3.51), 5.835(3.85), 5.844(4.03), 5.850(3.07), 7.917(16.00), 7.948(0.54), 8.645(5.51), 8.681(0.49).

實例 234

(5RS,7RS)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,7RS)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：20.5 mg 溶於 1 ml 乙醇與 1 ml 異丙醇；注射體積：0.5 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IB 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：20 ml/min；溫度 25℃；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 6.1 mg 異構物 1，隨後洗提出 7.4 mg 異構物 2。

異構物 2：

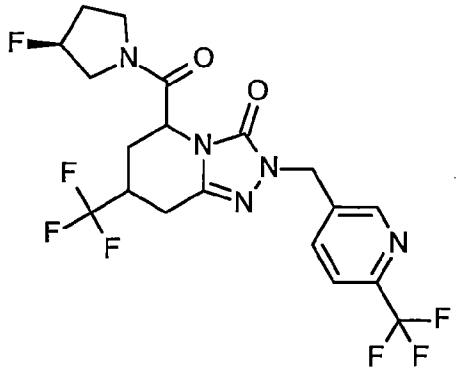
分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.34 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralpak® IB-3-3 μm，50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/異丙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.31 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.456(0.65), 2.145(1.08), 2.162(1.77), 2.189(4.32), 2.230(0.66), 2.328(0.77), 2.366(0.54), 2.657(1.22), 2.665(1.38), 2.694(2.29), 2.704(1.66), 2.726(1.80), 2.916(1.19), 2.965(3.27), 2.994(1.08), 3.005(2.36), 3.017(1.85), 3.650(2.33), 3.659(1.80), 3.677(2.57), 4.026(1.47), 4.039(1.45), 4.073(2.54), 4.089(2.75), 4.113(1.31), 4.129(1.19), 4.144(1.21), 4.153(1.22), 4.170(1.01), 4.460(0.89), 4.478(2.03), 4.498(3.01), 4.521(2.19), 4.542(3.08), 4.561(1.75), 4.578(0.70), 4.728(2.01), 4.740(3.10), 5.019(1.22), 5.042(10.30), 5.049(10.63), 5.784(0.61), 5.798(0.56), 5.831(4.09), 5.841(4.20), 7.917(16.00), 8.645(6.64), 8.682(0.65).

實例 235

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 1；2 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(100 mg, 244 μmol)與(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(33.7 mg, 268 μmol)至室溫下之二氯甲烷(2.0 ml)與 DMF(4.0 ml)中。隨後，添加 N,N-二異丙基乙胺(100 μl, 580 μmol)與 HBTU(120 mg, 317 μmol)。於室溫下攪拌 30 min 後，添加飽和氯化銨水溶液與乙醚。移除有機相，水相使用乙醚萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，先洗提出 9.5 mg(8%理論值)非對映異構物混合物 1(2 種異構物)，隨後洗提出 81.0 mg(69%理論值)非對映異構物混合物 2(2 種異構物)。

非對映異構物混合物 1(2 種異構物)：

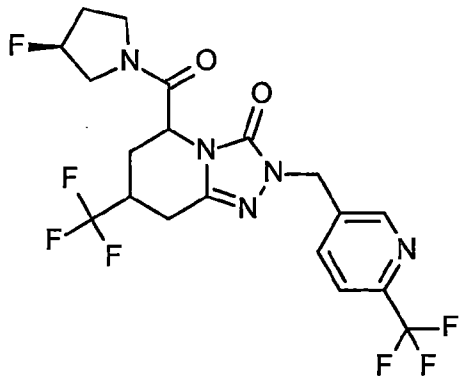
LC-MS(方法 3): R_t = 1.52 min；MS(ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.146(0.42), 1.629(0.89), 1.660(1.92), 1.689(2.14), 1.739(1.24), 2.096(1.31), 2.156(1.24), 2.230(1.52), 2.260(1.60), 2.327(1.24), 2.366(0.89), 2.679(2.18), 2.711(3.02), 2.719(3.47), 2.751(3.40), 2.891(3.33), 2.930(2.23), 3.027(1.55), 3.137(0.61), 3.400(0.80), 3.440(0.66), 3.509(0.80), 3.564(0.92), 3.611(1.71), 3.661(1.60), 3.687(2.09), 3.714(1.57), 3.747(1.20), 3.828(0.82), 3.855(0.84), 3.877(1.66), 3.900(1.67), 3.932(1.62), 3.955(1.78), 3.980(0.98), 4.011(0.71), 4.044(0.52), 4.675(0.85), 4.689(0.85), 4.702(0.96), 4.716(0.89), 4.726(0.92), 4.741(2.04), 4.754(2.02), 4.768(1.95), 4.782(1.10), 4.808(0.89), 4.822(0.98), 4.834(1.01), 4.849(0.80), 5.015(16.00), 5.269(1.05), 5.349(0.71), 5.402(1.38), 5.481(0.75), 5.527(0.75), 7.908(3.10),

7.928(10.34), 7.944(6.14), 7.963(1.78), 8.112(0.42), 8.677(8.03).

實例 236

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 2；2 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(100 mg, 244 µmol)與(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(33.7 mg, 268 µmol)至室溫下之二氯甲烷(2.0 ml)與 DMF(4.0 ml)中。隨後，添加 N,N-二異丙基乙胺(100 µl, 580 µmol)與 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(120 mg, 317 µmol)。於室溫下攪拌 30 min 後，添加飽和氯化銨水溶液與乙醚。移除有機相，水相使用乙醚萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，先洗提出 9.5 mg(8%理論值)非對映異構物混合物 1(2 種異構物)，隨後洗提出 81.0 mg(69%理論值)非對映異構物混合物 2(2 種異構物)。

非對映異構物混合物 2(2 種異構物)：

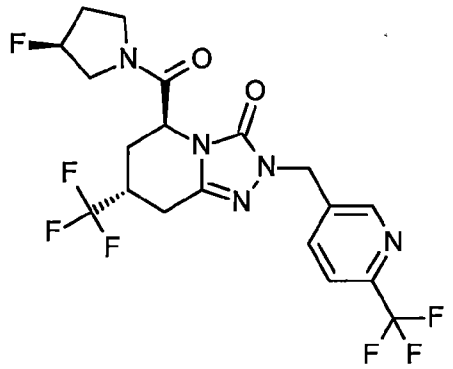
LC-MS(方法 3): R_t = 1.59 min；MS(ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.65), 0.008(1.33), 2.125(0.90), 2.141(1.33), 2.160(1.40), 2.171(1.70), 2.205(1.37), 2.215(1.80), 2.227(2.15), 2.236(2.62), 2.248(2.33), 2.277(1.60), 2.293(1.58), 2.328(0.94), 2.366(0.44), 2.518(1.76), 2.523(1.38), 2.670(0.51), 2.675(0.45), 2.686(0.78), 2.695(0.80),

2.710(1.42), 2.724(2.01), 2.734(1.28), 2.755(1.22), 2.763(1.34), 2.890(0.98), 2.925(0.89), 2.981(2.29), 3.019(1.52), 3.354(0.76), 3.380(0.82), 3.408(0.70), 3.434(0.43), 3.443(0.41), 3.519(0.48), 3.530(0.61), 3.541(0.44), 3.570(0.90), 3.592(0.74), 3.620(1.36), 3.643(1.74), 3.672(1.58), 3.689(0.92), 3.700(0.92), 3.738(0.40), 3.765(0.48), 3.796(0.63), 3.831(0.52), 3.852(1.09), 3.884(0.51), 3.892(0.68), 3.930(0.43), 3.964(0.61), 3.990(1.28), 4.017(0.63), 4.054(0.48), 4.922(0.72), 4.937(0.76), 4.971(1.02), 4.986(1.01), 5.017(0.52), 5.048(12.85), 5.073(0.76), 5.084(1.10), 5.269(0.96), 5.358(0.56), 5.403(1.14), 5.490(0.53), 5.524(0.47), 7.919(16.00), 8.644(4.92).

實例 237

(5S,7R)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



取(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 2；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：66 mg 溶於 6 ml 異丙醇；注射體積：0.5 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IB 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 40：60；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 28.8 mg (5S,7R)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)，隨後洗提出 28.8 mg 異構物 2。

異構物 1：

比旋光度：+42.51(589 nm, 0.5450 g/100 cm^3 MeOH)

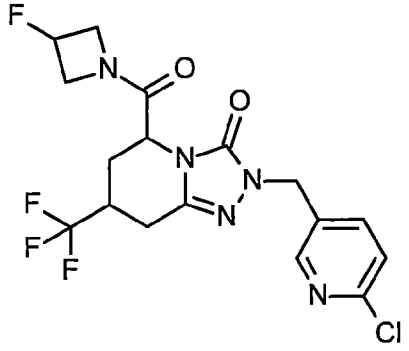
分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.38 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralpak® IB-3-3 μm，50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/異丙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.59 min；MS(ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(2.13), 1.261(0.42), 2.108(0.76), 2.120(0.83), 2.143(1.30), 2.172(2.16), 2.204(1.57), 2.215(1.43), 2.235(1.93), 2.250(1.89), 2.295(2.57), 2.328(1.22), 2.523(1.13), 2.682(1.10), 2.697(0.67), 2.710(1.91), 2.721(2.02), 2.735(1.15), 2.750(1.64), 2.764(1.04), 2.925(1.09), 2.934(1.13), 2.946(1.01), 2.954(0.95), 2.981(3.14), 3.018(1.94), 3.029(1.47), 3.346(0.77), 3.356(1.00), 3.375(0.96), 3.384(0.72), 3.402(0.97), 3.434(0.80), 3.443(0.80), 3.497(0.57), 3.505(0.62), 3.533(0.87), 3.541(0.80), 3.623(0.85), 3.646(2.19), 3.674(2.40), 3.691(1.42), 3.700(1.79), 3.716(0.76), 3.738(0.78), 3.766(0.41), 3.774(0.45), 3.799(0.64), 3.806(0.65), 3.831(0.97), 3.853(1.74), 3.877(0.84), 3.893(0.73), 3.901(0.69), 3.930(0.83), 3.960(0.62), 3.987(0.87), 4.019(0.51), 4.924(1.35), 4.937(1.45), 4.972(2.03), 4.986(2.00), 5.004(0.50), 5.016(0.79), 5.045(14.11), 5.269(1.26), 5.394(1.60), 5.401(1.65), 5.524(0.88), 7.919(16.00), 7.943(0.44), 8.644(5.11).

實例 238

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)



先添加 (5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4

種異構物)(88.0 mg, 234 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(115 mg, 304 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(200 μl, 1.2 mmol)。攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(31.3 mg, 280 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 7.90 mg(8%理論值)非對映異構物 1(消旋物)，隨後洗提出 31 mg(30%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

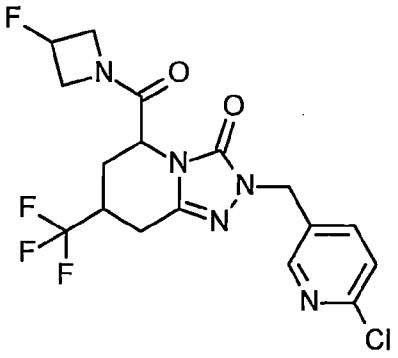
非對映異構物 1，消旋物：

LC-MS(方法 4): R_t = 0.72 min；MS(ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.51), -0.008(16.00), 0.008(12.99), 0.146(1.62), 1.679(1.16), 1.708(1.86), 1.739(1.28), 2.323(1.86), 2.328(2.20), 2.332(1.62), 2.366(2.43), 2.456(1.39), 2.523(7.77), 2.665(1.97), 2.670(2.55), 2.675(2.09), 2.710(3.94), 2.752(2.32), 2.867(2.32), 2.902(1.28), 2.992(0.93), 3.969(0.70), 4.450(2.67), 4.463(2.55), 4.478(2.90), 4.492(2.09), 4.669(0.70), 4.902(6.96), 5.382(0.70), 5.513(0.70), 7.517(3.13), 7.538(4.06), 7.734(2.32), 7.754(1.97), 8.340(3.36).

實例 239

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)



先添加 (5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4

種異構物)(88.0 mg, 234 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(115 mg, 304 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(200 μl, 1.2 mmol)。攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(31.3 mg, 280 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 7.90 mg(8%理論值)非對映異構物 1(消旋物)，隨後洗提出 31 mg(30%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

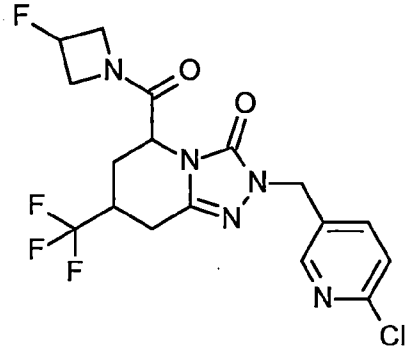
非對映異構物 2，消旋物：

LC-MS(方法 4): R_t = 0.74 min；MS(ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.12), -0.008(9.92), 0.008(7.26), 0.146(0.94), 2.187(2.13), 2.221(2.54), 2.253(3.31), 2.327(1.83), 2.366(1.59), 2.524(5.08), 2.670(2.24), 2.684(3.19), 2.696(3.25), 2.710(1.83), 2.725(2.60), 2.968(5.90), 3.003(3.66), 3.017(2.36), 3.978(1.59), 4.039(1.83), 4.287(1.71), 4.427(2.13), 4.460(1.83), 4.488(2.07), 4.737(5.90), 4.751(5.49), 4.919(16.00), 5.358(1.30), 5.502(1.24), 7.510(6.85), 7.531(8.56), 7.701(5.73), 7.708(3.31), 7.721(4.84), 8.307(9.03).

實例 240

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



取(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：30 mg 溶於 2.5 ml 乙醇與 1.5

ml正庚烷;注射體積:0.7 ml;管柱:Daicel Chiralpak® IB 5 μm,250 x 20 mm;洗提液:正庚烷/乙醇 40:60;流速:15 ml/min;溫度 40°C;UV 檢測:220 nm]。分離後,先洗提出 8 mg 對映異構物 1,隨後洗提出 8.8 mg 對映異構物 2。

對映異構物 1:

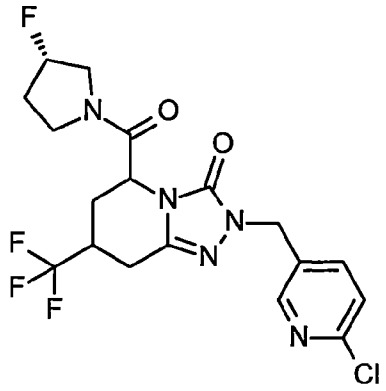
分析性對掌性 HPLC:R_t = 4.56 min,e.e. = 99% [管柱:Daicel Chiralpak® IB 5 μm,250 x 4.6 mm;洗提液:異己烷/乙醇 50:50;流速:1 ml/min;UV 檢測:220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.36 min;MS(ESIpos): m /z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.23), 0.008(9.60), 0.146(0.98), 1.234(0.80), 2.104(0.74), 2.121(0.98), 2.138(1.85), 2.155(2.34), 2.169(2.22), 2.186(2.15), 2.223(2.58), 2.252(3.32), 2.283(1.23), 2.327(2.28), 2.366(2.15), 2.523(9.23), 2.610(0.49), 2.669(2.71), 2.685(3.38), 2.695(3.38), 2.709(2.65), 2.725(2.58), 2.934(1.91), 2.943(2.09), 2.968(5.97), 3.002(3.57), 3.013(2.40), 3.374(0.68), 3.402(0.55), 3.950(1.29), 3.977(1.60), 4.006(1.48), 4.039(1.91), 4.207(0.92), 4.219(0.98), 4.235(1.60), 4.251(1.78), 4.261(1.54), 4.279(1.42), 4.287(1.72), 4.304(1.54), 4.333(0.68), 4.398(1.66), 4.423(2.15), 4.459(1.72), 4.484(2.03), 4.621(0.80), 4.633(0.98), 4.645(0.86), 4.671(1.42), 4.687(1.60), 4.713(1.60), 4.736(6.09), 4.751(5.29), 4.881(0.68), 4.919(16.00), 4.967(0.68), 5.336(0.49), 5.359(1.23), 5.401(0.92), 5.503(1.23), 5.550(1.11), 7.511(6.46), 7.532(8.25), 7.701(5.54), 7.721(4.49), 7.727(2.77), 8.307(8.31).

實例 241

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 1;2 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(88.0 mg, 234 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(115 mg, 304 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(200 μl, 1.2 mmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(35.2 mg, 280 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 11.2 mg(30%理論值)非對映異構物混合物 1(2 種異構物)，隨後洗提出 54 mg(30%理論值)非對映異構物混合物 2(2 種異構物)。

非對映異構物混合物 1(2 種異構物)：

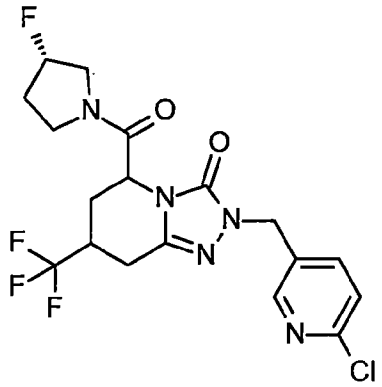
LC-MS(方法 4): R_t = 0.74 min；MS(ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.86), -0.033(0.47), -0.025(0.56), -0.022(0.65), -0.008(16.00), 0.008(14.19), 0.018(0.98), 0.146(1.86), 1.620(0.42), 1.651(1.07), 1.664(0.37), 1.681(1.07), 1.695(0.70), 1.704(0.74), 1.711(0.60), 1.731(0.65), 2.051(0.33), 2.094(0.65), 2.111(0.65), 2.124(0.65), 2.156(0.56), 2.211(0.60), 2.226(0.70), 2.259(0.79), 2.323(1.21), 2.327(1.58), 2.332(1.16), 2.366(1.35), 2.523(5.30), 2.578(0.60), 2.589(0.56), 2.594(0.56), 2.670(2.70), 2.702(1.49), 2.710(3.26), 2.742(1.86), 2.882(1.77), 2.922(1.21), 2.999(0.74), 3.019(0.93), 3.043(0.60), 3.271(0.51), 3.351(0.88), 3.368(0.74), 3.379(0.47), 3.399(0.51), 3.426(0.42), 3.436(0.37), 3.506(0.42), 3.514(0.42), 3.525(0.42), 3.534(0.37), 3.556(0.56), 3.583(0.47), 3.608(0.98),

3.622(0.74), 3.636(0.65), 3.649(0.74), 3.656(0.88), 3.682(1.07), 3.690(0.70), 3.707(0.70), 3.718(0.60), 3.745(0.60), 3.792(0.37), 3.824(0.60), 3.832(0.37), 3.849(0.47), 3.871(0.74), 3.894(0.84), 3.910(0.47), 3.919(0.70), 3.927(0.88), 3.954(0.88), 3.974(0.51), 4.005(0.37), 4.664(0.42), 4.678(0.51), 4.691(0.47), 4.706(0.51), 4.714(0.60), 4.729(1.07), 4.743(1.02), 4.756(1.07), 4.771(0.56), 4.796(0.51), 4.810(0.56), 4.823(0.56), 4.838(0.60), 4.890(9.02), 4.930(0.37), 5.269(0.51), 5.277(0.56), 5.347(0.42), 5.400(0.70), 5.478(0.37), 5.526(0.37), 7.516(3.53), 7.536(4.42), 7.719(1.49), 7.726(2.47), 7.733(1.81), 7.739(1.40), 7.746(2.09), 7.754(1.44), 8.332(3.49).

實例 242

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 2；2 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(88.0 mg, 234 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(115 mg, 304 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(200 μl, 1.2 mmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(35.2 mg, 280 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 11.2 mg(30%理論值)非對映異構物混合物 1(2 種異構物)，隨後洗提出 54 mg(30%理論值)

非對映異構物混合物 2(2 種異構物)。

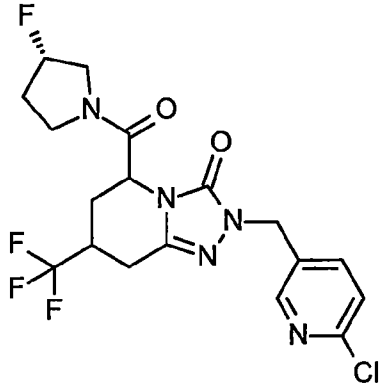
非對映異構物混合物 2(2 種異構物)：

LC-MS(方法 4): R_t = 0.77 min；MS(ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.48), -0.008(4.34), 0.008(3.69), 0.146(0.48), 2.132(1.45), 2.150(1.72), 2.161(2.14), 2.196(1.69), 2.205(2.00), 2.226(3.10), 2.239(2.31), 2.278(2.03), 2.322(1.03), 2.327(1.07), 2.332(0.72), 2.366(0.52), 2.523(2.31), 2.674(1.48), 2.685(0.86), 2.714(2.38), 2.724(1.38), 2.744(1.41), 2.753(1.45), 2.908(1.03), 2.973(2.66), 3.011(1.69), 3.356(1.03), 3.373(1.00), 3.402(0.83), 3.437(0.55), 3.512(0.55), 3.520(0.62), 3.564(1.07), 3.586(0.86), 3.613(1.62), 3.631(1.83), 3.667(1.90), 3.695(1.14), 3.728(0.45), 3.761(0.52), 3.793(0.66), 3.824(0.55), 3.847(1.21), 3.866(0.62), 3.889(0.72), 3.925(0.45), 3.958(0.59), 3.986(1.45), 4.012(0.76), 4.050(0.55), 4.875(0.45), 4.921(16.00), 4.957(1.34), 4.969(1.21), 5.013(1.00), 5.025(0.97), 5.067(1.07), 5.265(1.03), 5.355(0.62), 5.399(1.31), 5.487(0.59), 5.522(0.52), 7.511(6.45), 7.532(8.07), 7.691(2.24), 7.698(4.55), 7.705(2.69), 7.712(2.00), 7.719(3.76), 7.725(2.14), 8.304(5.21).

實例 243

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



取(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 2；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：54 mg 溶於 1 ml 乙醇與 1 ml 乙腈；注射體積：0.01 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IE 5 μm，

250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：20 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 15.1 mg 異構物 1，隨後洗提出 15.9 mg 異構物 2。

異構物 1：

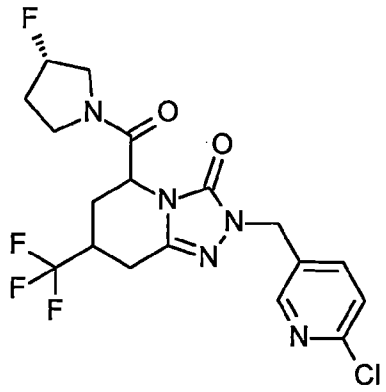
分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.65 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.44 min；MS(ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.26), -0.008(10.67), 0.008(11.41), 0.147(1.43), 0.857(0.97), 0.877(0.92), 2.118(1.43), 2.135(1.78), 2.165(3.38), 2.196(2.24), 2.207(2.29), 2.225(2.58), 2.242(2.70), 2.263(1.84), 2.282(3.78), 2.322(3.50), 2.327(3.56), 2.332(2.87), 2.366(2.29), 2.523(10.27), 2.670(4.07), 2.688(1.26), 2.701(2.01), 2.710(4.65), 2.726(1.72), 2.740(2.24), 2.755(1.55), 2.877(0.92), 2.897(1.26), 2.940(1.72), 2.972(4.36), 3.008(2.70), 3.020(2.18), 3.368(2.12), 3.397(1.66), 3.427(1.26), 3.492(0.97), 3.526(1.26), 3.537(1.09), 3.615(1.26), 3.637(2.81), 3.667(3.67), 3.693(2.92), 3.713(1.09), 3.732(1.03), 3.802(1.03), 3.825(1.66), 3.845(2.41), 3.866(1.55), 3.889(1.26), 3.896(1.09), 3.921(1.09), 3.953(1.15), 3.979(1.43), 4.876(0.97), 4.915(16.00), 4.957(3.21), 4.970(2.92), 5.266(1.72), 5.391(2.47), 5.409(1.38), 5.524(1.38), 7.511(9.00), 7.532(10.67), 7.692(2.87), 7.698(6.02), 7.705(3.73), 7.712(2.29), 7.719(5.16), 7.725(2.92), 8.300(7.80).

實例 244

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 2；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：54 mg 溶於 1 ml 乙醇與 1 ml 乙腈；注射體積：0.01 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IE 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：20 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 15.1 mg 異構物 1，隨後洗提出 15.9 mg 異構物 2。

異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 3.15 min，d.e. = 93% [管柱：Daicel Chiralpak® IE, 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

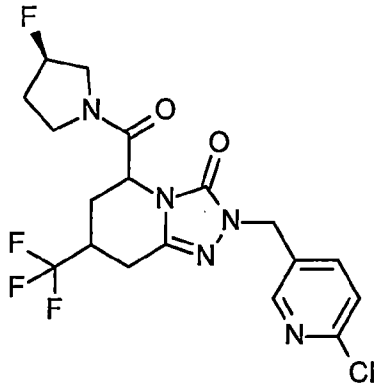
LC-MS(方法 3): R_t = 1.45 min；MS(ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.36), 0.008(2.14), 2.116(1.14), 2.132(1.25), 2.150(1.89), 2.166(1.40), 2.181(1.17), 2.196(1.36), 2.205(1.97), 2.226(3.32), 2.239(2.34), 2.274(1.40), 2.327(0.75), 2.366(0.56), 2.523(2.11), 2.670(0.81), 2.675(1.30), 2.684(0.93), 2.705(1.33), 2.715(2.12), 2.724(1.17), 2.745(1.53), 2.753(1.41), 2.895(0.95), 2.964(2.30), 2.975(1.56), 3.003(1.68), 3.014(1.31), 3.355(2.49), 3.373(1.63), 3.384(1.05), 3.401(0.76), 3.512(0.76), 3.521(0.79), 3.564(1.60), 3.587(1.26), 3.614(1.91), 3.630(1.82), 3.656(1.02), 3.666(0.92), 3.682(0.50), 3.761(0.51), 3.782(0.56), 3.791(0.58), 3.848(0.48), 3.880(0.64), 3.888(0.58), 3.965(0.74), 3.988(1.92), 4.012(0.76), 4.049(0.84), 4.078(0.56), 4.922(16.00), 5.014(1.53), 5.027(1.50), 5.067(1.64), 5.076(0.99), 5.274(0.94), 5.356(0.94), 5.406(0.90), 5.487(0.90), 7.512(4.52), 7.532(5.71),

7.691(1.70), 7.698(3.25), 7.705(1.96), 7.712(1.54), 7.719(2.69), 7.726(1.59), 8.304(3.85).

實例 245

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 2；2 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(88.0 mg, 234 µmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(115 mg, 304 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(200 µl, 1.2 mmol)。攪拌 15 min 後，添加(3R)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(35.2 mg, 280 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 20.1 mg(10%理論值)非對映異構物混合物 1(2 種異構物)，隨後洗提出 46 mg(44%理論值)非對映異構物混合物 2(2 種異構物)。

非對映異構物混合物 2(2 種異構物)：

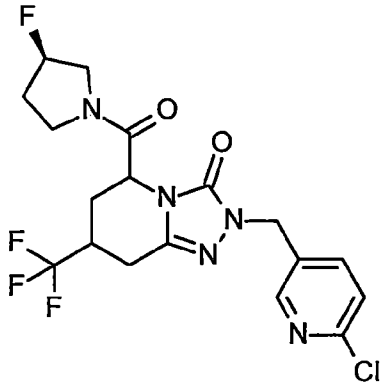
LC-MS(方法 4): R_t = 0.77 min；MS(ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.12), -0.008(10.52), 0.008(7.16), 0.146(1.12), 2.115(1.37), 2.162(2.24), 2.181(1.43), 2.205(2.05), 2.227(3.24), 2.272(1.99), 2.323(1.99), 2.328(2.18), 2.337(0.93), 2.366(1.06), 2.523(4.54), 2.670(2.30), 2.711(2.49), 2.724(1.43), 2.741(1.43), 2.754(1.49),

2.895(1.18), 2.972(2.61), 3.011(1.74), 3.372(1.31), 3.400(0.93), 3.437(0.62), 3.487(0.81), 3.512(0.75), 3.524(0.81), 3.564(1.18), 3.586(1.00), 3.613(1.74), 3.633(1.87), 3.667(1.99), 3.696(1.18), 3.713(0.68), 3.734(0.62), 3.763(0.56), 3.793(0.87), 3.825(0.56), 3.848(1.25), 3.867(0.75), 3.889(0.68), 3.917(0.56), 3.966(0.68), 3.986(1.56), 4.018(0.75), 4.047(0.81), 4.082(0.56), 4.921(16.00), 4.958(1.31), 4.969(1.25), 5.011(1.25), 5.026(1.25), 5.064(1.06), 5.273(1.06), 5.345(0.68), 5.353(0.75), 5.401(1.56), 5.493(0.68), 5.521(0.68), 7.511(6.91), 7.532(8.53), 7.692(2.24), 7.698(4.61), 7.705(2.86), 7.712(2.12), 7.719(3.98), 7.725(2.49), 8.305(6.16).

實例 246

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



取(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 2；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：45.8 mg 溶於 2.5 ml 乙醇、2.5 ml 正庚烷與 1 ml 二氯甲烷；注射體積：0.4 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IE 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 19.8 mg 異構物 1，隨後洗提出 16 mg 異構物 2。

異構物 1：

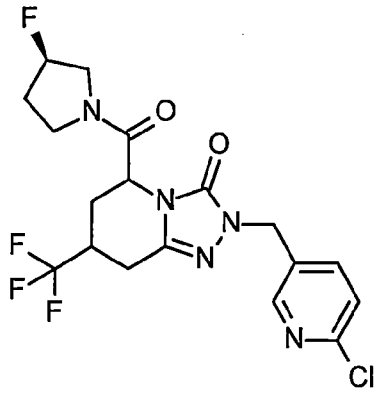
分析性對掌性 HPLC：R_t = 7.02 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IE 5 μm，250 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.42 min；MS(ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.66), -0.008(6.74), 0.008(5.83), 0.146(0.71), 0.846(0.63), 0.862(0.58), 1.086(0.66), 1.102(0.79), 1.236(0.76), 2.115(1.06), 2.131(1.22), 2.150(1.80), 2.181(1.09), 2.204(1.85), 2.226(3.25), 2.273(1.27), 2.327(1.01), 2.332(0.71), 2.366(0.91), 2.523(3.17), 2.665(0.89), 2.670(1.19), 2.674(1.47), 2.684(1.01), 2.714(2.21), 2.723(1.27), 2.745(1.62), 2.753(1.47), 2.887(0.96), 2.963(2.33), 3.003(1.70), 3.014(1.34), 3.355(1.09), 3.373(1.09), 3.383(0.74), 3.401(0.61), 3.512(0.76), 3.520(0.79), 3.564(1.62), 3.586(1.27), 3.614(1.90), 3.630(1.83), 3.657(1.01), 3.665(0.94), 3.683(0.51), 3.759(0.51), 3.783(0.66), 3.857(0.48), 3.880(0.63), 3.964(0.76), 3.986(1.93), 4.020(0.74), 4.046(0.86), 4.080(0.61), 4.922(16.00), 5.014(1.55), 5.026(1.52), 5.067(1.67), 5.274(0.94), 5.357(0.91), 5.407(0.89), 5.489(0.89), 7.512(4.74), 7.532(6.03), 7.691(1.85), 7.698(3.37), 7.705(2.03), 7.712(1.70), 7.719(2.87), 7.726(1.67), 8.304(4.13).

實例 247

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 2；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：45.8 mg 溶於 2.5 ml 乙醇、2.5 ml 正庚烷與 1 ml 二氯甲烷；注射體積：0.4 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IE 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 19.8 mg 異構

物 1，隨後洗提出 16 mg 異構物 2。

異構物 2：

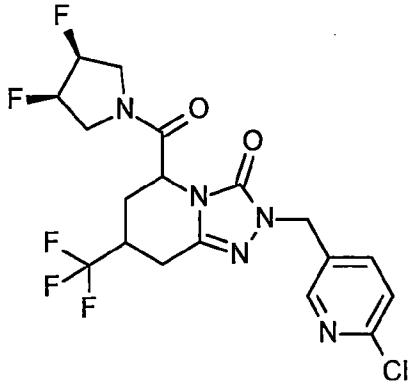
分析性對掌性 HPLC：R_t = 9.14 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IE 5 µm，250 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.42 min；MS(ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.57), 0.008(11.20), 0.146(1.25), 0.857(0.52), 1.021(0.73), 1.102(0.59), 1.234(1.22), 1.976(0.70), 2.003(0.70), 2.082(0.63), 2.108(1.22), 2.133(1.91), 2.167(3.17), 2.194(2.37), 2.225(2.23), 2.233(2.40), 2.241(2.71), 2.282(3.83), 2.327(2.57), 2.366(1.46), 2.590(1.08), 2.672(3.41), 2.687(1.22), 2.701(2.30), 2.711(3.83), 2.725(1.81), 2.741(2.26), 2.755(1.57), 2.933(1.67), 2.970(4.52), 3.010(2.92), 3.021(2.23), 3.339(1.53), 3.350(1.70), 3.369(1.53), 3.395(1.60), 3.427(1.46), 3.437(1.25), 3.499(0.97), 3.526(1.29), 3.536(1.32), 3.618(1.18), 3.641(2.89), 3.668(3.65), 3.694(2.78), 3.712(1.04), 3.730(1.43), 3.768(0.70), 3.795(0.94), 3.822(1.46), 3.847(2.54), 3.869(1.39), 3.888(1.01), 3.921(1.36), 3.956(0.80), 3.980(1.36), 4.011(0.97), 4.875(1.01), 4.916(16.00), 4.957(3.23), 4.971(3.06), 5.268(1.74), 5.398(2.64), 5.521(1.22), 7.512(8.10), 7.532(10.33), 7.698(5.46), 7.704(3.72), 7.719(4.49), 7.725(2.96), 8.301(7.48), 17.633(0.52).

實例 248

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(88.0 mg, 234 μmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加HBTU(115 mg, 304 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(200 μl, 1.2 mmol)。攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(40.2 mg, 280 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 15.5 mg(13%理論值)非對映異構物 1(消旋物)，隨後洗提出 59 mg(54%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

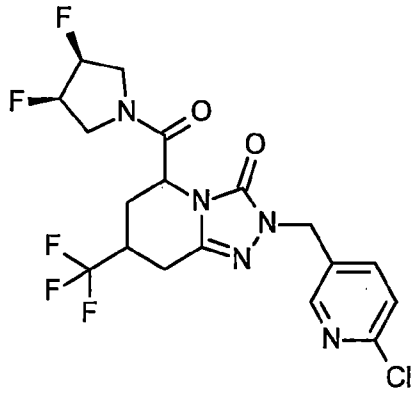
非對映異構物 1，消旋物：

LC-MS(方法 4): R_t = 0.77 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.14), -0.008(10.54), 0.007(8.83), 0.145(1.14), 1.635(1.97), 1.663(2.16), 1.697(1.84), 1.728(1.65), 2.327(1.84), 2.366(1.40), 2.522(7.49), 2.559(3.05), 2.669(2.16), 2.679(2.60), 2.711(4.06), 2.719(3.43), 2.752(3.94), 2.884(3.43), 2.924(2.41), 2.992(1.65), 3.002(1.78), 3.011(1.84), 3.507(1.27), 3.517(1.52), 3.551(1.71), 3.559(1.84), 3.570(1.27), 3.605(1.33), 3.614(1.02), 3.638(1.52), 3.651(1.46), 3.671(1.14), 3.684(1.02), 3.696(1.40), 3.709(1.33), 3.729(1.40), 3.743(1.40), 3.766(1.08), 3.779(1.40), 3.792(1.59), 3.805(1.71), 3.818(1.40), 3.826(1.46), 3.839(1.40), 3.867(1.21), 3.906(1.08), 4.083(1.14), 4.097(1.27), 4.110(1.65), 4.125(2.10), 4.143(1.33), 4.153(1.97), 4.169(1.52), 4.709(2.03), 4.723(2.60), 4.735(2.79), 4.751(2.29), 4.760(1.59), 4.890(16.00), 4.920(3.68), 5.245(1.27), 5.273(1.40), 5.283(1.27), 5.306(0.95), 5.319(1.02), 5.325(1.02), 5.340(1.08), 5.368(1.27), 5.378(1.52), 5.391(1.40), 5.404(1.46), 5.413(1.21), 5.426(0.89), 5.435(0.95), 5.449(1.14), 5.458(1.02), 5.469(1.02), 5.483(0.95), 7.514(6.16), 7.535(7.43), 7.698(0.89), 7.716(3.05), 7.723(3.11), 7.727(3.43), 7.734(3.75), 7.743(2.48), 7.748(2.73), 7.754(2.54), 8.302(1.21), 8.325(3.62), 8.331(6.92), 8.338(4.00).

實例 249

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(88.0 mg, 234 µmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(115 mg, 304 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(200 µl, 1.2 mmol)。攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(40.2 mg, 280 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 15.5 mg(13%理論值)非對映異構物 1(消旋物)，隨後洗提出 59 mg(54%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

非對映異構物 2，消旋物：

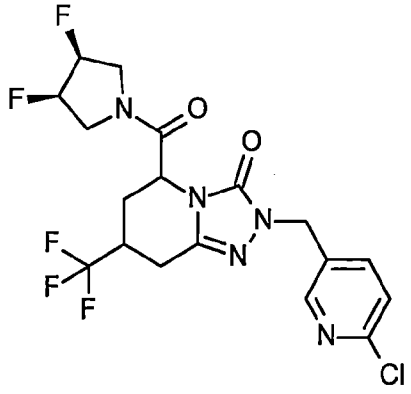
LC-MS(方法 4): R_t = 0.80 min；MS(ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.00), 0.008(2.78), 1.030(0.77), 1.045(0.77), 2.122(0.58), 2.138(0.63), 2.156(1.24), 2.172(1.13), 2.187(1.27), 2.203(2.42), 2.210(2.40), 2.219(2.23), 2.232(1.38), 2.274(1.85), 2.305(1.07), 2.328(0.55), 2.366(0.44), 2.670(0.72), 2.676(1.60), 2.689(1.05), 2.706(1.90), 2.717(2.84), 2.728(1.35), 2.746(2.23), 2.757(1.62), 2.881(1.27), 2.963(3.19), 2.975(2.18), 3.003(2.37), 3.015(1.87), 3.492(0.83), 3.501(0.91), 3.534(1.38),

3.542(1.27), 3.584(1.35), 3.643(0.94), 3.656(0.85), 3.676(0.72), 3.689(0.74), 3.700(1.57), 3.714(1.43), 3.733(1.07), 3.748(0.99), 3.764(0.72), 3.777(0.74), 3.797(0.55), 3.810(0.55), 3.840(0.66), 3.853(0.94), 3.868(1.24), 3.888(1.18), 3.907(0.99), 4.041(0.72), 4.055(0.99), 4.069(0.63), 4.088(0.99), 4.103(0.96), 4.117(0.66), 4.131(0.69), 4.152(0.58), 4.167(0.63), 4.180(0.58), 4.195(1.16), 4.211(0.69), 4.224(0.58), 4.240(0.55), 4.878(0.61), 4.918(16.00), 4.963(0.66), 4.990(3.00), 5.004(4.43), 5.259(0.83), 5.267(0.94), 5.286(0.94), 5.294(0.94), 5.307(0.55), 5.325(0.74), 5.341(0.74), 5.358(0.74), 5.367(0.77), 5.383(1.18), 5.397(1.10), 5.405(0.94), 5.415(1.05), 5.426(0.96), 5.439(0.66), 5.455(0.74), 5.469(0.74), 5.489(0.80), 7.512(5.43), 7.533(6.88), 7.688(1.96), 7.695(2.45), 7.698(2.97), 7.705(2.86), 7.709(2.01), 7.719(2.51), 7.725(2.26), 8.295(2.73), 8.301(5.34), 8.307(3.33).

實例 250

(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



取(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：59 mg 溶於 3 ml 乙醇；注射體積：0.05 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IE 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：20 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 13.8 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 15.8 mg 對映異構物 2。

對映異構物 1：

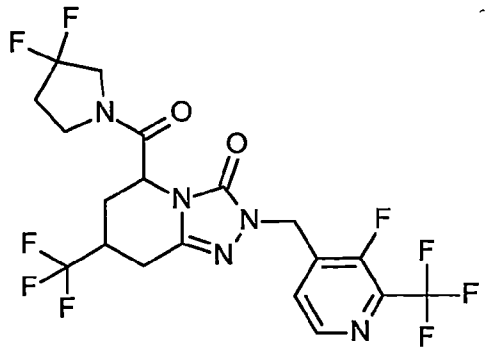
分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.89 min，e.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IE，50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.48 min；MS(ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.93), -0.008(9.80), 0.008(7.71), 0.146(0.93), 0.859(0.96), 1.135(1.58), 1.153(3.15), 1.171(1.61), 2.156(1.16), 2.171(1.23), 2.187(1.37), 2.203(2.50), 2.209(2.47), 2.218(2.36), 2.271(2.06), 2.307(1.16), 2.327(1.61), 2.366(1.37), 2.523(5.31), 2.669(1.85), 2.674(2.02), 2.688(1.13), 2.709(2.47), 2.716(2.81), 2.727(1.54), 2.746(2.33), 2.757(1.68), 2.891(1.64), 2.910(2.09), 2.928(1.51), 2.964(3.22), 2.976(2.09), 3.003(2.50), 3.014(1.92), 3.491(0.96), 3.499(0.99), 3.533(1.44), 3.582(1.30), 3.641(0.93), 3.656(0.96), 3.700(1.54), 3.712(1.44), 3.732(1.03), 3.745(1.03), 3.840(0.89), 3.868(1.20), 3.888(1.30), 4.056(0.99), 4.085(0.99), 4.102(1.06), 4.195(1.23), 4.918(16.00), 4.990(3.05), 5.003(4.52), 5.272(0.99), 5.283(1.03), 5.295(0.99), 5.340(0.86), 5.384(1.16), 5.404(1.03), 5.425(1.13), 5.504(0.89), 7.512(6.17), 7.532(7.57), 7.688(2.09), 7.698(3.19), 7.704(3.25), 7.719(2.81), 7.725(2.57), 8.301(7.02).

實例 251

(5RS,7RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟

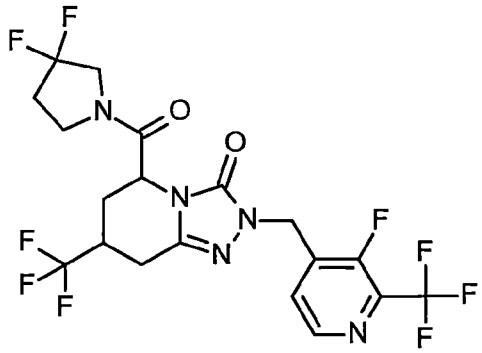
甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(93.0 mg, 217 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(107 mg, 282 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(190 μl, 1.1 mmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(37.4 mg, 261 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 9.3 mg(6%理論值)非對映異構物 1(消旋物)，隨後洗提出 75.8 mg(66%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.91 min；MS(ESIpos): m /z = 518 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.21), 0.008(2.19), 1.030(0.81), 1.045(0.81), 2.073(0.62), 2.130(0.89), 2.146(1.06), 2.165(2.14), 2.171(1.67), 2.177(1.87), 2.182(2.05), 2.196(2.25), 2.206(2.48), 2.212(2.38), 2.222(1.95), 2.237(1.87), 2.252(1.71), 2.279(3.19), 2.300(3.44), 2.328(2.21), 2.332(2.35), 2.366(0.89), 2.377(1.24), 2.397(2.11), 2.427(2.79), 2.443(2.48), 2.462(1.67), 2.473(1.67), 2.523(2.87), 2.565(3.40), 2.583(2.73), 2.603(1.84), 2.622(0.92), 2.665(0.62), 2.670(0.78), 2.674(0.62), 2.702(2.40), 2.709(2.86), 2.731(3.35), 2.740(4.75), 2.749(3.10), 2.771(3.90), 2.778(3.67), 2.920(2.35), 2.993(4.94), 3.025(2.56), 3.033(3.68), 3.041(2.21), 3.520(0.62), 3.539(1.16), 3.550(2.35), 3.569(6.00), 3.589(4.68), 3.604(2.37), 3.618(0.90), 3.636(0.49), 3.685(0.67), 3.718(2.17), 3.755(3.76), 3.788(4.03), 3.817(2.33), 3.851(0.54), 3.876(0.54), 3.894(1.25), 3.902(2.44), 3.919(4.70), 3.934(5.06), 3.953(2.29), 3.960(1.38), 3.979(0.54), 4.105(0.75), 4.135(1.98), 4.147(0.81), 4.163(1.70), 4.178(3.27), 4.204(3.16), 4.236(1.84), 4.267(0.52), 4.984(3.75), 4.997(3.71), 5.048(4.57), 5.062(3.98), 5.074(4.49), 5.089(15.44), 5.117(16.00), 5.158(4.49), 7.561(5.02), 7.573(9.68), 7.586(5.37), 8.568(11.97), 8.580(12.08).

實例 252

(5RS,7RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,7RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：於超音波槽中，取 75.8 mg 溶於 3 ml 異丙醇中後，添加 3 ml 正庚烷；注射體積：0.8 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IA 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 11.4 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 13.3 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 7.07 min，e.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IA 5 μm，250 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/異丙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

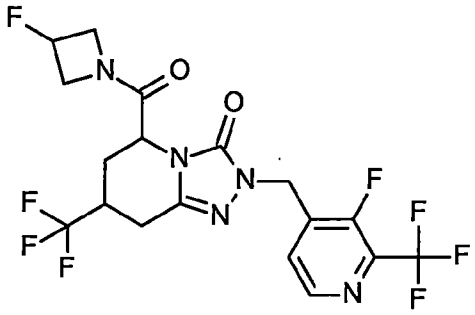
LC-MS(方法 3): R_t = 1.77 min；MS(ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.82), -0.008(16.00), 0.008(15.76), 0.146(1.87), 1.260(0.77), 2.165(0.72), 2.180(0.62), 2.205(0.86), 2.252(0.57), 2.281(1.01), 2.296(1.15), 2.322(1.87), 2.327(2.44), 2.332(1.96), 2.366(1.72), 2.397(0.72), 2.409(0.67), 2.426(0.96), 2.444(1.01), 2.523(5.99), 2.665(1.58), 2.670(2.11), 2.674(1.58), 2.701(0.81), 2.710(2.30), 2.731(1.10), 2.739(1.49), 2.770(1.20), 2.778(1.15), 2.928(0.81), 2.993(1.63), 3.033(1.15), 3.550(0.77), 3.569(1.96), 3.588(1.58), 3.604(0.77), 3.717(0.77), 3.756(1.15), 3.787(1.29), 3.818(0.72), 3.903(0.72), 3.919(1.49), 3.935(1.58), 3.951(0.72),

4.135(0.62), 4.178(1.01), 4.204(1.01), 4.983(1.25), 4.996(1.20), 5.047(1.53), 5.061(1.20), 5.074(1.39), 5.089(4.84), 5.116(5.08), 5.158(1.49), 7.560(1.68), 7.573(3.16), 7.586(1.72), 8.568(4.02), 8.580(3.98).

實例 253

(5RS,7RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(93.0 mg, 217 µmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(107 mg, 282 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(190 µl, 1.1 mmol)。攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(29.1 mg, 261 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 6.7 mg(6%理論值)非對映異構物 1(消旋物)，隨後洗提出 65.5 mg(62%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

非對映異構物 1，消旋物：

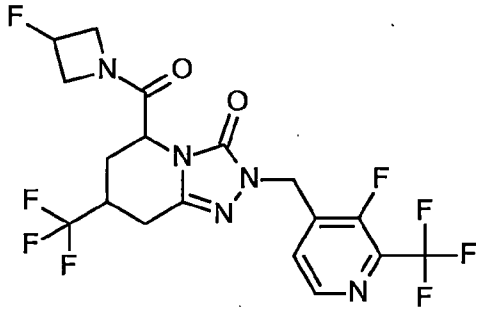
LC-MS(方法 3): R_t = 1.70 min；MS(ESIpos): m /z = 486 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.81), -0.009(15.15), 0.007(16.00), 0.146(1.64), 1.667(0.62), 1.698(1.81), 1.728(2.83), 1.757(2.04), 1.790(0.79), 2.327(2.83), 2.365(2.54), 2.457(2.09), 2.522(8.37), 2.664(1.87), 2.669(2.49), 2.709(2.94), 2.737(2.37), 2.745(2.49), 2.776(2.77), 2.888(3.11),

2.917(1.70), 2.928(1.87), 2.968(0.62), 3.004(1.36), 3.017(1.36), 3.246(0.51), 3.905(0.62), 3.943(1.07), 3.971(1.36), 4.006(1.02), 4.041(0.79), 4.164(0.73), 4.178(0.62), 4.190(0.62), 4.211(0.79), 4.230(0.96), 4.255(0.96), 4.282(0.73), 4.307(0.73), 4.321(0.51), 4.338(0.62), 4.355(0.85), 4.384(1.30), 4.412(1.24), 4.443(1.58), 4.471(3.39), 4.485(3.00), 4.498(2.88), 4.512(2.54), 4.587(0.57), 4.602(0.73), 4.639(1.13), 4.658(1.24), 4.696(0.62), 4.727(0.68), 4.742(0.51), 5.070(9.78), 5.079(10.06), 5.380(1.24), 5.517(1.24), 7.635(3.45), 7.649(6.05), 7.661(3.39), 8.579(5.82), 8.590(5.48).

實例 254

(5RS,7RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(93.0 mg, 217 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(107 mg, 282 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(190 μl, 1.1 mmol)。攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(29.1 mg, 261 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 6.7 mg(6%理論值)非對映異構物 1(消旋物)，隨後洗提出 65.5 mg(62%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

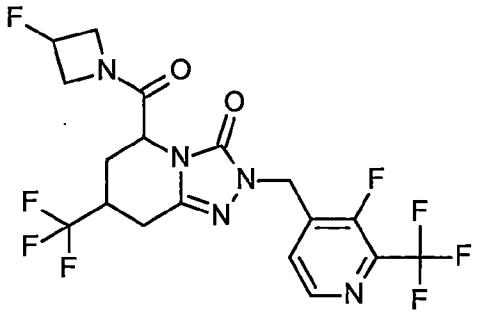
非對映異構物 2，消旋物：

LC-MS(方法 3): R_t = 1.75 min；MS(ESIpos): m /z = 486 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.51), -0.008(3.67), 0.008(3.01), 1.030(0.61), 1.045(0.71), 2.073(0.61), 2.137(1.68), 2.156(2.90), 2.173(3.62), 2.187(3.57), 2.203(3.16), 2.219(1.73), 2.240(3.67), 2.273(5.10), 2.308(1.89), 2.328(1.43), 2.366(1.12), 2.524(3.72), 2.679(2.85), 2.709(5.76), 2.718(4.89), 2.748(4.38), 2.989(8.76), 3.027(5.04), 3.036(3.62), 3.970(2.55), 4.001(2.04), 4.031(2.24), 4.213(1.27), 4.241(2.04), 4.270(2.29), 4.286(2.70), 4.335(1.12), 4.403(2.34), 4.428(2.75), 4.463(2.50), 4.490(3.01), 4.626(1.17), 4.644(1.43), 4.671(2.24), 4.683(2.50), 4.698(2.34), 4.710(2.09), 4.722(2.19), 4.770(8.36), 4.785(7.85), 5.052(3.72), 5.093(16.00), 5.110(9.17), 5.121(9.27), 5.151(1.94), 5.163(2.45), 5.362(1.78), 5.408(1.73), 5.505(1.78), 5.551(1.68), 7.567(5.61), 7.579(10.90), 7.592(5.91), 8.568(11.87), 8.580(11.87).

實例 255

(5RS,7RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,7RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：65.5 mg 溶於 3 ml 異丙醇中後，添加 1 ml 二氯甲烷與 2 ml 正庚烷；注射體積：0.4 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IA 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 5.7 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 5.4 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

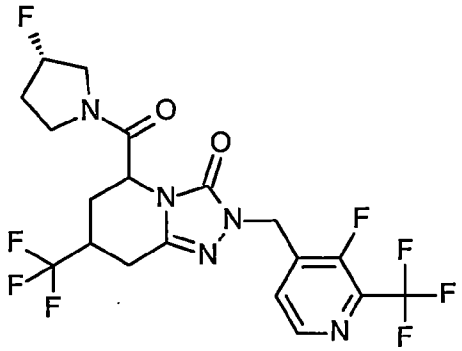
分析性對掌性 HPLC：R_t = 7.09 min，e.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IA 5 μm，250 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.64 min；MS(ESIpos): m /z = 486 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.04), -0.009(16.00), 0.007(7.79), 0.017(0.39), 0.146(1.01), 0.986(0.27), 1.002(0.30), 1.234(0.42), 2.136(0.27), 2.155(0.44), 2.172(0.54), 2.185(0.54), 2.201(0.52), 2.218(0.32), 2.241(0.62), 2.272(0.74), 2.308(0.30), 2.317(0.30), 2.322(0.49), 2.327(0.57), 2.331(0.44), 2.366(0.59), 2.523(3.72), 2.561(0.27), 2.563(0.27), 2.664(0.57), 2.669(0.76), 2.674(0.71), 2.709(1.26), 2.717(0.71), 2.747(0.64), 2.951(0.44), 2.958(0.47), 2.988(1.28), 3.025(0.74), 3.035(0.52), 3.967(0.37), 3.999(0.32), 4.030(0.32), 4.053(0.25), 4.212(0.25), 4.241(0.30), 4.256(0.37), 4.268(0.37), 4.281(0.42), 4.308(0.27), 4.401(0.35), 4.431(0.47), 4.461(0.42), 4.490(0.42), 4.670(0.37), 4.683(0.39), 4.694(0.42), 4.707(0.37), 4.721(0.35), 4.738(0.27), 4.768(1.21), 4.783(1.08), 5.052(0.54), 5.092(2.29), 5.109(1.38), 5.120(1.33), 5.151(0.32), 5.161(0.37), 5.361(0.27), 5.408(0.25), 5.505(0.30), 5.753(1.97), 7.565(0.89), 7.578(1.53), 7.591(0.84), 8.567(1.73), 8.579(1.65).

實例 256

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 2；2 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；

4 種異構物)(93.0 mg, 217 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(107 mg, 282 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(190 μl, 1.1 mmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(32.7 mg, 261 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 8.8 mg(7%理論值)非對映異構物混合物 1(2 種異構物)，隨後洗提出 68.3 mg(63%理論值)非對映異構物混合物 2(2 種異構物)。

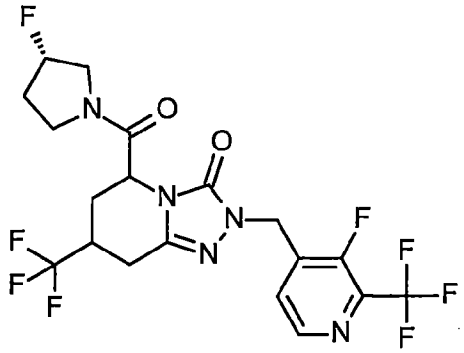
非對映異構物混合物 2，2 種異構物:

LC-MS(方法 3): R_t = 1.76 min；MS(ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.68), -0.008(5.73), 0.008(6.83), 0.146(0.68), 2.000(0.94), 2.117(2.71), 2.149(4.64), 2.167(4.38), 2.183(4.43), 2.213(4.27), 2.224(6.57), 2.234(6.88), 2.245(8.96), 2.282(4.59), 2.323(2.24), 2.328(2.87), 2.333(2.76), 2.366(2.29), 2.523(7.35), 2.670(2.35), 2.675(1.77), 2.700(2.55), 2.710(4.59), 2.730(3.65), 2.738(6.41), 2.749(4.07), 2.768(3.96), 2.778(4.48), 2.927(2.97), 2.995(7.71), 3.033(5.00), 3.163(14.80), 3.173(14.85), 3.360(8.08), 3.378(5.73), 3.388(4.07), 3.406(3.75), 3.436(2.14), 3.446(2.03), 3.508(1.41), 3.527(1.93), 3.572(3.07), 3.596(2.55), 3.621(4.74), 3.643(6.41), 3.662(3.44), 3.671(5.32), 3.687(3.18), 3.696(3.07), 3.713(1.30), 3.736(1.30), 3.763(1.72), 3.794(2.14), 3.832(1.62), 3.853(3.70), 3.891(2.24), 3.928(1.30), 3.963(2.14), 3.990(4.38), 4.023(1.88), 4.087(4.38), 4.938(2.29), 4.950(2.35), 4.986(3.23), 4.999(3.13), 5.045(5.16), 5.087(11.41), 5.095(14.85), 5.117(15.84), 5.159(4.12), 5.269(3.13), 5.358(1.77), 5.402(3.75), 5.489(1.72), 5.524(1.41), 7.562(5.73), 7.574(10.32), 7.587(5.37), 8.136(13.29), 8.568(16.00), 8.580(16.00).

實例 257

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物1)



取(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 2；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：68.3 mg 溶於 3 ml 乙腈與 2 ml 乙醇(溫熱)；注射體積：0.25 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IB 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 30.7 mg 異構物 1，隨後洗提出 27.2 mg 異構物 2。

異構物 1：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.17 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiraltek® IB 3 µm，50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

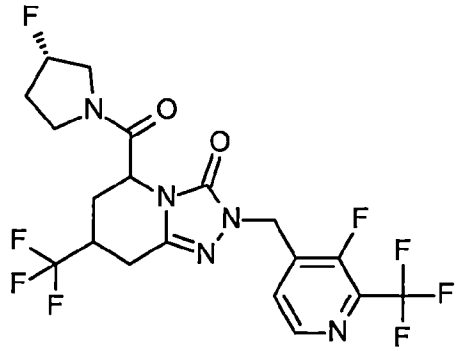
LC-MS(方法 4): R_t = 0.89 min；MS(ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.69), -0.008(15.64), 0.008(16.00), 0.145(1.87), 1.235(1.60), 2.189(4.18), 2.207(3.56), 2.243(4.62), 2.302(5.60), 2.327(3.82), 2.332(3.91), 2.366(3.56), 2.523(11.82), 2.669(4.00), 2.696(2.93), 2.710(5.69), 2.724(4.00), 2.736(5.24), 2.749(3.11), 2.765(4.18), 2.779(2.84), 2.994(8.18), 3.032(4.80), 3.045(3.64), 3.330(4.98), 3.350(2.67), 3.359(3.38), 3.378(2.76), 3.406(2.76), 3.445(2.22), 3.507(1.69), 3.534(2.31), 3.543(2.13), 3.621(2.22), 3.640(4.98), 3.670(5.96), 3.686(3.47), 3.696(4.62), 3.735(2.13), 3.802(1.69), 3.832(2.40), 3.855(4.80), 3.929(1.96), 3.962(1.60),

3.988(2.31), 4.938(3.47), 4.950(3.56), 4.985(5.16), 4.999(4.98), 5.042(4.00), 5.086(13.60), 5.118(11.82), 5.159(3.73), 5.270(3.29), 5.400(4.18), 5.523(2.31), 7.561(4.89), 7.573(9.87), 7.587(5.42), 8.568(13.42), 8.580(13.60).

實例 258

(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,7RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 2；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：68.3 mg 溶於 3 ml 乙腈與 2 ml 乙醇(溫熱)；注射體積：0.25 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IB 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 30.7 mg 異構物 1，隨後洗提出 27.2 mg 異構物 2。

異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 3.68 min，d.e. = 97.8% [管柱：Daicel Chiraltek® IB 3 µm，50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

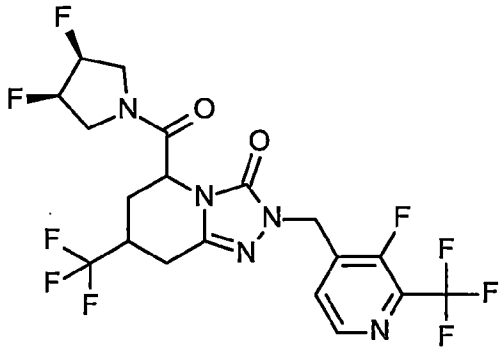
LC-MS(方法 4): R_t = 0.89 min；MS(ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.67), -0.008(14.33), 0.008(12.71), 0.146(1.67), 1.234(1.12), 2.148(3.10), 2.168(3.16), 2.179(2.17), 2.197(2.17), 2.223(4.71), 2.233(5.33), 2.244(6.88), 2.281(2.91), 2.323(2.23), 2.327(2.98), 2.332(2.29), 2.366(2.36), 2.523(8.06), 2.665(2.05), 2.670(2.91),

2.674(2.17), 2.700(2.11), 2.710(4.03), 2.730(2.73), 2.738(4.22), 2.749(2.42), 2.770(3.22), 2.778(3.10), 2.910(1.98), 2.987(4.65), 3.025(3.41), 3.037(2.85), 3.361(2.36), 3.379(2.29), 3.408(1.18), 3.518(1.67), 3.571(3.16), 3.595(2.79), 3.620(3.72), 3.642(3.72), 3.661(2.05), 3.764(1.12), 3.795(1.24), 3.884(1.43), 3.965(1.61), 3.992(3.60), 4.013(1.43), 4.053(1.80), 4.087(1.24), 5.053(4.40), 5.095(16.00), 5.114(10.67), 5.159(1.98), 5.275(2.05), 5.359(1.98), 5.407(1.86), 5.490(1.86), 7.556(2.67), 7.569(5.33), 7.576(5.52), 7.588(2.79), 8.569(9.92), 8.581(9.67).

實例 259

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(93.0 mg, 217 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(107 mg, 282 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(190 μl, 1.1 mmol)。攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(37.4 mg, 261 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 8.5 mg(8%理論值)非對映異構物 1(消旋物)，隨後洗提出 72 mg(64%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

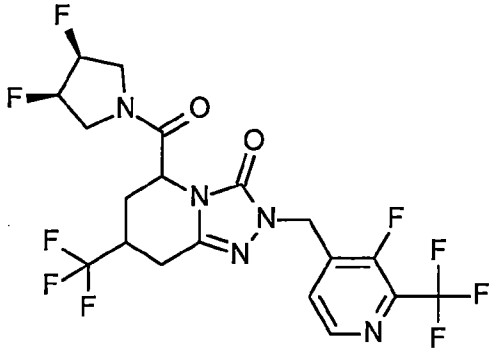
非對映異構物 1，消旋物：

LC-MS(方法 3): R_t = 1.75 min；MS(ESIpos): m /z = 518 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(2.18), -0.009(16.00), 0.007(13.45), 0.145(2.18), 1.652(1.09), 1.682(1.09), 1.713(1.09), 1.747(1.09), 2.322(4.36), 2.327(6.18), 2.331(4.36), 2.365(4.00), 2.412(1.09), 2.444(1.82), 2.450(1.82), 2.523(14.18), 2.558(3.27), 2.560(1.82), 2.564(2.18), 2.566(1.82), 2.571(1.45), 2.576(1.82), 2.581(1.45), 2.585(1.45), 2.592(1.45), 2.596(1.45), 2.664(4.73), 2.669(5.82), 2.673(4.00), 2.689(3.27), 2.709(4.36), 2.737(1.82), 2.776(2.18), 2.906(2.18), 2.947(1.45), 2.989(1.45), 3.024(1.45), 3.180(0.73), 3.189(0.73), 3.201(1.09), 3.218(1.82), 3.223(1.45), 3.234(1.82), 3.246(2.55), 3.251(2.18), 3.358(0.73), 3.520(0.73), 3.565(1.09), 3.639(0.73), 3.699(0.73), 3.730(0.73), 3.788(1.09), 3.802(0.73), 3.823(0.73), 4.139(1.09), 4.744(1.45), 4.757(1.45), 4.764(1.09), 4.772(1.45), 5.070(8.00), 5.249(0.73), 5.256(0.73), 5.361(0.73), 5.394(1.09), 5.450(0.73), 5.470(0.73), 5.753(13.09), 7.623(1.82), 7.637(4.00), 7.650(2.18), 8.578(3.64), 8.589(3.27).

實例 260

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(93.0 mg, 217 µmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(107 mg, 282 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(190 µl, 1.1 mmol)。攪拌 15

min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(37.4 mg, 261 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 8.5 mg(8%理論值)非對映異構物 1(消旋物)，隨後洗提出 72 mg(64%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

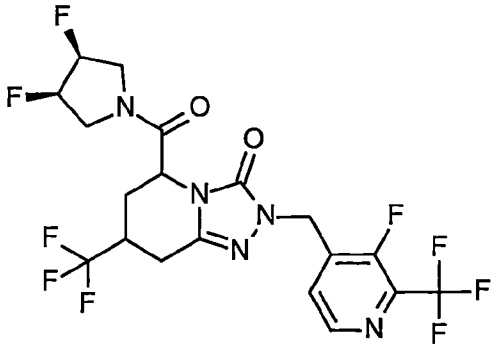
非對映異構物 2，消旋物：

LC-MS(方法 3): R_t = 1.81 min；MS(ESIpos): m /z = 518 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.52), -0.008(6.19), 0.008(4.22), 0.146(0.52), 2.137(1.22), 2.154(1.44), 2.173(2.56), 2.189(2.30), 2.204(2.67), 2.220(5.11), 2.230(4.56), 2.238(4.56), 2.294(3.59), 2.328(3.52), 2.366(1.59), 2.519(9.30), 2.524(8.48), 2.665(1.37), 2.670(1.78), 2.675(1.41), 2.700(2.89), 2.711(3.30), 2.729(3.85), 2.740(5.56), 2.751(2.78), 2.769(4.56), 2.780(3.37), 2.898(2.70), 2.986(6.33), 2.997(4.70), 3.025(4.78), 3.036(3.78), 3.168(16.00), 3.493(2.07), 3.502(3.11), 3.526(2.63), 3.536(4.07), 3.545(3.41), 3.556(2.52), 3.566(1.93), 3.588(2.93), 3.599(2.07), 3.650(2.04), 3.665(1.93), 3.684(1.70), 3.697(1.93), 3.707(3.44), 3.720(3.26), 3.740(2.70), 3.754(2.30), 3.767(1.56), 3.780(1.59), 3.801(1.22), 3.814(1.22), 3.843(1.81), 3.871(2.85), 3.884(2.52), 3.891(2.78), 4.046(1.89), 4.060(2.70), 4.074(2.41), 4.091(3.07), 4.108(2.52), 4.122(1.67), 4.136(1.63), 4.150(1.26), 4.166(1.44), 4.180(1.37), 4.195(2.37), 4.210(1.52), 4.224(1.22), 4.238(1.19), 5.023(6.78), 5.034(8.93), 5.045(5.93), 5.087(11.19), 5.110(8.48), 5.120(9.63), 5.151(1.78), 5.161(3.00), 5.260(1.96), 5.270(2.15), 5.285(2.07), 5.296(2.07), 5.329(1.67), 5.337(1.74), 5.350(1.81), 5.384(2.52), 5.407(2.04), 5.417(2.19), 5.430(2.11), 5.440(1.37), 5.457(1.74), 5.471(1.67), 5.479(1.70), 5.491(1.85), 7.554(3.15), 7.566(6.74), 7.576(7.70), 7.588(3.63), 8.167(0.89), 8.569(11.81), 8.581(11.26).

實例 261

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



取(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：72.2 mg 溶於 3 ml 乙腈與 2 ml 乙醇(溫熱)；注射體積：0.25 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IB 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 31.3 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 31.2 mg 對映異構物 2。

對映異構物 1：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.08 min，e.e. = 99% [管柱：Daicel Chiraltek® IB，3 µm，50 x 4.6 mm; Laufmittel: i-Hexan/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

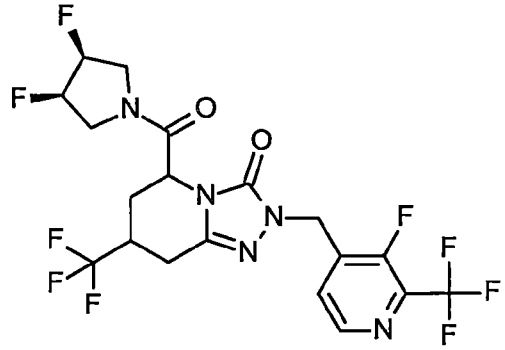
LC-MS(方法 4): R_t = 0.90 min；MS(ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.73), -0.008(16.00), 0.008(12.80), 0.146(1.73), 0.852(0.61), 1.234(1.30), 2.138(0.78), 2.153(0.78), 2.173(1.56), 2.185(1.38), 2.204(1.47), 2.219(3.03), 2.229(2.94), 2.238(2.94), 2.291(2.42), 2.327(3.29), 2.366(2.68), 2.523(6.66), 2.665(1.73), 2.670(2.25), 2.674(1.64), 2.699(1.82), 2.710(3.89), 2.729(2.42), 2.740(3.63), 2.752(1.64), 2.769(3.03), 2.781(2.25), 2.898(1.64), 2.986(3.98), 2.997(2.85), 3.025(3.03), 3.037(2.51), 3.502(1.56), 3.535(2.25), 3.545(1.99), 3.587(1.73), 3.650(1.30), 3.663(1.12), 3.682(0.86), 3.707(2.08), 3.719(1.99), 3.740(1.64), 3.753(1.38),

3.780(0.86), 3.814(0.69), 3.872(1.73), 3.891(1.64), 4.046(0.95), 4.059(1.30), 4.090(1.30), 4.108(1.21), 4.137(0.86), 4.195(1.47), 4.210(0.86), 4.224(0.78), 4.239(0.69), 5.022(4.15), 5.034(5.62), 5.045(3.72), 5.087(7.18), 5.110(5.36), 5.120(6.49), 5.152(1.04), 5.161(1.99), 5.270(1.47), 5.297(1.30), 5.329(0.95), 5.351(1.04), 5.383(1.47), 5.417(1.30), 5.429(1.30), 5.440(0.78), 5.470(1.04), 7.554(1.73), 7.566(4.06), 7.576(4.93), 7.589(2.25), 8.569(7.26), 8.581(7.26).

實例 262

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：72.2 mg 溶於 3 ml 乙腈與 2 ml 乙醇(溫熱)；注射體積：0.25 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IB 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 31.3 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 31.2 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 4.11 min，e.e. = 99% [管柱：Daicel Chiraltek® IB 3 µm，50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

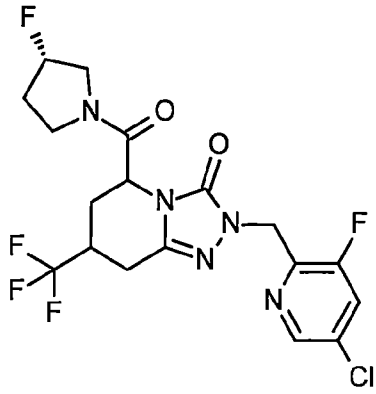
LC-MS(方法 4): R_t = 0.90 min；MS(ESIpos): m /z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.71), 0.008(15.86),

0.147(1.71), 0.853(0.96), 1.234(2.39), 2.138(1.78), 2.153(1.78), 2.173(3.49), 2.189(3.21), 2.204(3.42), 2.221(6.97), 2.229(6.63), 2.239(6.50), 2.293(5.40), 2.327(5.40), 2.366(2.80), 2.519(10.60), 2.523(8.27), 2.670(2.53), 2.700(3.56), 2.711(4.79), 2.730(5.06), 2.741(7.52), 2.751(3.76), 2.769(6.02), 2.781(4.51), 2.915(3.42), 2.986(8.62), 2.997(6.22), 3.026(6.56), 3.038(5.20), 3.502(3.28), 3.526(2.67), 3.536(4.85), 3.546(4.03), 3.556(3.01), 3.590(3.69), 3.650(2.53), 3.664(2.46), 3.684(1.98), 3.707(4.51), 3.720(4.44), 3.740(3.35), 3.753(3.01), 3.767(1.98), 3.780(1.85), 3.802(1.37), 3.814(1.44), 3.870(3.69), 3.892(3.56), 4.048(1.85), 4.061(2.67), 4.075(1.71), 4.091(3.01), 4.109(2.53), 4.122(1.71), 4.137(1.78), 4.151(1.50), 4.166(1.71), 4.180(1.64), 4.195(3.08), 4.210(1.98), 4.223(1.50), 4.239(1.57), 5.023(9.23), 5.035(12.51), 5.045(8.41), 5.087(15.52), 5.110(11.56), 5.120(13.81), 5.152(2.39), 5.161(4.31), 5.261(2.60), 5.271(2.94), 5.298(2.87), 5.329(2.12), 5.350(2.39), 5.384(3.35), 5.408(2.67), 5.418(2.94), 5.430(2.80), 5.441(1.71), 5.457(2.19), 5.480(2.26), 5.492(2.32), 7.555(3.83), 7.566(9.37), 7.577(10.87), 7.589(5.20), 8.569(16.00), 8.581(15.93).

實例 263

(5RS,7RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 1；2 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(55.0 mg, 139 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(68.7 mg, 181 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 700 μmol)。攪拌 5

min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(21.0 mg, 167 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 10.5 mg(16%理論值)非對映異構物混合物 1(2 種異構物)，隨後洗提出 37 mg(51%理論值)非對映異構物混合物 2(2 種異構物)。

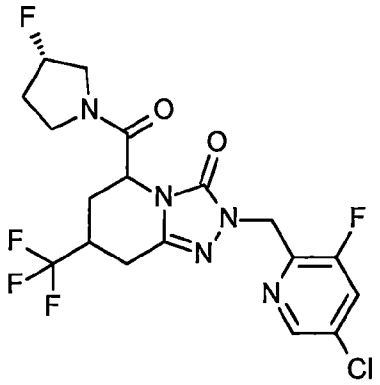
非對映異構物混合物 1，2 種異構物:

LC-MS(方法 1): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.70), -0.033(0.53), -0.022(0.95), -0.008(14.62), 0.008(16.00), 0.019(0.95), 0.024(0.53), 0.026(0.42), 0.146(1.70), 1.653(0.42), 1.682(0.53), 1.713(0.53), 1.739(0.53), 2.097(0.32), 2.109(0.32), 2.131(0.32), 2.212(0.32), 2.231(0.32), 2.257(0.32), 2.323(1.70), 2.327(2.33), 2.332(1.80), 2.366(1.91), 2.460(0.32), 2.523(7.31), 2.559(2.44), 2.574(1.27), 2.581(0.85), 2.586(0.74), 2.598(0.74), 2.604(0.53), 2.637(0.95), 2.665(2.44), 2.670(3.60), 2.674(2.75), 2.710(3.18), 2.760(0.21), 2.862(1.06), 2.898(0.74), 2.987(0.42), 3.011(0.42), 3.359(1.59), 3.435(0.74), 3.468(0.53), 3.499(0.64), 3.534(0.42), 3.554(0.53), 3.588(0.53), 3.619(0.64), 3.636(0.64), 3.657(0.64), 3.674(0.74), 3.703(0.53), 3.721(0.42), 3.743(0.32), 3.787(0.32), 3.795(0.32), 3.826(0.42), 3.859(0.53), 3.887(0.42), 3.931(0.64), 3.957(0.74), 3.986(0.42), 4.677(0.32), 4.690(0.42), 4.704(0.32), 4.716(0.42), 4.731(0.42), 4.742(0.42), 4.755(0.42), 4.767(0.42), 4.781(0.32), 4.798(0.42), 4.812(0.32), 4.825(0.32), 4.971(4.77), 5.284(0.32), 5.354(0.32), 5.396(0.53), 5.417(0.32), 5.481(0.32), 5.524(0.32), 8.104(1.17), 8.109(1.27), 8.129(1.17), 8.133(1.27), 8.489(1.70).

實例 264

(5RS,7RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 2；2 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(55.0 mg, 139 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(68.7 mg, 181 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 700 μmol)。攪拌 5 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(21.0 mg, 167 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 10.5 mg(16%理論值)非對映異構物混合物 1(2 種異構物)，隨後洗提出 37 mg(51%理論值)非對映異構物混合物 2(2 種異構物)。

非對映異構物混合物 2，2 種異構物:

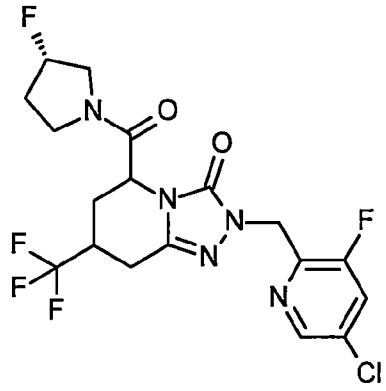
LC-MS(方法 1): R_t = 1.10 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -1.950(1.23), -1.643(1.23), -1.565(0.92), -1.154(1.23), -0.149(5.54), -0.039(1.85), 0.146(5.23), 1.883(1.23), 1.954(1.23), 1.989(1.54), 1.999(1.54), 2.039(1.23), 2.120(4.31), 2.149(7.38), 2.186(6.77), 2.199(6.46), 2.216(6.15), 2.268(5.54), 2.297(3.69), 2.327(10.46), 2.367(6.15), 2.413(1.54), 2.610(2.15), 2.635(3.38), 2.670(15.38), 2.710(10.15), 2.801(1.23), 2.815(1.23), 2.883(1.54), 2.948(9.85), 2.982(7.08), 3.025(1.23), 3.084(1.23), 3.119(1.23), 3.204(1.54), 3.361(5.85), 3.388(3.38), 3.426(2.46), 3.474(1.54), 3.499(1.85), 3.510(2.15), 3.524(1.85), 3.534(2.15), 3.567(4.00), 3.597(4.00), 3.605(3.08), 3.628(4.92), 3.668(4.62), 3.691(4.00), 3.726(1.85), 3.762(1.23), 3.790(2.46), 3.798(1.85), 3.820(2.46), 3.843(3.08), 3.865(2.15),

3.887(2.15), 3.919(1.85), 3.976(2.77), 3.996(3.08), 4.019(2.77), 4.049(1.85), 4.076(1.54), 4.904(2.46), 4.931(5.85), 4.970(16.00), 4.995(3.69), 5.017(9.54), 5.056(6.15), 5.265(3.08), 5.303(1.23), 5.355(2.15), 5.398(3.69), 5.490(2.46), 5.522(1.54), 7.947(0.92), 8.103(10.15), 8.107(10.77), 8.127(9.85), 8.131(10.77), 8.201(1.23), 8.214(1.54), 8.483(15.08), 8.698(0.92), 8.965(1.23), 10.344(1.23), 11.406(0.92), 12.388(1.23), 12.839(0.92), 12.989(1.23), 13.493(1.23), 15.243(0.92), 16.225(0.92).

實例 265

(5RS,7RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,7RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 2，2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：37 mg 溶於 2 ml 正庚烷與 2 ml 乙醇；注射體積：0.9 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IC 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 50°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 14.3 mg 異構物 1，隨後洗提出 15.1 mg 異構物 2。

異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 6.52 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IC 5 µm，250 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

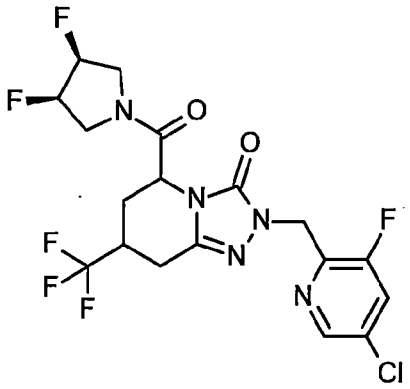
LC-MS(方法 3): R_t = 1.49 min；MS(ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.56), -0.008(16.00),

0.008(15.94), 0.146(1.50), 1.235(0.88), 1.971(0.50), 2.115(1.50), 2.151(2.88), 2.185(2.25), 2.200(2.12), 2.216(1.94), 2.231(1.94), 2.267(3.25), 2.296(2.00), 2.327(2.37), 2.366(0.69), 2.669(3.75), 2.678(3.44), 2.692(1.62), 2.710(2.25), 2.948(4.63), 2.982(3.75), 3.362(1.75), 3.390(1.62), 3.426(1.25), 3.497(0.81), 3.523(1.19), 3.648(1.81), 3.667(2.63), 3.692(2.94), 3.721(1.25), 3.784(0.69), 3.818(1.75), 3.845(2.25), 3.868(1.25), 3.916(1.37), 3.952(0.75), 3.976(1.19), 4.009(0.69), 4.906(1.75), 4.922(3.25), 4.966(8.44), 5.021(4.12), 5.060(1.88), 5.266(1.56), 5.394(2.37), 5.525(1.12), 8.102(4.75), 8.107(4.81), 8.126(4.81), 8.131(4.94), 8.483(6.12).

實例 266

(5RS,7RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)



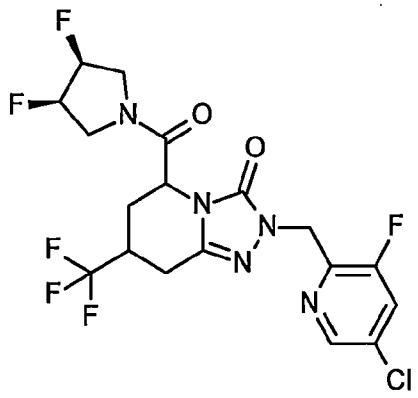
先添加(5RS,7RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(55.0 mg, 139 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後添加 HBTU(68.7 mg, 181 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 700 μmol)。攪拌 5 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(24.0 mg, 167 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，稍後洗提出 23.9 mg(35%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.13 min；MS(ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.73), -0.031(0.56), -0.008(16.00), 0.008(13.67), 0.146(1.63), 2.073(0.42), 2.145(0.47), 2.161(0.47), 2.193(1.17), 2.256(0.84), 2.295(0.56), 2.322(1.45), 2.327(1.96), 2.332(1.45), 2.366(0.56), 2.439(0.42), 2.648(0.42), 2.665(1.77), 2.669(2.33), 2.684(1.21), 2.695(0.65), 2.710(0.84), 2.728(0.56), 2.942(1.77), 2.976(1.17), 2.988(0.75), 3.491(0.37), 3.527(0.61), 3.535(0.56), 3.578(0.61), 3.640(0.37), 3.653(0.33), 3.698(0.56), 3.709(0.51), 3.729(0.42), 3.746(0.37), 3.851(0.42), 3.870(0.51), 3.888(0.51), 3.897(0.47), 4.058(0.37), 4.088(0.47), 4.102(0.33), 4.201(0.47), 4.933(0.89), 4.971(2.47), 4.993(1.77), 5.008(1.21), 5.024(1.40), 5.028(1.35), 5.047(0.47), 5.064(0.56), 5.267(0.42), 5.288(0.47), 5.342(0.37), 5.382(0.56), 5.394(0.47), 5.403(0.42), 5.426(0.37), 5.454(0.33), 5.486(0.37), 8.103(1.40), 8.107(1.49), 8.126(1.49), 8.131(1.45), 8.477(2.19).

實例 267

(5RS,7RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



取(5RS,7RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：23.9 mg 溶於 1.5 ml 正庚烷與 2 ml 乙醇；注射體積：1.2 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IE 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度

40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 8.6 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 9.4 mg 對映異構物 2。

對映異構物 1：

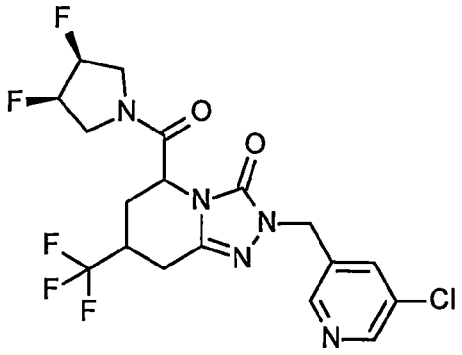
分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.86 min，e.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IE，3 μm，50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.55 min；MS(ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.69), -0.008(16.00), 0.008(14.89), 0.146(1.85), 2.128(0.41), 2.144(0.82), 2.162(0.82), 2.193(2.14), 2.259(1.40), 2.294(0.99), 2.323(1.48), 2.327(2.18), 2.332(1.60), 2.366(1.07), 2.651(0.70), 2.674(2.71), 2.683(2.14), 2.696(1.07), 2.711(1.69), 2.941(3.08), 2.976(2.06), 2.988(1.32), 3.488(0.58), 3.530(0.95), 3.577(0.95), 3.641(0.70), 3.653(0.58), 3.673(0.58), 3.697(0.99), 3.712(0.99), 3.732(0.78), 3.746(0.66), 3.759(0.45), 3.773(0.45), 3.837(0.58), 3.852(0.78), 3.867(0.95), 3.911(0.70), 3.916(0.70), 4.044(0.49), 4.056(0.70), 4.072(0.53), 4.087(0.82), 4.104(0.58), 4.117(0.45), 4.133(0.45), 4.170(0.45), 4.201(0.78), 4.216(0.49), 4.231(0.41), 4.933(1.69), 4.972(4.36), 4.977(3.78), 4.993(3.13), 5.008(2.06), 5.024(2.34), 5.028(2.39), 5.052(0.82), 5.064(1.11), 5.067(1.03), 5.263(0.74), 5.292(0.70), 5.384(0.95), 5.394(0.86), 5.414(0.78), 5.422(0.66), 5.454(0.49), 5.474(0.70), 5.484(0.66), 8.103(2.67), 8.108(2.80), 8.127(2.76), 8.132(2.76), 8.477(4.40), 8.481(4.40).

實例 268

(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(70.0 mg, 75%純度，139 µmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後添加 HBTU(68.7 mg, 181 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 µl, 700 µmol)。攪拌 5 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(24.0 mg, 167 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 12.6 mg(19%理論值)非對映異構物 1(消旋物)，隨後洗提出 9 mg(14%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

非對映異構物 1，消旋物：

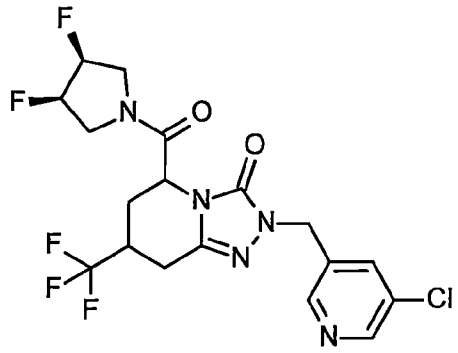
LC-MS(方法 3): R_t = 1.41 min；MS(ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.45), -0.020(0.85), -0.017(1.09), -0.008(12.36), 0.008(16.00), 0.146(1.58), 1.642(1.27), 1.670(1.39), 1.703(1.27), 1.735(1.03), 2.323(1.27), 2.327(1.76), 2.332(1.39), 2.366(1.21), 2.523(5.52), 2.558(2.48), 2.564(2.12), 2.572(1.76), 2.665(1.58), 2.669(2.12), 2.674(1.64), 2.697(1.45), 2.710(1.52), 2.730(2.00), 2.737(2.24), 2.769(2.61), 2.901(2.18), 2.940(1.58), 2.996(1.03), 3.016(1.09), 3.509(0.85), 3.521(0.97), 3.555(1.15), 3.564(1.21), 3.572(0.85), 3.608(0.85), 3.642(0.85), 3.655(1.03), 3.700(1.03), 3.713(1.03), 3.735(0.97), 3.748(1.21), 3.783(0.91), 3.797(0.97), 3.809(0.97), 3.830(1.09), 3.844(0.97), 3.864(1.03), 3.895(0.91), 3.910(0.85), 3.951(0.79), 4.114(0.91), 4.130(1.45), 4.144(0.97), 4.160(1.45), 4.174(1.03),

4.723(1.21), 4.732(1.39), 4.737(1.76), 4.750(1.70), 4.765(1.45), 4.773(1.03), 4.923(7.94), 4.952(1.45), 5.248(0.91), 5.261(0.85), 5.276(0.85), 5.287(0.73), 5.322(0.73), 5.342(0.91), 5.354(0.85), 5.364(0.91), 5.371(0.97), 5.383(0.97), 5.392(0.97), 5.406(0.91), 5.415(0.79), 5.465(0.79), 5.472(0.85), 7.796(3.33), 7.801(3.64), 8.425(0.73), 8.446(2.61), 8.453(4.12), 8.458(3.15), 8.576(3.88), 8.581(3.45), 9.265(3.45).

實例 269

(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 2，消旋物)



先添加 (5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(70.0 mg, 75%純度，139 µmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後添加 HBTU(68.7 mg, 181 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 µl, 700 µmol)。攪拌 5 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(24.0 mg, 167 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用 10%檸檬酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。分離後，先洗提出 12.6 mg(19%理論值)非對映異構物 1(消旋物)，隨後洗提出 9 mg(14%理論值)非對映異構物 2(消旋物)。

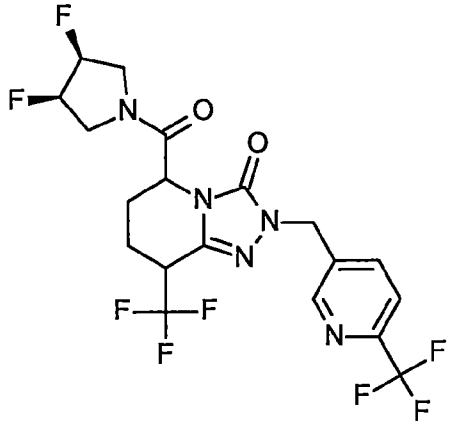
非對映異構物 2，消旋物：

LC-MS(方法 3): R_t = 1.46 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.95), -0.008(16.00), 0.008(14.42), 0.146(1.86), 2.166(1.21), 2.182(1.16), 2.197(1.44), 2.208(2.27), 2.218(2.69), 2.228(2.13), 2.241(1.11), 2.277(1.95), 2.312(1.16), 2.323(1.90), 2.327(2.64), 2.332(1.90), 2.366(1.81), 2.523(5.43), 2.665(2.04), 2.670(2.64), 2.674(1.95), 2.693(1.44), 2.703(1.21), 2.710(2.09), 2.723(1.95), 2.733(2.97), 2.743(1.44), 2.762(2.37), 2.772(1.81), 2.889(1.30), 2.904(1.25), 2.977(3.11), 2.988(2.27), 3.016(2.27), 3.027(1.81), 3.500(1.02), 3.533(1.58), 3.542(1.44), 3.552(1.25), 3.563(0.74), 3.578(1.07), 3.586(1.58), 3.596(0.97), 3.646(0.97), 3.660(0.79), 3.678(0.79), 3.695(0.79), 3.703(1.44), 3.718(1.53), 3.738(1.07), 3.752(1.07), 3.766(0.79), 3.780(0.74), 3.800(0.65), 3.847(0.83), 3.866(1.34), 3.895(1.34), 3.930(0.70), 4.043(0.74), 4.057(0.93), 4.071(0.65), 4.087(1.11), 4.104(0.97), 4.119(0.70), 4.134(0.70), 4.157(0.70), 4.173(0.74), 4.201(1.21), 4.230(0.70), 4.911(0.74), 4.952(13.22), 5.007(3.06), 5.020(4.31), 5.273(1.02), 5.296(1.07), 5.328(0.65), 5.351(0.74), 5.386(1.30), 5.397(1.16), 5.407(1.02), 5.418(1.07), 5.427(1.07), 5.439(0.65), 5.458(0.83), 5.480(0.83), 5.490(0.93), 7.750(1.81), 7.763(4.50), 8.425(7.14), 8.429(4.73), 8.570(4.87).

實例 270

(5RS,8RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



於氬氣下：取 5-{[(3RS,4RS)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(23.0

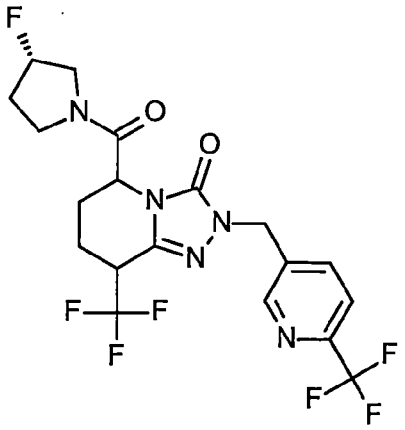
mg, 46.4 μmol)與活性碳載鈀(50.0 mg, 10%鈀)懸浮於乙醇(5.0 ml)中，混合物於室溫與氫氣壓(1 atm)下攪拌隔夜。反應混合物通過寅氏鹽(Celite)過濾。取濾液濃縮，及殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 10.6 mg(46%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.85 min；MS(ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.36), -0.008(12.38), 0.008(12.98), 0.146(1.36), 1.724(0.83), 1.755(1.81), 1.781(1.89), 1.807(0.83), 2.067(1.81), 2.084(2.34), 2.120(1.66), 2.167(3.40), 2.229(0.83), 2.323(2.11), 2.327(2.87), 2.332(2.19), 2.366(1.36), 2.665(2.04), 2.669(2.72), 2.674(2.26), 2.710(1.36), 3.477(0.98), 3.486(0.91), 3.498(0.83), 3.511(1.58), 3.520(1.74), 3.532(1.96), 3.541(1.21), 3.567(1.43), 3.574(1.43), 3.632(1.06), 3.645(1.21), 3.666(0.75), 3.690(1.43), 3.704(1.89), 3.726(1.51), 3.736(1.58), 3.757(1.66), 3.771(1.36), 3.794(1.06), 3.804(0.98), 3.840(0.53), 3.873(1.06), 3.892(0.60), 3.909(0.91), 3.935(1.06), 3.949(1.21), 3.964(0.91), 3.986(1.21), 4.000(1.06), 4.015(0.68), 4.028(0.60), 4.104(1.81), 4.136(1.51), 4.152(1.13), 4.166(0.91), 4.179(1.21), 4.191(0.98), 4.205(0.83), 4.220(0.68), 4.892(3.92), 4.901(4.91), 5.065(2.11), 5.106(10.57), 5.120(5.81), 5.126(6.34), 5.167(1.43), 5.257(1.28), 5.270(1.28), 5.280(1.43), 5.289(1.28), 5.300(0.75), 5.318(0.91), 5.335(1.06), 5.346(0.98), 5.357(1.06), 5.370(1.06), 5.381(1.43), 5.393(1.43), 5.402(1.21), 5.412(1.28), 5.421(1.13), 5.433(0.83), 5.447(0.91), 5.455(0.91), 5.464(0.91), 5.479(0.98), 5.486(1.06), 5.500(0.83), 7.922(16.00), 7.941(1.28), 8.634(7.09).

實例 271

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



於氬氣下：取 5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(165 mg, 346 μmol)與活性碳載鈀(50.0 mg, 10% 鈀)懸浮於乙醇(29 ml)中，於室溫與氫氣壓(1 atm)下攪拌隔夜。反應混合物通過寅氏鹽(Celite)過濾。取濾液濃縮，及殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 21.3 mg(74% 理論值)標題化合物。

非對映異構物混合物(4 種異構物)：

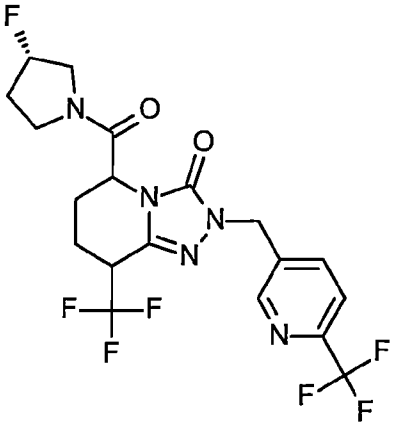
LC-MS(方法 3): R_t = 1.51 min；MS(ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$，

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.89), -0.034(0.38), -0.009(16.00), 0.007(15.87), 0.146(2.02), 1.742(0.63), 1.772(0.76), 1.799(0.63), 1.827(0.50), 2.078(1.51), 2.104(1.76), 2.152(1.39), 2.178(1.76), 2.222(1.26), 2.251(0.76), 2.322(3.15), 2.327(4.16), 2.331(3.02), 2.365(2.39), 2.522(10.20), 2.587(0.88), 2.639(0.50), 2.664(3.28), 2.669(4.54), 2.674(3.28), 2.700(0.38), 2.709(2.27), 2.731(0.50), 2.890(0.50), 3.366(1.51), 3.384(1.39), 3.396(0.88), 3.412(1.01), 3.424(0.50), 3.439(0.38), 3.467(0.50), 3.520(0.76), 3.535(1.26), 3.559(1.01), 3.588(0.88), 3.609(1.64), 3.629(1.13), 3.656(1.01), 3.676(0.76), 3.737(0.76), 3.757(0.76), 3.779(0.88), 3.804(0.50), 3.869(0.88), 3.926(0.50), 3.948(0.63), 3.964(0.63), 4.022(0.50), 4.053(0.63), 4.091(1.01), 4.097(1.01), 4.778(0.50), 4.791(0.63), 4.837(0.63), 4.846(0.63), 4.921(0.76), 4.933(0.76), 4.956(0.88), 5.059(0.63), 5.069(0.50), 5.099(2.52), 5.110(3.02), 5.122(4.28), 5.162(0.88), 5.268(0.88), 5.355(0.50), 5.402(0.88), 5.490(0.63), 7.897(0.50),

7.921(9.57), 7.941(0.63), 8.635(3.78).

實例 272

(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,8RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：93 mg 溶於 3 ml 乙醇與 3 ml 正庚烷；注射體積：0.58 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IA 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 60：40；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 46 mg 異構物 1，隨後洗提出 32.7 mg 異構物 2。

異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.95 min，d.e. = 98.4% [管柱：Daicel Chiralpak® IA, 3 µm，50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

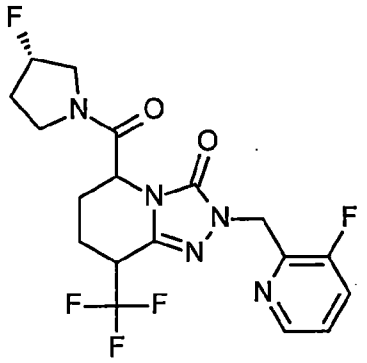
LC-MS(方法 3): R_t = 1.54 min；MS(ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.71), -0.008(6.13), 0.008(5.87), 0.146(0.71), 1.806(1.01), 1.827(1.52), 1.850(1.06), 2.078(2.58), 2.095(2.28), 2.105(3.14), 2.142(2.03), 2.152(1.92), 2.177(1.77), 2.192(1.52), 2.223(2.38), 2.248(1.47), 2.274(1.32), 2.327(1.77), 2.332(1.32), 2.367(1.37), 2.665(1.16), 2.670(1.57), 2.674(1.16), 2.710(1.27), 3.342(1.42), 3.360(0.71), 3.370(0.81), 3.379(0.91), 3.406(0.86), 3.415(0.81), 3.468(0.66), 3.475(0.71),

3.504(0.81), 3.514(0.81), 3.633(2.94), 3.651(2.18), 3.676(1.57), 3.699(1.22), 3.736(2.03), 3.761(1.92), 3.781(1.57), 3.806(1.16), 3.869(2.38), 4.089(1.37), 4.099(1.37), 4.780(1.42), 4.791(1.57), 4.838(2.18), 4.848(1.82), 5.059(1.87), 5.100(7.90), 5.123(5.77), 5.164(1.42), 5.268(1.42), 5.399(1.62), 5.520(0.91), 7.921(16.00), 7.941(0.96), 8.637(7.04).

實例 273

(5RS,8RS)-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



於氬氣下，取 2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(50.0 mg, 62%純度，67.1 μmol)與活性碳載鈀(10.0 mg, 10% 鈀)懸浮於乙醇(5.0 ml)中，於室溫與氫氣壓(1 atm)下攪拌一個週末。反應混合物通過寅氏鹽(Celite)過濾。取濾液濃縮，及殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 0.5 mg(1.7%理論值)標題化合物。

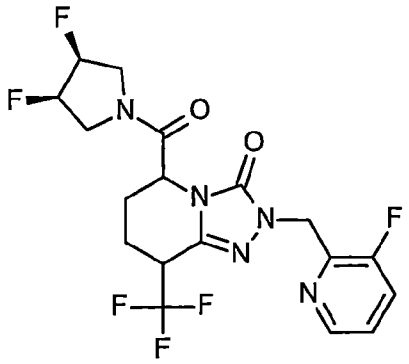
LC-MS(方法 3): R_t = 1.18 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.120(1.33), -0.009(5.54), -0.007(16.00), 0.007(11.08), 0.117(1.28), 1.330(0.87), 1.343(0.82), 1.768(1.90), 1.796(2.56), 1.815(1.79), 1.823(2.10), 1.856(2.36), 1.880(2.10), 1.901(0.77), 2.010(2.82), 2.019(3.54), 2.027(3.85), 2.037(5.03), 2.050(6.10), 2.072(4.97), 2.081(4.26), 2.101(3.49), 2.121(4.51), 2.152(9.44), 2.164(5.90), 2.182(4.36), 2.230(3.18), 2.258(2.36), 2.271(2.31), 2.354(1.18), 2.358(2.31), 2.361(3.08),

2.365(2.21), 2.369(1.08), 2.518(5.38), 2.522(3.79), 2.628(1.03), 2.631(2.15), 2.635(2.97), 2.639(2.10), 2.643(0.87), 3.348(6.56), 3.358(4.92), 3.371(3.74), 3.380(3.13), 3.390(2.36), 3.411(1.74), 3.418(1.69), 3.461(1.18), 3.468(1.23), 3.488(1.95), 3.495(1.74), 3.516(1.90), 3.522(1.95), 3.543(4.67), 3.563(4.87), 3.577(3.03), 3.585(3.28), 3.590(3.18), 3.598(5.03), 3.615(1.23), 3.633(3.79), 3.650(3.95), 3.656(2.97), 3.670(2.92), 3.686(2.72), 3.711(1.33), 3.738(2.62), 3.746(1.54), 3.756(3.38), 3.764(2.05), 3.772(2.05), 3.783(1.38), 3.789(1.33), 3.812(1.59), 3.837(0.77), 3.861(3.33), 3.936(1.59), 3.954(2.87), 3.972(2.51), 3.994(1.28), 4.015(1.44), 4.041(1.74), 4.079(3.95), 4.772(2.00), 4.776(2.26), 4.785(2.36), 4.825(2.62), 4.830(3.33), 4.838(2.72), 4.842(2.51), 4.896(2.51), 4.900(2.97), 4.908(2.82), 4.912(2.62), 4.936(2.51), 4.943(3.85), 4.953(2.62), 4.965(3.90), 4.970(8.05), 4.973(7.33), 4.997(5.59), 5.001(11.64), 5.005(10.67), 5.114(4.26), 5.118(7.54), 5.122(6.82), 5.127(7.74), 5.131(4.36), 5.146(2.87), 5.149(4.97), 5.154(4.46), 5.159(5.13), 5.163(2.77), 5.279(3.13), 5.285(2.97), 5.368(2.05), 5.385(3.23), 5.393(3.44), 5.474(1.85), 5.507(1.33), 7.422(6.10), 7.431(11.08), 7.439(12.26), 7.448(12.77), 7.457(7.08), 7.711(8.15), 7.713(6.41), 7.729(12.10), 7.733(6.97), 7.748(7.23), 8.360(8.05), 8.363(13.28), 8.369(8.67), 8.372(12.87), 8.524(5.03).

實例 274

(5RS,8RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-8-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



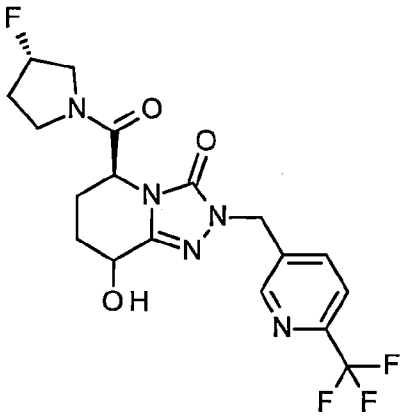
於氫氣下：取 2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(95.0 mg, 47%純度，93.1 μmol)與活性碳載鈀(10.0 mg, 10% 鈀)懸浮於乙醇(5.0 ml)中，於室溫與氫氣壓(1 atm)下攪拌隔夜。反應混合物通過寅氏鹽(Celite)過濾。取濾液濃縮，及殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 17 mg(41%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.25 min；MS(ESIpos): m /z = 450 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(2.00), 1.747(1.83), 1.780(4.50), 1.808(5.17), 1.839(2.50), 2.024(4.67), 2.034(5.67), 2.049(5.67), 2.067(4.67), 2.094(2.83), 2.133(9.50), 2.141(9.33), 2.327(6.00), 2.366(3.83), 2.669(6.17), 2.710(3.67), 3.471(3.00), 3.480(2.83), 3.493(2.67), 3.504(4.67), 3.515(5.50), 3.525(5.33), 3.534(3.67), 3.559(4.17), 3.567(4.50), 3.626(2.83), 3.641(3.33), 3.660(2.17), 3.674(2.67), 3.686(4.17), 3.698(4.83), 3.720(4.83), 3.731(4.50), 3.751(5.17), 3.765(3.83), 3.785(3.33), 3.798(3.17), 3.855(2.67), 3.867(3.00), 3.904(2.33), 3.933(2.83), 3.947(3.00), 3.962(2.00), 3.983(3.50), 3.997(3.17), 4.011(2.00), 4.026(1.83), 4.087(4.83), 4.094(4.83), 4.102(5.00), 4.134(3.67), 4.148(3.17), 4.164(2.67), 4.176(3.67), 4.191(2.50), 4.204(2.17), 4.880(11.50), 4.890(14.33), 4.971(9.67), 5.010(16.00), 5.065(3.00), 5.114(9.33), 5.127(10.00), 5.154(4.83), 5.168(6.00), 5.247(2.50), 5.257(3.50), 5.268(3.67), 5.285(3.50), 5.324(2.33), 5.337(3.17), 5.345(3.00), 5.354(3.00), 5.366(3.17), 5.380(4.17), 5.392(4.17), 5.403(3.67), 5.415(3.67), 5.425(2.83), 5.443(2.33), 5.451(2.33), 5.463(2.83), 5.475(3.17), 5.486(2.83), 5.502(2.00), 7.419(5.67), 7.429(10.67), 7.440(12.17), 7.450(12.83), 7.461(7.00), 7.706(8.50), 7.731(13.17), 7.753(7.83), 8.360(13.00), 8.371(12.83).

實例 275

(5S,8RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-羥基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



先添加(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(150 mg, 363 μmol)至室溫下之二氯甲烷(1.5 ml)中。隨後，於 0°C 下滴加四氟氫硼酸鹽(乙醚加合物)(55 μl, 400 μmol)，反應混合物於 0°C 下攪拌 30 min 及於室溫下 60 min。反應混合物濃縮及於高度真空下乾燥隔夜。殘質溶於乙腈(600 μl)中，於室溫下慢慢滴加含(*S*,*S*-(2-({(*S*)-2-[(*S*)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-2-基]吡咯啶-1-基}甲基)吡啶)(雙-乙腈)六氟銻酸鐵(II) (16.9 mg, 18.1 μmol)與乙酸(10 μl, 180 μmol)之乙腈(0.36 ml)溶液。隨後，於室溫下，慢慢滴加含過氧化氫(27 μl，50%水溶液，440 μmol)之乙腈(3.3 ml)溶液，混合物攪拌 10 min。再次滴加含過氧化氫(27 μl，50%重量比之水溶液，440 μmol)之乙腈(3.3 ml)溶液，混合物再攪拌 10 分鐘。再次滴加含過氧化氫(27 μl，50%重量比之水溶液，440 μmol)之乙腈(3.3 ml)溶液，混合物於室溫下再攪拌 40 分鐘。反應混合物與 1 N 氫氧化鈉水溶液混合，於室溫下激烈攪拌 20 min。混合物再次使用 1 N 氫氧化鈉水溶液稀釋，水相使用二氯甲烷萃取。有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(方法 11)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 15.0 mg(9%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.09 min；MS(ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.25), -0.008(16.00), 0.008(8.87), 0.015(0.77), 0.018(0.60), 0.025(0.32), 0.146(1.17), 1.728(0.85), 1.740(1.01), 1.751(1.41), 1.765(1.49), 1.778(1.61), 1.800(0.97), 1.818(1.17), 1.852(0.77), 1.884(0.36), 1.912(0.52), 1.948(0.60), 1.999(0.40), 2.021(0.36),

2.037(0.24), 2.105(1.49), 2.224(0.60), 2.265(0.85), 2.323(1.25), 2.327(1.53), 2.331(1.21), 2.366(2.10), 2.389(0.97), 2.405(1.01), 2.425(0.77), 2.523(7.70), 2.525(6.85), 2.558(1.21), 2.561(0.77), 2.564(0.69), 2.566(0.64), 2.569(0.56), 2.572(0.56), 2.576(0.52), 2.582(0.40), 2.587(0.28), 2.594(0.28), 2.598(0.28), 2.612(0.24), 2.651(0.28), 2.665(1.29), 2.669(1.69), 2.673(1.17), 2.709(1.69), 3.238(0.28), 3.361(0.69), 3.373(0.40), 3.386(0.64), 3.397(0.48), 3.419(0.32), 3.457(0.36), 3.484(0.48), 3.494(0.52), 3.508(0.28), 3.516(0.32), 3.620(0.85), 3.629(1.29), 3.636(1.37), 3.643(1.45), 3.649(1.37), 3.667(1.25), 3.690(0.85), 3.711(0.64), 3.730(1.33), 3.755(1.21), 3.769(0.97), 3.776(1.01), 3.796(0.60), 3.834(0.32), 3.861(1.21), 4.475(0.36), 4.487(0.69), 4.501(0.64), 4.510(0.77), 4.527(2.02), 4.538(1.93), 4.547(0.77), 4.599(0.36), 4.610(0.44), 4.624(0.24), 4.655(0.36), 4.670(0.64), 4.682(0.40), 4.751(0.77), 4.762(0.69), 4.801(0.89), 4.806(0.93), 4.817(0.93), 5.044(3.83), 5.060(5.96), 5.101(0.24), 5.258(0.93), 5.389(1.21), 5.513(0.64), 5.772(2.66), 5.783(3.51), 5.796(1.41), 7.896(0.60), 7.920(7.58), 8.650(2.66), 8.663(1.37).

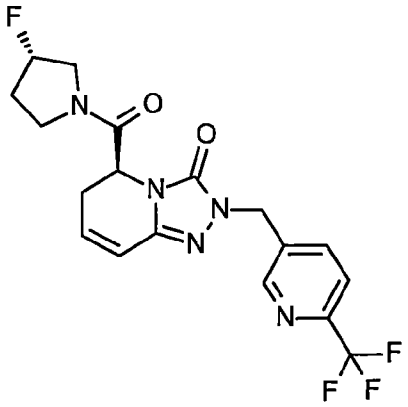
替代方法：

取(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(400 mg, 968 μmol)與硫酸鈰(IV)(1.29 g, 3.87 mmol)懸浮於室溫下之第三丁醇(1.3 ml)中。隨後，添加 1 N 硫酸水溶液(1.3 ml, 24 mmol)，反應混合物於 70°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，及使用 2 N 氫氧化鈉水溶液調至 pH 9。懸浮液過濾，及濾液使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 270 mg(59%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.03 min；MS(ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

實例 276

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S,8RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-羥基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)(200 mg, 70%純度，326 µmol)至室溫下之 THF(4.8 ml)中。隨後，添加 3,3,3-三乙基-1-(甲氧基羰基)二氮雜硫雜環己烷-3-鎓-1-鹽 2,2-二氧化物(233 mg, 978 µmol)，混合物於 90°C 之微波中攪拌 45 min。再次添加 3,3,3-三乙基-1-(甲氧基羰基)二氮雜硫雜環己烷-3-鎓-1-鹽 2,2-二氧化物(78 mg, 326 µmol)，混合物於 90°C 之微波中再攪拌 2 小時。反應混合物在減壓下濃縮，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 40mm；洗提液：乙腈/水，含 0.1%甲酸梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 9.60 mg(7%理論值)標題化合物。

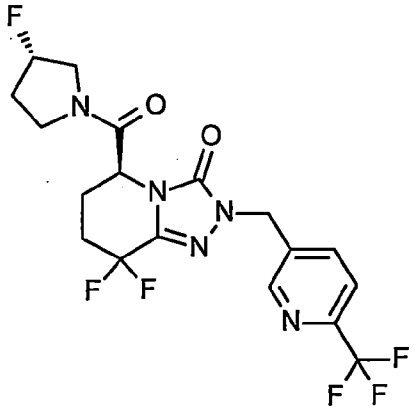
LC-MS(方法 3): R_t = 1.28 min；MS(ESIpos): m /z = 412 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.80), -0.032(0.48), -0.027(0.60), -0.024(0.72), -0.019(0.96), -0.016(1.20), -0.009(16.00), 0.007(15.52), 0.018(0.96), 0.022(0.60), 0.027(0.60), 0.146(1.80), 2.091(0.60), 2.116(0.72), 2.125(0.72), 2.165(0.48), 2.239(0.48), 2.270(0.60), 2.322(2.77), 2.327(3.85), 2.332(2.77), 2.366(3.85), 2.394(0.36), 2.414(0.36), 2.420(0.36), 2.434(0.48), 2.440(0.48), 2.447(0.60), 2.451(0.60), 2.521(8.66), 2.523(8.54), 2.526(6.50), 2.557(3.61), 2.560(2.65), 2.562(2.17), 2.564(1.80), 2.567(1.80), 2.569(1.56), 2.572(1.32), 2.574(1.32), 2.577(1.20), 2.579(1.20), 2.582(0.84), 2.584(0.84), 2.586(1.08), 2.589(0.84), 2.601(0.84), 2.606(0.96), 2.621(0.84), 2.628(0.60), 2.648(0.48), 2.653(0.48), 2.665(3.25), 2.669(4.33), 2.674(3.13), 2.709(4.33), 2.725(0.60), 2.747(0.48), 2.753(0.84), 2.770(0.60), 2.913(0.36),

2.943(0.36), 2.978(0.60), 2.994(0.60), 3.008(0.72), 3.032(0.48), 3.047(0.36), 3.055(0.48), 3.208(0.36), 3.220(0.36), 3.246(0.72), 3.255(0.72), 3.357(0.72), 3.372(0.60), 3.423(0.48), 3.470(0.72), 3.496(0.84), 3.637(1.08), 3.661(0.96), 3.688(0.60), 3.728(0.96), 3.774(0.96), 3.847(0.96), 4.949(0.60), 4.970(0.72), 5.004(1.20), 5.024(0.96), 5.080(6.02), 5.259(0.60), 5.390(0.84), 5.511(0.48), 6.248(0.84), 6.262(0.96), 6.278(0.60), 6.307(1.68), 6.315(1.80), 6.334(0.84), 6.340(0.84), 7.922(7.58), 8.559(0.36), 8.664(2.41), 17.706(0.36).

實例 278

(5S)-8,8-二氟-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮(異構物 1)(33.5 mg, 62%純度，48.6 μmol)至氬氣與室溫下之二氯甲烷(5.0 ml)中。隨後，添加二乙基胺基硫三氟化物(19 μl, 150 μmol)，混合物於 40°C 下攪拌隔夜。反應混合物與水及飽和碳酸氫鈉水溶液混合。水相使用二氯甲烷萃取 4 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 7.10 mg(31%理論值)標題化合物。

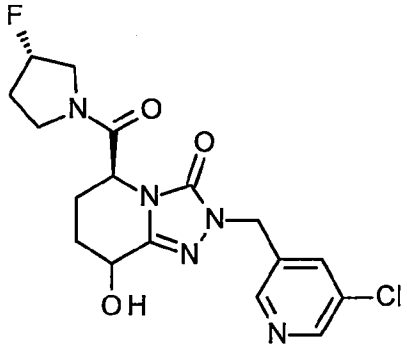
LC-MS(方法 3): R_t = 1.52 min；MS(ESIpos): m /z = 450 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.80), -0.008(15.78), 0.008(16.00), 0.027(0.58), 0.146(1.66), 1.096(1.30), 1.113(3.17), 1.131(1.51),

2.119(0.94), 2.148(1.37), 2.169(1.01), 2.177(0.94), 2.237(1.15), 2.284(2.02), 2.323(3.24), 2.327(3.68), 2.332(3.10), 2.352(1.73), 2.366(3.17), 2.381(1.37), 2.407(0.94), 2.435(1.30), 2.446(1.08), 2.523(6.92), 2.568(0.58), 2.591(0.58), 2.665(1.95), 2.670(2.67), 2.674(1.95), 2.710(2.31), 3.184(0.58), 3.201(0.65), 3.243(0.72), 3.346(1.51), 3.357(1.08), 3.375(0.65), 3.395(0.65), 3.420(0.58), 3.428(0.58), 3.518(0.58), 3.527(0.65), 3.614(0.58), 3.655(1.59), 3.679(1.66), 3.707(1.15), 3.758(0.94), 3.780(1.37), 3.801(1.15), 3.825(0.79), 3.890(1.51), 4.864(0.72), 4.878(1.15), 4.940(1.51), 5.172(9.87), 5.277(1.08), 5.407(1.15), 5.531(0.58), 7.946(14.49), 7.949(9.37), 8.677(4.25).

實例 279

(5S,8RS)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



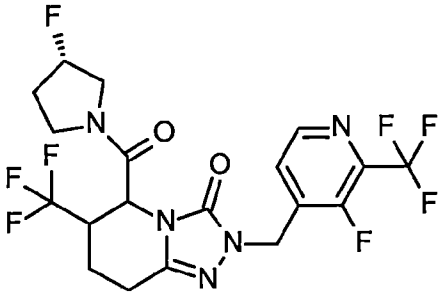
取(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(15.2 mg, 38.8 μmol)與硫酸鈰(IV)(51.6 mg, 155 μmol)懸浮於室溫下之第三丁醇(52 μl)中。隨後，添加 1 N 硫酸水溶液(52 μl, 970 μmol)，反應混合物於 70°C 下攪拌隔夜。再次添加硫酸鈰(IV)(25.8 mg, 77.6 μmol)，混合物再次於 70°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，及使用 2 N 氫氧化鈉水溶液調至 pH 9。抽吸濾出固體，濾液使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 7.10 mg(46%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.48 min；MS(ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.443(2.53), 1.446(2.51), 1.727(1.43), 1.743(2.23), 1.749(2.12), 1.757(2.29), 1.791(1.45), 1.796(1.26), 1.811(2.25), 1.829(1.28), 1.854(1.39), 1.907(2.21), 1.937(0.93), 1.996(0.93), 2.012(1.02), 2.071(0.87), 2.085(1.04), 2.103(2.12), 2.108(2.12), 2.132(1.99), 2.156(1.21), 2.235(1.28), 2.266(1.28), 2.383(2.38), 2.612(1.34), 3.300(15.81), 3.310(16.00), 3.377(2.90), 3.400(2.40), 3.423(1.52), 3.442(1.30), 3.448(1.39), 3.465(1.54), 3.471(1.45), 3.488(1.04), 3.626(1.56), 3.644(3.44), 3.655(2.51), 3.662(2.68), 3.686(1.65), 3.707(1.97), 3.725(1.60), 3.733(1.52), 3.751(1.80), 3.766(1.08), 3.784(1.95), 3.803(1.19), 3.830(1.15), 3.847(2.25), 4.502(1.39), 4.537(3.66), 4.611(1.00), 4.659(0.82), 4.669(1.34), 4.677(0.89), 4.749(1.21), 4.757(1.19), 4.803(1.34), 4.806(1.39), 4.813(1.52), 4.947(6.52), 4.964(10.72), 5.280(1.80), 5.367(1.75), 5.403(1.19), 5.490(1.21), 5.783(1.47), 7.763(3.66), 7.782(2.77), 8.355(1.36), 8.431(4.78), 8.446(3.55), 8.569(7.77), 8.572(7.90).

實例 280

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物，2 種異構物)



先添加(5RS,6RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(96.0 mg, 224 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(111 mg, 291 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(120 µl, 670 µmol)。於室溫下攪拌 15 min後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(33.8 mg, 269 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，

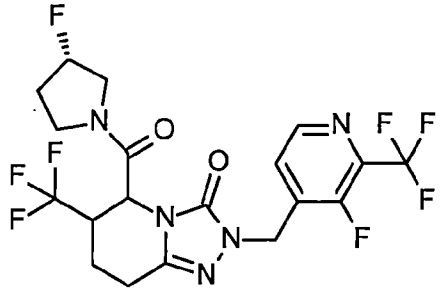
125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 72.0 mg(64%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.64 min；MS(ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.82), -0.008(16.00), 0.008(13.07), 0.146(1.70), 2.043(1.47), 2.248(0.64), 2.328(2.23), 2.366(2.34), 2.523(6.33), 2.670(2.81), 2.710(2.81), 2.782(1.17), 2.823(0.70), 3.513(0.70), 3.538(1.41), 3.619(0.70), 3.668(0.94), 3.768(0.76), 4.135(0.70), 4.840(0.82), 4.855(0.76), 4.898(1.11), 4.909(1.05), 4.942(0.88), 4.951(0.82), 4.972(1.00), 4.986(0.88), 5.082(4.10), 5.097(3.81), 5.278(0.76), 5.412(0.88), 7.546(0.88), 7.558(1.88), 7.573(1.70), 7.587(1.11), 8.572(3.52), 8.584(3.40).

實例 281

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



取(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：68 mg 溶於 6 ml 乙腈/乙醇(2：1)；注射體積：0.4 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OD-H 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 70：30；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 26.8 mg 異構物 1，隨後洗提出 27.2 mg 異構物 2。

異構物 1：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 10.33 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® OD-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 90：10；流速：1 ml/min；UV 檢

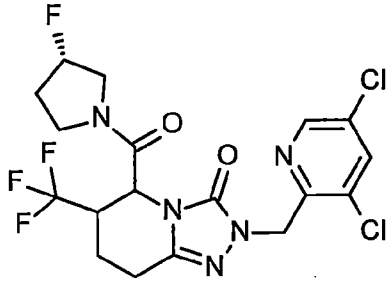
測：220 nm]。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.86 min；MS(ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.120(0.91), -0.007(10.14), 0.006(7.74), 0.117(0.91), 0.845(0.57), 1.234(1.37), 1.961(2.73), 1.978(2.79), 1.989(2.33), 2.036(3.36), 2.047(6.89), 2.062(6.89), 2.073(3.93), 2.095(2.11), 2.133(2.96), 2.159(2.28), 2.265(1.82), 2.290(1.88), 2.361(2.39), 2.365(1.71), 2.518(5.98), 2.522(4.56), 2.631(3.87), 2.635(3.13), 2.649(2.16), 2.665(3.42), 2.681(2.51), 2.703(1.54), 2.716(2.22), 2.769(1.71), 2.785(3.30), 2.797(4.61), 2.820(2.22), 2.831(2.79), 3.331(3.70), 3.345(2.68), 3.394(1.77), 3.415(1.77), 3.423(2.05), 3.465(1.77), 3.471(2.16), 3.492(3.59), 3.500(3.76), 3.509(2.51), 3.649(3.07), 3.667(4.84), 3.679(4.38), 3.704(2.51), 3.724(5.24), 3.742(3.07), 3.755(2.05), 3.785(1.71), 3.806(2.73), 3.820(2.79), 3.840(1.31), 4.018(1.37), 4.042(1.31), 4.092(1.20), 4.110(1.14), 4.840(6.32), 4.853(6.32), 4.899(9.00), 4.907(8.71), 5.034(1.77), 5.054(2.28), 5.067(8.54), 5.082(10.65), 5.087(13.04), 5.098(12.19), 5.115(1.82), 5.132(1.94), 5.293(2.96), 5.399(3.02), 5.521(1.99), 5.946(0.51), 7.549(3.87), 7.559(7.12), 7.569(4.21), 7.575(3.25), 7.585(5.41), 7.596(2.73), 8.572(16.00), 8.582(15.43).

實例 282

(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



先添加(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(50.0 mg, 122 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(60.0 mg,

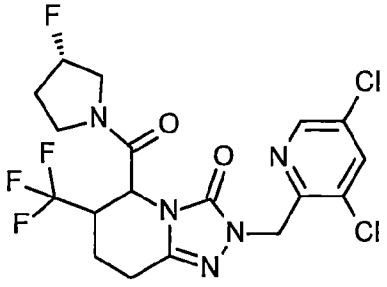
158 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(64 μl, 360 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(18.3 mg, 146 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 46.4 mg(79%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.84 min；MS(ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.64), -0.008(5.30), 0.008(4.77), 0.146(0.64), 1.038(0.42), 1.055(0.95), 1.073(0.53), 1.944(1.80), 1.964(1.80), 1.978(1.48), 2.003(1.80), 2.026(2.23), 2.041(2.75), 2.055(2.23), 2.073(5.93), 2.110(2.23), 2.144(1.38), 2.244(1.27), 2.286(1.27), 2.323(1.80), 2.327(2.44), 2.366(1.70), 2.523(5.93), 2.575(1.06), 2.620(1.91), 2.665(2.86), 2.670(3.18), 2.674(2.65), 2.690(0.95), 2.710(2.01), 2.736(2.75), 2.779(1.48), 3.347(2.65), 3.358(2.01), 3.376(2.01), 3.405(1.70), 3.467(1.17), 3.502(1.38), 3.530(3.07), 3.567(1.17), 3.607(2.12), 3.652(1.48), 3.669(1.91), 3.689(1.80), 3.714(1.59), 3.733(1.38), 3.775(0.95), 3.803(0.85), 3.819(0.95), 3.845(0.42), 4.004(0.53), 4.038(0.42), 4.089(1.06), 4.122(1.59), 4.146(1.80), 4.170(0.74), 4.816(2.01), 4.831(1.91), 4.862(2.54), 4.871(2.54), 4.882(2.23), 4.891(2.01), 4.930(2.44), 4.944(2.33), 4.981(1.80), 4.987(1.06), 5.021(10.91), 5.026(16.00), 5.045(6.46), 5.067(0.74), 5.085(1.59), 5.279(1.70), 5.409(2.01), 5.509(0.85), 5.945(0.42), 8.254(8.26), 8.259(8.90), 8.558(6.15), 8.560(6.78), 8.563(6.68).

實例 283

(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



取(5RS,7RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：43 mg 溶於 5 ml 乙腈/異丙醇(3:2)；注射體積：0.5 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OD-H 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 19.2 mg 異構物 1，隨後洗提出 18.3 mg 異構物 2。

異構物 1：

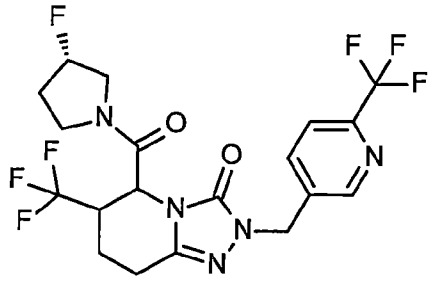
分析性對掌性 HPLC：R_t = 3.97 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® ID-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.61 min；MS(ESIpos): m /z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.20), -0.008(14.40), 0.008(9.18), 0.146(1.16), 1.234(0.96), 1.909(0.80), 1.922(1.36), 1.944(1.80), 1.957(1.28), 2.026(2.85), 2.041(3.45), 2.055(2.45), 2.078(1.88), 2.112(2.41), 2.147(1.80), 2.254(1.28), 2.288(1.20), 2.327(1.72), 2.366(1.44), 2.524(7.14), 2.576(1.48), 2.602(1.72), 2.620(1.88), 2.670(2.57), 2.674(2.73), 2.710(1.92), 2.745(2.85), 2.758(1.84), 2.788(1.60), 3.404(1.76), 3.473(2.25), 3.501(1.96), 3.509(2.01), 3.656(2.81), 3.668(3.05), 3.690(3.53), 3.714(2.93), 3.733(2.09), 3.749(2.09), 3.776(1.16), 3.802(1.76), 3.820(1.76), 3.844(0.88), 4.005(0.92), 4.036(0.76), 4.099(0.88), 4.122(0.80), 4.816(3.61), 4.831(3.61), 4.861(4.77), 4.871(4.61), 4.981(3.09), 5.020(16.00), 5.027(8.82), 5.046(8.82), 5.067(1.08), 5.085(2.49), 5.277(1.80), 5.408(2.29), 5.529(1.36), 8.254(6.50), 8.259(6.74), 8.557(6.14), 8.562(7.06), 8.566(4.81).

實例 284

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)

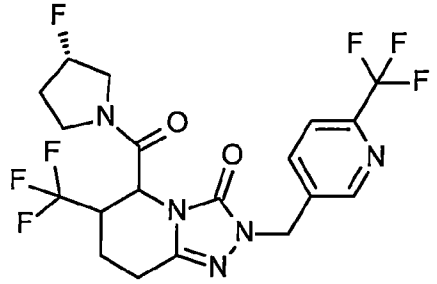


先添加(5RS,6RS)-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(54.0 mg, 132 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(64.9 mg, 171 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(69 μl, 390 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(19.8 mg, 158 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 51.4 mg(81%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.55 min；MS(ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

實例 285

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



取(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：200 mg 溶於 5 ml 乙腈/異丙醇(1：1)；注射體積：0.15 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IB 5 μm，250 x 30 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 50：50；流速：60 ml/min；溫度 28°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 69.8 mg 異構物 1，隨後洗提出 71.7 mg 異構物 2。

異構物 1：

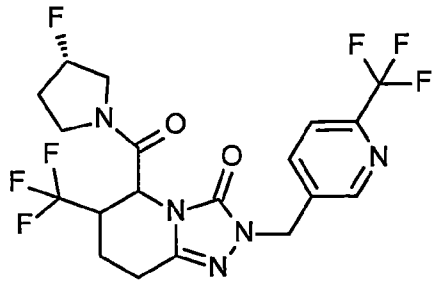
分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.79 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.54 min；MS(ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.40), -0.008(16.00), 0.008(9.77), 0.146(1.40), 2.052(1.18), 2.327(2.15), 2.366(1.93), 2.669(2.36), 2.710(2.15), 2.781(0.75), 3.509(0.64), 3.666(1.07), 4.831(0.97), 4.847(0.97), 4.889(1.29), 4.899(1.29), 5.018(2.36), 5.035(4.08), 5.278(0.64), 5.405(0.75), 7.919(7.30), 8.643(1.83).

實例 286

(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,6RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：200 mg 溶於 5 ml 乙腈/異丙醇(1：1)；注射體積：0.15 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IB 5 μm，250 x 30 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 50：50；流速：60 ml/min；溫度 28°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 69.8 mg 異構物 1，隨後洗提出 71.7 mg 異構物 2。

異構物 2：

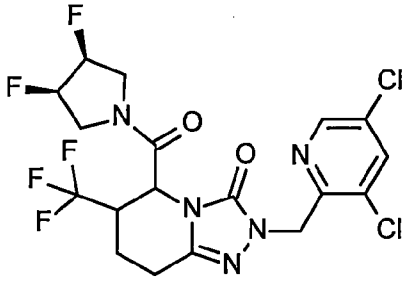
分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.10 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.54 min；MS(ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.85), -0.008(16.00), 0.008(14.32), 0.146(1.85), 1.967(1.18), 2.028(2.36), 2.044(2.02), 2.327(3.03), 2.366(2.36), 2.524(6.74), 2.587(0.84), 2.669(3.87), 2.710(3.03), 2.767(1.85), 3.376(2.19), 3.394(2.02), 3.422(1.35), 3.535(3.54), 3.561(1.68), 3.589(1.52), 3.607(1.68), 3.766(0.67), 4.099(0.84), 4.121(1.18), 4.145(1.68), 4.187(0.67), 4.930(2.36), 4.939(2.36), 4.963(2.86), 4.977(2.69), 5.024(8.76), 5.036(4.72), 5.280(1.01), 5.383(1.01), 5.413(1.01), 5.514(1.01), 7.918(15.16), 7.921(16.00), 8.644(4.04).

實例 287

(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)



先添加(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(50.0 mg, 122 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(60.0 mg, 158 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(64 µl, 360 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(20.9 mg, 146 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 41.0 mg(67%理論值)標題化合物。

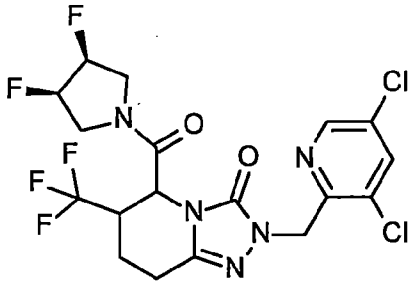
LC-MS(方法 3): R_t = 1.66 min；MS(ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.74), -0.008(16.00), 0.008(14.26), 0.146(1.74), 1.937(1.09), 2.021(2.29), 2.073(2.61), 2.328(3.16), 2.366(3.16), 2.603(1.31), 2.625(1.52), 2.669(4.03), 2.710(3.48), 2.740(2.29),

2.756(1.52), 3.503(1.20), 3.650(1.20), 3.699(1.09), 3.716(1.31), 3.818(1.09), 3.847(0.87), 4.057(0.76), 4.398(0.87), 4.918(4.14), 4.932(2.72), 4.989(1.41), 5.027(14.59), 5.047(5.33), 5.087(1.31), 5.255(0.98), 5.356(1.20), 5.462(0.87), 8.255(6.10), 8.260(6.64), 8.557(5.22).

實例 288

(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：40 mg 溶於 3.5 ml 乙醇(於超音波槽中)；注射體積：0.80 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：乙醇+ 0.2%二乙基胺；流速：15 ml/min；溫度 55°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 19.5 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 18.4 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 8.73 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® OX-H-3 250 x 4.6 mm；洗提液：乙醇+ 0.2%二乙基胺；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

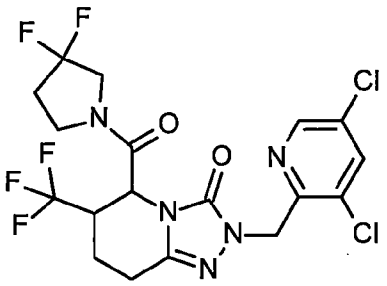
LC-MS(方法 3): R_t = 1.70 min；MS(ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.79), 0.146(0.79), 1.234(0.93), 1.936(1.08), 2.006(2.14), 2.022(2.59), 2.077(1.22), 2.327(1.45), 2.366(1.24), 2.605(1.53), 2.626(1.90), 2.670(2.67), 2.710(1.61), 2.741(2.78), 2.756(1.72), 2.784(1.48), 3.504(1.59), 3.524(1.43), 3.586(1.24), 3.632(1.19), 3.651(1.45),

3.699(1.27), 3.717(1.48), 3.732(1.40), 3.783(0.90), 3.830(1.24), 3.848(0.95), 3.901(0.85), 4.102(0.85), 4.396(1.00), 4.918(5.32), 4.933(3.09), 4.989(1.22), 5.027(16.00), 5.047(5.71), 5.086(1.22), 5.264(1.19), 5.355(1.48), 5.447(1.06), 8.255(6.88), 8.260(7.17), 8.559(6.72).

實例 289

(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)



先添加(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(50.0 mg, 122 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(60.0 mg, 158 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(64 µl, 360 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(20.9 mg, 146 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 43.0 mg(71%理論值)標題化合物。

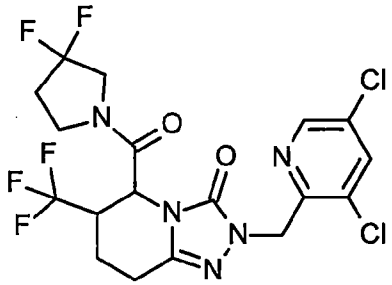
LC-MS(方法 3): R_t = 1.75 min；MS(ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.23), -0.008(10.09), 0.008(9.95), 0.146(1.15), 1.939(1.51), 1.957(2.16), 1.973(2.52), 1.991(2.31), 2.008(1.59), 2.073(4.40), 2.328(2.16), 2.366(2.52), 2.387(1.51), 2.416(1.80), 2.436(1.73), 2.457(1.66), 2.573(2.81), 2.591(2.45), 2.609(2.38), 2.638(2.31), 2.655(3.10), 2.670(3.75), 2.710(2.16), 2.745(2.81), 2.791(1.51), 3.406(2.16), 3.554(1.66), 3.571(3.24), 3.588(3.82), 3.607(1.59), 3.640(0.86), 3.675(3.03), 3.694(2.16), 3.707(2.88), 3.720(2.23), 3.740(1.73), 3.768(1.01), 3.801(2.59),

3.834(2.31), 3.869(1.95), 3.909(1.37), 3.938(0.72), 4.100(0.94), 4.119(2.02), 4.144(1.87), 4.161(0.86), 4.365(0.79), 4.392(1.30), 4.423(1.15), 4.453(0.58), 4.897(3.82), 4.910(3.68), 4.948(4.25), 4.961(4.18), 4.991(1.95), 5.031(16.00), 5.039(13.91), 5.080(1.73), 5.489(0.50), 8.256(7.86), 8.261(8.65), 8.557(9.01), 8.562(8.86).

實例 290

(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：42 mg 溶於 3.5 ml 乙醇(於超音波槽中)；注射體積：0.80 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：乙醇+ 0.2%二乙基胺；流速：15 ml/min；溫度 55°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 17.9 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 17.0 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 9.89 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® OZ-H-3 250 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 70：30 + 0.2%二乙基胺；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

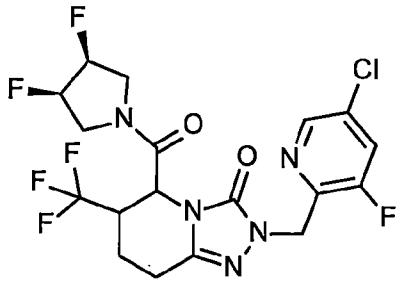
LC-MS(方法 3): R_t = 1.74 min；MS(ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.99), 0.008(16.00), 0.146(2.21), 1.235(1.40), 1.955(2.06), 1.974(2.36), 1.991(2.36), 2.007(1.84), 2.057(2.21), 2.327(3.24), 2.366(3.61), 2.573(2.80), 2.594(2.29), 2.610(2.29), 2.637(2.29), 2.669(4.87), 2.710(3.17), 2.742(2.58), 3.407(2.14), 3.571(3.32),

3.588(3.69), 3.606(1.55), 3.674(3.10), 3.707(2.95), 3.739(1.84), 3.767(1.18), 3.800(2.51), 3.835(2.43), 3.867(1.92), 3.909(1.33), 4.117(1.92), 4.143(1.92), 4.395(1.25), 4.897(3.47), 4.910(3.61), 4.947(4.13), 4.961(4.13), 4.991(2.06), 5.030(15.48), 5.039(13.20), 5.079(1.47), 8.256(8.85), 8.261(9.00), 8.557(9.88), 8.562(9.51).

實例 291

(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)



先添加(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(50.0 mg, 127 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(62.5 mg, 165 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(66 µl, 380 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(21.8 mg, 152 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 45.0 mg(73%理論值)標題化合物。

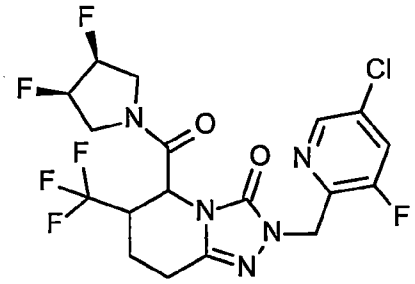
LC-MS(方法 3): R_t = 1.56 min；MS(ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.28), -0.008(16.00), 0.008(8.30), 0.146(1.22), 1.903(1.42), 1.925(1.69), 1.938(1.22), 1.961(1.01), 1.996(2.90), 2.012(3.31), 2.038(1.35), 2.073(5.00), 2.327(2.03), 2.366(2.36), 2.524(9.18), 2.573(1.49), 2.597(1.42), 2.619(2.16), 2.635(1.69), 2.665(2.70), 2.669(2.84), 2.674(2.84), 2.710(3.38), 2.733(3.31), 2.748(2.23), 2.776(1.76), 3.398(1.55), 3.466(1.08), 3.501(1.69), 3.547(1.96), 3.599(1.49), 3.626(1.22),

3.648(1.69), 3.662(1.69), 3.696(1.62), 3.713(1.42), 3.736(1.55), 3.758(1.01), 3.771(1.01), 3.789(1.15), 3.802(1.22), 3.824(1.62), 3.839(1.42), 3.854(1.08), 3.865(0.88), 3.880(0.95), 3.893(1.15), 3.908(0.95), 4.054(0.95), 4.091(0.95), 4.356(0.88), 4.372(1.08), 4.384(1.15), 4.396(1.35), 4.410(1.01), 4.421(0.88), 4.437(0.88), 4.902(5.20), 4.909(6.01), 4.925(4.39), 4.940(1.62), 4.979(13.37), 4.998(4.93), 5.002(4.59), 5.037(1.28), 5.086(0.47), 5.260(1.49), 5.269(1.49), 5.362(1.89), 5.392(1.62), 5.401(1.62), 5.451(1.22), 5.480(1.22), 8.098(5.60), 8.103(5.74), 8.122(5.67), 8.127(5.60), 8.476(6.35).

實例 292

(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



取(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：44 mg 溶於 2 ml 乙腈/乙醇(1：1) + 0.2%二乙基胺；注射體積：0.15 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IB 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：20 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 9.9 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 11.9 mg 對映異構物 2。

對映異構物 1：

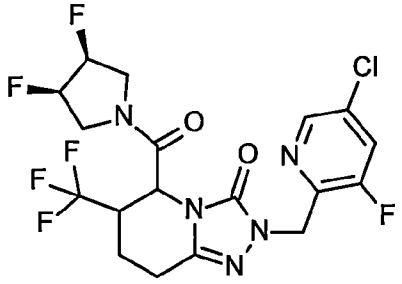
分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.66 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50 + 0.2%二乙基胺；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.55 min；MS(ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.91), 0.008(16.00), 0.146(1.91), 1.109(0.41), 1.236(0.81), 1.904(0.93), 1.926(1.04), 1.961(0.64), 1.997(1.86), 2.013(2.20), 2.057(0.99), 2.327(1.86), 2.366(1.86), 2.596(0.87), 2.620(1.33), 2.635(1.10), 2.670(2.38), 2.710(2.55), 2.734(2.14), 2.749(1.39), 2.777(1.22), 3.269(0.70), 3.399(0.87), 3.468(0.58), 3.501(1.04), 3.556(1.10), 3.600(0.93), 3.628(0.75), 3.650(1.04), 3.663(1.10), 3.698(1.04), 3.713(0.87), 3.736(0.93), 3.770(0.64), 3.790(0.75), 3.826(0.99), 3.840(0.87), 3.854(0.64), 3.881(0.58), 3.895(0.64), 3.908(0.58), 4.054(0.64), 4.100(0.58), 4.356(0.46), 4.372(0.70), 4.398(0.87), 4.410(0.70), 4.438(0.52), 4.903(3.19), 4.909(4.06), 4.925(2.84), 4.941(0.87), 4.979(9.10), 5.002(3.19), 5.037(0.64), 5.260(0.99), 5.362(1.16), 5.401(1.04), 5.481(0.81), 8.098(3.36), 8.103(3.59), 8.122(3.65), 8.127(3.54), 8.477(4.29).

實例 293

(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：44 mg 溶於 2 ml 乙腈/乙醇(1：1) + 0.2%二乙基胺；注射體積：0.15 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IB 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：20 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 9.9 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 11.9 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

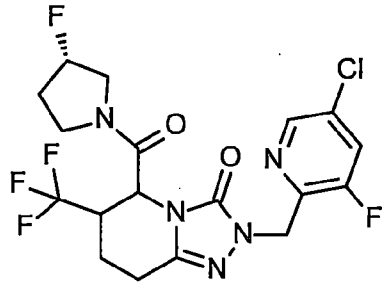
分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.92 min，e.e. = 97% [管柱：Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50 + 0.2%二乙基胺；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.55 min；MS(ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.80), -0.008(16.00), 0.008(14.88), 0.146(1.80), 1.074(1.91), 1.091(3.99), 1.110(2.08), 1.233(0.90), 1.904(1.12), 1.925(1.46), 1.961(0.90), 1.997(2.30), 2.013(2.75), 2.057(1.12), 2.327(1.91), 2.366(2.36), 2.599(1.35), 2.619(1.80), 2.637(1.40), 2.669(2.81), 2.710(3.31), 2.734(3.14), 2.750(2.41), 2.776(2.25), 3.466(0.95), 3.510(1.35), 3.556(1.52), 3.599(1.35), 3.624(1.12), 3.649(1.35), 3.662(1.40), 3.697(1.35), 3.713(1.18), 3.736(1.35), 3.759(0.90), 3.770(0.90), 3.790(0.90), 3.802(0.95), 3.825(1.40), 3.840(1.18), 3.894(0.95), 3.908(0.84), 4.054(0.79), 4.092(0.79), 4.356(0.84), 4.396(1.07), 4.903(4.15), 4.912(5.16), 4.925(3.59), 4.945(1.07), 4.979(11.51), 4.998(4.10), 5.038(0.95), 5.270(1.35), 5.363(1.52), 5.402(1.40), 5.481(1.07), 8.098(4.94), 8.103(5.16), 8.122(5.00), 8.127(5.33), 8.478(7.02).

實例 294

(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



先添加(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(50.0 mg, 127 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(62.5 mg, 165 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(66 µl, 380 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(19.1 mg, 152 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌

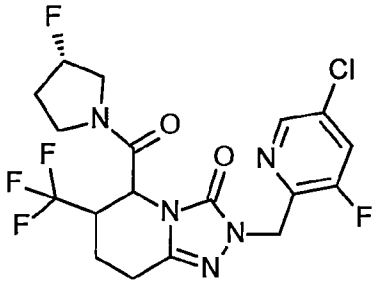
隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 39.0 mg(66%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.50 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.51), -0.008(4.55), 0.008(4.09), 0.146(0.51), 1.250(1.15), 1.257(0.72), 1.266(1.29), 1.271(1.23), 1.288(1.07), 1.899(0.63), 1.913(1.04), 1.933(1.73), 1.954(1.76), 1.968(1.44), 1.994(1.69), 2.010(2.01), 2.018(2.34), 2.033(2.50), 2.047(2.01), 2.068(1.69), 2.082(1.73), 2.107(1.96), 2.148(1.23), 2.228(0.88), 2.242(1.23), 2.288(1.15), 2.327(1.18), 2.366(0.76), 2.524(2.43), 2.570(0.90), 2.592(1.07), 2.614(1.67), 2.670(1.94), 2.690(5.80), 2.710(1.96), 2.728(2.56), 2.741(1.94), 2.770(1.29), 2.783(1.02), 3.269(0.62), 3.298(1.46), 3.315(1.66), 3.333(1.37), 3.343(1.18), 3.362(1.53), 3.378(1.67), 3.391(1.22), 3.409(1.37), 3.471(1.22), 3.498(1.43), 3.528(2.82), 3.550(1.25), 3.565(1.97), 3.619(16.00), 3.663(12.83), 3.793(1.11), 3.802(1.18), 3.819(1.13), 3.845(0.62), 4.006(0.48), 4.038(0.42), 4.090(0.88), 4.123(1.48), 4.146(1.83), 4.170(0.81), 4.809(1.87), 4.825(1.80), 4.854(2.38), 4.864(2.40), 4.874(1.99), 4.884(1.90), 4.922(2.36), 4.937(3.28), 4.976(11.24), 4.997(4.44), 5.018(0.83), 5.034(1.25), 5.278(1.60), 5.379(0.90), 5.411(1.94), 5.511(0.78), 5.533(0.74), 8.097(5.67), 8.102(6.01), 8.121(5.76), 8.126(6.04), 8.478(7.30).

實例 295

(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



取(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：38 mg 溶於 2 ml 乙腈/乙醇(1：1)；注射體積：0.15 ml；管柱：Daicel Chiralcel® ID 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 35:65 + 0.2%二乙基胺；流速：20 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 11.3 mg 異構物 1，隨後洗提出 13.0 mg 異構物 2。

異構物 1：

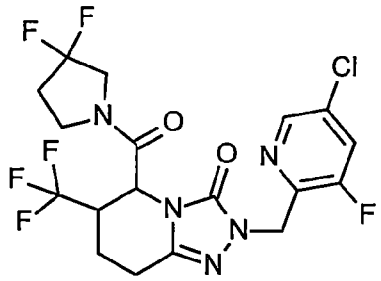
分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.57 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® ID-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50 + 0.2%二乙基胺；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.50 min；MS(ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.91), -0.008(16.00), 0.008(14.39), 0.146(1.76), 0.866(0.88), 0.886(1.17), 0.904(0.73), 1.233(1.61), 1.912(1.76), 1.933(2.20), 1.947(1.91), 2.003(1.76), 2.018(4.40), 2.033(5.14), 2.108(3.08), 2.242(1.91), 2.290(1.61), 2.327(4.11), 2.366(3.96), 2.523(9.39), 2.569(3.23), 2.595(2.94), 2.614(3.23), 2.670(6.75), 2.710(5.72), 2.738(3.96), 2.782(2.35), 3.366(2.50), 3.411(2.35), 3.471(3.08), 3.497(2.50), 3.662(5.87), 3.684(3.52), 3.717(3.96), 3.740(4.55), 3.802(2.50), 3.819(2.79), 3.846(1.32), 3.998(1.76), 4.039(1.32), 4.056(0.73), 4.091(1.47), 4.124(1.17), 4.155(0.88), 4.809(5.58), 4.824(5.58), 4.854(7.05), 4.864(7.05), 4.932(2.79), 4.971(14.39), 4.975(14.39), 4.996(7.49), 5.000(7.49), 5.015(1.32), 5.039(2.50), 5.277(2.79), 5.410(3.67), 5.532(1.91), 8.097(7.93), 8.102(8.37), 8.121(8.22), 8.126(8.51), 8.478(8.51).

實例 296

(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)



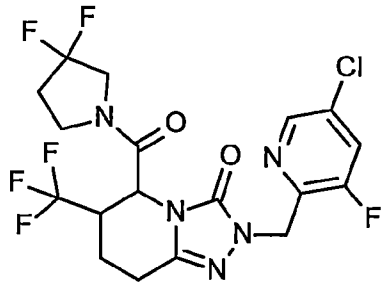
先添加(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(50.0 mg, 127 µmol)至 THF(1.6 ml)中，接著添加 HBTU(62.5 mg, 165 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(66 µl, 380 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(21.8 mg, 152 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 48.0 mg(78%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.86 min；MS(ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.59), -0.008(4.82), 0.008(4.82), 0.146(0.57), 1.253(13.91), 1.269(16.00), 1.279(10.17), 1.294(8.34), 1.928(0.59), 1.947(0.89), 1.963(0.97), 1.981(0.93), 1.997(0.65), 2.049(0.91), 2.073(2.59), 2.328(0.75), 2.367(0.93), 2.389(0.67), 2.409(0.63), 2.419(0.79), 2.439(0.73), 2.460(0.69), 2.523(2.71), 2.576(1.07), 2.591(1.01), 2.608(0.89), 2.632(0.93), 2.649(1.24), 2.665(1.24), 2.670(1.22), 2.711(1.01), 2.736(1.15), 2.781(0.61), 3.114(1.28), 3.131(1.44), 3.143(1.30), 3.160(0.43), 3.539(0.41), 3.552(0.67), 3.570(1.66), 3.591(1.92), 3.603(1.62), 3.613(1.76), 3.630(1.07), 3.672(1.24), 3.688(0.97), 3.707(1.52), 3.733(0.55), 3.771(0.47), 3.805(1.15), 3.838(1.03), 3.863(0.67), 3.880(0.55), 3.904(0.59), 4.100(0.43), 4.118(0.83), 4.144(0.81), 4.390(0.49), 4.422(0.45), 4.888(1.58), 4.902(1.56), 4.940(2.21), 4.953(1.96), 4.984(4.23), 4.992(4.19), 5.031(0.67), 7.050(1.40), 7.177(1.40), 7.304(1.38), 8.099(2.31), 8.104(2.47), 8.123(2.35), 8.128(2.53), 8.477(2.98), 8.481(2.84).

實例 297

(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物2)



取(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物1，消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：48 mg 溶於 2 ml 乙腈/甲醇(1：1)；注射體積：0.20 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IC 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：20 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 13.9 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 16.2 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

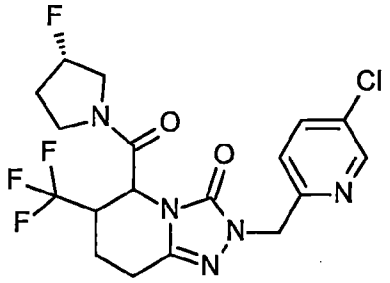
分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.67 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.64 min；MS(ESIpos): m /z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(3.80), 0.146(2.40), 0.866(1.00), 0.885(1.40), 0.904(0.80), 1.235(1.00), 1.313(0.80), 1.946(1.80), 1.961(1.80), 1.980(1.80), 1.998(1.60), 2.064(2.20), 2.327(12.60), 2.365(16.00), 2.590(3.00), 2.605(2.80), 2.626(2.60), 2.669(6.80), 2.709(7.60), 2.736(2.00), 2.781(1.20), 3.397(2.60), 3.569(2.20), 3.591(2.00), 3.611(1.40), 3.640(1.00), 3.672(2.00), 3.706(2.60), 3.773(1.00), 3.804(1.80), 3.836(1.80), 3.861(1.40), 3.903(1.20), 3.998(1.20), 4.117(1.40), 4.143(1.40), 4.391(1.20), 4.415(1.00), 4.888(2.60), 4.902(2.60), 4.941(3.80), 4.953(2.60), 4.985(6.80), 5.031(1.00), 8.103(3.00), 8.127(3.20), 8.482(3.40).

實例 298

(5RS,6RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



先添加(5RS,6RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(47.0 mg, 125 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(61.5 mg, 162 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(65 µl, 370 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(18.8 mg, 150 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 31.0 mg(55%理論值)標題化合物。

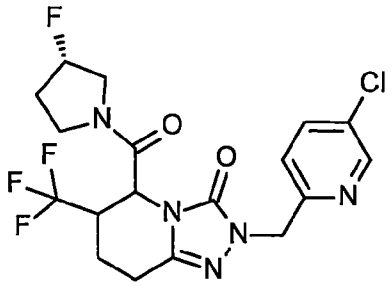
LC-MS(方法 3): R_t = 1.44 min；MS(ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.01), -0.008(8.66), 0.008(8.56), 0.146(1.01), 1.385(1.47), 1.946(1.67), 1.968(2.28), 2.007(1.67), 2.045(3.59), 2.060(3.29), 2.073(3.14), 2.110(2.53), 2.144(1.72), 2.245(1.52), 2.290(1.42), 2.328(2.58), 2.366(1.87), 2.611(1.06), 2.669(3.29), 2.710(2.73), 2.762(2.84), 2.805(1.42), 3.369(2.28), 3.468(1.16), 3.509(1.57), 3.535(3.34), 3.562(1.22), 3.615(1.82), 3.648(1.57), 3.670(2.58), 3.740(1.87), 3.769(1.42), 3.805(0.96), 3.824(1.06), 4.099(0.96), 4.126(1.52), 4.150(1.97), 4.175(0.86), 4.831(2.08), 4.847(2.13), 4.883(2.94), 4.893(3.85), 4.915(6.73), 4.923(16.00), 4.934(14.53), 4.954(3.80), 4.969(3.24), 4.994(0.61), 5.142(0.61), 5.279(1.82), 5.411(2.18), 5.513(0.96), 5.947(0.51), 7.206(4.66), 7.218(3.29), 7.227(7.80), 7.239(3.34), 7.249(3.09), 7.920(5.57), 7.926(6.38), 7.941(5.42), 7.947(6.08),

8.574(9.52), 8.580(8.46).

實例 299

(5RS,6RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：30 mg 溶於 3 ml 甲醇/第三丁基甲基醚(2：1)；注射體積：1.00 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IB 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：甲醇/第三丁基甲基醚 10：90；流速：20 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：270 nm]。分離後，先洗提出 11.1 mg 異構物 1，隨後洗提出 11.3 mg 異構物 2。

異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 6.44 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IB 50 x 4.6 mm；洗提液：甲醇/第三丁基甲基醚 10：90；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

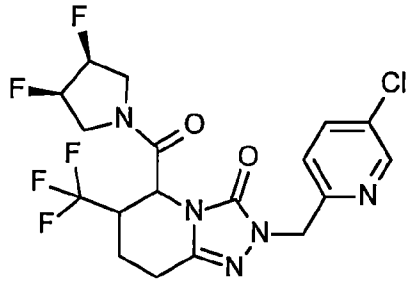
LC-MS(方法 4): R_t = 0.77 min；MS(ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.82), -0.008(16.00), 0.008(15.36), 0.146(1.87), 1.186(8.95), 1.427(2.97), 1.946(1.36), 1.968(1.36), 1.981(1.15), 2.030(1.40), 2.046(3.27), 2.060(3.18), 2.077(1.91), 2.110(1.82), 2.126(1.53), 2.146(1.49), 2.257(1.10), 2.292(1.02), 2.327(1.49), 2.366(1.19), 2.524(2.97), 2.592(0.64), 2.610(0.98), 2.633(1.06), 2.655(1.87), 2.670(1.91), 2.689(0.89), 2.710(1.78), 2.760(1.82), 2.775(2.08), 2.803(1.02), 2.819(1.23), 3.370(1.02), 3.406(0.98), 3.416(1.02), 3.469(1.40), 3.504(1.70), 3.648(1.78), 3.670(3.44), 3.705(1.70), 3.726(1.53), 3.744(2.04), 3.767(1.32), 3.805(1.36),

3.824(1.36), 3.849(0.59), 4.013(0.72), 4.036(0.59), 4.107(0.68), 4.131(0.64), 4.831(3.10), 4.846(3.06), 4.883(4.20), 4.892(4.37), 4.915(6.49), 4.921(6.88), 4.932(11.50), 4.946(2.38), 4.962(0.51), 4.974(0.42), 5.278(1.53), 5.409(1.99), 5.532(1.06), 7.207(4.20), 7.228(7.60), 7.249(3.44), 7.922(4.12), 7.928(4.07), 7.943(3.95), 7.949(3.90), 8.573(5.26), 8.579(5.22).

實例 300

(5RS,6RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)



先添加(5RS,6RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(47.0 mg, 125 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(61.5 mg, 162 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(65 µl, 370 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(21.5 mg, 150 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 34.0 mg(59%理論值)標題化合物。

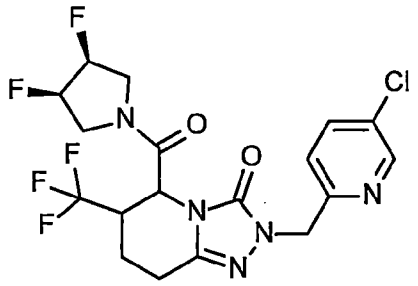
LC-MS(方法 3): R_t = 1.50 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.67), -0.008(6.04), 0.008(5.59), 0.146(0.67), 1.924(0.61), 1.938(1.03), 1.960(1.34), 1.973(0.97), 2.006(1.18), 2.021(2.58), 2.038(2.61), 2.053(1.58), 2.067(0.94), 2.327(1.21), 2.366(1.34), 2.523(3.25), 2.593(0.61), 2.613(0.91), 2.635(0.91), 2.655(1.67), 2.669(2.16), 2.696(0.94), 2.709(2.58), 2.725(0.79), 2.767(2.37), 2.782(1.58), 2.811(1.28), 2.825(0.70), 3.399(0.97), 3.411(1.00), 3.423(1.00), 3.436(0.97),

3.473(0.88), 3.508(1.28), 3.553(1.43), 3.563(1.40), 3.592(1.15), 3.604(1.15), 3.633(0.88), 3.653(1.24), 3.667(1.18), 3.686(0.76), 3.702(1.21), 3.718(1.03), 3.727(1.03), 3.738(1.31), 3.761(0.85), 3.774(0.91), 3.792(0.85), 3.805(0.82), 3.828(1.06), 3.844(0.85), 3.859(0.76), 3.871(0.61), 3.885(0.64), 3.900(0.76), 3.914(0.76), 4.060(0.67), 4.098(0.67), 4.365(0.70), 4.380(0.76), 4.392(0.76), 4.403(0.85), 4.418(0.76), 4.430(0.70), 4.446(0.64), 4.903(1.03), 4.923(11.69), 4.935(16.00), 4.944(4.98), 4.950(4.43), 4.978(0.67), 5.120(0.49), 5.134(0.43), 5.244(0.97), 5.256(1.09), 5.265(1.28), 5.273(1.00), 5.311(0.76), 5.322(0.91), 5.358(1.34), 5.389(1.09), 5.397(1.09), 5.462(0.91), 5.478(0.91), 7.210(3.28), 7.225(3.89), 7.231(3.83), 7.245(4.01), 7.923(3.73), 7.930(3.58), 7.945(3.64), 7.948(3.46), 8.573(4.61), 8.579(4.37).

實例 301

(5RS,6RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,6RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物 1，消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：34 mg 溶於 3 ml 甲醇/第三丁基甲基醚(3：1)；注射體積：1.00 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IB 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：甲醇/第三丁基甲基醚 10：90；流速：15 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：270 nm]。分離後，先洗提出 15.3 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 14.3 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 5.58 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IB

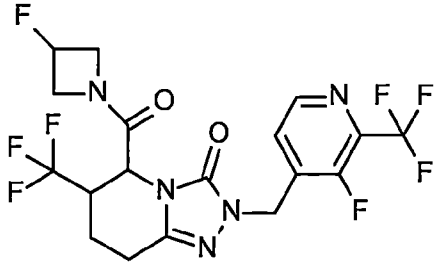
50 x 4.6 mm；洗提液：甲醇/第三丁基甲基醚 10：90；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.80 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.57), -0.008(13.32), 0.008(12.83), 0.146(1.53), 1.186(13.39), 1.427(0.94), 1.925(0.52), 1.938(0.87), 1.960(1.15), 1.973(0.80), 2.007(1.08), 2.022(2.54), 2.038(2.57), 2.053(1.57), 2.078(0.97), 2.327(1.11), 2.366(0.90), 2.593(0.56), 2.612(0.90), 2.636(0.90), 2.655(1.60), 2.670(2.02), 2.695(0.90), 2.710(2.26), 2.769(2.19), 2.783(1.43), 2.812(1.18), 3.423(0.97), 3.437(0.90), 3.472(0.80), 3.508(1.18), 3.555(1.25), 3.593(1.04), 3.632(0.87), 3.653(1.18), 3.668(1.18), 3.687(0.70), 3.702(1.11), 3.718(0.94), 3.727(0.80), 3.739(1.22), 3.761(0.63), 3.774(0.70), 3.793(0.80), 3.805(0.80), 3.828(1.01), 3.846(0.80), 3.860(0.73), 3.885(0.63), 3.900(0.80), 3.914(0.63), 4.061(0.63), 4.098(0.66), 4.367(0.56), 4.380(0.70), 4.392(0.70), 4.408(0.87), 4.418(0.73), 4.430(0.70), 4.446(0.56), 4.923(11.65), 4.935(16.00), 4.946(6.99), 5.244(0.90), 5.256(0.97), 5.266(1.08), 5.322(0.77), 5.358(1.25), 5.389(0.97), 5.440(0.66), 5.463(0.87), 5.479(0.83), 7.211(3.41), 7.225(3.58), 7.231(3.90), 7.246(3.62), 7.924(3.44), 7.927(3.41), 7.930(3.34), 7.945(3.27), 7.949(3.23), 7.951(3.20), 8.573(5.39), 8.579(5.25).

實例 302

(5RS,6RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)



先添加(5RS,6RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(96.0 mg, 224 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(111 mg,

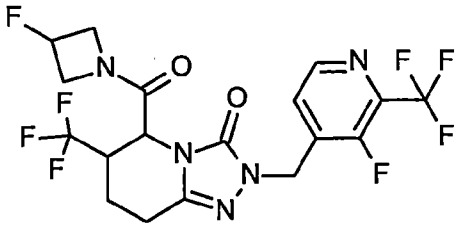
291 μmol)與N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 670 μmol)。於室溫下攪拌15 min後，添加3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(30.0 mg, 269 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到25.0 mg(23%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法3): R_t = 1.61 min；MS(ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.95), -0.008(16.00), 0.008(14.87), 0.146(2.03), 1.995(1.95), 2.073(2.18), 2.327(3.15), 2.366(3.00), 2.523(7.21), 2.670(3.68), 2.710(3.31), 2.767(2.18), 2.783(1.20), 2.812(1.05), 3.379(1.13), 3.973(1.13), 4.000(1.20), 4.032(1.05), 4.229(1.13), 4.252(1.43), 4.560(0.90), 4.654(2.85), 4.666(4.36), 4.677(2.63), 4.867(0.68), 5.086(6.91), 5.100(5.93), 5.371(0.83), 5.560(0.90), 7.566(2.70), 7.579(5.18), 7.592(2.70), 8.571(5.18), 8.583(5.11).

實例303

(5RS,6RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物1)



取(5RS,6RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物1，消旋物)採用對掌性製備性HPLC分離[樣本製備：23 mg溶於異丙醇/二氯甲烷/正庚烷(3：1:2)；注射體積：0.50 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IB 5 μm，250 x 30 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 60：40；流速：60 ml/min；溫度40°C；UV檢測：220 nm]。分離後，先洗提出10.5 mg對映異構物1，隨後洗提出11.8 mg對映異構物2。

對映異構物1：

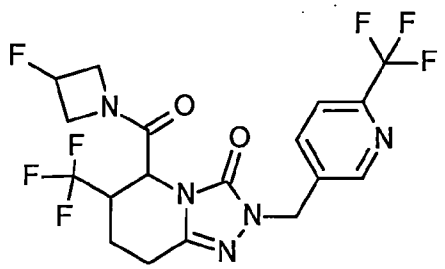
分析性對掌性 HPLC：R_t = 4.70 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇 60：40；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.59 min；MS(ESIpos): m /z = 486 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.52), -0.008(16.00), 0.146(1.68), 1.994(2.48), 2.047(2.08), 2.327(2.96), 2.366(3.04), 2.670(4.24), 2.710(3.76), 2.767(2.96), 2.811(1.68), 3.968(1.44), 3.999(1.52), 4.030(1.44), 4.229(1.60), 4.252(2.08), 4.567(1.12), 4.625(1.04), 4.654(4.16), 4.666(5.92), 4.679(3.44), 4.815(0.80), 5.087(9.44), 5.100(8.16), 5.369(1.12), 5.560(0.96), 7.566(3.52), 7.579(6.40), 7.592(3.84), 8.571(6.48), 8.583(6.40).

實例 304

(5RS,6RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)



先添加(5RS,6RS)-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(54.0 mg, 132 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(64.9 mg, 171 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(69 µl, 390 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(17.6 mg, 158 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 47.9 mg(78%理論值)標題化合物。

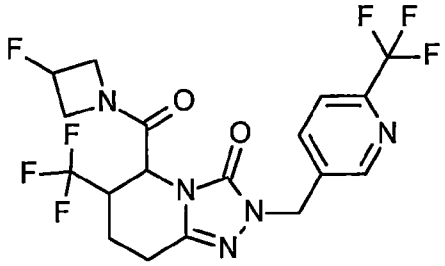
LC-MS(方法 3): R_t = 1.52 min；MS(ESIpos): m /z = 468 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.77), -0.008(16.00), 0.008(12.72), 0.146(1.77), 0.886(0.42), 1.969(1.43), 1.983(1.77), 2.040(1.52),

2.073(1.43), 2.327(2.78), 2.366(3.54), 2.523(7.75), 2.669(4.04), 2.710(3.12), 2.756(1.85), 2.771(1.18), 2.797(0.93), 3.965(0.93), 3.999(0.93), 4.028(0.84), 4.065(0.67), 4.224(1.01), 4.246(1.09), 4.272(1.18), 4.304(1.09), 4.569(0.67), 4.642(2.53), 4.656(3.87), 4.666(2.61), 4.821(0.51), 5.030(7.33), 5.044(7.49), 5.418(0.67), 5.560(0.67), 7.921(12.46), 8.652(4.63).

實例 305

(5RS,6RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,6RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：46 mg 溶於乙腈/乙醇(3：1)；注射體積：0.30 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IE 5 µm，250 x 30 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 16.9 mg 異構物 1，隨後洗提出 21.7 mg 異構物 2。

對映異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.09 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

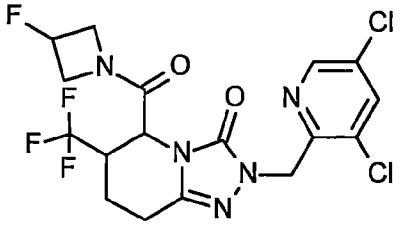
LC-MS(方法 4): R_t = 0.80 min；MS(ESIpos): m /z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.84), 0.008(5.48), 0.146(0.75), 1.100(0.66), 1.235(1.33), 1.950(1.51), 1.968(1.99), 1.984(2.44), 2.001(1.63), 2.040(1.99), 2.327(1.45), 2.366(1.36), 2.524(6.48), 2.670(3.22), 2.710(1.51), 2.738(1.60), 2.754(2.71), 2.771(1.66), 2.797(1.33), 2.813(0.69), 3.936(0.75), 3.967(1.27), 3.998(1.36), 4.030(1.18), 4.061(0.84), 4.224(1.39), 4.244(1.54), 4.274(1.66), 4.304(1.51), 4.471(0.75), 4.485(0.78), 4.526(0.72), 4.540(0.69),

4.567(0.96), 4.595(0.72), 4.643(3.59), 4.655(5.06), 4.666(3.28), 4.821(0.72), 4.849(0.72), 4.873(0.66), 5.030(9.94), 5.045(9.76), 5.372(0.90), 5.418(0.87), 5.515(0.90), 5.561(0.87), 7.922(16.00), 8.653(6.24).

實例 306

(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)

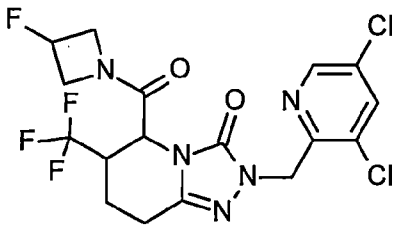


先添加(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(50.0 mg, 122 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(60.0 mg, 158 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(64 μl, 360 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(16.3 mg, 146 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 45.3 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.82 min；MS(ESIpos): m /z = 468 [M +H]$^+$

實例 307

(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



取(5RS,6RS)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：40 mg 溶於乙腈/乙醇(3：1)；注射體積：0.40 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IE 5 µm，250 x 30 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 17.6 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 18.1 mg 對映異構物 2。

對映異構物 1：

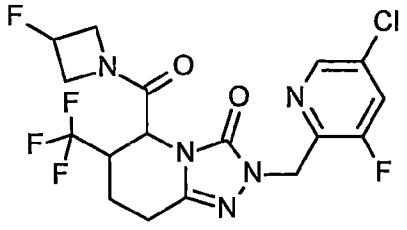
分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.65 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.82 min；MS(ESIpos): m /z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.90), -0.008(16.00), 0.008(14.18), 0.146(1.90), 1.235(0.78), 1.964(1.56), 2.064(1.56), 2.327(3.46), 2.366(3.29), 2.523(7.87), 2.669(3.37), 2.710(4.06), 2.728(2.25), 2.745(1.21), 2.772(1.21), 3.958(1.12), 3.984(1.04), 4.018(1.04), 4.243(1.73), 4.543(0.86), 4.609(3.03), 4.623(3.55), 4.631(2.77), 4.800(0.69), 5.037(9.51), 5.046(7.26), 5.411(0.78), 5.548(0.69), 8.258(5.97), 8.263(6.31), 8.556(4.06).

實例 308

(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)



先添加(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(50.0 mg, 127 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(62.5 mg,

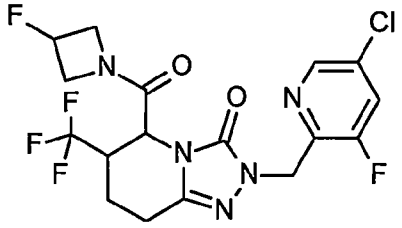
165 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(66 μl, 380 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(17.0 mg, 152 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 37.0 mg(65%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.46 min；MS(ESIpos): m /z = 452 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.64), -0.008(15.18), 0.008(15.69), 0.146(1.85), 1.921(2.87), 1.942(3.28), 1.956(4.00), 2.053(3.28), 2.327(3.08), 2.366(2.56), 2.589(2.36), 2.635(3.79), 2.650(4.00), 2.669(4.31), 2.710(4.51), 2.720(5.54), 2.735(3.49), 2.764(2.56), 3.925(1.54), 3.957(2.46), 3.987(2.46), 4.017(2.26), 4.048(1.44), 4.215(2.36), 4.240(2.87), 4.268(2.77), 4.297(2.87), 4.465(1.44), 4.555(1.74), 4.601(6.67), 4.610(8.62), 4.616(8.82), 4.766(1.13), 4.779(1.33), 4.804(1.44), 4.841(1.33), 4.856(1.44), 4.990(16.00), 5.000(14.46), 5.415(1.85), 5.549(1.74), 8.104(8.31), 8.129(8.41), 8.476(11.59).

實例 309

(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,6RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：36 mg 溶於 3 ml 乙醇；注射體積：0.80 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：乙醇+ 0.2%二乙基胺；流速：15 ml/min；溫度 55°C；UV 檢測：235 nm]。分離後，先洗提出 13.7 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 11.7 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

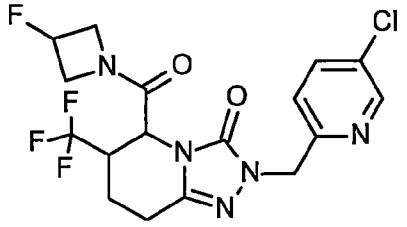
分析性對掌性 HPLC：R_t = 7.56 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® OZ-H 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 70：30 + 0.2%二乙基胺；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.46 min；MS(ESIpos): m /z = 452 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.44), -0.008(13.25), 0.146(1.40), 1.236(0.90), 1.922(2.61), 1.941(3.15), 1.956(3.65), 1.972(2.25), 2.052(3.34), 2.327(2.03), 2.366(1.94), 2.590(2.03), 2.634(3.61), 2.650(3.70), 2.669(3.02), 2.703(2.93), 2.710(3.65), 2.719(5.18), 2.735(3.11), 2.763(2.52), 2.778(1.31), 3.870(0.41), 3.927(1.22), 3.959(2.34), 3.986(2.52), 4.018(2.16), 4.055(1.44), 4.172(1.08), 4.184(1.26), 4.214(2.12), 4.238(2.66), 4.266(2.75), 4.295(2.66), 4.314(1.26), 4.343(0.90), 4.467(1.31), 4.481(1.35), 4.518(1.26), 4.533(1.31), 4.552(1.62), 4.583(1.08), 4.601(6.40), 4.610(8.34), 4.616(8.88), 4.622(7.44), 4.790(0.99), 4.805(1.17), 4.832(1.17), 4.856(1.17), 4.884(0.95), 4.990(16.00), 5.000(14.38), 5.371(1.53), 5.414(1.58), 5.513(1.53), 5.556(1.49), 8.104(6.81), 8.128(6.99), 8.476(8.16).

實例 310

(5RS,6RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1，消旋物)



先添加 (5RS,6RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(47.0 mg, 125 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(61.5 mg, 162 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(65 µl, 370 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(16.7 mg, 150 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌

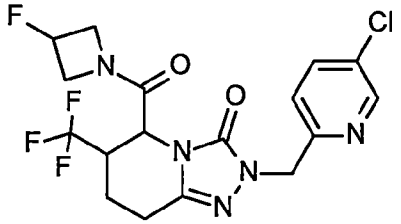
隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 30.0 mg(55%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.40 min；MS(ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(2.09), -0.008(15.63), 0.008(16.00), 0.146(2.02), 1.953(1.79), 1.973(2.09), 1.986(2.54), 2.073(3.44), 2.327(2.32), 2.366(2.09), 2.670(4.34), 2.710(2.32), 2.734(1.87), 2.751(3.29), 2.768(2.17), 2.794(1.72), 2.811(0.97), 3.935(0.90), 3.965(1.57), 3.994(1.64), 4.023(1.50), 4.060(0.82), 4.192(0.97), 4.224(1.64), 4.247(2.09), 4.282(1.64), 4.304(1.57), 4.487(0.90), 4.526(0.90), 4.542(0.90), 4.567(1.20), 4.633(4.26), 4.642(4.93), 4.647(5.23), 4.655(4.56), 4.780(1.35), 4.794(1.72), 4.879(1.20), 4.931(13.23), 4.943(13.08), 4.989(0.97), 5.412(1.20), 5.553(1.12), 7.226(9.05), 7.248(9.87), 7.928(4.64), 7.944(4.26), 8.575(7.03), 8.581(3.96).

實例 311

(5RS,6RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,6RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-6-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：30 mg 溶於 3 ml 乙醇/乙腈(1：2)；注射體積：0.25 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IC 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(50：50)；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 12.30 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 12.1 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.51 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IC-3

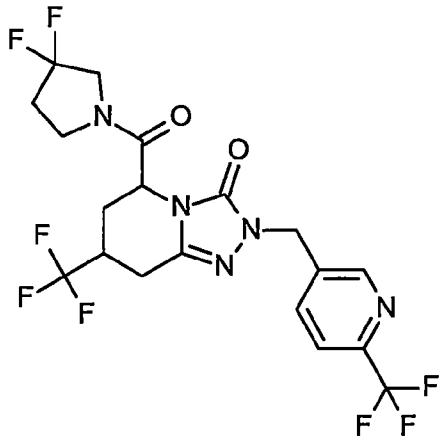
50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 140.00 min；MS(ESIpos): m /z = 433 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.76), -0.008(7.47), 0.008(6.94), 0.146(0.88), 1.234(0.53), 1.953(1.94), 1.971(2.29), 1.986(2.82), 2.073(2.94), 2.327(2.00), 2.366(1.53), 2.670(4.88), 2.710(1.94), 2.735(2.18), 2.751(3.94), 2.767(2.41), 2.794(1.94), 3.932(0.94), 3.964(1.88), 3.995(2.06), 4.023(1.82), 4.058(1.18), 4.192(1.00), 4.223(2.00), 4.247(2.47), 4.278(1.82), 4.303(1.88), 4.475(1.00), 4.489(1.06), 4.528(1.00), 4.563(1.24), 4.633(5.24), 4.647(6.41), 4.655(5.59), 4.880(0.94), 4.931(15.94), 4.943(16.00), 5.414(1.18), 5.555(1.24), 7.227(10.59), 7.248(11.29), 7.927(5.18), 7.947(4.94), 8.575(9.65).

實例 312

(5RS,7RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)



先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(100 mg, 90%純度，219 µmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU(108 mg, 285 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(110 µl, 660 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(37.7 mg, 263 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)，單離

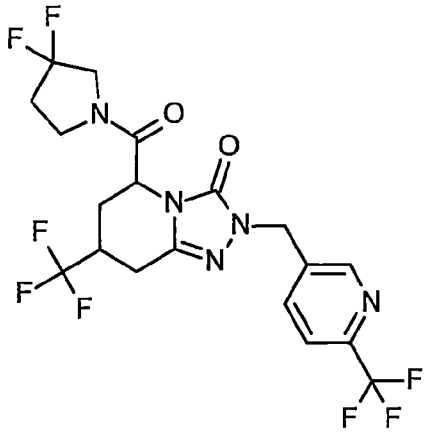
出非對映異構物 1。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 78.2 mg(71%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.69 min；MS(ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.71), -0.008(5.74), 0.146(0.71), 2.138(0.40), 2.156(0.79), 2.173(0.82), 2.198(0.97), 2.229(0.73), 2.245(0.68), 2.270(1.30), 2.290(1.46), 2.327(1.37), 2.366(0.71), 2.376(0.51), 2.397(0.97), 2.427(1.24), 2.444(1.13), 2.462(0.79), 2.565(1.92), 2.583(1.48), 2.602(1.02), 2.670(0.88), 2.688(1.06), 2.696(1.02), 2.717(1.41), 2.726(2.30), 2.735(1.48), 2.757(1.63), 2.764(1.68), 2.895(1.15), 2.927(1.08), 2.979(2.12), 3.019(1.61), 3.541(0.44), 3.552(1.04), 3.571(2.21), 3.586(2.16), 3.603(1.28), 3.714(0.99), 3.756(1.28), 3.786(1.52), 3.821(1.17), 3.901(1.04), 3.919(2.36), 3.936(2.58), 3.955(1.06), 4.135(0.88), 4.163(0.73), 4.178(1.28), 4.205(1.35), 4.238(0.90), 4.968(1.70), 4.982(1.63), 5.019(1.74), 5.048(16.00), 7.920(15.23), 7.943(0.93), 8.642(5.16), 8.678(0.77).

實例 313

(5RS,7RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



取(5RS,7RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：77 mg 溶於 2 ml 乙醇；注射體積：0.50 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(50：50)；流速：20 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：

220 nm]。分離後，先洗提出 24.0 mg 異構物 1，隨後洗提出 28.8 mg 異構物 2。

異構物 1：

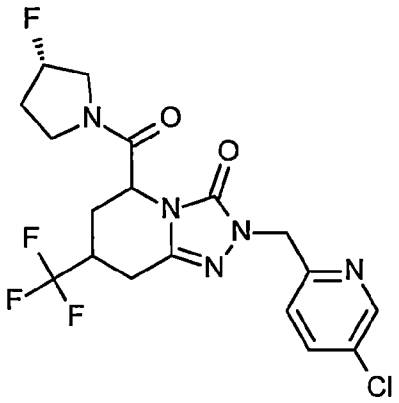
分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.33 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IE-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.69 min；MS(ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.83), -0.008(6.23), 0.008(6.13), 0.146(0.65), 2.156(0.86), 2.197(0.99), 2.228(0.77), 2.244(0.74), 2.268(1.33), 2.287(1.39), 2.327(2.87), 2.366(1.20), 2.396(0.92), 2.425(1.26), 2.444(1.26), 2.522(6.17), 2.565(1.97), 2.582(1.29), 2.669(2.50), 2.674(1.94), 2.687(1.05), 2.710(1.45), 2.716(1.42), 2.725(2.16), 2.734(1.33), 2.756(1.66), 2.764(1.45), 2.902(1.02), 2.979(2.00), 3.018(1.48), 3.551(1.02), 3.570(2.03), 3.584(1.54), 3.602(1.02), 3.714(0.92), 3.754(1.11), 3.785(1.33), 3.820(1.02), 3.901(0.96), 3.918(2.19), 3.936(2.40), 3.954(0.92), 4.135(0.77), 4.163(0.71), 4.179(1.17), 4.205(1.29), 4.237(0.77), 4.968(1.54), 4.982(1.57), 5.047(16.00), 7.917(14.49), 7.920(15.35), 8.642(5.15).

實例 314

(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加 (5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲

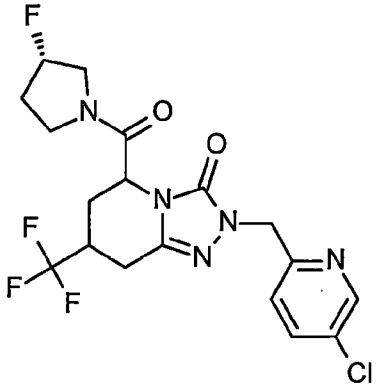
基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(206 mg, 546 µmol)至THF(8.0 ml)中，接著添加HBTU(269 mg, 710 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(290 µl, 1.6 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(82.3 mg, 656 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 221 mg(90%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.44 min；MS(ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.37), -0.009(12.42), 0.007(13.00), 0.146(1.37), 1.055(0.81), 2.072(16.00), 2.175(2.57), 2.240(4.40), 2.291(2.67), 2.327(1.82), 2.689(2.15), 2.709(2.80), 2.719(3.42), 2.730(1.99), 2.748(2.05), 2.976(4.40), 3.009(2.90), 3.353(1.86), 3.371(1.79), 3.400(1.30), 3.442(0.91), 3.512(0.81), 3.572(1.73), 3.618(1.96), 3.638(2.84), 3.673(2.93), 3.691(1.89), 3.802(0.98), 3.854(1.66), 3.897(1.21), 3.995(1.99), 4.021(1.34), 4.890(1.37), 4.932(7.20), 4.940(10.49), 4.947(10.33), 4.951(10.20), 4.974(1.76), 4.991(2.90), 5.025(1.43), 5.038(1.40), 5.081(1.50), 5.267(1.60), 5.358(0.91), 5.401(1.96), 5.488(0.88), 7.221(5.70), 7.242(6.19), 7.286(0.85), 7.919(6.19), 7.925(6.62), 7.940(6.00), 7.946(6.45), 8.574(6.65), 8.580(6.71).

實例 315

(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合

物；4 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：218 mg 溶於 5 ml 乙醇/正庚烷(3：2)；注射體積：0.23 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IC 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(50：50)；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 100 mg 異構物 1，隨後洗提出 90 mg 異構物 2。

異構物 2：

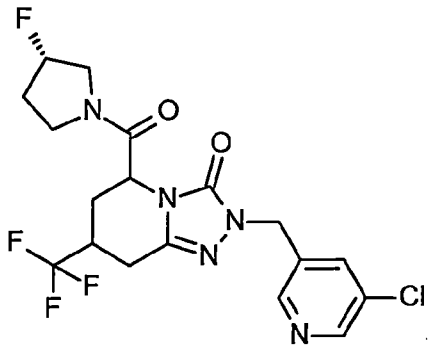
分析性對掌性 HPLC：R_t = 4.14 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.44 min；MS(ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.94), -0.008(16.00), 0.008(15.60), 0.146(1.94), 1.234(0.71), 2.002(0.62), 2.140(1.85), 2.175(3.31), 2.211(2.03), 2.245(2.95), 2.295(3.92), 2.327(3.31), 2.366(1.41), 2.670(2.64), 2.709(2.95), 2.718(2.95), 2.732(1.98), 2.748(1.85), 2.764(1.45), 2.977(5.55), 3.011(3.57), 3.022(2.25), 3.343(1.50), 3.355(1.72), 3.372(1.59), 3.382(1.32), 3.399(1.50), 3.434(1.32), 3.442(1.28), 3.495(0.97), 3.532(1.28), 3.622(1.28), 3.647(2.82), 3.673(3.83), 3.699(2.95), 3.718(1.10), 3.732(1.19), 3.772(0.71), 3.812(1.01), 3.833(1.45), 3.854(2.56), 3.876(1.63), 3.899(1.15), 3.930(1.23), 3.964(0.84), 3.986(1.32), 4.020(0.84), 4.891(2.42), 4.932(12.52), 4.948(8.42), 4.952(9.92), 4.975(3.31), 4.988(4.32), 5.268(1.94), 5.399(2.56), 5.524(1.37), 7.222(6.39), 7.242(6.96), 7.919(7.10), 7.926(7.23), 7.940(6.74), 7.947(6.92), 8.574(7.54), 8.580(7.58).

實例 316

(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



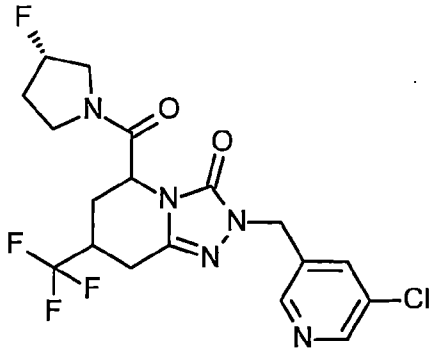
先添加(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(625 mg, 1.66 mmol)至THF(3.0 ml)中，接著添加HBTU(818 mg, 2.16 mmol)與N,N-二異丙基乙胺(870 µl, 5.0 mmol)。於室溫下攪拌15 min後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(250 mg, 1.99 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到296 mg(38%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法3): R_t = 1.44 min；MS(ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.08), -0.008(8.89), 0.008(9.13), 0.146(1.10), 2.004(0.47), 2.073(1.57), 2.171(2.52), 2.190(1.50), 2.212(2.41), 2.235(3.70), 2.284(2.39), 2.323(1.44), 2.327(1.52), 2.366(0.68), 2.670(1.15), 2.691(1.15), 2.700(1.08), 2.710(0.97), 2.729(2.70), 2.740(1.60), 2.761(1.73), 2.769(1.78), 2.914(1.23), 2.984(2.99), 3.023(2.02), 3.357(1.10), 3.378(1.15), 3.406(0.97), 3.443(0.63), 3.495(0.55), 3.505(0.55), 3.530(0.89), 3.568(1.31), 3.590(1.13), 3.614(1.78), 3.640(2.23), 3.674(1.99), 3.700(1.36), 3.718(0.63), 3.733(0.66), 3.761(0.58), 3.793(0.63), 3.829(0.73), 3.849(1.50), 3.872(0.89), 3.896(0.63), 3.923(0.58), 3.969(0.63), 3.994(1.47), 4.015(0.81), 4.055(0.63), 4.087(0.47), 4.909(0.68), 4.924(1.44), 4.956(16.00), 4.986(1.39), 5.031(1.15), 5.043(1.10), 5.084(1.18), 5.269(1.29), 5.358(0.81), 5.402(1.55), 5.488(0.71), 5.524(0.58), 7.761(5.30), 7.766(3.83), 8.428(6.82), 8.454(0.50), 8.568(5.72), 8.574(5.77).

實例317

(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



取(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：296 mg 溶於 9 ml 乙醇/正庚烷(7：2)；注射體積：0.20 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IE 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(30：70)；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 110 mg 異構物 1，隨後洗提出 101 mg 異構物 2。

異構物 1：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 3.16 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IE 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

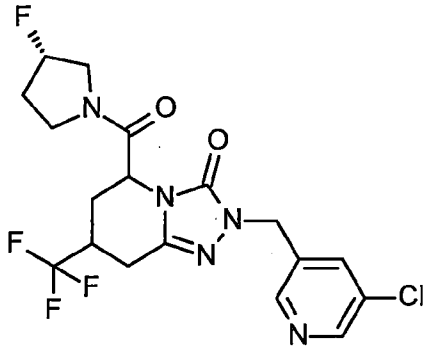
LC-MS(方法 3): R_t = 1.40 min；MS(ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.59), -0.008(12.81), 0.008(13.77), 0.146(1.59), 1.236(0.64), 2.005(0.64), 2.137(2.17), 2.170(4.08), 2.205(2.49), 2.235(3.19), 2.250(3.19), 2.284(4.40), 2.327(3.44), 2.366(2.49), 2.669(2.68), 2.689(1.98), 2.710(3.12), 2.717(2.74), 2.729(3.57), 2.740(2.10), 2.757(2.87), 2.770(1.98), 2.934(1.85), 2.985(5.23), 3.023(3.12), 3.033(2.42), 3.355(2.04), 3.373(1.85), 3.399(1.85), 3.442(1.47), 3.504(1.15), 3.540(1.40), 3.622(1.40), 3.647(2.93), 3.675(4.21), 3.700(3.19), 3.718(1.27), 3.736(1.34), 3.777(0.83), 3.809(1.08), 3.829(1.66), 3.849(2.80), 3.871(1.85), 3.895(1.15), 3.924(1.34), 3.954(0.96), 3.981(1.59), 4.014(0.83), 4.908(1.34), 4.923(2.55),

4.949(16.00), 4.972(3.76), 4.986(3.44), 5.268(2.17), 5.400(2.87), 5.524(1.47), 7.756(6.25), 7.761(7.33), 8.426(8.67), 8.568(6.82), 8.574(6.95).

實例 318

(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：296 mg 溶於 9 ml 乙醇/正庚烷(7：2)；注射體積：0.20 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IE 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(30：70)；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 110 mg 異構物 1，隨後洗提出 101 mg 異構物 2。

異構物 1：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 4.32 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IE 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

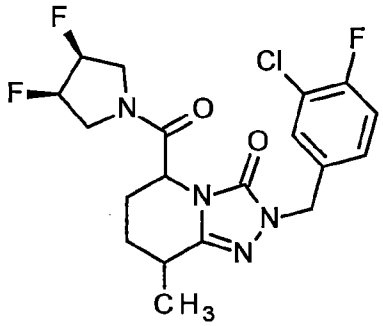
LC-MS(方法 3): R_t = 1.40 min；MS(ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.14), -0.008(8.84), 0.008(8.27), 0.146(1.03), 2.019(0.50), 2.159(1.87), 2.191(1.18), 2.211(2.29), 2.233(3.47), 2.274(1.45), 2.327(1.79), 2.366(1.33), 2.669(1.71), 2.692(0.99), 2.699(0.99), 2.710(1.60), 2.722(1.37), 2.731(2.02), 2.739(1.30), 2.761(1.68), 2.768(1.64), 2.891(1.03), 2.977(2.29), 3.016(1.71), 3.360(1.14), 3.378(1.14), 3.406(0.69), 3.490(0.46), 3.526(0.84), 3.567(1.75), 3.589(1.37), 3.614(2.06),

3.633(1.87), 3.658(1.03), 3.791(0.65), 3.858(0.50), 3.889(0.69), 3.968(0.76), 3.994(1.98), 4.017(0.76), 4.057(0.95), 4.087(0.69), 4.956(16.00), 5.029(1.64), 5.044(1.64), 5.084(1.75), 5.274(0.99), 5.358(0.99), 5.408(1.03), 5.488(1.03), 7.761(4.38), 7.766(4.50), 8.428(5.94), 8.568(4.42), 8.574(4.42).

實例 319

(5RS,8RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,8RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(100 mg, 79%純度，233 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(115 mg, 302 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 µl, 700 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(40.1 mg, 279 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 44.0 mg(44%理論值)標題化合物。

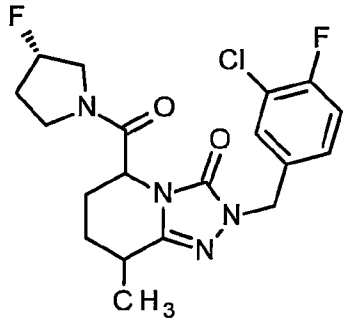
LC-MS(方法 4): R_t = 0.87 min；MS(ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.92), -0.008(7.38), 0.008(7.15), 0.146(0.83), 1.173(15.59), 1.190(16.00), 1.310(0.55), 1.341(1.43), 1.370(1.57), 1.809(1.52), 2.014(0.65), 2.053(2.35), 2.077(2.90), 2.327(1.29), 2.366(0.88), 2.670(1.48), 2.710(1.94), 2.729(1.80), 2.742(1.66), 3.453(0.74), 3.487(1.20), 3.510(1.38), 3.534(1.01), 3.542(1.15), 3.554(0.83), 3.565(0.92), 3.611(0.92), 3.625(1.11), 3.644(0.69), 3.666(1.24), 3.681(1.98), 3.695(1.34), 3.713(1.94), 3.728(1.06), 3.745(1.15), 3.758(1.15), 3.778(0.55), 3.792(0.55),

3.862(0.92), 3.909(1.34), 3.922(1.01), 3.937(0.60), 3.958(0.97), 3.973(1.01), 3.988(0.60), 4.002(0.55), 4.125(0.55), 4.141(0.69), 4.153(0.69), 4.168(0.97), 4.179(0.74), 4.194(0.65), 4.208(0.60), 4.802(1.61), 4.826(3.92), 4.842(7.93), 4.865(4.29), 4.875(4.52), 4.906(0.92), 4.915(1.52), 5.265(0.97), 5.276(1.11), 5.288(0.92), 5.298(0.69), 5.314(0.69), 5.329(0.78), 5.352(0.88), 5.366(0.78), 5.389(1.15), 5.409(1.06), 5.429(0.78), 5.482(0.78), 7.228(2.26), 7.234(2.44), 7.242(2.31), 7.374(3.00), 7.395(4.80), 7.419(2.72), 7.429(3.46), 7.447(3.37).

實例 320

(5RS,8RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,8RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(100 mg, 79%純度，233 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(115 mg, 302 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 µl, 700 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(35.0 mg, 279 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 55.0 mg(58%理論值)標題化合物。

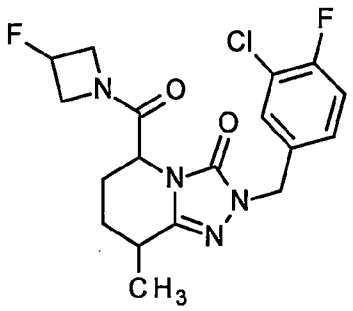
LC-MS(方法 3): R_t = 1.57 min；MS(ESIpos): m /z = 411 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.83), -0.008(16.00), 0.008(13.96), 0.146(1.88), 1.175(7.42), 1.180(7.54), 1.192(7.79), 1.197(7.46), 1.380(0.75), 1.813(1.04), 2.105(2.08), 2.270(0.79), 2.327(2.29), 2.366(1.33), 2.670(2.37), 2.710(2.00), 3.516(1.17), 3.597(1.33), 3.643(1.17), 3.667(1.04),

3.731(0.96), 3.840(0.96), 3.930(0.63), 4.776(0.92), 4.799(0.92), 4.839(3.08), 4.848(3.54), 4.871(3.58), 5.266(0.71), 5.391(0.79), 7.245(1.67), 7.373(2.58), 7.395(4.00), 7.418(2.04), 7.431(2.04), 7.448(2.21).

實例 321

(5RS,8RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-8-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,8RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(100 mg, 79%純度，233 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(115 mg, 302 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 µl, 700 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(31.1 mg, 279 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 48.0 mg(52%理論值)標題化合物。

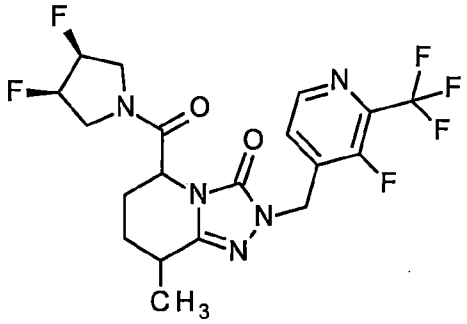
LC-MS(方法 3): R_t = 1.53 min；MS(ESIpos): m /z = 397 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.45), -0.008(4.06), 0.008(3.98), 0.146(0.44), 1.168(15.72), 1.185(16.00), 1.244(0.42), 1.258(0.43), 1.329(0.42), 1.358(0.84), 1.384(1.02), 1.401(0.96), 1.431(0.51), 1.802(1.14), 1.812(1.16), 2.037(2.52), 2.047(2.73), 2.328(0.47), 2.523(1.47), 2.670(0.54), 2.675(0.53), 2.695(0.80), 2.710(1.63), 2.725(1.48), 2.738(1.25), 2.755(0.72), 3.925(0.72), 3.987(0.81), 4.013(0.55), 4.175(0.44), 4.216(0.79), 4.230(0.84), 4.245(0.71), 4.266(0.96), 4.299(0.86), 4.332(0.49), 4.357(0.87), 4.381(0.59), 4.417(0.45), 4.444(0.60), 4.508(0.40), 4.523(0.46), 4.562(0.46), 4.579(0.51),

4.596(2.31), 4.605(3.55), 4.616(2.39), 4.636(0.47), 4.667(0.44), 4.687(0.44), 4.803(1.87), 4.843(6.36), 4.868(2.98), 4.876(2.92), 4.916(0.87), 5.348(0.55), 5.411(0.55), 5.490(0.54), 5.553(0.53), 7.237(1.82), 7.371(2.19), 7.394(3.62), 7.416(1.76), 7.433(2.20), 7.451(2.21).

實例 322

(5RS,8RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-8-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,8RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(80.0 mg, 214 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(105 mg, 278 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(110 µl, 640 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(36.8 mg, 256 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 38.0 mg(38%理論值)標題化合物。

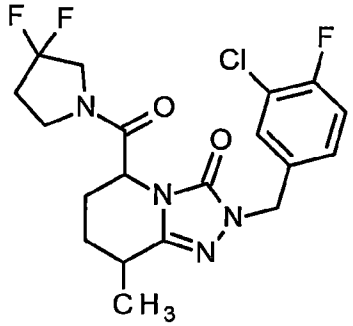
LC-MS(方法 4): R_t = 0.82 min；MS(ESIpos): m /z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.67), -0.008(16.00), 0.008(12.74), 0.146(1.71), 1.178(7.16), 1.194(7.28), 1.345(0.56), 1.377(0.60), 1.839(0.56), 2.107(1.07), 2.327(1.19), 2.332(0.84), 2.366(1.15), 2.518(4.34), 2.523(3.34), 2.665(0.92), 2.670(1.23), 2.674(0.84), 2.710(1.19), 2.755(0.68), 2.766(0.68), 3.496(0.44), 3.507(0.44), 3.518(0.56), 3.526(0.48), 3.674(0.48), 3.687(0.64), 3.720(0.72), 3.750(0.44), 3.763(0.44), 3.913(0.52), 4.853(1.43), 4.867(1.31), 5.048(0.80), 5.091(2.75), 5.116(1.75), 5.124(1.79), 5.166(0.56),

7.509(1.19), 7.518(1.31), 7.530(0.64), 8.561(1.83), 8.573(1.79).

實例 323

(5RS,8RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



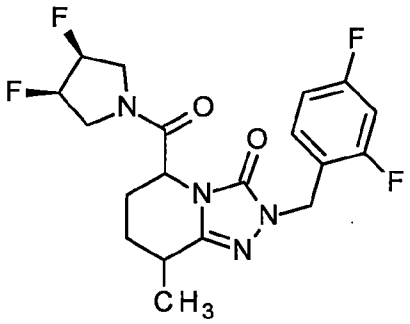
先添加(5RS,8RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(100 mg, 79%純度，233 µmol)至 THF 中，接著添加 HBTU(115 mg, 302 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 µl, 700 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(40.1 mg, 279 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 14.0 mg(14%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.72 min；MS(ESIpos): m /z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.90), -0.008(16.00), 0.008(14.19), 0.146(1.90), 1.175(13.05), 1.192(13.33), 1.370(1.14), 1.794(1.62), 2.072(2.38), 2.327(2.48), 2.366(2.29), 2.669(2.67), 2.710(2.29), 2.720(1.52), 2.735(2.00), 2.751(1.62), 3.527(1.52), 3.549(2.19), 3.665(1.14), 3.699(1.43), 3.734(1.24), 3.769(2.38), 3.797(2.00), 3.900(1.52), 3.969(0.86), 4.178(0.86), 4.201(0.95), 4.802(3.05), 4.844(5.71), 4.871(7.33), 4.912(1.62), 7.234(2.19), 7.246(1.90), 7.373(3.90), 7.396(5.33), 7.418(3.24), 7.427(3.24), 7.450(2.95).

實例 324

(5RS,8RS)-2-(2,4-二氟苯甲基)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4種異構物)



先添加(5RS,8RS)-2-(2,4-二氟苯甲基)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(80.0 mg, 247 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(122 mg, 322 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 µl, 740 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(42.6 mg, 297 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 46.0 mg(45%理論值)標題化合物。

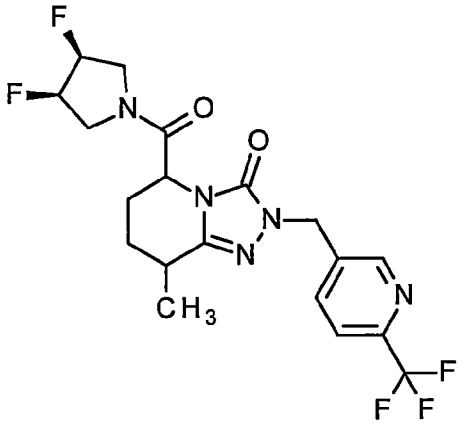
LC-MS(方法 4): R_t = 0.80 min；MS(ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.68), -0.008(6.34), 0.008(6.42), 0.146(0.75), 1.165(15.62), 1.182(16.00), 1.337(1.36), 1.370(1.51), 1.398(0.68), 1.810(1.36), 2.041(2.19), 2.072(2.72), 2.328(1.28), 2.366(0.98), 2.523(4.60), 2.670(1.74), 2.700(1.36), 2.710(2.42), 2.726(1.58), 2.742(1.13), 3.381(0.83), 3.398(0.53), 3.448(0.68), 3.482(1.13), 3.508(1.13), 3.519(1.13), 3.529(1.06), 3.538(1.13), 3.562(0.83), 3.607(0.83), 3.622(0.98), 3.640(0.68), 3.663(1.13), 3.677(1.74), 3.695(1.36), 3.710(1.66), 3.725(0.98), 3.742(1.06), 3.755(1.13), 3.775(0.53), 3.856(0.83), 3.905(1.28), 3.919(0.98), 3.934(0.53), 3.955(0.91), 3.970(0.91), 3.985(0.60), 3.998(0.53), 4.119(0.60), 4.135(0.68), 4.148(0.60), 4.162(0.98), 4.174(0.68), 4.188(0.68), 4.203(0.60), 4.788(2.34), 4.805(3.25), 4.827(5.96), 4.884(3.02), 4.894(3.40), 4.924(1.36), 4.934(1.66), 5.275(1.06), 5.349(0.83), 5.385(1.06), 5.407(0.91), 5.428(0.68), 5.440(0.68),

5.479(0.75), 7.059(1.28), 7.081(2.79), 7.102(1.58), 7.222(1.28), 7.251(3.47), 7.262(1.89), 7.272(3.25), 7.289(1.96), 7.310(0.91).

實例 325

(5RS,8RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,8RS)-8-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(80.0 mg, 225 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(111 mg, 292 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 µl, 670 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(38.7 mg, 269 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 70.0 mg(70%理論值)標題化合物。

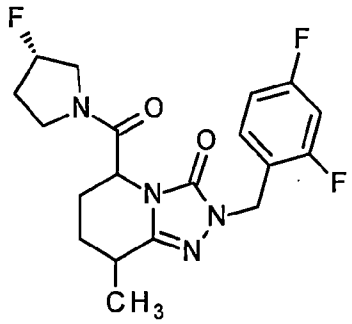
LC-MS(方法 4): R_t = 0.78 min；MS(ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.54), -0.008(4.71), 0.008(5.18), 0.146(0.58), 1.173(15.46), 1.190(16.00), 1.225(1.08), 1.244(5.33), 1.259(6.38), 1.274(3.52), 1.305(0.54), 1.337(1.35), 1.347(1.04), 1.369(1.47), 1.399(0.66), 1.799(1.00), 1.819(1.35), 2.072(2.36), 2.096(2.67), 2.328(0.77), 2.366(0.58), 2.523(2.67), 2.670(0.85), 2.690(0.77), 2.709(1.12), 2.721(1.20), 2.737(1.62), 2.748(1.55), 2.776(0.62), 3.129(0.46), 3.139(0.50), 3.158(0.46), 3.457(0.66), 3.491(1.04), 3.515(1.08), 3.527(1.00), 3.538(0.93), 3.547(1.08),

3.560(0.73), 3.570(0.77), 3.579(0.62), 3.616(1.28), 3.630(1.31), 3.648(0.77), 3.663(0.81), 3.671(1.16), 3.684(1.74), 3.696(1.12), 3.718(1.74), 3.731(0.97), 3.750(1.04), 3.761(1.04), 3.783(0.54), 3.795(0.50), 3.867(0.85), 3.913(1.24), 3.926(0.97), 3.941(0.50), 3.964(0.89), 3.977(0.89), 3.992(0.54), 4.006(0.46), 4.128(0.50), 4.142(0.58), 4.156(0.62), 4.167(0.85), 4.183(0.66), 4.195(0.62), 4.210(0.58), 4.835(3.32), 4.842(2.74), 4.849(3.09), 5.006(0.54), 5.047(12.83), 5.093(0.46), 5.266(0.93), 5.276(0.97), 5.288(0.93), 5.314(0.70), 5.329(0.73), 5.353(0.77), 5.390(0.97), 5.409(0.93), 5.420(0.93), 5.432(0.62), 5.456(0.73), 5.464(0.77), 5.476(0.73), 7.904(9.12), 7.908(11.32), 7.926(1.00), 8.628(5.80).

實例 326

(5RS,8RS)-2-(2,4-二氟苯甲基)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,8RS)-2-(2,4-二氟苯甲基)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(80.0 mg, 247 µmol)至 THF 中，接著添加 HBTU(122 mg, 322 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 µl, 740 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(37.3 mg, 297 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 50.0 mg(51%理論值)標題化合物。

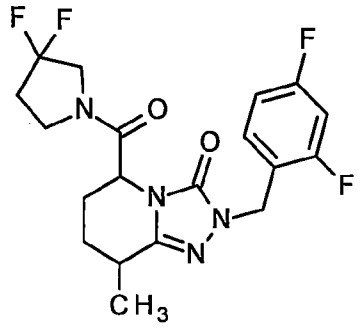
LC-MS(方法 3): R_t = 1.43 min；MS(ESIpos): m /z = 395 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.66), -0.008(6.12), 0.008(5.45), 0.146(0.66), 1.168(15.16), 1.173(15.96), 1.184(16.00),

1.190(15.82), 1.228(0.49), 1.245(1.99), 1.261(2.84), 1.277(1.42), 1.349(1.02), 1.380(1.46), 1.412(1.51), 1.443(1.02), 1.787(1.86), 1.796(1.95), 1.805(1.91), 1.934(0.58), 1.975(1.06), 2.052(3.28), 2.092(3.63), 2.102(3.59), 2.130(1.82), 2.221(1.11), 2.256(1.42), 2.328(0.84), 2.366(0.49), 2.669(1.24), 2.690(1.46), 2.700(2.04), 2.714(2.53), 2.730(2.53), 2.743(1.29), 2.890(0.80), 3.267(0.49), 3.356(1.73), 3.374(1.20), 3.384(1.33), 3.402(0.71), 3.447(0.58), 3.455(0.62), 3.481(0.71), 3.490(0.80), 3.515(1.99), 3.542(1.60), 3.560(1.37), 3.592(2.61), 3.619(1.73), 3.640(2.13), 3.664(1.95), 3.687(0.93), 3.704(0.93), 3.726(1.99), 3.752(1.29), 3.762(1.55), 3.836(1.82), 3.904(0.66), 3.926(1.24), 3.949(0.66), 3.969(0.62), 3.995(0.66), 4.026(0.53), 4.697(1.11), 4.711(1.20), 4.745(1.15), 4.754(1.86), 4.766(1.20), 4.784(2.17), 4.792(2.30), 4.824(5.67), 4.832(6.12), 4.872(1.51), 4.890(5.81), 4.930(2.66), 5.258(1.42), 5.346(0.84), 5.391(1.60), 5.477(0.80), 5.509(0.66), 5.943(0.44), 7.054(1.91), 7.060(2.04), 7.075(4.25), 7.081(4.61), 7.097(2.39), 7.103(2.48), 7.220(2.39), 7.227(2.39), 7.245(5.32), 7.252(5.27), 7.269(5.36), 7.274(4.70), 7.284(2.70), 7.290(3.50), 7.305(1.11), 7.312(1.20).

實例 327

(5RS,8RS)-2-(2,4-二氟苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,8RS)-2-(2,4-二氟苯甲基)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(80.0 mg, 247 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(122 mg, 322 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 740 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽

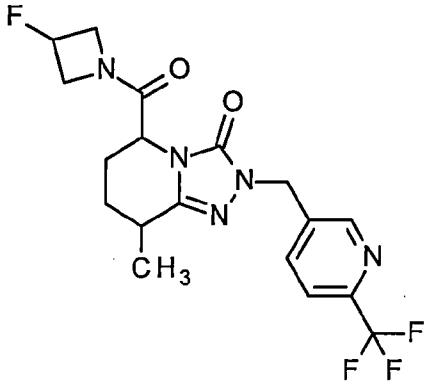
酸鹽(42.6 mg, 297 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 30.0 mg(29%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.57 min；MS(ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.37), -0.008(11.75), 0.008(10.16), 0.146(1.30), 1.166(15.78), 1.183(16.00), 1.370(1.30), 1.787(1.73), 1.820(1.51), 2.055(2.67), 2.082(2.45), 2.092(2.31), 2.327(1.66), 2.366(1.59), 2.377(1.08), 2.405(1.37), 2.425(1.37), 2.447(1.23), 2.569(1.87), 2.586(1.23), 2.670(1.87), 2.690(1.44), 2.708(2.59), 2.720(2.38), 2.735(1.80), 2.750(1.15), 3.525(1.87), 3.543(2.59), 3.558(1.30), 3.626(0.43), 3.660(1.51), 3.693(1.66), 3.731(1.23), 3.766(2.67), 3.793(2.38), 3.812(0.86), 3.876(0.79), 3.894(1.51), 3.921(1.15), 3.940(0.94), 3.970(1.01), 4.013(1.01), 4.043(0.65), 4.138(0.58), 4.168(0.94), 4.193(0.94), 4.788(4.18), 4.828(6.13), 4.847(2.45), 4.890(6.05), 4.930(2.81), 7.059(1.59), 7.081(3.32), 7.102(1.87), 7.221(2.09), 7.227(1.87), 7.247(4.68), 7.269(4.97), 7.276(2.52), 7.285(3.39), 7.306(1.37).

實例 328

(5RS,8RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-8-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,8RS)-8-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(50.0 mg, 140 μmol)至 THF(500 μl)中，接著添加 HBTU(69.2 mg,

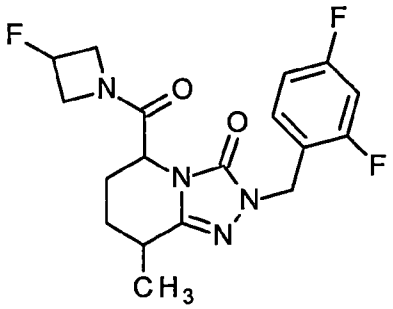
182 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(73 μl, 420 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(18.8 mg, 168 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 35.0 mg(60%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.34 min；MS(ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.37), 0.008(3.14), 0.146(0.42), 1.168(15.69), 1.185(16.00), 1.325(0.46), 1.365(0.98), 1.385(1.02), 1.396(1.08), 1.425(0.50), 1.813(1.06), 1.822(1.08), 2.057(2.54), 2.328(0.66), 2.332(0.52), 2.366(0.56), 2.523(2.02), 2.670(0.75), 2.700(0.79), 2.711(1.35), 2.730(1.41), 2.744(1.21), 2.759(0.69), 3.908(0.44), 3.930(0.77), 3.958(0.75), 3.991(0.83), 4.017(0.52), 4.177(0.44), 4.220(0.71), 4.234(0.71), 4.275(0.79), 4.303(0.77), 4.341(0.48), 4.363(0.79), 4.386(0.56), 4.423(0.44), 4.448(0.58), 4.530(0.44), 4.569(0.44), 4.584(0.48), 4.619(3.03), 4.673(0.44), 5.004(0.56), 5.046(7.13), 5.096(0.39), 5.349(0.52), 5.411(0.52), 5.493(0.52), 5.554(0.52), 7.906(11.32), 8.635(4.70).

實例 329

(5RS,8RS)-2-(2,4-二氟苯甲基)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-8-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,8RS)-2-(2,4-二氟苯甲基)-8-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(80.0 mg, 247 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(122 mg, 322 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 740 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷

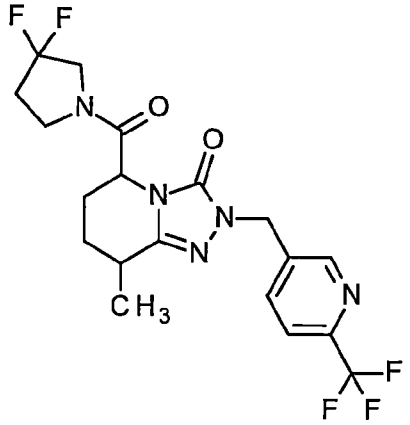
鹽酸鹽(33.1 mg, 297 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 55.0 mg(58%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.46 min；MS(ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.04), -0.008(13.04), 0.008(7.58), 0.146(1.08), 1.160(16.00), 1.177(16.00), 1.334(0.54), 1.393(1.18), 1.434(0.61), 1.805(1.28), 2.037(2.96), 2.327(1.01), 2.366(0.74), 2.670(1.55), 2.696(1.48), 2.710(2.36), 3.920(0.91), 3.951(0.84), 3.984(0.94), 4.008(0.61), 4.227(0.88), 4.263(1.01), 4.295(0.94), 4.351(0.94), 4.410(0.51), 4.439(0.64), 4.518(0.54), 4.583(3.60), 4.790(2.49), 4.830(5.36), 4.886(2.59), 4.934(1.21), 5.346(0.64), 5.408(0.57), 5.489(0.57), 5.552(0.57), 7.057(1.21), 7.077(2.39), 7.095(1.35), 7.226(1.25), 7.251(3.20), 7.272(3.40), 7.290(2.36), 7.311(0.94).

實例 330

(5RS,8RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,8RS)-8-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(100 mg, 281 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(138 mg, 365 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(150 μl, 840 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(48.4 mg, 337 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔

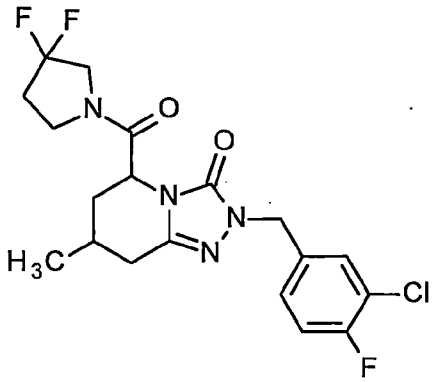
夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 60.0 mg(48%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.81 min；MS(ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.55), 0.008(3.57), 0.146(0.46), 1.175(15.46), 1.191(16.00), 1.317(0.44), 1.335(0.95), 1.349(1.15), 1.364(1.25), 1.379(1.25), 1.395(0.88), 1.407(0.64), 1.805(1.66), 1.817(1.52), 1.827(1.39), 1.839(1.39), 2.073(3.67), 2.105(2.42), 2.115(2.28), 2.328(0.61), 2.366(0.76), 2.381(0.95), 2.390(0.76), 2.408(1.25), 2.427(1.22), 2.451(0.78), 2.518(4.01), 2.572(1.81), 2.589(1.27), 2.607(0.66), 2.670(0.71), 2.696(0.42), 2.711(1.52), 2.728(1.91), 2.743(2.30), 2.758(1.81), 2.773(1.17), 3.533(1.79), 3.552(2.69), 3.566(1.42), 3.573(1.37), 3.633(0.46), 3.667(1.49), 3.701(1.74), 3.736(1.03), 3.742(0.95), 3.756(0.66), 3.775(2.98), 3.801(1.96), 3.807(1.76), 3.818(0.91), 3.841(0.44), 3.882(0.78), 3.901(1.64), 3.920(0.95), 3.927(1.22), 3.947(0.93), 3.977(0.98), 3.992(0.56), 4.005(0.71), 4.021(0.91), 4.048(0.59), 4.151(0.61), 4.183(0.93), 4.206(0.93), 4.238(0.46), 4.805(1.37), 4.812(1.96), 4.824(1.49), 4.868(1.39), 4.875(2.15), 4.887(1.47), 5.006(0.59), 5.050(12.84), 5.093(0.66), 7.881(0.71), 7.906(15.24), 7.927(1.35), 8.629(5.70).

實例 331

(5RS,7RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫

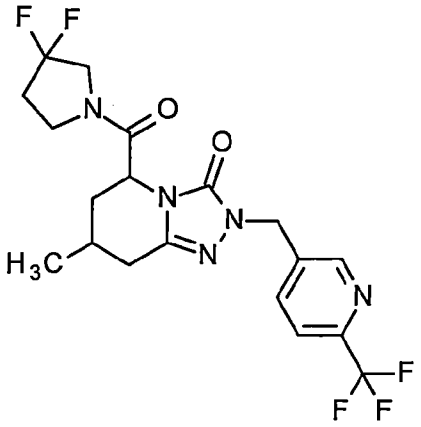
[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(70.0 mg, 206 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(102 mg, 268 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 620 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(35.5 mg, 247 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 47.8 mg(54% 理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.69 min；MS(ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.30), -0.008(11.60), 0.008(9.50), 0.146(1.20), 1.025(12.50), 1.041(12.80), 1.343(1.20), 1.371(1.30), 1.873(1.00), 2.073(0.90), 2.158(2.40), 2.188(2.00), 2.198(2.80), 2.228(3.60), 2.327(2.40), 2.366(1.70), 2.413(1.60), 2.651(2.00), 2.669(2.40), 2.710(1.40), 3.555(2.00), 3.570(2.20), 3.679(1.40), 3.712(1.40), 3.739(0.90), 3.771(1.60), 3.803(1.30), 3.836(1.70), 3.915(1.50), 3.941(1.00), 4.043(1.00), 4.081(0.90), 4.110(1.20), 4.141(1.20), 4.170(0.90), 4.591(1.20), 4.607(1.40), 4.619(1.40), 4.633(1.20), 4.705(1.20), 4.719(1.30), 4.730(1.20), 4.746(1.10), 4.802(16.00), 7.240(1.70), 7.256(2.50), 7.262(2.40), 7.268(2.20), 7.376(4.10), 7.399(5.60), 7.421(3.10), 7.443(3.20), 7.448(3.30), 7.461(3.20), 7.466(3.10).

實例 332

(5RS,7RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



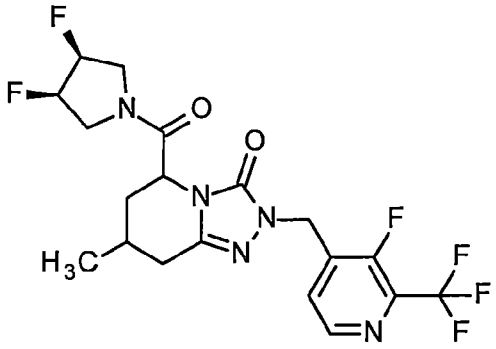
先添加(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(100 mg, 281 μmol)至THF(2.0 ml)中，接著添加HBTU(138 mg, 365 μmol)與N,N-二異丙基乙胺(150 μl, 840 μmol)。於室溫下攪拌15 min後，添加3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(48.4 mg, 337 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到106 mg(85%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法4): R_t = 0.79 min；MS(ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.75), -0.008(7.11), 0.008(6.34), 0.146(0.75), 1.027(12.01), 1.043(12.42), 1.318(0.55), 1.332(0.57), 1.349(1.14), 1.361(1.21), 1.379(1.21), 1.391(1.23), 1.410(0.93), 1.422(0.62), 1.900(0.89), 2.073(0.50), 2.160(2.26), 2.190(1.94), 2.201(2.60), 2.231(2.85), 2.270(1.30), 2.328(1.00), 2.366(1.09), 2.382(0.96), 2.400(0.98), 2.414(1.39), 2.433(1.09), 2.453(0.78), 2.523(4.67), 2.577(1.18), 2.595(0.61), 2.651(1.98), 2.670(1.32), 2.686(1.76), 2.710(0.93), 3.539(1.19), 3.557(2.05), 3.571(2.33), 3.590(1.05), 3.648(0.43), 3.681(1.25), 3.714(1.50), 3.740(0.84), 3.773(1.53), 3.805(1.34), 3.818(1.03), 3.825(0.96), 3.843(1.59), 3.861(0.71), 3.893(0.73), 3.912(1.50), 3.938(1.02), 3.957(0.43), 4.051(1.00), 4.089(0.98), 4.108(0.73), 4.138(1.10), 4.170(0.93), 4.594(1.10), 4.609(1.35), 4.621(1.25), 4.636(1.10), 4.705(1.14), 4.720(1.35), 4.732(1.23), 4.747(1.16), 4.988(16.00), 7.900(1.03), 7.920(14.02), 7.946(0.73), 8.665(5.02).

實例333

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4種異構物)



先添加(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(81.4 mg, 90%純度，196 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(96.5 mg, 254 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(100 µl, 590 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(33.7 mg, 235 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 41.5 mg(46%理論值)標題化合物。

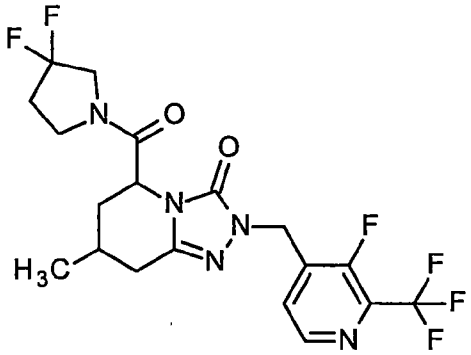
LC-MS(方法 3): R_t = 1.49 min；MS(ESIpos): m /z = 464 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.08), -0.008(9.90), 0.008(8.58), 0.146(1.08), 1.029(12.29), 1.033(12.77), 1.045(13.13), 1.050(12.49), 1.301(0.76), 1.332(1.72), 1.364(2.63), 1.393(1.84), 1.427(0.84), 1.892(1.76), 2.073(2.95), 2.171(3.51), 2.201(2.95), 2.212(4.07), 2.242(4.15), 2.259(1.96), 2.276(1.72), 2.291(1.76), 2.327(1.20), 2.366(0.88), 2.523(3.99), 2.661(3.15), 2.665(3.27), 2.690(3.87), 2.697(2.51), 3.463(0.84), 3.472(0.60), 3.497(1.32), 3.508(1.28), 3.517(1.16), 3.533(0.84), 3.545(1.48), 3.552(1.60), 3.597(1.08), 3.617(0.96), 3.631(1.24), 3.652(0.64), 3.665(0.88), 3.675(0.96), 3.690(1.36), 3.707(1.52), 3.728(1.28), 3.741(1.40), 3.756(1.52), 3.770(1.72), 3.792(1.28), 3.803(1.60), 3.823(1.08), 3.872(0.68), 3.987(0.84), 4.002(0.84), 4.015(0.88), 4.032(1.20), 4.048(0.84), 4.061(0.84), 4.076(0.60), 4.108(0.76), 4.123(0.84), 4.136(0.80), 4.151(1.56), 4.167(0.96), 4.180(0.84), 4.195(0.72), 4.662(2.11), 4.672(2.39), 4.677(2.47), 4.684(2.43), 4.689(2.31), 4.699(2.11), 5.040(16.00), 5.106(0.44), 5.250(1.16), 5.260(1.24), 5.269(1.20), 5.284(1.12),

5.306(0.84), 5.321(1.04), 5.341(1.08), 5.356(0.84), 5.373(1.20), 5.406(1.16), 5.436(0.88), 5.449(1.04), 5.459(1.04), 5.471(0.96), 5.485(0.76), 5.494(0.56), 7.589(3.31), 7.602(6.26), 7.615(3.55), 8.568(5.87), 8.579(5.67).

實例 334

(5RS,7RS)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(81.4 mg, 90%純度，196 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(96.5 mg, 254 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(100 µl, 590 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(33.7 mg, 235 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 36.3 mg(40%理論值)標題化合物。

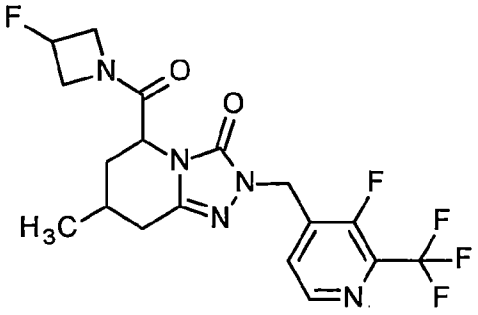
LC-MS(方法 3): R_t = 1.56 min；MS(ESIpos): m /z = 464 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.84), -0.008(7.15), 0.008(6.47), 0.146(0.84), 1.033(11.98), 1.049(12.26), 1.327(0.53), 1.342(0.59), 1.357(1.11), 1.372(1.21), 1.387(1.21), 1.403(1.21), 1.418(0.65), 1.432(0.65), 1.891(1.21), 2.174(2.35), 2.204(2.01), 2.215(2.75), 2.245(3.03), 2.283(1.27), 2.327(0.99), 2.366(0.90), 2.381(0.99), 2.401(0.99), 2.414(1.36), 2.432(1.21), 2.454(0.87), 2.524(3.78), 2.559(1.70), 2.576(1.05), 2.596(0.59), 2.665(2.48), 2.709(1.83), 3.541(1.15), 3.550(1.33), 3.558(1.98), 3.570(2.10), 3.589(1.02),

3.683(1.21), 3.717(1.42), 3.738(0.77), 3.751(0.68), 3.770(1.58), 3.803(1.58), 3.823(0.93), 3.831(0.96), 3.848(1.55), 3.866(0.68), 3.888(0.74), 3.908(1.58), 3.933(0.96), 3.952(0.43), 4.056(0.99), 4.094(1.02), 4.131(1.21), 4.165(0.93), 4.603(1.15), 4.618(1.36), 4.630(1.27), 4.645(1.11), 4.713(1.21), 4.728(1.36), 4.740(1.30), 4.755(1.15), 5.042(16.00), 7.591(2.54), 7.603(4.80), 7.616(2.72), 8.568(5.29), 8.580(5.20).

實例 335

(5RS,7RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 1，消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(81.4 mg, 90%純度，196 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(96.5 mg, 254 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(100 µl, 590 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(26.2 mg, 235 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 38.9 mg(55%理論值)標題化合物。

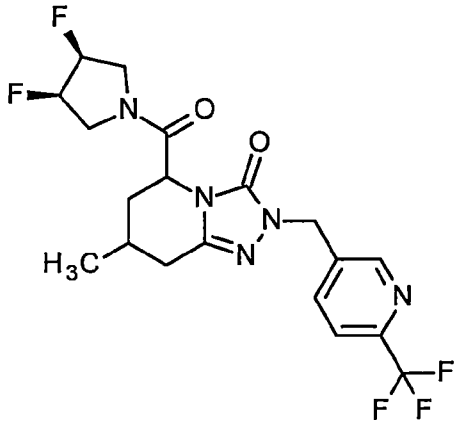
LC-MS(方法 4): R_t = 0.75 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.79), -0.008(16.00), 0.008(13.81), 0.146(1.79), 1.025(13.71), 1.041(14.11), 1.388(1.39), 1.417(1.59), 1.435(1.49), 1.467(0.70), 1.894(2.09), 2.170(3.88), 2.200(2.88), 2.210(3.78), 2.240(2.39), 2.327(2.09), 2.366(2.19), 2.523(6.86), 2.648(2.78), 2.670(2.39), 2.679(2.88), 2.710(2.19), 2.857(1.29), 3.103(1.09), 3.880(0.70), 3.966(1.09),

4.025(0.80), 4.153(0.70), 4.221(1.09), 4.248(1.39), 4.273(1.29), 4.305(1.29), 4.337(0.89), 4.396(3.98), 4.411(4.37), 4.424(3.88), 4.439(3.78), 4.465(0.80), 4.510(0.70), 4.561(0.70), 4.651(0.70), 5.042(10.93), 5.107(0.50), 5.380(1.19), 5.523(1.09), 7.603(3.48), 7.616(6.56), 7.628(3.78), 8.567(6.06), 8.579(5.96).

實例 336

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 1；消旋物)



先添加(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(78.8 mg, 221 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(109 mg, 288 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(150 µl, 880 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(38.1 mg, 265 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 78.9 mg(80%理論值)標題化合物。

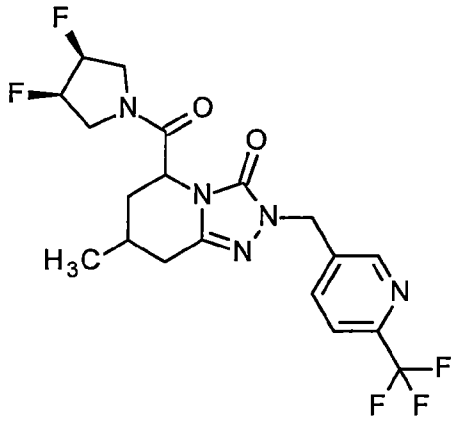
LC-MS(方法 4): R_t = 0.76 min；MS(ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.58), 0.146(0.52), 1.023(10.88), 1.027(11.14), 1.039(11.23), 1.290(0.61), 1.322(1.50), 1.354(2.20), 1.385(1.56), 1.417(0.75), 1.874(3.65), 2.157(2.89), 2.187(2.52), 2.197(3.39), 2.228(3.41), 2.246(1.76), 2.260(1.56), 2.278(1.62), 2.327(0.78), 2.366(0.46), 2.642(2.43), 2.683(2.20), 2.710(0.61), 3.461(0.93), 3.495(1.24), 3.504(1.33),

3.513(1.33), 3.548(1.68), 3.598(1.04), 3.617(0.90), 3.631(1.13), 3.651(0.72), 3.664(0.90), 3.674(0.98), 3.687(1.13), 3.697(1.16), 3.709(1.42), 3.721(1.10), 3.731(1.24), 3.744(1.22), 3.772(1.71), 3.807(1.36), 3.842(0.81), 3.884(0.69), 3.982(0.75), 3.997(0.84), 4.010(0.72), 4.027(1.07), 4.043(0.72), 4.056(0.64), 4.070(0.55), 4.115(0.67), 4.130(0.81), 4.143(0.69), 4.158(1.36), 4.174(0.81), 4.187(0.78), 4.202(0.78), 4.648(1.68), 4.654(1.82), 4.663(2.05), 4.671(2.34), 4.682(1.91), 4.690(1.74), 4.696(1.56), 4.986(16.00), 5.054(3.27), 5.249(1.27), 5.260(1.27), 5.270(1.30), 5.282(1.13), 5.322(1.10), 5.340(1.04), 5.384(1.36), 5.407(1.30), 5.460(1.16), 5.486(0.81), 6.088(0.95), 7.917(12.88), 8.663(6.37).

實例 337

(5S,7S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



取(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：66.7 mg 溶於 7 ml 乙醇；注射體積：0.15 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OD-H 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(60：40)；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 21.7 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 26.4 mg 對映異構物 2。

對映異構物 1：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.78 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IB-3

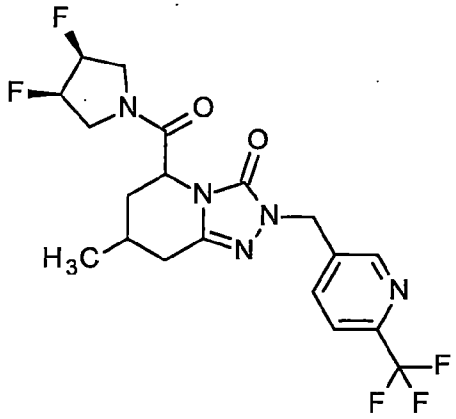
50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 15): R_t = 1.31 min；MS(ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.09), -0.008(10.72), 0.008(11.52), 0.146(1.20), 1.023(10.64), 1.028(11.23), 1.039(11.52), 1.044(11.08), 1.236(1.17), 1.290(0.77), 1.322(1.49), 1.354(2.22), 1.386(1.57), 1.418(0.73), 1.875(3.75), 2.157(2.95), 2.187(2.51), 2.198(3.43), 2.228(3.43), 2.245(1.71), 2.263(1.57), 2.279(1.57), 2.328(1.35), 2.643(2.48), 2.670(1.86), 2.679(2.41), 2.710(0.62), 3.461(0.95), 3.495(1.28), 3.504(1.28), 3.514(1.31), 3.548(1.71), 3.598(1.17), 3.616(0.95), 3.630(1.13), 3.650(0.80), 3.664(0.95), 3.674(0.95), 3.688(1.13), 3.697(1.13), 3.709(1.38), 3.721(1.13), 3.731(1.24), 3.744(1.28), 3.772(1.64), 3.807(1.38), 3.841(0.77), 3.934(0.40), 3.982(0.80), 3.997(0.84), 4.010(0.73), 4.027(1.13), 4.043(0.77), 4.056(0.69), 4.070(0.51), 4.115(0.69), 4.130(0.80), 4.143(0.69), 4.159(1.35), 4.173(0.84), 4.186(0.80), 4.202(0.84), 4.648(1.64), 4.655(1.75), 4.663(2.00), 4.670(2.26), 4.682(1.97), 4.690(1.79), 4.697(1.57), 4.986(16.00), 5.055(3.46), 5.249(1.24), 5.260(1.28), 5.271(1.24), 5.322(1.02), 5.340(0.98), 5.406(1.28), 5.461(1.02), 6.086(0.98), 7.916(12.46), 7.919(12.28), 8.664(5.94).

實例 338

(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,7RS)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：66.7 mg 溶於 7 ml 乙醇；注射體積：0.15 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OD-H 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(60：40)；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 21.7 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 26.4 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.98 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

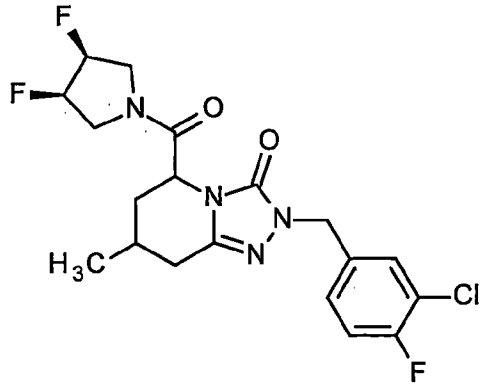
LC-MS(方法 4): R_t = 0.76 min；MS(ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.26), -0.008(10.77), 0.008(10.65), 0.146(1.26), 1.023(10.81), 1.028(11.26), 1.039(11.65), 1.044(11.19), 1.235(1.03), 1.290(0.76), 1.320(1.49), 1.355(2.14), 1.388(1.53), 1.418(0.73), 1.883(1.49), 2.157(3.17), 2.187(2.60), 2.198(3.63), 2.228(3.55), 2.246(1.76), 2.279(1.57), 2.327(1.45), 2.366(0.42), 2.648(2.41), 2.670(1.79), 2.679(2.33), 2.709(0.50), 3.460(0.80), 3.495(0.99), 3.505(1.11), 3.514(1.15), 3.548(1.53), 3.597(0.92), 3.617(0.84), 3.630(0.99), 3.652(0.57), 3.674(0.84),

3.687(1.03), 3.697(0.92), 3.709(1.22), 3.721(1.03), 3.732(0.99), 3.744(0.99), 3.772(1.41), 3.808(1.26), 3.983(0.76), 3.997(0.80), 4.010(0.76), 4.028(1.07), 4.043(0.76), 4.056(0.69), 4.072(0.53), 4.115(0.65), 4.130(0.76), 4.144(0.69), 4.158(1.26), 4.174(0.73), 4.187(0.69), 4.201(0.65), 4.648(1.57), 4.655(1.76), 4.663(2.06), 4.674(2.33), 4.681(2.02), 4.690(1.76), 4.697(1.60), 4.986(16.00), 5.249(1.07), 5.259(1.07), 5.270(1.11), 5.307(0.76), 5.322(0.84), 5.372(1.03), 5.384(1.11), 5.407(1.07), 5.459(0.99), 7.901(0.95), 7.919(12.18), 8.663(6.07).

實例 339

(5RS,7RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4種異構物)



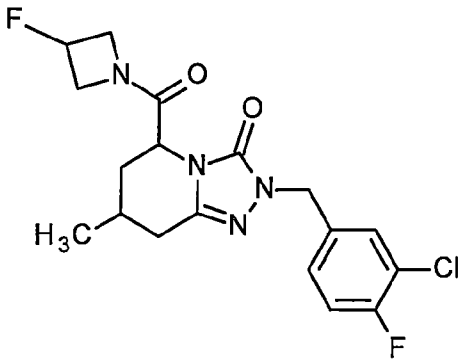
先添加(5RS,7RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(70.0 mg, 206 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(85.9 mg, 227 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 620 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(35.5 mg, 247 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 54.2 mg(61%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.62 min；MS(ESIpos): m /z = 429 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.33), 0.008(11.11), 0.146(1.21), 1.026(10.32), 1.038(10.57), 1.317(1.39), 1.348(1.69), 1.385(1.39), 1.414(0.78), 1.885(1.39), 2.073(3.68), 2.154(2.84), 2.185(2.23), 2.195(3.26), 2.226(3.62), 2.328(2.29), 2.367(1.39), 2.648(2.23), 2.670(2.66), 2.710(1.51), 3.512(1.21), 3.548(1.39), 3.629(1.03), 3.710(1.33), 3.759(1.57), 3.806(1.27), 3.851(0.91), 4.020(1.03), 4.162(1.33), 4.653(1.69), 4.673(2.17), 4.801(16.00), 5.270(1.03), 5.406(1.09), 5.458(0.97), 7.256(2.35), 7.377(2.96), 7.398(4.35), 7.418(2.11), 7.444(3.50), 7.462(3.50).

實例 340

(5RS,7RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-7-甲基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-7-甲基-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(70.0 mg, 206 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(85.9 mg, 227 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 620 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(27.6 mg, 247 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 57.2 mg(69%

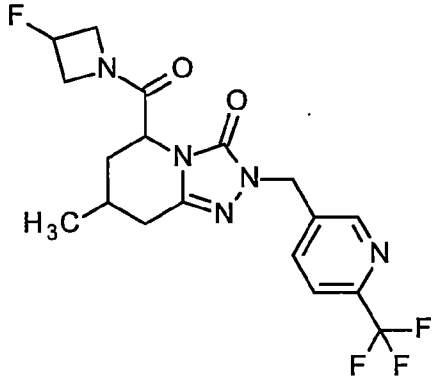
理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.53 min；MS(ESIpos): m /z = 397 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(2.93), 1.017(15.46), 1.033(16.00), 1.340(0.54), 1.370(1.55), 1.400(1.84), 1.420(1.72), 1.451(0.70), 1.876(1.86), 2.072(4.68), 2.119(1.08), 2.152(4.88), 2.182(3.65), 2.192(4.50), 2.223(2.93), 2.327(0.62), 2.366(0.44), 2.630(3.05), 2.636(3.11), 2.670(3.23), 2.709(0.56), 3.878(0.75), 3.906(0.97), 3.936(1.30), 3.965(1.55), 3.997(0.71), 4.026(0.85), 4.136(0.63), 4.149(0.72), 4.165(0.58), 4.185(0.85), 4.201(0.82), 4.233(1.94), 4.251(1.38), 4.262(1.43), 4.291(1.59), 4.319(1.46), 4.385(4.37), 4.400(4.82), 4.413(5.10), 4.428(3.90), 4.448(0.69), 4.480(1.31), 4.496(0.86), 4.533(0.78), 4.549(0.82), 4.573(0.46), 4.644(0.59), 4.661(0.68), 4.686(0.63), 4.698(0.69), 4.713(0.73), 4.738(0.54), 4.806(14.39), 5.377(1.22), 5.519(1.21), 7.264(3.03), 7.375(3.36), 7.398(5.54), 7.420(2.62), 7.452(3.55), 7.470(3.56).

實例 341

(5RS,7RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-7-甲基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-7-甲基-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4

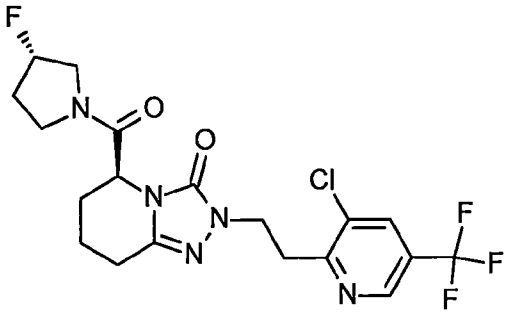
種異構物)(39.8 mg, 112 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(55.1 mg, 145 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(78 μl, 450 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(15.0 mg, 134 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 7.20 mg(16%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.71 min；MS(ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.80), -0.008(6.70), 0.008(6.25), 0.146(0.88), 1.019(15.47), 1.035(16.00), 1.377(1.52), 1.397(1.79), 1.407(1.83), 1.426(1.71), 1.456(0.72), 1.883(1.79), 2.156(4.65), 2.185(3.31), 2.195(4.50), 2.226(2.93), 2.327(1.30), 2.366(0.99), 2.524(3.89), 2.636(3.24), 2.671(3.92), 2.710(1.14), 3.881(0.80), 3.913(0.95), 3.938(1.26), 3.966(1.49), 3.994(0.72), 4.027(0.84), 4.152(0.80), 4.185(0.91), 4.220(1.22), 4.237(1.75), 4.271(1.60), 4.303(1.41), 4.322(1.22), 4.388(4.84), 4.403(5.60), 4.416(5.52), 4.430(4.27), 4.477(0.99), 4.506(0.88), 4.541(0.80), 4.556(0.80), 4.656(0.72), 4.712(0.76), 4.990(13.22), 5.381(1.26), 5.515(1.26), 7.900(1.98), 7.920(11.85), 7.949(1.49), 8.673(7.35).

實例 342

(5S)-2-{2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



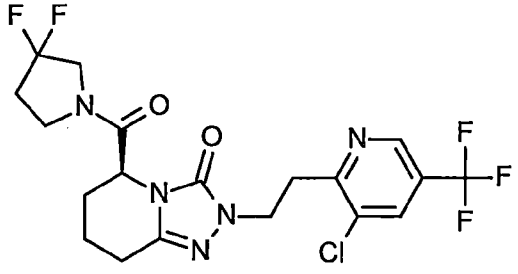
先添加(5S)-2-{2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(75.0 mg, 72%純度，138 μmol)至 THF(1.5 ml)中，接著添加 HBTU(99.6 mg, 263 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 620 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(29.5 mg, 235 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 50.9 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.45 min；MS(ESIpos): m /z = 462 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.83), -0.008(7.76), 0.008(7.06), 0.146(0.83), 1.723(3.81), 1.876(0.90), 1.989(1.39), 2.060(2.08), 2.073(16.00), 2.129(1.11), 2.256(1.04), 2.327(2.15), 2.366(1.59), 2.523(7.83), 2.594(2.35), 2.602(2.63), 2.645(1.25), 2.669(2.29), 2.710(1.59), 3.282(5.13), 3.383(0.97), 3.453(0.69), 3.480(0.90), 3.580(0.69), 3.606(2.98), 3.631(2.15), 3.705(1.87), 3.727(1.87), 3.751(1.59), 3.769(1.25), 3.836(2.56), 3.975(0.83), 3.995(1.45), 4.011(2.63), 4.028(4.29), 4.056(3.39), 4.075(2.08), 4.091(1.04), 4.110(0.62), 4.599(1.32), 4.609(1.66), 4.615(1.66), 4.625(1.32), 4.657(1.66), 4.666(1.87), 4.673(2.01), 4.681(1.45), 5.250(1.25), 5.380(1.52), 5.502(0.97), 5.934(0.48), 8.410(5.96), 8.877(5.96).

實例 343

(5S)-2-{2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



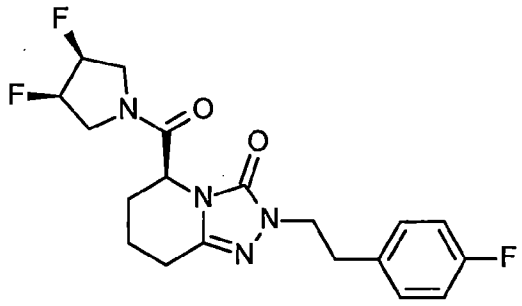
先添加(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(65.0 mg, 166 μmol)至室溫下之 THF(2.5 ml)中。隨後，添加 HBTU(82.0 mg, 216 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(87 μl, 500 μmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(28.7 mg, 200 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(82.0 mg, 216 μmol)與 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(28.7 mg, 200 μmol)，並攪拌混合物隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 33.3 mg(42%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.59 min；MS(ESIpos): m /z = 480 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.01), 0.008(7.50), 0.146(0.97), 1.225(1.31), 1.243(7.46), 1.258(8.43), 1.273(4.85), 1.689(5.30), 1.702(7.20), 1.714(6.68), 1.915(2.16), 1.947(3.24), 1.960(3.10), 1.973(4.07), 1.988(3.13), 2.004(2.39), 2.013(2.65), 2.028(2.87), 2.038(2.91), 2.047(2.28), 2.063(2.20), 2.073(16.00), 2.328(1.75), 2.350(1.19), 2.367(3.32), 2.398(2.76), 2.418(2.65), 2.438(1.79), 2.523(11.00), 2.565(5.41), 2.573(4.03), 2.593(6.97), 2.639(2.39), 2.670(1.94), 2.710(1.57), 3.130(0.71), 3.140(0.75), 3.159(0.67), 3.280(8.47), 3.511(5.45), 3.530(9.44), 3.549(5.00), 3.618(1.42), 3.652(3.24), 3.686(3.54), 3.705(2.01), 3.721(1.79), 3.738(3.88), 3.769(4.92), 3.793(3.69), 3.811(1.83), 3.856(1.83), 3.875(3.58), 3.895(2.05), 3.901(2.46), 3.920(1.12), 3.953(1.04), 3.981(3.66), 4.000(3.28), 4.017(6.94), 4.035(11.93), 4.056(11.75), 4.075(5.93), 4.092(2.80), 4.103(1.75), 4.131(2.24), 4.161(2.09), 4.193(0.90), 4.656(2.87), 4.672(4.03), 4.681(2.87), 4.735(3.06), 4.750(3.99), 4.760(2.91), 4.823(0.71), 6.509(1.19), 8.410(11.82), 8.875(12.16).

實例 344

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(73.1 mg, 240 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(118 mg, 311 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 720 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(41.3 mg, 287 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(90 mg, 240 μmol)、(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(34.4 mg, 239 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(43 μl, 240 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 62.3 mg(66%理論值)標題化合物。

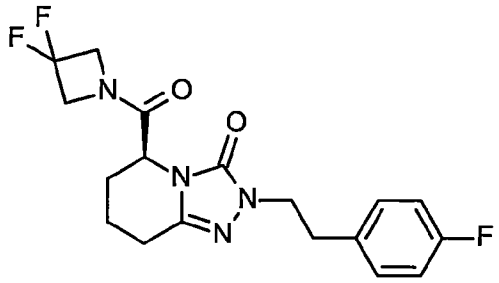
LC-MS(方法 4): R_t = 0.76 min；MS(ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.11), -0.008(9.50), 0.008(9.19), 0.146(1.15), 1.664(1.94), 1.674(2.46), 1.687(3.33), 1.700(4.32), 1.712(4.95), 1.723(4.83), 1.737(3.13), 1.900(1.11), 1.940(2.42), 1.965(1.74), 1.983(3.29), 2.008(2.26), 2.016(2.22), 2.023(2.46), 2.031(2.26), 2.040(2.02), 2.050(1.74), 2.057(1.90), 2.073(13.15), 2.327(1.11), 2.366(1.47), 2.523(4.55), 2.526(3.92), 2.557(4.87), 2.571(4.36), 2.580(3.52), 2.605(3.21), 2.616(5.98), 2.627(3.33), 2.647(1.39), 2.659(2.46), 2.670(2.30), 2.710(1.58), 2.895(7.80), 2.913(16.00), 2.931(8.28), 3.367(0.59), 3.443(1.27), 3.453(0.75), 3.477(2.14), 3.487(1.58), 3.498(2.06), 3.506(2.26), 3.515(1.90), 3.524(1.98), 3.533(1.98), 3.549(1.19), 3.558(1.62), 3.568(0.99), 3.603(1.74), 3.617(1.94), 3.636(1.27), 3.650(1.39), 3.659(2.02), 3.671(3.13), 3.681(2.34), 3.691(2.02), 3.704(2.77), 3.715(2.77), 3.732(3.45), 3.749(4.00), 3.766(7.92), 3.784(12.55), 3.801(8.75), 3.807(7.49), 3.817(4.04), 3.826(4.24), 3.833(2.77), 3.841(3.09), 3.851(1.47), 3.859(1.47), 3.880(1.43), 3.913(1.62), 3.927(1.94), 3.942(1.27), 3.962(1.90), 3.976(1.90),

3.990(1.23), 4.005(1.15), 4.103(1.19), 4.118(1.39), 4.131(1.27), 4.145(2.30), 4.160(1.43), 4.173(1.27), 4.188(1.15), 4.706(5.54), 4.717(6.65), 4.721(7.29), 4.731(5.27), 5.254(1.86), 5.266(2.06), 5.276(1.70), 5.287(1.31), 5.300(1.47), 5.314(1.47), 5.323(1.35), 5.340(1.50), 5.358(1.66), 5.370(1.86), 5.388(1.70), 5.397(1.98), 5.407(1.82), 5.419(1.23), 5.429(1.35), 5.443(1.54), 5.451(1.58), 5.462(1.50), 7.060(5.35), 7.064(7.29), 7.082(13.35), 7.086(14.61), 7.104(9.23), 7.109(8.63), 7.198(6.34), 7.212(9.74), 7.221(10.69), 7.229(8.44), 7.243(5.54).

實例 345

(5S)-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(73.1 mg, 240 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(118 mg, 311 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 µl, 720 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(37.2 mg, 287 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 56.0 mg(61%理論值)標題化合物。

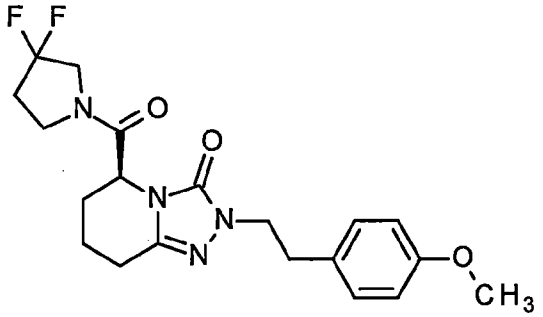
LC-MS(方法 3): R_t = 1.40 min；MS(ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.79), 0.146(1.90), 1.709(4.36), 1.721(6.60), 1.735(5.71), 1.950(2.35), 1.961(3.58), 1.974(3.36), 1.997(1.79), 2.012(2.69), 2.032(3.02), 2.046(2.24), 2.073(6.60), 2.327(2.80), 2.366(2.35), 2.523(10.85), 2.564(4.36), 2.584(4.92), 2.600(5.82), 2.613(6.83), 2.627(3.36), 2.642(1.23), 2.656(2.24), 2.670(3.58), 2.710(2.46), 2.900(6.94), 2.918(13.87), 2.937(7.61), 3.788(6.60), 3.803(10.74), 3.808(11.19), 3.822(5.26), 4.352(4.03),

4.499(4.81), 4.513(7.94), 4.526(4.70), 4.662(2.35), 4.694(2.69), 4.770(1.12), 4.799(2.46), 4.830(2.24), 7.062(7.16), 7.084(16.00), 7.106(10.29), 7.207(9.40), 7.221(10.85), 7.228(9.17), 7.242(7.05).

實例 346

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(92.0 mg, 290 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(143 mg, 377 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(150 μl, 870 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(49.9 mg, 348 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 51.6 mg(92%純度，40%理論值)標題化合物。

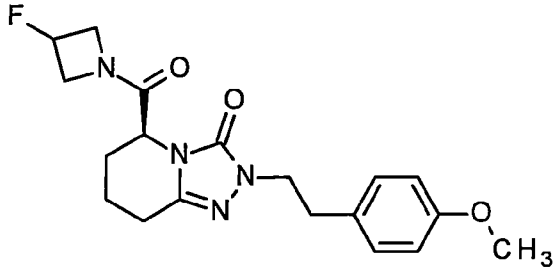
LC-MS(方法 4): R_t = 0.75 min；MS(ESIpos): m /z = 407 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(2.58), 1.701(2.94), 1.713(4.02), 1.724(3.77), 1.909(0.73), 1.957(1.87), 1.970(1.77), 1.981(2.06), 1.995(2.06), 2.005(1.63), 2.015(1.54), 2.031(1.60), 2.041(1.55), 2.051(1.14), 2.066(1.03), 2.073(1.41), 2.085(0.51), 2.328(0.87), 2.354(0.71), 2.371(1.17), 2.403(1.47), 2.421(1.42), 2.442(1.09), 2.523(4.27), 2.573(3.78), 2.580(3.40), 2.596(2.90), 2.609(2.10), 2.620(3.47), 2.631(1.84), 2.664(1.65), 2.690(0.57), 2.710(0.63), 2.731(0.98), 2.830(5.18), 2.849(10.41), 2.867(5.46), 2.890(1.30), 3.519(15.11), 3.539(11.03), 3.557(6.77), 3.659(1.93), 3.691(2.71), 3.724(5.71), 3.743(6.41), 3.761(4.83), 3.766(6.69), 3.787(4.86), 3.821(1.36), 3.869(0.93), 3.887(1.96),

3.913(1.36), 3.932(0.62), 3.956(0.62), 3.984(1.22), 3.997(0.65), 4.013(0.85), 4.025(1.11), 4.055(0.62), 4.119(0.74), 4.150(1.12), 4.178(1.12), 4.208(0.51), 4.464(0.46), 4.671(1.50), 4.687(2.17), 4.696(1.57), 4.749(1.55), 4.758(1.90), 4.764(2.10), 4.773(1.54), 6.826(13.56), 6.848(16.00), 7.100(14.23), 7.121(12.19).

實例 347

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(92.0 mg, 290 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(143 mg, 377 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(150 µl, 870 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(38.8 mg, 348 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 58.3 mg(54%理論值)標題化合物。

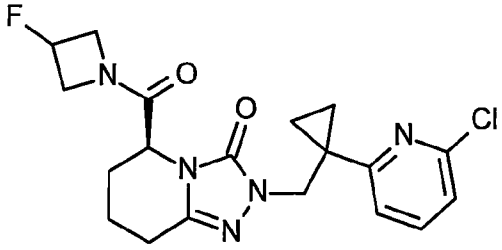
LC-MS(方法 4): R_t = 0.67 min；MS(ESIpos): m /z = 375 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.49), 0.146(0.54), 1.717(7.02), 1.909(1.85), 1.922(2.69), 1.934(2.88), 1.943(2.71), 1.955(2.23), 1.977(2.25), 1.995(3.16), 2.012(2.77), 2.029(1.85), 2.047(0.94), 2.072(7.93), 2.327(0.82), 2.366(0.75), 2.572(5.35), 2.594(3.84), 2.610(5.84), 2.624(3.07), 2.639(1.24), 2.652(2.00), 2.665(1.61), 2.710(0.97), 2.834(5.71), 2.852(11.15), 2.871(6.06), 3.368(1.09), 3.531(6.66), 3.751(6.68), 3.761(8.12), 3.769(6.74), 3.780(4.30), 3.891(1.38), 3.906(1.68), 3.935(1.59), 3.970(1.85), 3.994(1.27), 4.138(0.90), 4.154(1.01), 4.168(0.80), 4.225(2.17), 4.252(2.10), 4.282(1.85), 4.293(1.55), 4.316(1.82), 4.345(1.31), 4.384(0.88), 4.407(1.31), 4.430(1.05), 4.450(6.06),

4.465(8.68), 4.476(6.14), 4.498(1.18), 4.523(0.71), 4.601(0.80), 4.616(0.94), 4.654(0.90), 4.670(0.94), 4.680(0.88), 4.694(0.69), 5.327(1.14), 5.387(1.14), 5.469(1.18), 5.530(1.16), 6.827(13.64), 6.848(16.00), 7.105(10.12), 7.121(8.80).

實例 348

(5S)-2-{[1-(6-氯吡啶-2-基)環丙基]甲基}-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



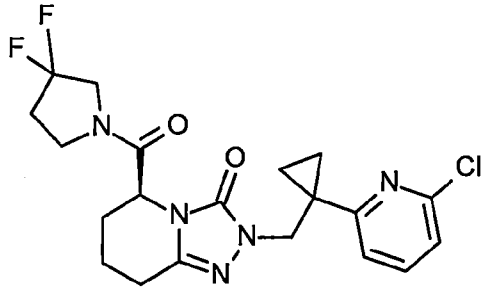
先添加(5S)-2-{[1-(6-氯吡啶-2-基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 172 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU(84.8 mg, 224 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(90 μl, 520 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(23.0 mg, 206 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 12.1 mg(17%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.35 min；MS(ESIpos): m /z = 406 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.72), -0.008(6.41), 0.008(5.61), 0.146(0.68), 1.107(0.87), 1.124(1.74), 1.140(4.78), 1.166(16.00), 1.679(2.92), 1.929(1.71), 1.991(1.40), 2.327(1.21), 2.366(0.99), 2.523(5.99), 2.565(3.94), 2.578(2.01), 2.594(0.83), 2.607(1.33), 2.670(1.36), 2.690(0.49), 2.710(0.99), 3.883(0.57), 3.914(1.06), 3.947(1.18), 3.988(2.24), 4.033(3.45), 4.091(2.73), 4.116(2.58), 4.129(1.52), 4.154(1.90), 4.211(1.06), 4.227(1.48), 4.257(1.21), 4.290(0.95), 4.310(0.91), 4.345(0.49), 4.373(0.68), 4.410(0.49), 4.433(0.68), 4.504(3.68), 4.623(0.57), 4.663(0.53), 5.340(0.68), 5.401(0.64), 5.483(0.61), 5.543(0.61), 7.243(5.95), 7.262(6.60), 7.571(2.43), 7.578(2.50), 7.590(3.30), 7.598(3.15), 7.699(1.63), 7.710(1.78), 7.718(2.84), 7.729(2.65), 7.738(1.33), 7.749(1.10).

實例 349

(5S)-2-{[1-(6-氯吡啶-2-基)環丙基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



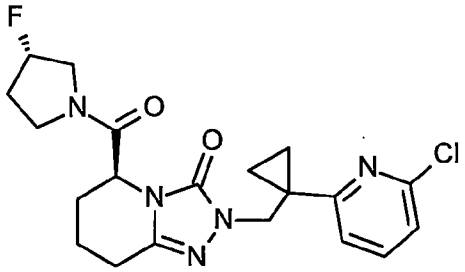
先添加(5S)-2-{[1-(6-氯吡啶-2-基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 172 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU(84.8 mg, 224 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(90 μl, 520 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(29.6 mg, 206 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 19.6 mg(26%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.81 min；MS(ESIpos): m /z = 438 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.50), -0.008(14.75), 0.008(12.25), 0.146(1.75), 1.110(3.75), 1.128(5.00), 1.148(3.50), 1.168(16.00), 1.699(2.25), 1.961(2.25), 2.327(4.25), 2.366(3.25), 2.407(1.75), 2.523(15.00), 2.563(5.25), 2.575(5.25), 2.617(1.75), 2.670(4.50), 2.710(3.25), 3.533(3.25), 3.544(3.25), 3.653(2.00), 3.687(2.25), 3.729(1.50), 3.760(4.00), 3.787(2.50), 3.899(2.00), 3.923(1.50), 3.941(1.50), 3.965(5.50), 4.002(7.75), 4.130(6.00), 4.163(4.75), 4.724(2.50), 4.796(2.50), 7.242(8.75), 7.262(9.75), 7.569(7.75), 7.589(10.25), 7.701(7.00), 7.721(11.50), 7.740(5.00).

實例 350

(5S)-2-{[1-(6-氯吡啶-2-基)環丙基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



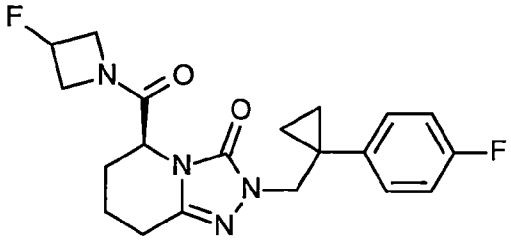
先添加(5S)-2-{[1-(6-氯吡啶-2-基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 172 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU(84.8 mg, 224 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(90 μl, 520 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(25.9 mg, 206 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 22.5 mg(31%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.74 min；MS(ESIpos): m /z = 420 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.70), -0.008(14.64), 0.008(12.26), 0.146(1.70), 1.061(2.04), 1.094(1.70), 1.108(4.43), 1.128(5.45), 1.147(3.74), 1.167(12.94), 1.699(4.43), 1.869(1.36), 1.997(2.72), 2.102(2.04), 2.133(2.04), 2.261(1.70), 2.327(4.43), 2.366(3.74), 2.395(0.68), 2.523(16.00), 2.575(4.09), 2.620(1.70), 2.670(4.77), 2.710(3.74), 3.233(1.02), 3.260(1.70), 3.383(2.72), 3.453(1.36), 3.480(1.70), 3.617(3.74), 3.642(3.74), 3.669(2.38), 3.683(2.04), 3.703(2.04), 3.722(3.40), 3.736(3.06), 3.764(3.06), 3.840(3.74), 3.942(4.09), 3.958(3.06), 3.979(5.45), 3.996(4.77), 4.122(4.43), 4.144(5.79), 4.159(3.06), 4.182(4.09), 4.639(2.04), 4.655(2.38), 4.665(1.70), 4.697(2.38), 4.712(3.06), 4.722(2.38), 5.255(2.04), 5.384(2.38), 5.506(1.36), 7.242(9.53), 7.261(10.21), 7.344(0.68), 7.568(4.09), 7.587(5.79), 7.602(6.47), 7.699(3.74), 7.705(4.43), 7.719(5.79), 7.724(7.49), 7.738(2.72), 7.744(3.06).

實例 351

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[1-(4-氟苯基)環丙基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



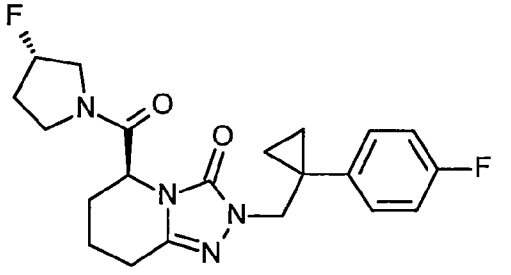
先添加(5S)-2-{[1-(4-氟苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(80.0 mg, 241 μmol)至 THF(4.0 ml)中，接著添加 HBTU(119 mg, 314 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 720 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(32.3 mg, 290 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 40.8 mg(44%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.43 min；MS(ESIpos): m /z = 389 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.23), -0.008(16.00), 0.008(9.89), 0.146(1.12), 0.767(3.30), 0.800(3.41), 0.825(1.29), 0.995(7.97), 1.692(3.30), 1.931(1.86), 2.327(1.66), 2.366(1.35), 2.524(8.89), 2.571(2.64), 2.615(0.92), 2.670(1.38), 2.710(1.09), 3.698(3.56), 3.735(5.53), 3.830(2.12), 3.850(2.01), 3.865(1.69), 3.886(1.81), 3.955(0.95), 4.182(1.49), 4.212(1.35), 4.441(3.27), 4.618(0.57), 5.310(0.66), 5.455(0.66), 7.015(2.78), 7.035(5.30), 7.057(3.07), 7.229(3.73), 7.243(4.79), 7.260(2.72).

實例 352

(5S)-2-{[1-(4-氟苯基)環丙基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[1-(4-氟苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(80.0 mg, 241 μmol)至 THF(4.0 ml)中，接著添加

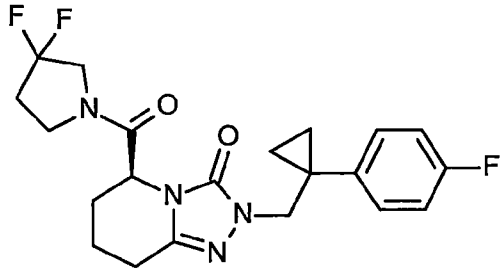
HBTU(119 mg, 314 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 µl, 720 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(36.4 mg, 290 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 44.6 mg(46%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.47 min；MS(ESIpos): m /z = 403 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.34), -0.008(16.00), 0.008(9.57), 0.146(1.23), 0.723(1.95), 0.750(3.55), 0.778(0.77), 0.811(3.65), 0.835(1.80), 0.983(3.09), 0.998(8.13), 1.710(4.06), 1.838(0.82), 1.873(1.18), 1.997(2.83), 2.008(2.42), 2.019(2.11), 2.033(2.01), 2.048(1.80), 2.073(1.85), 2.125(1.34), 2.249(1.39), 2.327(1.65), 2.366(1.18), 2.519(8.64), 2.524(7.36), 2.586(3.09), 2.628(1.34), 2.669(1.39), 2.710(1.03), 3.379(0.98), 3.389(1.03), 3.450(0.77), 3.476(1.03), 3.486(0.98), 3.563(0.77), 3.598(2.62), 3.616(2.32), 3.633(2.26), 3.649(4.63), 3.659(4.12), 3.685(6.07), 3.695(5.30), 3.732(1.95), 3.753(1.44), 3.782(0.57), 3.818(3.04), 3.859(3.76), 3.880(4.32), 3.895(2.78), 3.916(3.09), 4.586(1.59), 4.595(1.90), 4.602(1.95), 4.610(1.59), 4.644(2.01), 4.654(2.11), 4.659(2.57), 4.668(1.70), 5.247(1.44), 5.368(1.44), 5.491(1.13), 7.015(5.66), 7.037(11.63), 7.058(6.38), 7.221(4.73), 7.228(6.23), 7.234(6.48), 7.242(8.95), 7.250(5.86), 7.257(4.17), 7.264(4.22).

實例 353

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[1-(4-氟苯基)環丙基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5RS)-2-{[1-(4-氟苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(80.0 mg, 241 µmol)至 THF(4.0 ml)中，接著添加 HBTU(119 mg, 314 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 µl, 720 µmol)。於室溫下

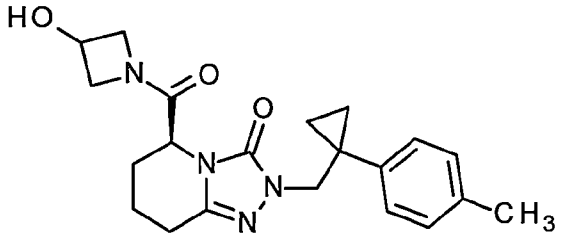
攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(41.6 mg, 290 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 46.1 mg(45%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.61 min；MS(ESIpos): m /z = 421 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.60), -0.008(5.39), 0.008(4.70), 0.146(0.62), 0.717(1.43), 0.726(2.10), 0.753(4.13), 0.780(1.04), 0.808(4.45), 0.833(2.33), 0.842(1.75), 0.957(1.50), 0.966(1.34), 0.980(3.94), 0.996(11.00), 1.013(3.41), 1.024(1.20), 1.037(1.04), 1.649(1.59), 1.662(2.05), 1.695(3.09), 1.705(3.02), 1.949(2.90), 1.959(2.95), 1.974(3.18), 1.986(3.07), 2.012(1.64), 2.021(1.24), 2.037(1.08), 2.072(3.37), 2.327(0.65), 2.345(0.81), 2.366(1.89), 2.385(1.52), 2.394(1.68), 2.414(1.64), 2.434(1.20), 2.455(0.71), 2.469(1.57), 2.568(3.07), 2.582(5.12), 2.594(2.49), 2.612(1.11), 2.624(1.78), 2.636(0.88), 2.670(0.69), 2.710(0.71), 3.507(3.46), 3.526(5.76), 3.545(2.88), 3.615(0.55), 3.648(2.14), 3.662(5.37), 3.682(2.65), 3.699(7.52), 3.716(1.41), 3.724(1.11), 3.738(3.00), 3.750(1.54), 3.769(4.10), 3.787(1.13), 3.803(0.55), 3.845(1.13), 3.870(8.00), 3.883(1.54), 3.890(1.84), 3.906(5.42), 3.926(0.76), 3.954(1.52), 3.968(0.71), 3.983(1.06), 3.996(1.34), 4.024(0.83), 4.096(0.85), 4.127(1.38), 4.154(1.34), 4.185(0.55), 4.653(1.87), 4.667(2.67), 4.677(1.84), 4.726(1.91), 4.735(2.24), 4.741(2.58), 4.750(1.91), 7.014(7.26), 7.019(2.61), 7.036(16.00), 7.058(9.18), 7.066(1.08), 7.218(1.11), 7.226(9.22), 7.231(4.54), 7.239(10.44), 7.247(8.88), 7.256(3.53), 7.261(7.56).

實例 354

(5S)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[1-(4-甲基苯基)環丙基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



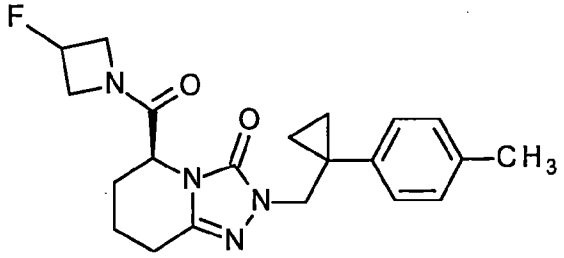
先添加(5S)-2-{[1-(4-甲基苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(45.0 mg, 137 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(67.8 mg, 179 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(72 μl, 410 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(18.1 mg, 165 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 19.1 mg(36%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.32 min；MS(ESIpos): m /z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(1.07), 0.711(0.96), 0.777(1.56), 0.802(0.80), 0.930(0.49), 0.944(0.73), 0.969(2.84), 0.984(1.24), 0.994(0.48), 1.681(1.53), 1.691(1.56), 1.878(0.47), 1.903(1.19), 1.914(1.15), 1.944(0.79), 1.954(0.79), 2.236(16.00), 2.451(0.40), 2.565(1.96), 2.577(1.01), 2.594(0.50), 2.607(0.81), 3.572(0.54), 3.582(0.58), 3.606(1.21), 3.618(0.65), 3.631(0.67), 3.643(0.72), 3.654(1.10), 3.692(1.94), 3.730(1.42), 3.879(1.86), 3.900(1.83), 3.915(1.14), 3.936(1.03), 3.956(0.55), 3.968(0.60), 3.979(0.65), 3.992(1.11), 4.009(0.68), 4.036(0.52), 4.076(0.51), 4.092(0.65), 4.116(0.47), 4.242(0.53), 4.261(0.84), 4.281(0.54), 4.395(0.64), 4.410(1.18), 4.418(1.24), 4.430(1.31), 4.440(1.31), 4.456(1.31), 4.476(1.35), 5.779(1.94), 5.793(1.32), 7.026(3.34), 7.045(5.44), 7.103(3.59), 7.110(3.97), 7.123(2.43), 7.130(2.29).

實例 355

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[1-(4-甲基苯基)環丙基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[1-(4-甲基苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(45.0 mg, 137 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(67.8 mg, 179 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(72 μl, 410 μmol)。於室溫下

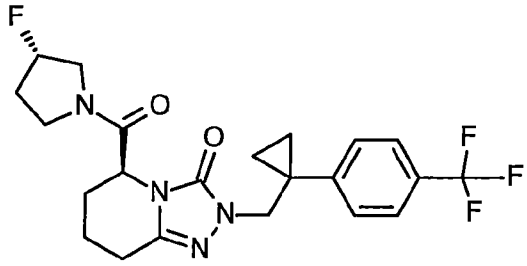
攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(1：1)(18.4 mg, 165 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 17.3 mg(33%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.57 min；MS(ESIpos): m /z = 385 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.15), 0.008(1.85), 0.734(1.36), 0.773(1.76), 0.798(0.79), 0.926(0.52), 0.935(0.45), 0.966(3.73), 0.982(1.21), 0.993(0.45), 1.690(1.97), 1.931(1.03), 1.967(0.82), 1.982(0.70), 2.002(0.48), 2.234(16.00), 2.327(0.70), 2.366(0.52), 2.523(3.12), 2.570(1.58), 2.614(0.58), 2.669(0.76), 2.709(0.55), 3.693(1.12), 3.735(1.61), 3.874(2.30), 3.911(1.61), 3.957(0.58), 4.187(0.67), 4.213(0.70), 4.243(0.52), 4.255(0.55), 4.282(0.67), 4.429(1.52), 4.443(2.30), 4.455(1.55), 7.025(2.88), 7.044(4.61), 7.109(3.64), 7.124(2.42).

實例 356

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-({1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基}甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-({1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基}甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(57.4 mg, 151 μmol)至 THF(1.4 ml)中，接著添加 HBTU(74.2 mg, 196 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(79 μl, 450 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(1：1)(22.7 mg, 181 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 38.5 mg(55%理論值)標題化合物。

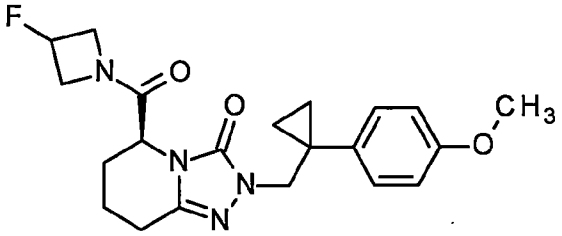
LC-MS(方法 4): R_t = 0.94 min；MS(ESIpos): m /z = 453 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.70), -0.008(16.00),

0.146(1.70), 0.858(2.30), 0.939(1.53), 1.112(4.68), 1.709(1.79), 1.871(0.51), 1.999(1.28), 2.073(1.45), 2.251(0.60), 2.327(2.64), 2.366(2.21), 2.589(1.45), 2.669(2.81), 2.710(2.30), 3.491(0.51), 3.592(1.45), 3.615(1.19), 3.688(0.94), 3.707(1.02), 3.732(0.85), 3.763(1.45), 3.799(2.21), 3.807(2.04), 3.920(1.62), 3.935(1.87), 3.957(1.11), 3.971(1.19), 4.607(0.77), 4.665(1.11), 5.247(0.68), 5.380(0.68), 5.492(0.51), 7.430(2.81), 7.449(3.66), 7.571(4.77), 7.592(3.66).

實例 357

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[1-(4-甲氧基苯基)環丙基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



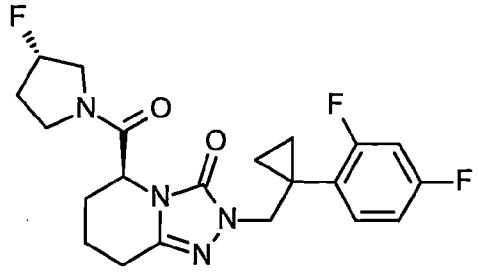
先添加(5S)-2-{[1-(4-甲氧基苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(93.2 mg, 50%純度，136 µmol)至 THF(1.2 ml)中，接著添加 HBTU(134 mg, 353 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(140 µl, 810 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(18.2 mg, 163 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 38.1 mg(70%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.77 min；MS(ESIpos): m /z = 401 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.69), -0.008(6.04), 0.008(5.43), 0.147(0.65), 0.705(0.82), 0.742(1.16), 0.938(2.29), 1.696(1.21), 1.934(0.65), 2.072(0.73), 2.328(1.55), 2.366(0.99), 2.523(4.36), 2.670(1.38), 2.710(0.99), 3.674(0.60), 3.700(16.00), 3.834(1.29), 3.869(1.08), 4.281(0.47), 4.426(0.95), 4.440(1.51), 4.451(0.99), 6.775(2.20), 6.796(2.46), 7.131(1.73), 7.146(1.60).

實例 358

(5S)-2-{[1-(2,4-二氟苯基)環丙基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



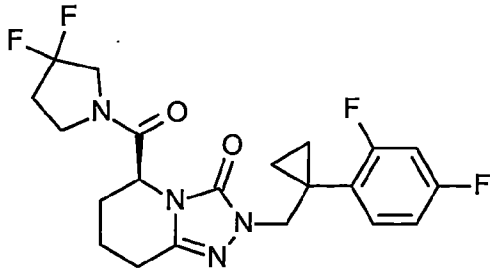
先添加(5S)-2-{[1-(2,4-二氟苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(78.0 mg, 223 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(110 mg, 290 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 670 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(28.0 mg, 223 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 42.3 mg(45%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.52 min；MS(ESIpos): m /z = 421 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.76), -0.008(16.00), 0.008(12.28), 0.146(1.76), 0.732(2.71), 0.765(2.65), 1.001(5.42), 1.690(2.08), 1.995(1.26), 2.073(1.39), 2.327(2.65), 2.366(1.45), 2.669(2.83), 2.710(1.76), 3.606(2.20), 3.632(2.65), 3.700(1.76), 3.805(3.15), 3.823(1.95), 3.859(1.45), 4.626(1.26), 6.910(2.08), 7.112(1.76), 7.134(1.83).

實例 359

(5S)-2-{[1-(2,4-二氟苯基)環丙基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[1-(2,4-二氟苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(78.0 mg, 100%純度，223 μmol)至 THF(2.0

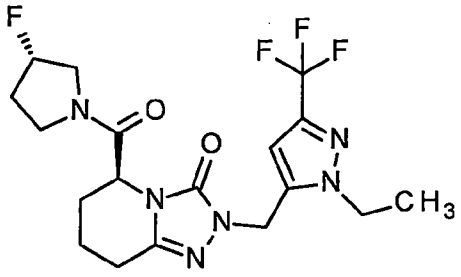
ml)中，接著添加 HBTU(110 mg, 290 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 670 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(32.1 mg, 223 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 42.2 mg(43%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.66 min；MS(ESIpos): m /z = 439 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.72), -0.008(16.00), 0.008(12.30), 0.146(1.63), 0.712(1.03), 0.735(3.44), 0.764(3.78), 0.788(1.12), 1.001(7.83), 1.679(1.81), 1.969(1.63), 2.073(8.09), 2.327(2.41), 2.366(2.67), 2.431(1.20), 2.523(9.29), 2.591(1.20), 2.670(2.49), 2.710(2.24), 3.493(1.63), 3.512(3.10), 3.530(1.55), 3.604(1.89), 3.613(1.72), 3.640(2.92), 3.649(2.58), 3.670(1.20), 3.719(1.38), 3.731(1.03), 3.752(1.46), 3.808(2.41), 3.819(2.32), 3.844(2.15), 3.855(2.15), 3.946(0.77), 3.986(0.69), 4.106(0.69), 4.138(0.60), 4.634(1.29), 4.707(1.29), 6.889(1.03), 6.910(2.24), 6.924(1.12), 7.085(1.20), 7.091(1.20), 7.112(1.89), 7.134(1.81), 7.150(2.06), 7.171(1.98), 7.189(0.77).

實例 360

(5S)-2-{[1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(99.9 mg, 91%純度，254 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(125 mg, 330 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 760 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(1：1)(38.2 mg, 304 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 49.2 mg(45%

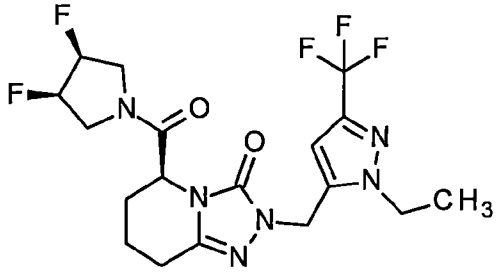
理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.39 min；MS(ESIpos): m /z = 431 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.11), 0.008(1.84), 1.352(7.67), 1.370(16.00), 1.387(7.75), 1.716(2.42), 1.729(2.81), 1.739(2.10), 1.863(0.55), 1.874(0.50), 1.897(0.67), 1.968(0.55), 2.002(0.92), 2.011(1.11), 2.038(0.79), 2.054(1.06), 2.064(1.33), 2.073(5.60), 2.084(1.60), 2.099(1.51), 2.134(1.15), 2.170(0.42), 2.218(0.70), 2.239(0.78), 2.267(0.94), 2.327(0.51), 2.366(0.50), 2.565(1.79), 2.581(1.33), 2.608(2.16), 2.650(0.82), 2.664(0.58), 2.669(0.55), 2.710(0.51), 3.269(0.51), 3.287(0.87), 3.343(0.65), 3.356(0.58), 3.365(0.60), 3.392(0.70), 3.401(0.73), 3.454(0.51), 3.463(0.55), 3.490(0.74), 3.498(0.72), 3.623(1.74), 3.635(1.32), 3.652(1.93), 3.662(1.55), 3.677(1.11), 3.685(1.06), 3.721(1.60), 3.744(1.68), 3.768(1.41), 3.776(1.09), 3.785(1.18), 3.854(2.16), 4.186(2.45), 4.204(7.35), 4.222(7.28), 4.240(2.37), 4.665(1.06), 4.674(1.28), 4.681(1.40), 4.690(1.09), 4.723(1.42), 4.732(1.58), 4.739(1.87), 4.747(2.37), 4.787(10.29), 4.792(7.03), 4.796(7.44), 4.835(0.85), 5.257(1.08), 5.389(1.47), 5.511(0.79), 6.626(7.19).

實例 361

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(99.9 mg, 91%純度，254 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(125 mg, 330 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 760 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(43.7 mg, 304 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；

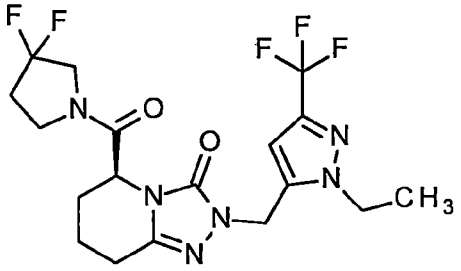
洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 45.8 mg(40% 理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.46 min；MS(ESIpos): m /z = 449 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(3.10), 1.244(0.66), 1.259(0.70), 1.274(0.45), 1.351(7.19), 1.369(14.93), 1.387(7.30), 1.669(1.28), 1.705(1.30), 1.717(1.51), 1.726(1.67), 1.921(0.54), 1.956(1.24), 2.002(1.57), 2.026(0.97), 2.036(1.10), 2.044(1.18), 2.051(1.10), 2.060(0.95), 2.071(0.85), 2.079(0.97), 2.086(0.81), 2.327(0.64), 2.366(0.85), 2.524(2.40), 2.566(2.56), 2.576(1.78), 2.591(2.40), 2.603(3.14), 2.615(1.76), 2.634(0.68), 2.645(1.07), 2.670(0.79), 2.710(0.91), 3.484(2.25), 3.505(1.69), 3.515(1.65), 3.524(1.36), 3.533(1.30), 3.557(0.83), 3.566(1.01), 3.610(0.97), 3.623(1.05), 3.643(0.70), 3.656(0.76), 3.666(0.99), 3.679(1.80), 3.690(1.16), 3.699(1.10), 3.712(1.51), 3.724(1.36), 3.743(1.07), 3.755(1.10), 3.775(0.89), 3.789(0.60), 3.865(0.79), 3.902(0.60), 3.928(0.79), 3.941(0.89), 3.956(0.58), 3.977(0.91), 3.991(0.91), 4.005(0.62), 4.020(0.52), 4.128(0.54), 4.143(0.62), 4.156(0.68), 4.169(1.07), 4.185(2.79), 4.204(7.26), 4.222(7.15), 4.240(2.40), 4.751(1.01), 4.767(2.34), 4.791(16.00), 4.798(7.81), 4.838(0.79), 5.254(0.87), 5.265(0.87), 5.274(1.01), 5.284(0.97), 5.296(0.64), 5.311(0.60), 5.329(0.74), 5.337(0.74), 5.351(0.77), 5.364(0.74), 5.374(1.01), 5.387(1.12), 5.398(0.87), 5.406(0.89), 5.427(0.60), 5.440(0.62), 5.458(0.74), 5.472(0.74), 5.480(0.77), 5.494(0.60), 6.619(5.44), 6.624(6.20).

實例 362

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(99.9 mg, 91%純度，254

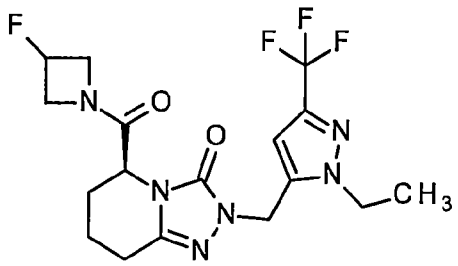
μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(125 mg, 330 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 760 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(43.7 mg, 304 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 49.8 mg(43%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.53 min；MS(ESIpos): m /z = 449 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.74), 0.008(1.80), 1.350(7.76), 1.368(16.00), 1.386(7.57), 1.685(0.98), 1.701(1.16), 1.714(1.30), 1.722(1.30), 1.971(1.06), 1.984(1.07), 1.995(1.23), 2.020(0.91), 2.030(0.86), 2.039(0.91), 2.046(0.91), 2.056(0.86), 2.066(0.68), 2.074(0.66), 2.082(0.58), 2.327(0.54), 2.366(0.66), 2.379(0.73), 2.408(0.88), 2.429(0.89), 2.563(2.10), 2.572(2.36), 2.587(2.57), 2.604(2.36), 2.615(1.11), 2.646(0.69), 2.670(0.52), 2.710(0.45), 3.368(1.56), 3.527(1.26), 3.546(1.89), 3.562(0.89), 3.568(0.88), 3.666(0.91), 3.700(1.05), 3.731(0.76), 3.762(1.37), 3.782(0.84), 3.793(1.22), 3.808(1.07), 3.826(0.73), 3.889(0.49), 3.907(1.08), 3.926(0.62), 3.934(0.74), 3.992(0.69), 4.021(0.49), 4.034(0.60), 4.141(0.43), 4.186(2.33), 4.204(6.79), 4.222(6.20), 4.240(1.95), 4.731(0.93), 4.746(1.32), 4.791(6.98), 4.797(8.50), 4.815(1.25), 4.820(1.29), 4.830(0.96), 4.836(0.88), 6.622(6.40).

實例 363

(5S)-2-{[1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基}-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(99.9 mg, 91%純度，254 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(125 mg, 330 μmol)與 N,N-二異丙

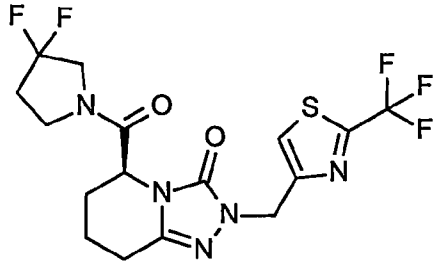
基乙胺(130 µl, 760 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(33.9 mg, 304 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 50.6 mg(48%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.36 min；MS(ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.83), -0.008(6.74), 0.008(7.66), 0.146(0.87), 1.349(7.70), 1.366(16.00), 1.384(8.39), 1.708(3.48), 1.948(1.60), 2.022(1.47), 2.072(0.69), 2.327(1.24), 2.366(1.70), 2.522(4.08), 2.526(3.26), 2.580(3.62), 2.594(4.58), 2.607(2.34), 2.622(1.01), 2.637(1.51), 2.650(0.73), 2.665(1.28), 2.670(1.60), 2.710(1.93), 3.922(1.05), 3.951(0.96), 3.985(1.15), 4.008(0.69), 4.155(0.64), 4.185(2.89), 4.203(7.70), 4.220(7.89), 4.239(3.21), 4.257(1.47), 4.281(1.19), 4.311(0.92), 4.346(0.73), 4.391(0.73), 4.429(0.50), 4.455(0.69), 4.517(2.70), 4.529(4.17), 4.541(2.57), 4.568(0.60), 4.624(0.50), 4.636(0.60), 4.673(0.55), 4.691(0.60), 4.715(0.50), 4.795(15.08), 5.351(0.73), 5.403(0.69), 5.493(0.69), 5.546(0.64), 6.632(7.61).

實例 364

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 144 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(70.8 mg, 187 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(75 µl, 430 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(24.7 mg, 172 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含

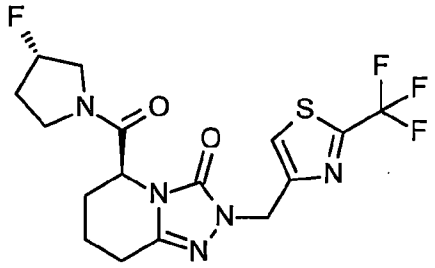
產物之濾份在減壓下濃縮，得到 12.0 mg(19%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.43 min；MS(ESIpos): m /z = 438 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.35), -0.008(11.66), 0.008(10.84), 0.146(1.41), 1.236(0.59), 1.684(2.05), 1.733(2.64), 1.986(2.23), 2.001(2.23), 2.012(2.58), 2.035(1.99), 2.045(1.82), 2.054(1.93), 2.061(1.93), 2.073(3.69), 2.081(1.41), 2.089(1.41), 2.097(1.29), 2.327(1.23), 2.366(1.99), 2.381(1.47), 2.410(1.76), 2.430(1.64), 2.451(1.11), 2.573(6.33), 2.583(5.16), 2.598(5.74), 2.612(5.63), 2.625(2.99), 2.642(1.35), 2.654(1.88), 2.669(2.17), 2.710(1.88), 3.538(2.70), 3.550(3.69), 3.558(3.93), 3.568(2.29), 3.577(2.17), 3.637(0.76), 3.670(2.34), 3.704(2.75), 3.741(1.93), 3.774(3.22), 3.789(1.99), 3.797(1.82), 3.807(3.46), 3.814(3.05), 3.833(1.35), 3.895(1.29), 3.914(2.64), 3.932(1.52), 3.940(1.93), 3.958(0.94), 3.971(0.82), 4.000(1.64), 4.013(0.94), 4.028(1.17), 4.042(1.58), 4.070(0.88), 4.151(1.00), 4.182(1.52), 4.208(1.47), 4.238(0.70), 4.758(2.11), 4.772(2.93), 4.782(2.17), 4.831(2.23), 4.846(2.87), 4.856(2.17), 4.957(2.23), 4.997(14.01), 5.011(16.00), 5.051(2.70), 7.889(14.07).

實例 365

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



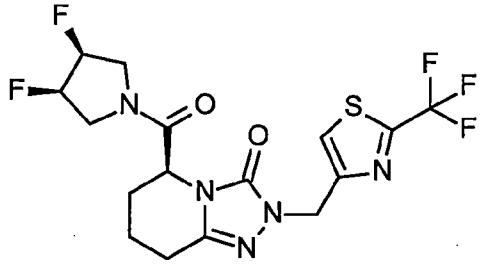
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 287 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(142 mg, 373 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(150 μl, 860 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(43.3 mg, 345 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 28.0 mg(23%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.29 min；MS(ESIpos): m /z = 420 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.75), -0.008(6.39), 0.008(6.48), 0.146(0.77), 1.717(2.91), 1.727(4.25), 1.740(5.22), 1.880(0.95), 1.890(0.97), 1.913(1.23), 1.968(0.71), 1.994(1.54), 2.003(1.43), 2.029(2.36), 2.086(3.06), 2.105(3.66), 2.122(2.23), 2.137(2.42), 2.172(0.75), 2.220(1.37), 2.240(1.39), 2.270(1.85), 2.327(0.93), 2.366(0.84), 2.525(2.78), 2.567(2.80), 2.577(3.33), 2.593(2.73), 2.616(4.25), 2.659(1.70), 2.669(1.48), 2.710(0.86), 3.274(1.26), 3.348(1.26), 3.362(1.15), 3.370(1.19), 3.397(1.34), 3.406(1.34), 3.459(0.97), 3.468(1.04), 3.495(1.39), 3.504(1.34), 3.614(0.90), 3.638(3.94), 3.657(4.08), 3.665(2.84), 3.683(2.51), 3.698(1.81), 3.729(2.27), 3.749(3.24), 3.774(2.60), 3.793(2.12), 3.825(0.51), 3.862(4.19), 4.691(1.98), 4.700(2.45), 4.707(2.60), 4.716(2.03), 4.748(2.58), 4.757(3.02), 4.763(3.37), 4.772(2.45), 4.953(2.95), 4.993(16.00), 5.011(10.53), 5.050(1.98), 5.258(2.01), 5.384(2.73), 5.390(2.80), 5.517(1.48), 5.944(0.64), 7.887(12.65).

實例 366

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



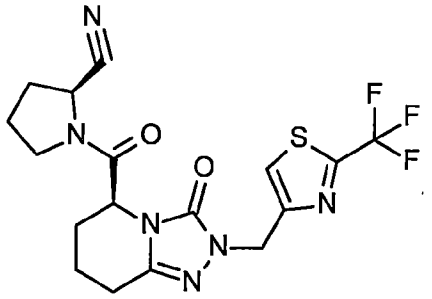
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 287 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(142 mg, 373 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(150 μl, 860 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(49.5 mg, 345 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 25.0 mg(20%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.37 min；MS(ESIpos): m /z = 438 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.19), -0.008(10.41), 0.008(9.40), 0.146(1.23), 1.673(1.94), 1.739(2.42), 1.972(1.83), 2.017(2.39), 2.041(1.53), 2.051(1.72), 2.058(1.90), 2.066(1.79), 2.086(1.34), 2.094(1.49), 2.102(1.27), 2.327(1.31), 2.366(1.34), 2.523(4.21), 2.566(3.10), 2.577(3.84), 2.600(3.92), 2.612(5.22), 2.624(3.02), 2.642(1.08), 2.654(1.75), 2.669(1.94), 2.710(1.49), 3.457(1.01), 3.482(1.16), 3.490(1.94), 3.501(1.42), 3.512(1.49), 3.522(1.53), 3.535(1.75), 3.545(1.94), 3.554(1.12), 3.577(1.23), 3.616(1.31), 3.630(1.49), 3.650(0.86), 3.663(1.08), 3.672(1.38), 3.687(2.35), 3.702(2.01), 3.720(2.09), 3.735(2.05), 3.752(1.60), 3.765(1.75), 3.785(1.34), 3.799(0.82), 3.873(1.27), 3.909(0.97), 3.932(1.31), 3.946(1.45), 3.961(0.86), 3.981(1.31), 3.995(1.34), 4.010(0.86), 4.024(0.75), 4.135(0.90), 4.150(0.97), 4.164(0.97), 4.178(1.57), 4.191(1.12), 4.204(1.01), 4.220(0.90), 4.807(5.48), 4.957(2.50), 4.997(16.00), 5.008(8.80), 5.013(9.10), 5.054(1.60), 5.255(1.31), 5.266(1.34), 5.277(1.57), 5.286(1.27), 5.297(1.01), 5.331(1.16), 5.338(1.08), 5.352(1.27), 5.366(1.08), 5.377(1.60), 5.389(1.72), 5.408(1.49), 5.429(0.97), 5.474(1.16), 5.482(1.23), 5.496(0.97), 7.880(8.13), 7.889(9.14).

實例 367

(2S)-1-{[(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基]羰基}吡咯啶-2-甲腈



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 144 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(70.8 mg, 187 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(75 μl, 430 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(2S)-吡咯啶-2-甲腈鹽酸鹽(22.8 mg, 172 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化

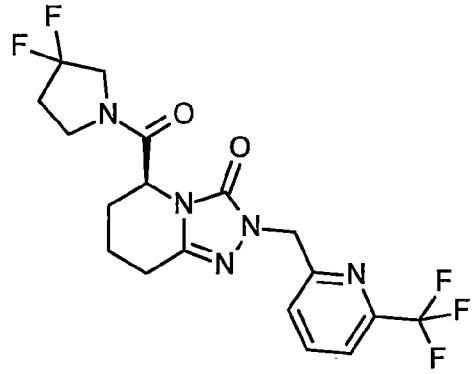
(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 20.0 mg(33%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.36 min；MS(ESIpos): m /z = 427 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.78), -0.008(6.45), 0.008(6.32), 0.146(0.70), 1.245(0.52), 1.260(0.70), 1.396(0.83), 1.665(1.66), 1.791(2.18), 1.805(1.66), 2.048(6.84), 2.061(8.33), 2.080(8.28), 2.096(4.45), 2.107(3.27), 2.117(3.57), 2.138(3.05), 2.152(4.23), 2.163(3.40), 2.178(1.44), 2.187(1.92), 2.207(4.10), 2.219(1.40), 2.226(3.88), 2.238(2.44), 2.246(1.35), 2.258(1.96), 2.278(0.78), 2.328(1.57), 2.366(1.61), 2.523(3.97), 2.574(3.62), 2.589(3.10), 2.600(3.36), 2.614(2.57), 2.632(2.40), 2.644(4.40), 2.657(2.66), 2.674(2.27), 2.686(1.79), 2.710(1.79), 3.512(0.39), 3.679(6.67), 3.696(13.47), 3.712(6.63), 4.788(4.80), 4.799(5.06), 4.809(5.84), 4.819(6.37), 4.824(5.01), 4.830(5.32), 4.839(3.71), 4.964(1.40), 5.004(16.00), 5.010(15.83), 5.051(1.35), 7.880(13.34).

實例 368

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(63.9 mg, 187 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(92.0 mg, 243 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(98 μl, 560 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(32.2 mg, 224 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含

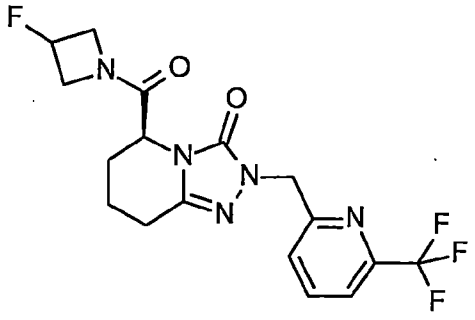
產物之濾份在減壓下濃縮，得到 35.5 mg(44%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.43 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.90), -0.008(8.08), 0.008(7.97), 0.146(0.87), 1.695(1.03), 1.753(1.26), 1.916(0.49), 1.981(0.72), 2.037(1.38), 2.328(1.10), 2.366(1.33), 2.384(0.82), 2.411(1.00), 2.431(0.97), 2.570(2.74), 2.584(2.10), 2.594(2.21), 2.609(2.18), 2.628(2.23), 2.669(1.92), 2.710(1.00), 3.546(1.15), 3.557(1.62), 3.566(1.72), 3.576(1.05), 3.585(0.95), 3.678(1.08), 3.712(1.28), 3.749(0.85), 3.783(1.44), 3.795(0.95), 3.821(1.56), 3.840(0.56), 3.899(0.54), 3.918(1.23), 3.944(0.87), 3.977(0.41), 4.006(0.79), 4.049(0.69), 4.076(0.41), 4.156(0.49), 4.188(0.74), 4.213(0.67), 4.788(1.00), 4.803(1.41), 4.812(0.97), 4.859(0.97), 4.874(1.41), 4.884(0.95), 5.012(16.00), 7.404(3.54), 7.424(3.67), 7.829(4.00), 7.848(4.72), 8.081(2.38), 8.101(4.18), 8.121(2.05).

實例 369

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(63.9 mg, 187 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(92.0 mg, 243 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(98 µl, 560 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(25.0 mg, 224 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 N,N-二異丙基乙胺(30 µl, 171 µmol)與 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(10.0 mg, 90 µmol)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 48.0

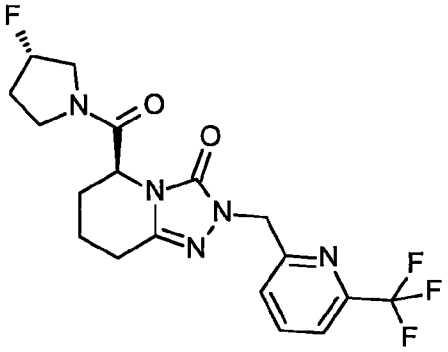
mg(64%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.67 min ; MS(ESIpos): m /z = 400 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.59), -0.008(5.08), 0.146(0.62), 1.689(1.49), 1.699(2.17), 1.723(3.40), 1.733(3.51), 1.989(2.24), 2.001(2.24), 2.050(1.98), 2.073(2.86), 2.327(0.73), 2.366(0.61), 2.559(2.89), 2.577(2.84), 2.603(3.43), 2.617(5.09), 2.630(2.65), 2.647(0.99), 2.660(1.92), 2.670(1.45), 2.710(0.69), 3.910(0.73), 3.936(1.52), 3.965(1.55), 3.997(1.55), 4.026(0.88), 4.166(0.65), 4.180(0.75), 4.194(0.62), 4.231(1.23), 4.245(1.23), 4.281(1.49), 4.312(1.53), 4.344(0.86), 4.371(1.52), 4.396(1.02), 4.431(0.73), 4.460(0.93), 4.516(0.70), 4.530(0.83), 4.572(4.49), 4.586(6.34), 4.598(4.31), 4.637(0.69), 4.654(0.77), 4.688(0.73), 4.705(0.73), 4.730(0.59), 5.015(16.00), 5.354(0.97), 5.405(0.94), 5.497(0.96), 5.548(0.96), 6.957(0.24), 7.086(0.29), 7.213(0.26), 7.419(6.28), 7.439(6.67), 7.827(6.31), 7.847(7.44), 8.079(3.43), 8.099(6.16), 8.118(2.92), 9.029(0.16), 9.156(0.19).

實例 370

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(63.9 mg, 187 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(92.0 mg, 243 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(98 µl, 560 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(28.1 mg, 224 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 N,N-二異丙基乙胺(30 µl, 171 µmol)與 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(10.0 mg, 90 µmol)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。減

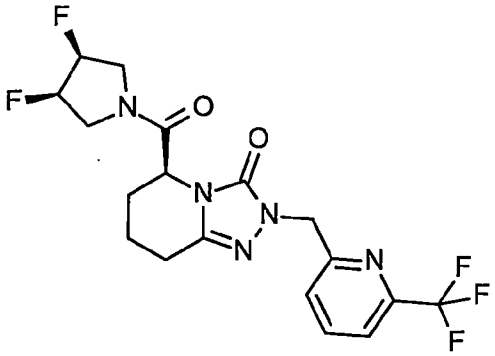
壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 45.8 mg(58%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.69 min；MS(ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.00), -0.008(8.75), 0.008(7.10), 0.146(0.96), 1.751(2.34), 1.901(0.50), 1.941(0.73), 2.006(0.58), 2.063(1.27), 2.073(2.26), 2.086(1.61), 2.106(1.76), 2.121(1.61), 2.271(0.96), 2.327(1.27), 2.366(1.50), 2.524(2.92), 2.562(1.84), 2.578(1.46), 2.588(1.61), 2.603(1.34), 2.630(2.30), 2.670(1.88), 2.710(1.42), 3.356(0.54), 3.377(0.58), 3.404(0.61), 3.413(0.65), 3.476(0.50), 3.502(0.73), 3.511(0.65), 3.616(0.50), 3.641(2.34), 3.659(1.76), 3.684(1.34), 3.705(0.88), 3.739(1.34), 3.758(1.53), 3.782(1.34), 3.801(1.04), 3.867(2.07), 4.715(1.04), 4.725(1.30), 4.732(1.34), 4.740(1.00), 4.773(1.34), 4.782(1.46), 4.788(1.73), 4.796(1.27), 5.008(16.00), 5.261(1.00), 5.384(1.34), 5.392(1.34), 5.514(0.77), 7.405(3.84), 7.425(4.14), 7.828(4.37), 7.848(5.06), 8.081(2.76), 8.101(4.95), 8.121(2.34).

實例 371

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(63.9 mg, 187 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(92.0 mg, 243 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(98 μl, 560 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(32.2 mg, 224 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化

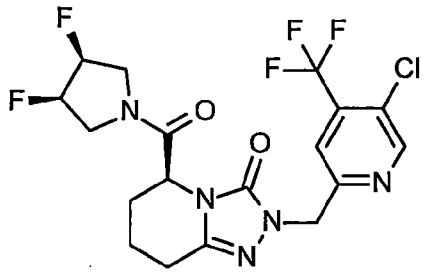
(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 35.4 mg(44%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.72 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.151(0.30), -0.010(2.83), 0.006(2.53), 0.144(0.31), 1.680(0.68), 1.757(16.00), 1.994(0.65), 2.041(1.03), 2.072(3.14), 2.084(0.76), 2.327(0.35), 2.365(0.46), 2.560(0.94), 2.575(0.99), 2.586(1.23), 2.597(0.93), 2.612(1.29), 2.624(1.74), 2.637(1.02), 2.668(0.83), 2.709(0.47), 3.461(0.31), 3.496(0.66), 3.518(0.57), 3.527(0.57), 3.551(0.57), 3.581(0.40), 3.624(0.44), 3.638(0.51), 3.679(0.48), 3.694(0.89), 3.709(0.66), 3.727(0.71), 3.741(0.69), 3.760(0.58), 3.772(0.56), 3.876(0.42), 3.938(0.41), 3.952(0.47), 3.988(0.46), 4.002(0.46), 4.180(0.57), 4.207(0.37), 4.611(2.51), 4.833(2.42), 5.010(9.06), 5.276(0.52), 5.409(0.53), 5.457(0.44), 7.401(2.26), 7.421(2.43), 7.827(2.30), 7.846(2.69), 8.081(1.33), 8.100(2.38), 8.120(1.12).

實例 372

(5S)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(70.0 mg, 186 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU(91.6 mg, 242 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(97 μl, 560 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(32.0 mg, 223 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 6 天。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 53.4 mg(62%理論值)標題化合物。

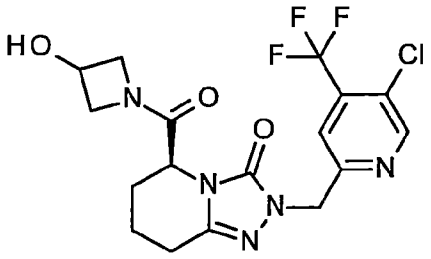
LC-MS(方法 3): R_t = 1.51 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.41), -0.008(3.04),

0.008(3.60), 1.175(0.45), 1.669(1.31), 1.737(1.59), 1.988(1.92), 2.028(1.81), 2.073(10.98), 2.327(1.40), 2.366(0.71), 2.569(2.50), 2.579(1.72), 2.593(2.39), 2.607(3.34), 2.619(1.90), 2.649(1.21), 2.670(1.51), 2.690(1.53), 2.710(0.73), 3.490(1.03), 3.512(1.31), 3.554(0.93), 3.616(0.86), 3.629(0.95), 3.672(1.55), 3.685(1.90), 3.705(1.36), 3.719(1.42), 3.750(1.21), 3.771(0.95), 3.869(0.88), 3.930(0.90), 3.943(0.99), 3.979(0.97), 3.993(0.84), 4.008(0.60), 4.021(0.67), 4.147(0.67), 4.173(1.01), 4.187(0.75), 4.200(0.62), 4.215(0.65), 4.810(2.63), 4.825(3.36), 4.835(2.28), 5.040(16.00), 5.274(1.01), 5.351(0.82), 5.388(1.03), 5.455(0.82), 7.718(9.09), 8.901(8.66).

實例 373

(5S)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(70.0 mg, 186 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU(91.6 mg, 242 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(97 μl, 560 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(24.4 mg, 223 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 6 天。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 46.0 mg(57%理論值)標題化合物。

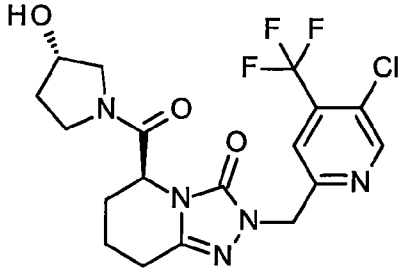
LC-MS(方法 3): R_t = 1.20 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.32), -0.008(11.98), 0.008(10.40), 0.146(1.38), 1.725(2.70), 1.919(1.25), 1.953(2.77), 2.005(1.78), 2.015(1.98), 2.327(2.50), 2.366(2.44), 2.523(9.02), 2.569(2.30), 2.581(2.57), 2.594(4.48), 2.606(2.44), 2.624(1.12), 2.636(1.65), 2.669(2.63), 2.710(2.57), 3.606(1.65), 3.627(2.90), 3.652(1.65), 3.663(1.51), 3.934(1.65), 3.947(1.98),

4.021(2.44), 4.042(3.29), 4.066(1.45), 4.091(1.25), 4.107(1.58), 4.131(1.25), 4.349(1.19), 4.366(2.04), 4.386(1.51), 4.495(4.08), 4.509(4.48), 4.531(4.67), 4.546(4.41), 5.037(16.00), 5.802(4.94), 7.731(14.22), 8.898(5.99).

實例 374

(5S)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



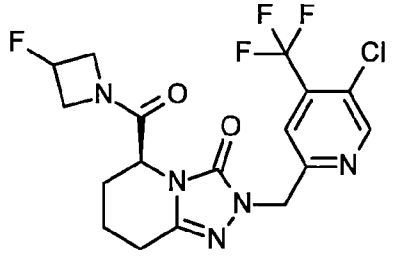
先添加(5S)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(70.0 mg, 186 µmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU(91.6 mg, 242 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(97 µl, 560 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(27.6 mg, 223 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 6 天。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 47.2 mg(57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.22 min；MS(ESIpos): m /z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.73), -0.008(6.82), 0.008(5.51), 0.146(0.70), 1.406(0.61), 1.739(3.21), 1.848(1.56), 1.858(2.05), 1.879(2.11), 1.973(2.36), 1.983(2.48), 1.995(3.00), 2.006(3.18), 2.017(2.69), 2.068(1.68), 2.327(1.38), 2.366(1.01), 2.523(5.84), 2.605(4.10), 2.647(1.71), 2.669(1.65), 2.709(1.13), 2.874(0.92), 3.201(1.01), 3.232(1.44), 3.342(2.63), 3.368(3.24), 3.386(2.36), 3.421(0.92), 3.431(0.89), 3.453(1.62), 3.482(1.53), 3.549(1.25), 3.564(2.17), 3.573(2.39), 3.588(1.71), 3.654(1.96), 3.680(1.47), 3.697(0.49), 3.755(0.92), 4.268(1.99), 4.360(2.02), 4.704(1.16), 4.713(1.25), 4.720(1.44), 4.727(1.10), 4.756(2.23), 4.762(1.87), 4.826(1.22), 4.953(4.10), 4.961(3.46), 5.034(16.00), 5.073(5.54), 5.082(5.38), 7.714(6.70), 7.720(8.08), 8.902(11.96).

實例 375

(5S)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



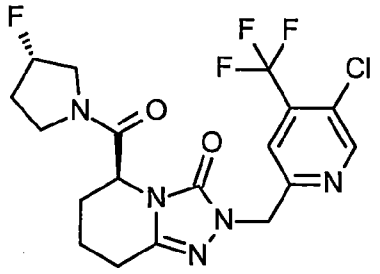
先添加(5S)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(70.0 mg, 186 µmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU(91.6 mg, 242 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(97 µl, 560 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(24.9 mg, 223 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 6 天。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 42.0 mg(52%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.41 min；MS(ESIpos): m /z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.64), -0.008(6.01), 0.008(5.20), 0.146(0.71), 1.691(1.93), 1.715(3.51), 1.970(1.70), 2.038(1.49), 2.327(1.08), 2.366(0.53), 2.560(2.77), 2.585(3.14), 2.598(4.47), 2.612(2.34), 2.628(0.96), 2.641(1.56), 2.669(1.24), 2.710(0.66), 3.908(0.99), 3.937(1.21), 3.999(1.08), 4.174(0.64), 4.211(1.05), 4.226(1.12), 4.259(1.10), 4.278(1.21), 4.305(1.15), 4.335(0.64), 4.365(1.17), 4.392(0.76), 4.431(0.57), 4.455(0.71), 4.522(0.64), 4.557(2.73), 4.569(4.40), 4.581(2.84), 4.639(0.60), 4.677(0.60), 5.044(16.00), 5.355(0.71), 5.402(0.73), 5.498(0.76), 5.546(0.76), 7.737(10.15), 8.891(4.17), 8.902(4.15).

實例 376

(5S)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



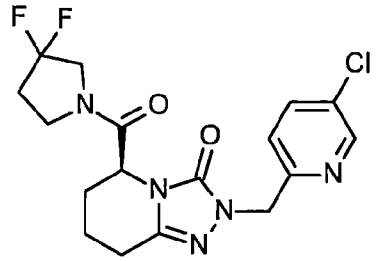
先添加(5S)-2-{[5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(70.0 mg, 186 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU(91.6 mg, 242 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(97 μl, 560 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(28.0 mg, 223 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 6 天。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 50.3 mg(60%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.44 min；MS(ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.07), -0.008(10.68), 0.008(7.72), 0.146(1.11), 1.736(2.73), 1.929(0.59), 2.006(2.25), 2.017(2.00), 2.073(4.25), 2.087(2.03), 2.106(2.07), 2.137(1.59), 2.255(1.15), 2.327(1.59), 2.366(1.22), 2.523(5.73), 2.567(2.44), 2.583(1.81), 2.597(2.11), 2.608(3.55), 2.620(2.18), 2.650(1.33), 2.665(1.81), 2.670(1.92), 2.709(1.33), 3.352(1.37), 3.371(1.33), 3.398(1.00), 3.468(0.67), 3.495(1.18), 3.504(1.22), 3.525(1.52), 3.554(1.37), 3.593(1.92), 3.628(1.26), 3.652(1.63), 3.686(1.15), 3.725(1.22), 3.747(1.52), 3.776(1.29), 3.856(1.66), 3.920(0.55), 3.943(1.03), 3.985(0.52), 4.009(0.55), 4.705(0.85), 4.714(0.96), 4.721(1.03), 4.730(0.78), 4.764(1.07), 4.779(1.22), 4.788(0.92), 4.833(0.78), 4.846(1.26), 4.856(0.74), 4.869(0.85), 4.884(1.03), 4.893(0.81), 5.039(16.00), 5.258(1.07), 5.349(0.70), 5.389(1.18), 5.481(0.63), 5.515(0.63), 7.717(8.46), 8.903(7.94).

實例 377

(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



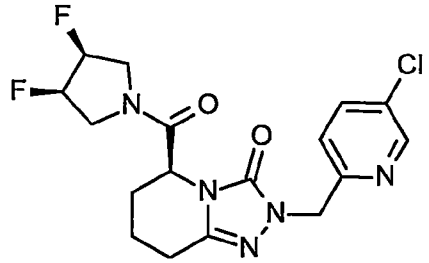
先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 324 µmol)至THF(2.0 ml)中，接著添加HBTU(160 mg, 421 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(170 µl, 970 µmol)。於室溫下攪拌15 min後，添加3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(55.8 mg, 389 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加N,N-二異丙基乙胺(170 µl, 970 µmol)，混合物於室溫下攪拌2小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到47.0 mg(36%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法3): R_t = 1.24 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.69), -0.008(5.97), 0.008(5.29), 0.146(0.69), 1.248(1.05), 1.265(1.41), 1.284(0.90), 1.411(1.30), 1.699(1.41), 1.714(1.52), 1.727(1.81), 1.917(0.69), 1.981(1.63), 1.992(1.52), 2.021(1.70), 2.049(1.23), 2.065(1.34), 2.074(1.38), 2.086(1.12), 2.093(1.05), 2.328(1.19), 2.366(1.67), 2.381(1.01), 2.411(1.27), 2.430(1.27), 2.452(0.98), 2.569(4.05), 2.578(3.08), 2.593(3.62), 2.608(3.80), 2.620(1.85), 2.651(1.09), 2.665(1.34), 2.670(1.38), 2.710(1.34), 3.538(1.88), 3.556(2.82), 3.570(1.52), 3.577(1.48), 3.640(0.51), 3.672(1.52), 3.705(1.74), 3.740(1.38), 3.774(2.28), 3.791(1.30), 3.808(2.14), 3.817(1.85), 3.835(0.94), 3.894(0.83), 3.912(1.77), 3.931(0.98), 3.938(1.27), 3.957(0.58), 3.973(0.51), 4.001(1.09), 4.030(0.76), 4.044(1.01), 4.072(0.62), 4.148(0.65), 4.180(0.94), 4.204(0.94), 4.234(0.43), 4.761(1.41), 4.776(1.92), 4.786(1.41), 4.836(1.45), 4.852(1.92), 4.861(1.48), 4.914(16.00), 4.947(0.47), 4.955(0.76), 7.199(6.12), 7.220(6.66), 7.914(4.38), 7.920(4.52), 7.935(4.24), 7.941(4.34), 8.572(5.39), 8.578(5.29).

實例378

(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 324 µmol)至THF(2.0 ml)中，接著添加HBTU(160 mg, 421 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(170 µl, 970 µmol)。於室溫下攪拌15 min後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(55.8 mg, 389 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌72小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到10.0 mg(8%理論值)標題化合物。

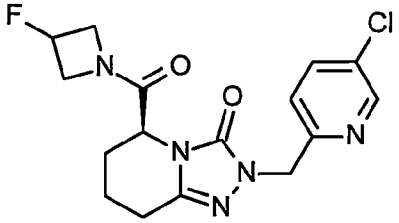
LC-MS(方法4): R_t = 0.64 min；MS(ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.28), 0.008(1.25), 1.656(0.94), 1.669(1.15), 1.682(1.23), 1.692(1.08), 1.707(0.89), 1.718(1.18), 1.729(1.39), 1.740(1.56), 1.753(1.30), 1.936(0.50), 1.943(0.52), 1.978(1.16), 1.986(1.06), 2.000(0.81), 2.021(1.50), 2.045(0.97), 2.055(1.06), 2.063(1.17), 2.073(2.34), 2.090(0.84), 2.098(0.92), 2.106(0.78), 2.582(1.56), 2.596(2.30), 2.608(3.05), 2.620(1.71), 2.639(0.60), 2.650(0.98), 2.663(0.53), 3.322(2.23), 3.449(0.59), 3.459(0.81), 3.468(0.57), 3.483(0.84), 3.493(1.38), 3.502(1.01), 3.514(1.18), 3.524(1.17), 3.535(1.04), 3.547(1.13), 3.555(0.73), 3.568(0.60), 3.578(0.81), 3.588(0.54), 3.619(0.83), 3.633(0.93), 3.652(0.59), 3.666(0.67), 3.674(0.91), 3.688(1.62), 3.701(1.11), 3.707(1.12), 3.722(1.44), 3.736(1.26), 3.753(1.04), 3.765(1.10), 3.786(0.86), 3.799(0.54), 3.852(0.50), 3.864(0.63), 3.871(0.79), 3.900(0.51), 3.907(0.56), 3.912(0.56), 3.919(0.49), 3.934(0.75), 3.947(0.88), 3.962(0.53), 3.977(0.62), 3.984(0.83), 3.997(0.85), 4.012(0.55), 4.026(0.49), 4.133(0.53), 4.148(0.61), 4.162(0.58), 4.175(0.98), 4.189(0.67), 4.202(0.59), 4.217(0.54), 4.798(2.25), 4.811(3.22), 4.821(2.12), 4.870(0.57), 4.911(16.00),

4.958(0.47), 5.256(0.79), 5.265(0.86), 5.276(0.95), 5.287(0.84), 5.299(0.55), 5.314(0.65), 5.322(0.61), 5.329(0.68), 5.338(0.66), 5.344(0.62), 5.353(0.76), 5.366(0.68), 5.381(0.83), 5.388(1.01), 5.398(0.80), 5.408(0.91), 5.418(0.84), 5.429(0.64), 5.443(0.61), 5.451(0.67), 5.457(0.67), 5.465(0.71), 5.475(0.66), 5.482(0.62), 5.495(0.55), 7.197(3.48), 7.200(3.78), 7.218(3.76), 7.220(4.05), 7.912(2.52), 7.915(3.07), 7.918(2.95), 7.921(2.92), 7.933(2.46), 7.935(2.96), 7.939(2.85), 7.941(2.78), 8.215(0.62), 8.571(3.84), 8.573(3.84), 8.577(3.84).

實例 379

(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 324 µmol)至THF(2.0 ml)中，接著添加HBTU(160 mg, 421 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(170 µl, 970 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(43.4 mg, 389 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，殘質經製備性 HPLC 純化(方法 11)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 1.00 mg(1%理論值)標題化合物。

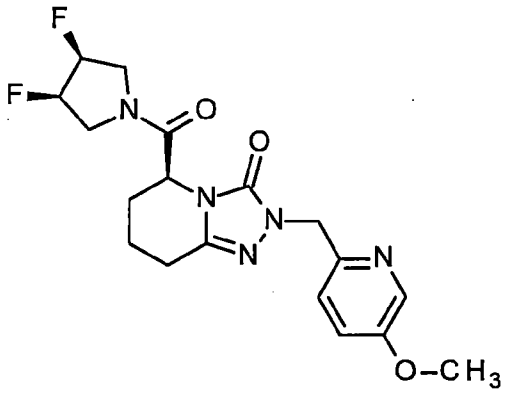
LC-MS(方法 3): R_t = 1.04 min；MS(ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.02), -0.008(8.51), 0.008(5.75), 0.146(0.64), 1.722(4.09), 1.969(2.04), 2.029(1.71), 2.040(1.76), 2.328(1.76), 2.366(1.97), 2.564(3.17), 2.584(3.86), 2.598(4.65), 2.611(2.35), 2.626(0.92), 2.640(1.46), 2.653(0.72), 2.670(0.82), 2.710(0.66), 3.904(0.77), 3.929(1.38), 3.957(1.30), 3.990(1.33), 4.017(0.77), 4.159(0.69), 4.173(0.77), 4.237(1.15), 4.287(1.38), 4.316(1.20), 4.343(0.84), 4.368(1.35), 4.397(0.95),

4.432(0.74), 4.459(0.89), 4.513(0.87), 4.559(4.75), 4.647(0.74), 4.683(0.69), 4.700(0.69), 4.724(0.54), 4.915(16.00), 5.356(0.84), 5.404(0.87), 5.499(0.84), 5.546(0.84), 7.212(7.00), 7.234(7.44), 7.912(3.55), 7.918(3.65), 7.933(3.35), 7.938(3.35), 8.571(3.40).

實例 380

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(45.0 mg, 148 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(72.9 mg, 192 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(77 μl, 440 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(25.5 mg, 177 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 11.0 mg(19%理論值)標題化合物。

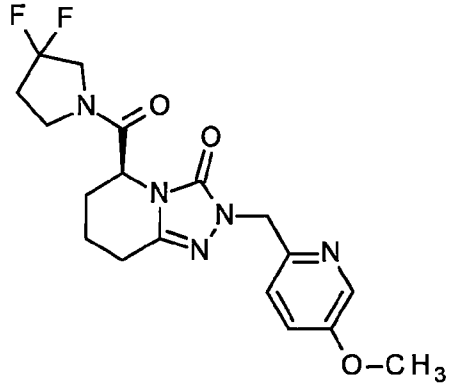
LC-MS(方法 3): R_t = 1.15 min；MS(ESIpos): m /z = 394 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(1.72), 1.679(0.66), 1.720(0.83), 1.732(0.84), 1.742(0.80), 1.968(0.60), 2.011(0.73), 2.037(0.49), 2.047(0.54), 2.055(0.57), 2.062(0.53), 2.071(0.45), 2.089(0.43), 2.559(1.35), 2.569(0.98), 2.583(1.23), 2.595(1.50), 2.607(0.84), 2.637(0.50), 3.491(0.61), 3.501(0.46), 3.514(0.51), 3.523(0.51), 3.535(0.51), 3.546(0.56), 3.619(0.41), 3.632(0.45), 3.674(0.46), 3.688(0.77), 3.704(0.64), 3.721(0.66), 3.736(0.72), 3.754(0.65), 3.766(0.66), 3.787(0.68), 3.810(16.00), 3.871(0.41), 3.947(0.42), 3.983(0.41), 4.178(0.46), 4.787(1.48), 4.797(1.73), 4.827(6.88), 5.256(0.42), 5.267(0.43),

5.277(0.49), 5.287(0.41), 5.378(0.46), 5.388(0.53), 5.409(0.46), 5.418(0.41), 7.102(1.50), 7.106(1.54), 7.124(1.77), 7.128(1.82), 7.353(1.37), 7.357(1.33), 7.375(1.17), 7.379(1.11), 8.209(1.99), 8.216(1.83).

實例 381

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(45.0 mg, 148 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(72.9 mg, 192 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(77 µl, 440 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(25.5 mg, 177 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 14.0 mg(23%理論值)標題化合物。

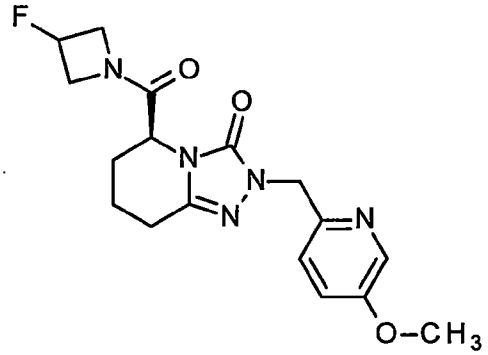
LC-MS(方法 4): R_t = 0.57 min；MS(ESIpos): m /z = 394 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.99), 0.008(0.92), 1.675(0.28), 1.722(0.51), 1.914(0.21), 1.981(0.48), 1.998(0.36), 2.015(0.40), 2.031(0.33), 2.042(0.30), 2.051(0.30), 2.057(0.31), 2.067(0.31), 2.073(0.49), 2.085(0.24), 2.093(0.21), 2.366(0.24), 2.382(0.26), 2.412(0.29), 2.432(0.29), 2.452(0.21), 2.566(0.80), 2.580(0.84), 2.597(0.86), 2.608(0.55), 2.626(0.19), 2.639(0.26), 2.670(0.19), 2.710(0.18), 2.893(0.51), 3.540(0.40), 3.552(0.54), 3.560(0.59), 3.571(0.34), 3.579(0.31), 3.673(0.37), 3.706(0.40), 3.742(0.32), 3.774(0.51), 3.790(0.33), 3.810(16.00), 3.835(0.26), 3.897(0.20), 3.916(0.41), 3.935(0.23), 3.942(0.29), 4.002(0.25), 4.031(0.18), 4.043(0.23), 4.180(0.24), 4.207(0.23),

4.748(0.34), 4.757(0.39), 4.763(0.47), 4.772(0.33), 4.787(0.21), 4.827(3.23), 4.831(3.75), 4.849(0.40), 4.871(0.23), 7.106(1.41), 7.127(1.69), 7.352(1.06), 7.359(1.08), 7.373(0.91), 7.381(0.93), 8.209(1.75), 8.217(1.73).

實例 382

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(45.0 mg, 148 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(72.9 mg, 192 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(77 μl, 440 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(19.8 mg, 177 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 14.0 mg(26%理論值)標題化合物。

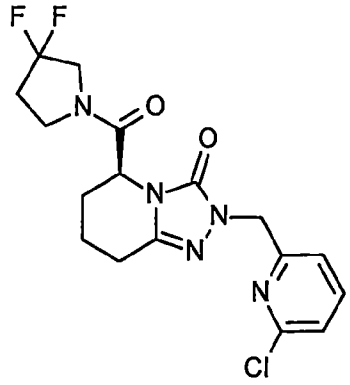
LC-MS(方法 4): R_t = 0.48 min；MS(ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.34), -0.008(3.04), 0.008(2.32), 0.146(0.30), 1.720(1.27), 1.960(0.60), 2.021(0.51), 2.032(0.53), 2.327(0.48), 2.366(0.51), 2.523(1.43), 2.572(1.15), 2.585(1.45), 2.598(0.71), 2.614(0.27), 2.627(0.42), 2.641(0.18), 2.670(0.46), 2.710(0.44), 3.809(16.00), 3.901(0.21), 3.928(0.41), 3.956(0.41), 3.988(0.46), 4.017(0.23), 4.157(0.18), 4.172(0.21), 4.223(0.32), 4.239(0.34), 4.252(0.30), 4.274(0.35), 4.305(0.37), 4.340(0.21), 4.368(0.39), 4.395(0.25), 4.430(0.18), 4.457(0.25), 4.534(0.90), 4.545(1.45), 4.559(0.88), 4.577(0.23), 4.648(0.21), 4.676(0.19), 4.701(0.19), 4.831(5.32), 5.357(0.25), 5.405(0.27), 5.500(0.25), 5.547(0.25), 7.118(2.30),

7.140(2.76), 7.350(1.17), 7.358(1.15), 7.372(0.97), 7.379(0.99), 8.210(1.66).

實例 383

(5S)-2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(62.9 mg, 204 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(100 mg, 265 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 610 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(35.1 mg, 244 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 52.6 mg(65%理論值)標題化合物。

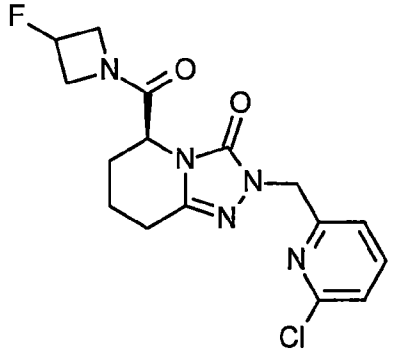
LC-MS(方法 3): R_t = 1.24 min；MS(ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.19), -0.008(10.77), 0.008(8.41), 0.146(1.17), 1.483(6.37), 1.687(1.00), 1.746(1.22), 1.980(0.72), 2.028(1.32), 2.056(0.97), 2.072(1.69), 2.082(0.85), 2.327(1.17), 2.366(1.07), 2.382(0.85), 2.411(1.02), 2.430(0.97), 2.452(0.80), 2.523(4.21), 2.566(2.51), 2.580(2.14), 2.591(2.49), 2.605(2.71), 2.620(2.34), 2.632(1.29), 2.665(1.44), 2.670(1.47), 2.710(0.85), 3.541(1.24), 3.553(1.74), 3.562(1.84), 3.572(1.07), 3.581(0.97), 3.674(1.12), 3.707(1.32), 3.744(0.87), 3.778(1.47), 3.791(0.95), 3.799(0.82), 3.811(1.59), 3.836(0.62), 3.896(0.60), 3.915(1.27), 3.941(0.90), 3.960(0.42), 4.000(0.77), 4.030(0.50), 4.043(0.72), 4.072(0.45), 4.153(0.42), 4.182(0.72), 4.208(0.67), 4.776(1.00), 4.791(1.37), 4.801(1.02), 4.848(1.09), 4.864(1.52), 4.873(1.19), 4.892(16.00), 7.134(4.18), 7.153(4.45), 7.433(3.76),

7.453(4.18), 7.840(3.04), 7.860(5.42), 7.879(2.69).

實例 384

(5S)-2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



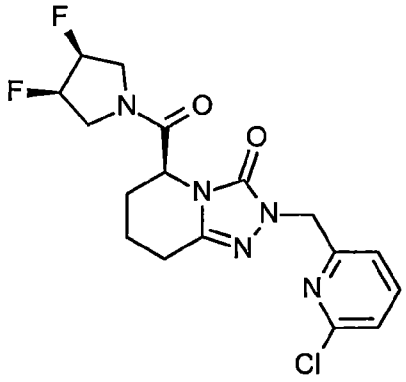
先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(62.9 mg, 204 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(100 mg, 265 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 610 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(27.3 mg, 244 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 45.5 mg(61%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.04 min；MS(ESIpos): m /z = 366 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.89), -0.008(16.00), 0.008(15.16), 0.146(1.89), 1.722(3.70), 1.980(2.17), 2.044(1.96), 2.327(1.75), 2.366(1.26), 2.574(3.42), 2.597(4.33), 2.611(5.03), 2.625(2.59), 2.653(1.68), 2.670(2.52), 2.710(1.33), 3.904(0.84), 3.932(1.61), 3.962(1.54), 3.993(1.54), 4.019(0.98), 4.175(0.84), 4.280(1.33), 4.308(1.40), 4.368(1.47), 4.427(0.77), 4.456(0.98), 4.559(4.75), 4.574(6.57), 4.585(4.96), 4.652(0.84), 4.686(0.77), 4.705(0.77), 4.893(15.02), 4.898(15.09), 5.355(0.98), 5.405(0.91), 5.497(0.98), 5.549(0.91), 7.150(4.61), 7.169(4.89), 7.433(5.66), 7.452(6.29), 7.839(3.42), 7.858(6.50), 7.877(3.14).

實例 385

(5S)-2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(62.9 mg, 204 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(100 mg, 265 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(110 µl, 610 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(35.1 mg, 244 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 60.4 mg(75%理論值)標題化合物。

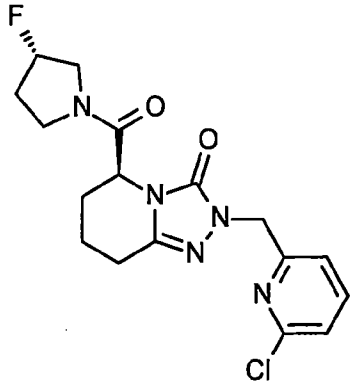
LC-MS(方法 3): R_t = 1.17 min；MS(ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.90), -0.008(7.33), 0.008(6.93), 0.146(0.97), 1.677(1.17), 1.747(1.40), 1.988(1.07), 2.029(1.43), 2.073(5.97), 2.105(0.87), 2.327(0.83), 2.366(0.83), 2.523(2.77), 2.558(1.87), 2.573(1.70), 2.584(2.30), 2.608(2.33), 2.619(3.17), 2.631(1.77), 2.665(1.30), 2.670(1.30), 2.710(0.97), 3.458(0.60), 3.493(1.23), 3.503(0.90), 3.516(1.00), 3.524(1.00), 3.538(0.97), 3.548(1.03), 3.579(0.77), 3.622(0.80), 3.635(0.97), 3.654(0.63), 3.676(0.90), 3.691(1.57), 3.707(1.33), 3.725(1.20), 3.738(1.17), 3.757(1.00), 3.770(1.03), 3.789(0.67), 3.804(0.57), 3.875(0.77), 3.915(0.57), 3.934(0.77), 3.946(0.87), 3.961(0.53), 3.983(0.80), 3.998(0.83), 4.011(0.53), 4.026(0.50), 4.136(0.53), 4.151(0.60), 4.165(0.67), 4.179(0.97), 4.193(0.70), 4.206(0.60), 4.220(0.53), 4.824(3.23), 4.891(16.00), 5.266(0.83), 5.276(0.90), 5.288(0.83), 5.299(0.53), 5.314(0.67), 5.353(0.80), 5.390(0.97), 5.409(0.93), 5.419(0.87), 5.430(0.63), 5.452(0.70), 7.134(3.47), 7.153(3.70), 7.433(4.50),

7.453(5.13), 7.838(2.67), 7.842(2.93), 7.858(4.63), 7.861(5.10), 7.878(2.37), 7.881(2.57).

實例 386

(5S)-2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(62.9 mg, 204 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(100 mg, 265 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 610 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(30.7 mg, 244 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(38 mg, 102 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(18 μl, 102 μmol)，並攪拌混合物隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 53.3 mg(69%理論值)標題化合物。

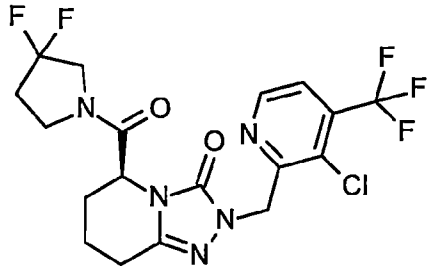
LC-MS(方法 3): R_t = 1.09 min；MS(ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.48), -0.008(4.53), 0.008(3.45), 0.146(0.46), 1.747(2.81), 1.890(0.58), 1.932(0.79), 1.968(0.40), 2.005(0.79), 2.041(1.27), 2.073(2.00), 2.090(1.79), 2.108(2.12), 2.139(1.47), 2.222(0.79), 2.270(1.06), 2.327(0.58), 2.366(0.46), 2.560(1.85), 2.575(1.52), 2.584(1.79), 2.602(1.62), 2.622(2.47), 2.665(1.25), 2.710(0.42), 3.278(0.71), 3.333(1.04), 3.352(0.58), 3.365(0.62), 3.374(0.66), 3.401(0.71), 3.409(0.73), 3.462(0.56), 3.471(0.58), 3.498(0.79), 3.507(0.73), 3.613(0.54), 3.638(2.72), 3.656(2.06), 3.682(1.33), 3.701(1.02), 3.733(1.35), 3.753(1.75), 3.774(1.45), 3.795(1.18), 3.863(2.43), 4.706(1.23), 4.716(1.66), 4.722(1.47), 4.732(1.14),

4.763(1.47), 4.772(1.70), 4.778(1.85), 4.787(1.37), 4.888(16.00), 5.260(1.14), 5.383(1.50), 5.390(1.54), 5.514(0.83), 6.519(0.96), 7.135(4.61), 7.154(4.90), 7.433(4.78), 7.453(5.32), 7.841(3.97), 7.860(7.07), 7.879(3.45).

實例 387

(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



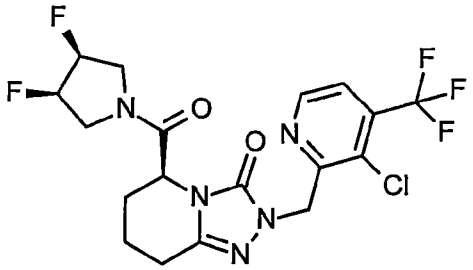
先添加(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(47.0 mg, 125 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後添加 HBTU(61.5 mg, 162 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(65 μl, 370 μmol)。攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(21.5 mg, 150 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 18.5 mg(32%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.47 min；MS(ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.17), 0.008(8.40), 0.146(1.07), 1.711(4.48), 1.978(2.57), 2.328(2.38), 2.366(2.47), 2.576(5.46), 2.589(6.16), 2.603(3.31), 2.631(1.54), 2.670(2.05), 2.710(1.91), 3.533(3.17), 3.552(5.22), 3.573(2.47), 3.671(2.33), 3.705(2.61), 3.736(2.01), 3.769(3.27), 3.802(2.61), 3.813(2.57), 3.832(1.73), 3.911(2.47), 3.939(1.77), 3.997(1.73), 4.039(1.45), 4.143(1.03), 4.176(1.45), 4.201(1.59), 4.769(2.89), 4.847(2.71), 4.858(2.15), 5.104(3.50), 5.144(13.62), 5.166(16.00), 5.207(3.64), 7.844(10.78), 7.856(10.87), 8.735(9.19), 8.748(9.00).

實例 388

(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 133 μmol)至 THF(3.1 ml)中，接著添加 HBTU(65.4 mg, 173 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(69 μl, 400 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(22.9 mg, 159 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 37.0 mg(60%理論值)標題化合物。

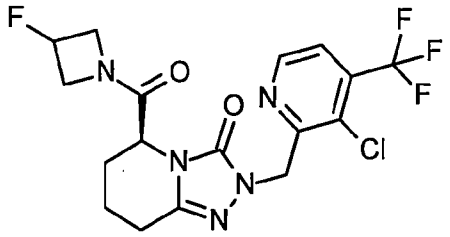
LC-MS(方法 3): R_t = 1.40 min；MS(ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.23), -0.008(15.35), 0.008(9.72), 0.146(1.36), 1.703(5.38), 1.715(5.89), 1.725(5.77), 1.917(1.30), 1.958(2.85), 1.996(2.91), 2.008(2.91), 2.040(2.59), 2.049(2.79), 2.057(2.91), 2.065(2.85), 2.073(3.50), 2.084(2.07), 2.092(2.20), 2.100(1.94), 2.327(2.01), 2.332(1.49), 2.366(2.20), 2.519(13.80), 2.524(12.89), 2.565(5.51), 2.578(6.41), 2.589(8.16), 2.602(4.66), 2.619(1.88), 2.632(2.66), 2.665(1.94), 2.670(2.46), 2.674(1.81), 2.710(2.46), 3.456(1.49), 3.490(2.91), 3.499(2.07), 3.511(2.66), 3.520(2.79), 3.530(2.40), 3.545(2.33), 3.562(1.43), 3.573(1.88), 3.583(1.30), 3.616(2.01), 3.630(2.20), 3.649(1.49), 3.663(1.75), 3.672(2.40), 3.685(3.50), 3.695(2.91), 3.705(2.66), 3.717(3.50), 3.731(2.59), 3.747(2.59), 3.759(2.46), 3.780(2.07), 3.793(1.30), 3.869(2.01), 3.905(1.43), 3.931(1.88), 3.945(2.14), 3.959(1.43), 3.980(2.20), 3.994(2.14), 4.009(1.36), 4.023(1.23), 4.128(1.36), 4.143(1.62), 4.156(1.49), 4.170(2.53), 4.184(1.68), 4.197(1.49), 4.212(1.36), 4.791(6.87), 4.801(8.10), 4.807(8.74), 4.816(6.35), 5.101(4.28), 5.142(15.35), 5.146(14.77), 5.157(12.96), 5.172(12.50), 5.198(2.01), 5.213(3.95), 5.254(2.07),

5.262(2.14), 5.273(2.46), 5.284(2.01), 5.297(1.49), 5.311(1.68), 5.326(1.75), 5.335(1.75), 5.350(2.07), 5.364(1.94), 5.387(2.59), 5.406(2.33), 5.415(2.07), 5.426(1.62), 5.440(1.55), 5.449(1.75), 5.463(1.75), 5.472(1.68), 5.493(1.43), 7.844(15.74), 7.856(16.00), 8.735(10.62), 8.748(10.11).

實例 389

(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 133 μmol)至 THF(3.1 ml)中，接著添加 HBTU(65.4 mg, 173 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(69 μl, 400 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(17.8 mg, 159 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 30.0 mg(52%理論值)標題化合物。

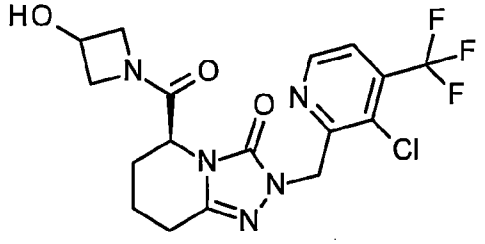
LC-MS(方法 3): R_t = 1.30 min；MS(ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.41), 0.008(1.30), 1.721(4.73), 1.934(1.28), 1.946(1.80), 1.957(1.88), 1.967(1.75), 1.979(1.27), 1.991(0.90), 2.008(1.32), 2.026(1.85), 2.044(1.66), 2.063(1.20), 2.073(0.76), 2.080(0.64), 2.524(1.40), 2.572(3.52), 2.586(5.17), 2.599(2.48), 2.614(0.89), 2.628(1.52), 2.642(0.62), 3.895(0.63), 3.923(1.28), 3.953(1.26), 3.985(1.30), 4.012(0.73), 4.155(0.55), 4.169(0.62), 4.184(0.51), 4.234(0.97), 4.286(1.22), 4.314(1.22), 4.348(0.73), 4.368(1.16), 4.389(0.84), 4.426(0.57), 4.453(0.76), 4.509(0.60), 4.526(2.15), 4.537(3.77), 4.551(3.73), 4.561(2.07), 4.576(0.70), 4.604(0.47), 4.620(0.56), 4.635(0.63), 4.646(0.55), 4.662(0.58), 4.671(0.59), 4.686(0.62), 4.699(0.55), 4.713(0.49), 5.118(1.66), 5.159(16.00), 5.171(5.56), 5.213(0.81),

5.355(0.81), 5.370(0.60), 5.381(0.64), 5.389(0.73), 5.396(0.82), 5.497(0.78), 5.505(0.70), 5.512(0.62), 5.532(0.71), 5.539(0.81), 7.845(8.15), 7.857(8.51), 8.722(2.50), 8.734(4.62), 8.747(2.37).

實例 390

(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



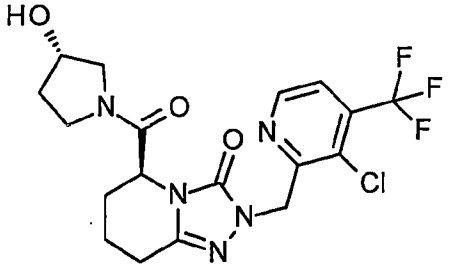
先添加(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 133 µmol)至 THF(3.1 ml)中，接著添加 HBTU(65.4 mg, 173 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(69 µl, 400 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(17.4 mg, 159 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 26.0 mg(45%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.11 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.15), 0.008(8.71), 0.146(1.10), 1.706(7.23), 1.719(7.18), 1.903(2.41), 1.915(2.47), 1.938(4.55), 1.989(2.30), 2.001(3.23), 2.014(3.01), 2.023(3.01), 2.038(2.30), 2.328(2.30), 2.366(1.81), 2.523(9.81), 2.564(5.48), 2.579(7.07), 2.592(3.45), 2.607(1.48), 2.621(2.25), 2.670(2.19), 2.710(1.75), 3.593(2.47), 3.601(2.79), 3.627(3.78), 3.643(2.58), 3.658(2.52), 3.668(2.47), 3.943(2.74), 3.954(3.18), 4.020(4.82), 4.043(4.93), 4.061(2.52), 4.097(1.97), 4.113(2.68), 4.137(1.86), 4.347(1.92), 4.366(3.23), 4.387(2.41), 4.508(13.21), 5.111(1.97), 5.152(16.00), 5.157(13.97), 5.164(12.00), 5.204(1.64), 5.803(5.42), 7.844(13.70), 7.857(14.19), 8.733(11.29), 8.745(11.01).

實例 391

(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



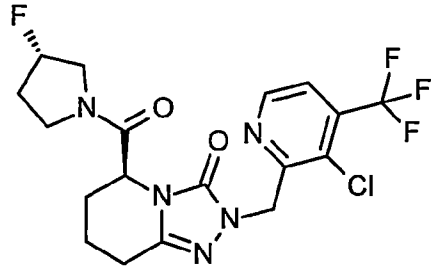
先添加(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 133 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(65.4 mg, 173 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(69 μl, 400 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(19.7 mg, 159 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 11.0 mg(19%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.12 min；MS(ESIpos): m /z = 446 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.86), -0.008(16.00), 0.008(12.93), 0.146(1.86), 1.243(2.08), 1.257(2.30), 1.728(6.03), 1.846(2.63), 1.855(2.74), 1.877(3.07), 1.959(2.85), 2.004(3.07), 2.044(3.07), 2.327(4.60), 2.366(3.29), 2.585(5.92), 2.626(2.63), 2.669(5.04), 2.689(1.86), 2.709(3.51), 3.375(3.95), 3.435(2.08), 3.456(2.85), 3.566(1.75), 3.644(3.07), 3.654(4.49), 3.682(3.40), 4.262(2.63), 4.363(2.85), 4.706(3.62), 4.714(2.74), 4.746(2.52), 5.007(1.86), 5.036(1.75), 5.091(3.95), 5.132(12.05), 5.159(10.52), 5.199(3.07), 7.842(10.85), 7.855(11.18), 7.910(2.30), 8.738(8.44), 8.750(8.00).

實例 392

(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



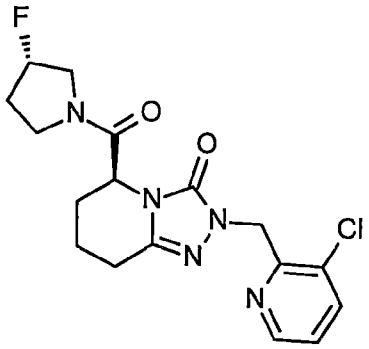
先添加(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(53.0 mg, 141 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後添加 HBTU(69.4 mg, 183 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(74 μl, 420 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶(15.0 mg, 169 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，殘質經製備性 HPLC 純化(方法 10)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 11.0 mg(17%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.33 min；MS(ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.89), -0.008(16.00), 0.008(13.03), 0.146(1.80), 1.734(6.56), 1.901(1.62), 1.990(1.98), 2.016(2.43), 2.089(4.22), 2.105(4.22), 2.122(2.79), 2.137(2.61), 2.265(2.07), 2.327(3.96), 2.366(2.61), 2.523(13.30), 2.570(3.87), 2.592(4.85), 2.634(1.80), 2.669(4.04), 2.709(2.52), 3.371(1.71), 3.406(1.44), 3.469(1.08), 3.496(1.71), 3.629(4.22), 3.655(4.31), 3.682(2.79), 3.692(2.07), 3.728(3.33), 3.747(3.60), 3.771(2.70), 3.793(2.25), 3.862(4.67), 4.693(2.16), 4.702(2.70), 4.708(2.79), 4.717(2.16), 4.750(2.70), 4.758(3.15), 4.765(3.51), 4.774(2.61), 5.096(3.87), 5.137(12.85), 5.160(8.54), 5.170(9.62), 5.200(2.07), 5.211(3.24), 5.257(2.25), 5.388(2.97), 5.508(1.62), 7.844(11.51), 7.856(12.04), 8.738(9.17), 8.751(8.90).

實例 393

(5S)-2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



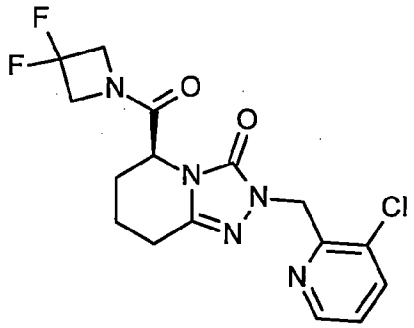
先添加(5S)-2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(102 mg, 330 µmol)至THF(4.0 ml)中，接著添加HBTU(163 mg, 430 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(170 µl, 990 µmol)。於室溫下攪拌15 min後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(49.8 mg, 396 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到58.1 mg(46%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法3): R_t = 0.95 min；MS(ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.01), -0.008(8.13), 0.008(8.46), 0.146(1.01), 1.722(9.21), 1.732(9.63), 1.861(1.59), 1.898(2.43), 1.907(2.26), 1.974(2.09), 2.009(3.60), 2.018(3.52), 2.045(2.18), 2.064(4.10), 2.082(6.20), 2.098(5.78), 2.135(3.69), 2.217(2.18), 2.237(2.26), 2.268(2.85), 2.327(1.84), 2.366(1.76), 2.561(6.45), 2.581(7.20), 2.624(2.43), 2.670(1.93), 2.690(9.47), 2.710(1.76), 3.274(2.01), 3.348(2.01), 3.363(1.68), 3.372(1.93), 3.398(2.01), 3.407(2.18), 3.460(1.51), 3.469(1.68), 3.496(2.26), 3.504(2.09), 3.633(5.86), 3.642(3.85), 3.658(6.03), 3.669(4.69), 3.685(3.85), 3.729(4.69), 3.751(5.11), 3.776(4.10), 3.797(3.35), 3.828(0.92), 3.865(6.70), 4.685(3.35), 4.695(4.02), 4.701(4.19), 4.710(3.27), 4.741(4.19), 4.750(4.69), 4.756(5.36), 4.765(4.10), 4.947(6.95), 4.987(16.00), 4.990(15.50), 5.034(11.81), 5.043(13.82), 5.073(4.52), 5.083(6.20), 5.258(3.18), 5.382(4.27), 5.389(4.44), 5.515(2.43), 5.944(0.67), 7.374(10.05), 7.386(10.39), 7.395(10.81), 7.406(11.14), 7.923(11.23), 7.926(11.39), 7.943(10.72), 7.946(10.47), 8.468(11.39), 8.479(11.39).

實例 394

(5S)-2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



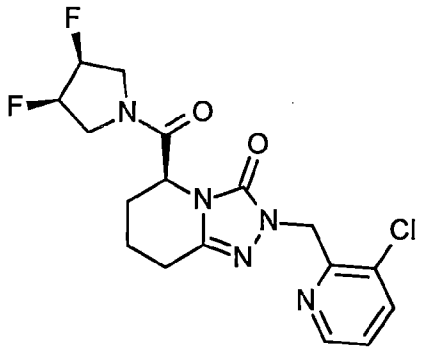
先添加(5S)-2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(102 mg, 330 µmol)至 THF(4.0 ml)中，接著添加 HBTU(163 mg, 430 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(170 µl, 990 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(51.4 mg, 396 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 75.6 mg(60%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.07 min；MS(ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.48), -0.008(4.34), 0.008(4.02), 0.146(0.48), 1.710(3.05), 1.726(4.50), 1.736(4.27), 1.750(3.05), 1.770(1.19), 1.953(1.29), 1.968(1.83), 1.979(2.44), 1.990(2.25), 2.005(1.09), 2.030(1.25), 2.046(1.83), 2.057(1.93), 2.066(2.25), 2.079(1.83), 2.089(1.25), 2.104(0.87), 2.114(0.58), 2.327(0.80), 2.366(0.71), 2.562(4.56), 2.578(4.02), 2.588(6.20), 2.602(2.96), 2.616(1.09), 2.630(1.67), 2.644(0.74), 2.670(0.93), 2.710(0.80), 4.326(1.73), 4.356(2.92), 4.378(2.92), 4.408(1.80), 4.568(4.21), 4.583(6.97), 4.596(4.18), 4.700(0.64), 4.728(1.83), 4.758(2.22), 4.802(1.12), 4.834(2.12), 4.863(1.80), 4.986(2.92), 5.026(16.00), 5.041(16.00), 5.081(2.92), 7.378(5.59), 7.390(5.78), 7.399(6.07), 7.410(6.23), 7.929(6.71), 7.933(7.07), 7.949(6.43), 7.953(6.43), 8.451(6.52), 8.455(6.81), 8.463(6.68), 8.466(6.52).

實例 395

(5S)-2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(102 mg, 330 µmol)至THF(4.0 ml)中，接著添加HBTU(163 mg, 430 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(170 µl, 990 µmol)。於室溫下攪拌15 min後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(56.9 mg, 396 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到61.2 mg(47%理論值)標題化合物。

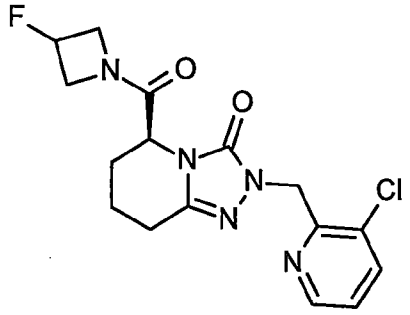
LC-MS(方法3): R_t = 1.05 min；MS(ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.35), -0.008(11.87), 0.008(10.29), 0.146(1.35), 1.710(8.41), 1.721(7.59), 1.733(5.11), 1.908(1.73), 1.952(3.46), 1.989(3.61), 2.002(3.53), 2.017(2.48), 2.032(3.08), 2.042(3.15), 2.049(3.23), 2.057(3.38), 2.067(3.53), 2.072(7.14), 2.084(2.63), 2.092(2.48), 2.102(1.73), 2.327(1.65), 2.366(1.73), 2.518(9.84), 2.567(7.66), 2.577(10.22), 2.589(5.78), 2.606(2.10), 2.620(3.23), 2.632(1.73), 2.670(2.10), 2.709(1.95), 2.890(0.75), 3.455(1.95), 3.479(2.03), 3.488(3.83), 3.498(2.70), 3.510(3.38), 3.520(3.46), 3.529(2.93), 3.542(3.00), 3.563(1.73), 3.572(2.40), 3.582(1.50), 3.616(2.55), 3.630(2.85), 3.649(1.80), 3.663(2.10), 3.671(2.78), 3.685(4.58), 3.696(3.46), 3.705(3.08), 3.718(4.43), 3.730(2.78), 3.748(2.85), 3.760(3.00), 3.781(2.63), 3.794(1.65), 3.835(1.13), 3.870(2.40), 3.911(1.73), 3.932(2.33), 3.946(2.70), 3.961(1.65), 3.981(2.63), 3.995(2.63), 4.010(1.65), 4.024(1.65), 4.131(1.58), 4.146(1.80), 4.160(1.80), 4.174(3.15), 4.188(2.18), 4.201(1.80),

4.216(1.65), 4.781(7.96), 4.791(9.31), 4.797(10.37), 4.806(7.51), 4.952(6.84), 4.959(4.88), 4.992(16.00), 4.998(15.47), 5.029(14.50), 5.044(15.02), 5.068(4.51), 5.083(6.38), 5.242(1.80), 5.253(2.48), 5.263(2.63), 5.274(2.93), 5.283(2.40), 5.296(1.88), 5.311(1.73), 5.327(2.18), 5.336(2.18), 5.350(2.48), 5.363(2.33), 5.375(2.78), 5.385(3.23), 5.397(2.55), 5.406(2.78), 5.415(2.85), 5.426(2.10), 5.440(1.80), 5.448(2.10), 5.464(2.10), 5.472(2.10), 5.480(2.18), 5.493(1.88), 5.502(1.20), 7.374(10.44), 7.385(10.97), 7.394(11.42), 7.406(11.72), 7.924(13.00), 7.944(12.24), 8.465(12.85), 8.476(12.85).

實例 396

(5S)-2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(3-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(102 mg, 330 µmol)至 THF(4.0 ml)中，接著添加 HBTU(163 mg, 430 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(170 µl, 990 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(44.2 mg, 396 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 44.7 mg(37%理論值)標題化合物。

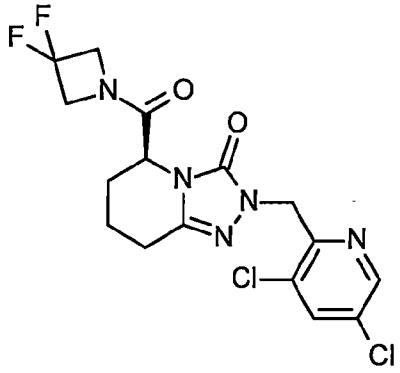
LC-MS(方法 3): R_t = 0.95 min；MS(ESIpos): m /z = 366 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.57), 0.008(1.11), 1.718(5.92), 1.928(1.66), 1.939(2.29), 1.951(2.40), 1.961(2.25), 1.972(1.69), 1.985(1.20), 2.002(1.67), 2.021(2.41), 2.039(2.28), 2.056(1.75), 2.073(16.00), 2.524(3.36), 2.561(4.73), 2.575(6.55), 2.588(3.16), 2.603(1.16), 2.617(1.86), 2.631(0.77), 3.894(0.84), 3.923(1.64), 3.953(1.64), 3.984(1.63), 4.013(0.91), 4.154(0.71),

4.168(0.80), 4.183(0.68), 4.219(1.26), 4.233(1.28), 4.248(1.10), 4.262(1.00), 4.286(1.40), 4.296(1.38), 4.315(1.43), 4.359(1.19), 4.385(1.41), 4.429(0.76), 4.454(0.96), 4.513(2.81), 4.525(5.12), 4.538(4.60), 4.549(2.31), 4.563(0.89), 4.579(0.85), 4.590(0.66), 4.607(0.64), 4.618(0.74), 4.635(0.82), 4.644(0.71), 4.662(0.76), 4.671(0.81), 4.686(0.85), 4.697(0.74), 4.713(0.61), 4.975(3.42), 5.015(15.16), 5.031(6.48), 5.041(5.56), 5.071(1.15), 5.081(1.50), 5.355(1.02), 5.362(0.91), 5.370(0.85), 5.380(0.89), 5.388(0.96), 5.395(1.04), 5.498(1.07), 5.513(0.91), 5.522(0.87), 5.531(0.96), 5.539(1.02), 7.375(5.78), 7.386(5.99), 7.395(6.11), 7.407(6.15), 7.925(6.95), 7.929(6.74), 7.945(6.47), 7.949(6.04), 8.453(3.20), 8.463(5.44), 8.474(2.85).

實例 397

(5S)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(42.1 mg, 123 µmol)至 THF(1.0 ml)中，接著添加 HBTU(93.1 mg, 245 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(85 µl, 490 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(23.8 mg, 184 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 43.8 mg(85%理論值)標題化合物。

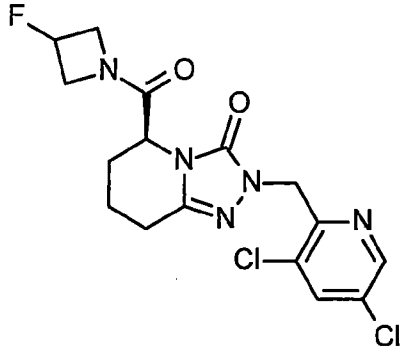
LC-MS(方法 3): R_t = 1.32 min；MS(ESIpos): m /z = 418 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.71), -0.008(16.00), 0.008(14.02), 0.146(1.78), 1.720(2.63), 1.732(2.50), 1.976(1.45), 1.990(1.32),

2.059(1.25), 2.073(0.99), 2.327(2.17), 2.366(1.98), 2.523(6.85), 2.569(2.57), 2.582(3.42), 2.597(1.78), 2.625(0.99), 2.669(2.17), 2.710(2.04), 4.356(1.58), 4.375(1.65), 4.569(2.24), 4.584(3.56), 4.596(2.04), 4.718(1.05), 4.747(1.12), 4.833(1.19), 4.863(0.86), 4.980(1.25), 5.020(8.63), 5.031(8.76), 5.071(1.38), 8.256(4.81), 8.261(4.81), 8.552(5.33), 8.557(5.20).

實例 398

(5S)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(42.1 mg, 123 μmol)至 THF(1.0 ml)中，接著添加 HBTU(93.1 mg, 245 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(85 μl, 490 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(20.5 mg, 184 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 37.5 mg(76%理論值)標題化合物。

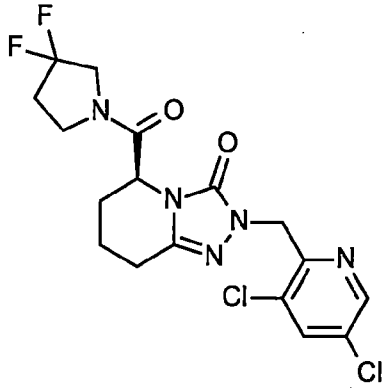
LC-MS(方法 3): R_t = 1.20 min；MS(ESIpos): m /z = 400 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.713(6.00), 1.937(2.24), 1.948(2.38), 1.957(2.23), 1.997(1.64), 2.016(2.36), 2.034(2.18), 2.052(1.51), 2.069(0.81), 2.328(0.45), 2.366(0.45), 2.558(4.75), 2.572(5.93), 2.586(2.94), 2.601(1.13), 2.614(1.73), 2.628(0.76), 2.670(0.50), 2.710(0.47), 3.892(0.81), 3.920(1.61), 3.950(1.58), 3.982(1.66), 4.009(0.93), 4.152(0.66), 4.167(0.78), 4.181(0.66), 4.224(1.23), 4.279(1.56), 4.308(1.43), 4.338(0.95), 4.362(1.56), 4.385(1.03), 4.423(0.73), 4.449(0.98), 4.527(4.92), 4.571(0.86), 4.597(0.58), 4.617(0.68),

4.633(0.80), 4.669(0.76), 4.686(0.76), 4.710(0.60), 4.971(2.86), 5.011(16.00), 5.021(6.85), 5.031(5.96), 5.061(0.91), 5.071(1.28), 5.355(0.98), 5.396(1.03), 5.498(0.98), 5.539(1.00), 8.253(7.23), 8.258(7.31), 8.553(3.19), 8.564(3.14).

實例 399

(5S)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(42.1 mg, 123 µmol)至 THF(1.0 ml)中，接著添加 HBTU(93.1 mg, 245 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(85 µl, 490 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(26.4 mg, 184 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 34.3 mg(65%理論值)標題化合物。

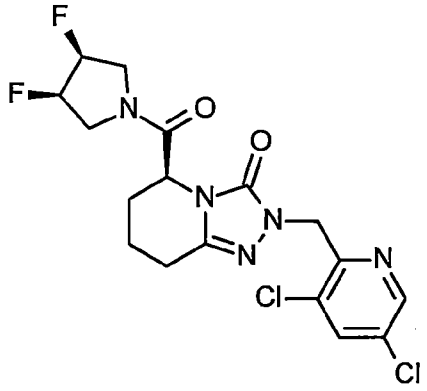
LC-MS(方法 4): R_t = 0.73 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.92), -0.008(16.00), 0.008(15.60), 0.146(1.84), 1.704(4.24), 1.982(2.24), 2.008(2.40), 2.046(1.84), 2.058(1.92), 2.327(3.12), 2.366(2.88), 2.427(2.16), 2.523(10.96), 2.562(5.68), 2.578(5.36), 2.605(1.52), 2.620(1.60), 2.669(2.96), 2.709(2.40), 3.530(2.88), 3.549(4.64), 3.568(2.08), 3.667(2.00), 3.700(2.32), 3.733(1.84), 3.764(3.12), 3.797(2.40), 3.809(2.16), 3.829(1.36), 3.890(1.04), 3.909(2.16), 3.934(1.52), 3.993(1.36), 4.035(1.28), 4.064(0.80), 4.140(0.88), 4.171(1.36), 4.196(1.28), 4.740(1.84), 4.755(2.56), 4.764(1.76), 4.818(1.84), 4.834(2.56), 4.844(1.92), 4.955(4.56), 4.995(13.92), 5.027(15.92), 5.067(5.28), 8.250(10.96),

8.255(11.12), 8.563(11.76), 8.568(11.36).

實例 400

(5S)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(42.1 mg, 123 μmol)至 THF(1.0 ml)中，接著添加 HBTU(93.1 mg, 245 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(85 μl, 490 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(26.4 mg, 184 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 46.2 mg(87%理論值)標題化合物。

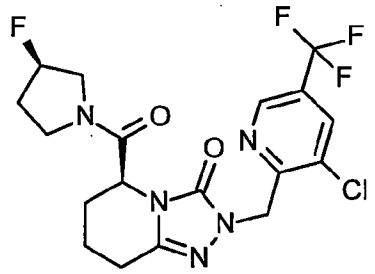
LC-MS(方法 4): R_t = 0.70 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.86), -0.008(16.00), 0.008(12.91), 0.146(1.78), 1.695(4.33), 1.706(4.95), 1.718(4.71), 1.950(2.24), 1.989(2.47), 2.000(2.63), 2.027(2.09), 2.045(2.24), 2.052(2.24), 2.062(2.16), 2.073(10.59), 2.328(2.32), 2.366(2.24), 2.523(8.66), 2.564(5.49), 2.576(6.72), 2.589(3.79), 2.607(1.55), 2.620(2.24), 2.670(2.78), 2.710(2.63), 3.452(1.31), 3.486(2.24), 3.507(2.16), 3.516(2.16), 3.526(1.78), 3.541(1.93), 3.560(1.24), 3.568(1.55), 3.613(1.70), 3.627(1.86), 3.645(1.16), 3.660(1.31), 3.668(1.86), 3.681(2.78), 3.691(2.32), 3.701(2.01), 3.714(2.86), 3.726(2.09), 3.744(2.01), 3.756(2.01), 3.776(1.78), 3.789(1.08), 3.865(1.55), 3.902(1.16), 3.927(1.47), 3.940(1.78), 3.956(1.08), 3.976(1.70), 3.990(1.70), 4.005(1.08), 4.019(1.08), 4.125(1.08), 4.139(1.16), 4.153(1.08), 4.168(2.24), 4.182(1.39), 4.195(1.16),

4.210(1.08), 4.778(5.18), 4.787(6.34), 4.793(6.96), 4.802(5.10), 4.952(4.17), 4.958(2.94), 4.992(11.52), 4.997(11.21), 5.018(10.36), 5.033(10.67), 5.058(2.55), 5.073(4.17), 5.152(0.46), 5.252(1.78), 5.273(1.93), 5.295(1.16), 5.326(1.55), 5.335(1.47), 5.349(1.47), 5.362(1.55), 5.372(1.86), 5.385(2.09), 5.405(1.78), 5.425(1.24), 5.479(1.39), 5.492(1.24), 7.368(0.54), 8.251(8.58), 8.255(8.50), 8.561(6.65), 8.564(8.97), 8.570(7.42).

實例 401

(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(45.0 mg, 119 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後添加 HATU(59.0 mg, 155 μmol)與三乙基胺(50 μl, 360 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(3R)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(18.0 mg, 143 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 27.0 mg(50%理論值)標題化合物。

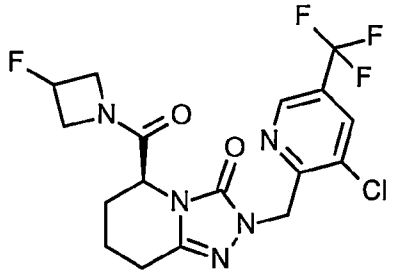
LC-MS(方法 3): R_t = 1.35 min；MS(ESIpos): m /z = 448 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.64), -0.008(16.00), 0.008(12.00), 0.146(1.33), 1.726(4.85), 1.990(5.82), 2.098(3.27), 2.256(2.42), 2.327(3.76), 2.366(2.30), 2.572(5.21), 2.585(7.27), 2.599(4.36), 2.627(2.73), 2.669(4.18), 2.709(1.88), 3.352(2.73), 3.370(2.73), 3.504(2.36), 3.529(5.39), 3.554(4.91), 3.596(6.36), 3.657(1.64), 3.682(1.76), 3.776(1.58), 3.947(4.12), 4.009(1.88), 4.040(1.33), 4.823(3.52), 4.861(3.58), 5.073(4.06), 5.113(16.00),

5.133(9.58), 5.143(8.67), 5.183(2.67), 5.268(2.24), 5.349(2.18), 5.401(2.36), 5.482(2.18), 8.487(14.30), 8.905(13.88).

實例 402

(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(45.0 mg, 119 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後添加 HATU(59.0 mg, 155 μmol)與三乙基胺(50 μl, 360 μmol)。攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(16.0 mg, 143 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 14.0 mg(27%理論值)標題化合物。

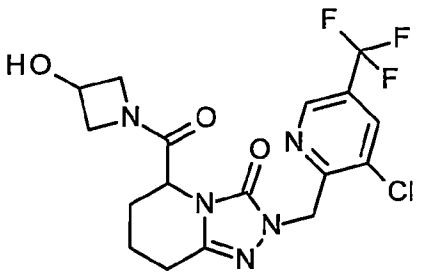
LC-MS(方法 4): R_t = 0.72 min；MS(ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.02), -0.008(10.73), 0.008(8.00), 0.146(1.02), 0.976(1.48), 0.994(2.62), 1.719(3.94), 1.804(1.71), 1.814(1.93), 1.822(4.47), 1.830(1.90), 1.839(1.67), 1.906(16.00), 1.945(1.55), 1.956(1.67), 2.023(1.59), 2.040(1.40), 2.060(0.99), 2.327(1.63), 2.366(1.55), 2.518(6.60), 2.523(6.07), 2.568(3.72), 2.582(5.23), 2.595(3.00), 2.624(1.59), 2.665(1.29), 2.670(1.71), 2.674(1.21), 2.689(0.87), 2.710(1.36), 2.731(1.18), 2.866(0.87), 2.890(1.67), 3.056(1.78), 3.073(3.98), 3.091(1.59), 3.893(0.53), 3.920(1.06), 3.950(1.02), 3.984(1.06), 4.011(0.57), 4.167(0.49), 4.226(0.87), 4.281(0.99), 4.312(0.95), 4.369(0.99), 4.424(0.45), 4.451(0.61), 4.534(3.22), 4.548(3.03), 4.575(0.57), 4.633(0.53), 4.671(0.53), 4.687(0.53), 5.089(1.10),

5.130(11.11), 5.183(0.61), 5.356(0.68), 5.539(0.68), 6.273(1.25), 6.510(1.44), 7.276(0.53), 8.491(5.80), 8.494(5.76), 8.884(2.62), 8.901(2.46).

實例 403

(5RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



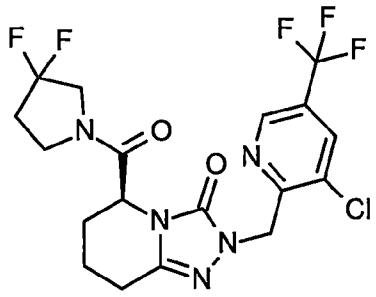
先添加(5RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(45.0 mg, 119 µmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後添加 HATU(59.0 mg, 155 µmol)與三乙基胺(50 µl, 360 µmol)。攪拌 15 min 後，添加氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(15.7 mg, 143 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。再次添加 HATU(59.0 mg, 155 µmol)與三乙基胺(50 µl, 360 µmol)，混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，殘質經製備性 HPLC 純化(方法 10)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 800 µg(2%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.12 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.80), -0.009(16.00), 0.007(12.68), 0.146(1.63), 1.723(1.16), 1.937(0.93), 2.327(3.61), 2.365(2.04), 2.522(10.53), 2.669(3.32), 2.709(2.04), 3.597(0.76), 3.962(0.70), 4.022(0.87), 4.365(0.64), 4.505(1.75), 5.081(0.70), 5.121(2.44), 5.802(1.57), 8.487(2.21), 8.896(2.44).

實例 404

(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(35.0 mg, 92.9 µmol)至 THF(1.0 ml)中，接著添加 HBTU(45.8 mg, 121 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(49 µl, 280 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(16.0 mg, 111 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 33.8 mg(78%理論值)標題化合物。

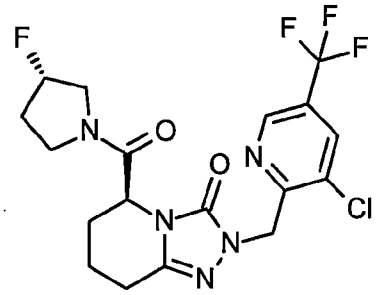
LC-MS(方法 3): R_t = 1.50 min；MS(ESIpos): m /z = 466 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.47), -0.008(4.42), 0.008(2.91), 1.252(14.54), 1.268(16.00), 1.276(11.71), 1.293(10.07), 1.686(2.47), 1.699(3.85), 1.711(5.07), 1.724(4.66), 1.932(0.91), 1.967(1.93), 1.982(2.71), 1.991(2.60), 2.003(2.78), 2.016(2.65), 2.029(1.98), 2.040(1.95), 2.055(2.11), 2.066(2.11), 2.076(1.61), 2.091(1.40), 2.101(0.83), 2.328(1.12), 2.366(1.53), 2.379(1.77), 2.408(2.13), 2.429(2.08), 2.453(1.85), 2.471(1.93), 2.524(6.48), 2.571(6.61), 2.587(7.49), 2.600(3.56), 2.617(1.20), 2.629(1.87), 2.642(0.83), 2.670(1.14), 2.710(1.14), 2.895(9.55), 3.115(1.48), 3.126(1.56), 3.133(1.61), 3.144(1.53), 3.425(1.72), 3.444(1.93), 3.463(1.20), 3.532(4.14), 3.551(6.56), 3.571(3.43), 3.587(1.17), 3.604(1.53), 3.621(1.82), 3.636(1.53), 3.649(1.51), 3.670(2.63), 3.704(2.86), 3.736(2.13), 3.767(3.30), 3.789(2.21), 3.798(3.59), 3.815(2.89), 3.833(1.90), 3.870(0.49), 3.892(1.33), 3.910(2.73), 3.930(1.51), 3.936(1.95), 3.955(0.86), 3.970(0.83), 3.998(1.74), 4.012(0.91), 4.028(1.20), 4.040(1.64), 4.069(0.96), 4.142(1.04), 4.174(1.61), 4.201(1.56),

4.231(0.65), 4.750(2.19), 4.761(2.71), 4.766(3.12), 4.776(2.26), 4.830(2.24), 4.840(2.71), 4.845(3.10), 4.855(2.21), 5.076(3.28), 5.116(13.61), 5.139(14.33), 5.166(0.68), 5.180(3.51), 8.492(9.52), 8.902(9.42), 8.987(0.62).

實例 405

(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(35.0 mg, 92.9 μmol)至 THF(1.0 ml)中，接著添加 HBTU(45.8 mg, 121 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(49 μl, 280 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(14.0 mg, 111 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 25.0 mg(61%理論值)標題化合物。

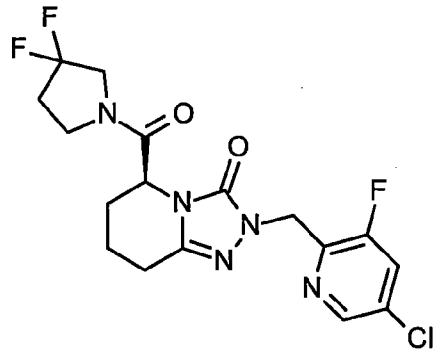
LC-MS(方法 3): R_t = 1.36 min；MS(ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.09), -0.008(13.31), 0.008(8.11), 0.146(1.09), 1.725(8.34), 1.734(8.63), 1.868(1.37), 1.904(2.11), 1.913(1.89), 1.990(2.91), 2.016(3.49), 2.069(4.23), 2.084(5.66), 2.102(5.26), 2.120(3.66), 2.136(3.37), 2.217(2.06), 2.265(2.51), 2.327(2.46), 2.523(15.49), 2.566(4.86), 2.586(6.51), 2.632(2.34), 2.669(2.63), 2.710(2.11), 3.348(1.77), 3.371(1.83), 3.398(1.94), 3.406(1.83), 3.460(1.37), 3.468(1.43), 3.495(2.06), 3.504(2.00), 3.628(5.26), 3.653(5.14), 3.680(3.37), 3.689(2.69), 3.729(4.00), 3.749(4.23), 3.776(3.37), 3.795(2.69), 3.828(0.91), 3.861(5.43), 4.690(2.80), 4.699(3.31), 4.705(3.43), 4.715(2.69), 4.747(3.66), 4.755(4.06), 4.762(4.51), 4.771(3.26), 5.068(4.69), 5.109(16.00), 5.133(9.49), 5.143(10.46), 5.174(2.46),

5.184(3.43), 5.258(2.74), 5.388(3.66), 5.511(2.06), 5.944(0.86), 8.491(12.97), 8.904(13.03).

實例 406

(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(79.3 mg, 243 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(120 mg, 316 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 730 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(41.8 mg, 291 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(120 mg, 316 μmol)、3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(41.8 mg, 291 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 730 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 71.0 mg(70%理論值)標題化合物。

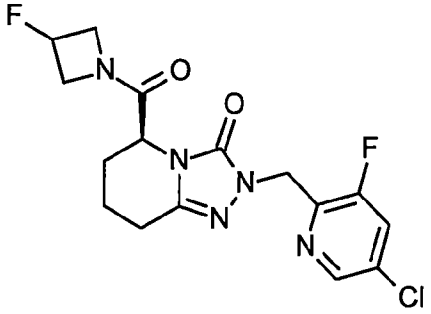
LC-MS(方法 3): R_t = 1.32 min；MS(ESIpos): m /z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.61), -0.008(16.00), 0.008(12.15), 0.146(1.57), 1.668(2.08), 1.693(4.13), 1.910(1.34), 1.958(2.12), 1.970(2.24), 1.980(2.75), 1.996(2.00), 2.012(1.57), 2.023(1.77), 2.038(1.81), 2.048(1.89), 2.073(7.90), 2.327(1.69), 2.366(2.04), 2.378(1.61), 2.407(1.97), 2.429(1.89), 2.449(1.77), 2.523(7.23), 2.568(6.96), 2.583(3.50), 2.610(1.61), 2.669(1.69), 2.709(1.61), 3.528(2.59), 3.548(3.97), 3.563(1.97), 3.630(0.51), 3.665(1.93), 3.698(2.20), 3.733(1.93), 3.765(2.79), 3.779(1.69), 3.788(1.57), 3.798(2.95), 3.805(2.44), 3.824(1.14), 3.888(0.98), 3.906(2.32), 3.931(1.53),

3.952(0.67), 3.962(0.67), 3.990(1.42), 4.020(0.94), 4.033(1.30), 4.061(0.86), 4.137(0.86), 4.168(1.26), 4.194(1.30), 4.227(0.59), 4.724(1.89), 4.740(2.52), 4.750(1.89), 4.804(1.97), 4.814(2.36), 4.820(2.56), 4.829(1.85), 4.901(2.91), 4.939(7.55), 4.984(7.90), 4.988(7.98), 5.023(3.07), 5.027(3.07), 8.089(5.07), 8.094(5.27), 8.113(5.31), 8.118(5.35), 8.476(6.64), 8.480(6.41).

實例 407

(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(79.3 mg, 243 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(120 mg, 316 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 730 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(32.5 mg, 291 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(120 mg, 316 μmol)、3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(32.5 mg, 291 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 730 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 64.1 mg(69%理論值)標題化合物。

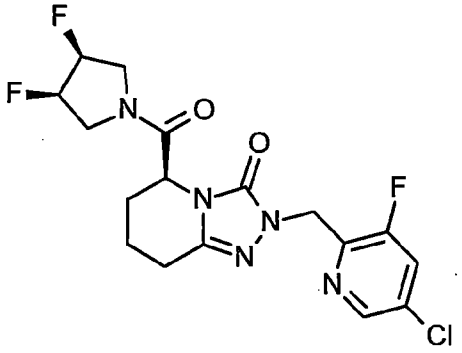
LC-MS(方法 3): R_t = 1.13 min；MS(ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.90), -0.008(8.03), 0.008(7.55), 0.146(0.90), 1.406(0.80), 1.702(10.07), 1.911(2.84), 1.924(3.75), 1.935(3.96), 1.945(3.69), 1.968(1.91), 1.986(2.79), 2.005(3.99), 2.021(3.59), 2.040(2.58), 2.059(1.44), 2.073(6.46), 2.327(0.98), 2.366(0.90), 2.561(10.79), 2.575(5.21), 2.590(1.91), 2.603(3.19), 2.617(1.38), 2.670(1.12), 2.690(0.98), 2.710(1.01), 3.892(1.36), 3.919(2.74), 3.951(2.71), 3.982(2.71), 4.009(1.59),

4.150(1.17), 4.165(1.28), 4.180(1.06), 4.216(2.10), 4.229(2.15), 4.244(1.91), 4.265(2.71), 4.295(2.63), 4.311(1.38), 4.327(1.59), 4.355(2.50), 4.387(1.67), 4.421(1.25), 4.446(1.65), 4.517(8.93), 4.550(1.49), 4.566(1.46), 4.594(0.93), 4.617(1.14), 4.634(1.33), 4.670(1.25), 4.687(1.36), 4.697(1.22), 4.711(1.01), 4.915(4.60), 4.919(4.62), 4.954(16.00), 4.958(15.95), 4.981(8.43), 4.987(8.05), 5.026(2.39), 5.353(1.67), 5.398(1.70), 5.496(1.65), 5.541(1.67), 8.091(8.53), 8.095(8.96), 8.115(8.77), 8.119(9.09), 8.469(5.93), 8.478(5.95).

實例 408

(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(79.3 mg, 243 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(120 mg, 316 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 730 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(41.8 mg, 291 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(120 mg, 316 μmol)、(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(41.8 mg, 291 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 730 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 61.7 mg(61%理論值)標題化合物。

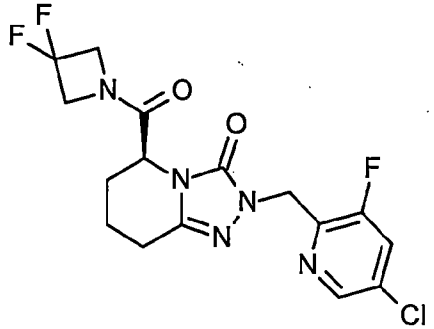
LC-MS(方法 3): R_t = 1.25 min；MS(ESIpos): m /z = 416 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.54), -0.008(5.15), 0.008(5.00), 0.146(0.58), 1.405(0.52), 1.650(1.84), 1.660(2.36), 1.675(3.11), 1.685(4.35), 1.697(5.00), 1.708(4.91), 1.911(1.80), 1.922(1.29), 1.939(2.40),

1.966(1.56), 1.979(2.94), 1.990(2.55), 2.003(1.82), 2.019(2.17), 2.028(2.27), 2.036(2.38), 2.044(2.38), 2.053(2.21), 2.063(1.95), 2.073(16.00), 2.088(1.14), 2.327(0.60), 2.366(0.67), 2.465(0.99), 2.567(6.16), 2.580(3.43), 2.598(1.22), 2.610(1.93), 2.623(0.97), 2.670(0.73), 2.690(0.88), 2.710(0.71), 2.885(0.86), 3.440(0.66), 3.450(1.18), 3.459(0.79), 3.475(1.42), 3.484(2.55), 3.494(1.95), 3.506(1.99), 3.516(2.06), 3.528(2.14), 3.538(2.38), 3.547(1.44), 3.560(1.07), 3.570(1.56), 3.580(0.97), 3.611(1.61), 3.625(1.84), 3.644(1.18), 3.658(1.37), 3.666(1.87), 3.681(3.58), 3.695(2.36), 3.714(2.90), 3.727(2.66), 3.744(2.14), 3.757(2.21), 3.778(1.70), 3.791(1.11), 3.827(0.77), 3.843(1.05), 3.862(1.63), 3.903(1.14), 3.925(1.54), 3.938(1.78), 3.953(1.11), 3.973(1.74), 3.987(1.72), 4.002(1.12), 4.016(1.01), 4.124(1.09), 4.139(1.24), 4.152(1.22), 4.166(2.15), 4.180(1.39), 4.194(1.24), 4.209(1.09), 4.764(5.23), 4.778(6.95), 4.788(4.87), 4.902(4.40), 4.941(11.19), 4.977(5.60), 4.981(5.96), 4.989(6.24), 4.993(6.07), 5.015(1.99), 5.020(2.08), 5.028(2.66), 5.032(2.59), 5.242(1.22), 5.251(1.87), 5.263(1.82), 5.273(1.93), 5.294(1.20), 5.308(1.11), 5.316(1.20), 5.328(1.50), 5.336(1.50), 5.348(1.61), 5.362(1.52), 5.374(2.12), 5.385(2.19), 5.396(1.82), 5.405(1.67), 5.410(1.65), 5.439(1.09), 5.446(1.20), 5.457(1.56), 5.470(1.50), 5.479(1.56), 5.492(1.18), 5.502(0.75), 8.090(6.39), 8.114(6.56), 8.478(9.27).

實例 409

(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(79.3 mg, 243 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(120 mg, 316 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 730 μmol)。於室溫下

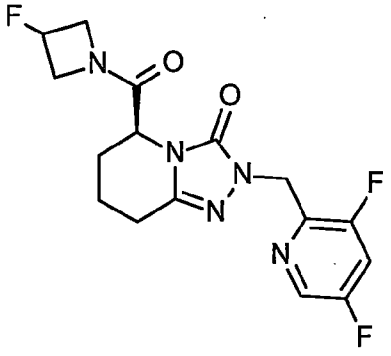
攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(37.7 mg, 291 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(120 mg, 316 μmol)、3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(37.7 mg, 291 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 730 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 78.3 mg(80%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.19 min；MS(ESIpos): m /z = 402 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.72), -0.008(16.00), 0.008(14.28), 0.146(1.61), 1.405(0.77), 1.695(5.71), 1.708(8.45), 1.722(7.26), 1.952(2.97), 1.964(4.40), 1.976(4.04), 2.014(1.96), 2.029(3.27), 2.049(4.10), 2.063(3.03), 2.073(6.48), 2.327(2.14), 2.366(1.96), 2.557(7.26), 2.571(9.99), 2.586(4.88), 2.599(1.78), 2.613(2.68), 2.669(2.44), 2.709(2.02), 2.891(0.48), 4.324(2.97), 4.355(4.82), 4.376(4.76), 4.407(2.86), 4.557(6.72), 4.572(10.83), 4.585(6.42), 4.713(3.03), 4.741(3.45), 4.772(1.61), 4.805(1.61), 4.833(3.39), 4.861(2.91), 4.926(3.51), 4.931(3.39), 4.965(14.16), 4.969(13.86), 4.987(14.22), 4.991(14.28), 5.026(3.33), 5.030(3.39), 8.094(9.16), 8.099(9.52), 8.118(9.40), 8.123(9.64), 8.469(12.61), 8.473(12.97).

實例 410

(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(34.2 mg, 90%純度，99.2 μmol)至 THF(1.0 ml)中，接著添加 HBTU(48.9 mg, 129 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(52 μl, 300 μmol)。於

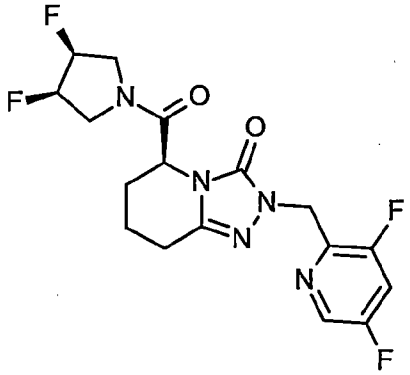
室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(13.3 mg, 119 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 25.9 mg(71%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.95 min；MS(ESIpos): m/z = 368 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(2.23), 0.146(2.23), 1.699(11.85), 1.933(4.77), 2.003(4.62), 2.021(4.46), 2.327(4.54), 2.365(3.85), 2.559(12.31), 2.572(5.54), 2.586(2.08), 2.602(3.00), 2.669(4.31), 2.709(3.31), 3.826(1.15), 3.844(1.69), 3.892(1.85), 3.921(3.15), 3.949(3.23), 3.981(3.15), 4.009(2.08), 4.262(3.46), 4.292(2.92), 4.353(2.69), 4.390(2.00), 4.425(2.08), 4.449(2.15), 4.515(10.92), 4.636(1.69), 4.906(4.54), 4.945(16.00), 4.971(9.31), 5.016(2.62), 5.354(2.08), 5.495(2.08), 6.950(6.23), 7.078(6.69), 7.206(6.31), 7.926(4.38), 7.932(4.69), 7.952(8.23), 7.974(4.69), 8.458(9.00).

實例 411

(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



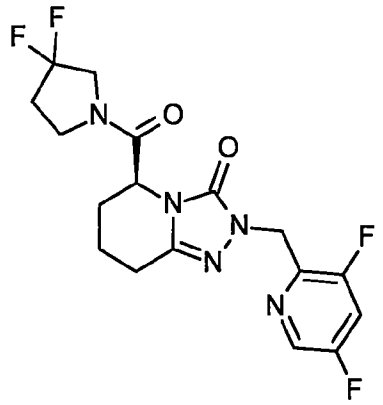
先添加(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(34.2 mg, 90%純度，99.2 μmol)至 THF(1.0 ml)中，接著添加 HBTU(48.9 mg, 129 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(52 μl, 300 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(17.1 mg, 119 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 19.7 mg(50%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 400 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.87), -0.008(16.00), 0.008(14.04), 0.146(1.77), 1.695(3.14), 1.707(2.94), 1.936(1.37), 1.977(1.57), 2.018(1.37), 2.035(1.37), 2.327(2.85), 2.366(2.65), 2.563(4.91), 2.609(1.57), 2.669(3.24), 2.710(2.94), 3.449(1.18), 3.483(1.77), 3.495(1.37), 3.505(1.47), 3.528(1.57), 3.538(1.57), 3.570(1.08), 3.610(1.18), 3.625(1.28), 3.644(0.88), 3.666(1.18), 3.681(2.26), 3.695(1.77), 3.714(1.77), 3.727(1.67), 3.745(1.47), 3.756(1.37), 3.778(1.18), 3.845(1.87), 3.926(0.98), 3.938(1.08), 3.973(1.08), 3.988(1.08), 4.168(1.47), 4.182(0.88), 4.195(0.79), 4.762(3.04), 4.777(3.93), 4.787(2.75), 4.893(2.45), 4.932(5.99), 4.968(3.14), 4.980(3.34), 5.020(1.47), 5.274(1.18), 5.348(0.98), 5.374(1.37), 5.457(0.98), 7.928(1.67), 7.950(3.14), 7.973(1.57), 8.465(5.60).

實例 412

(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(34.2 mg, 90%純度，99.2 µmol)至 THF(1.0 ml)中，接著添加 HBTU(48.9 mg, 129 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(52 µl, 300 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(17.1 mg, 119 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 19.9 mg(50%理論值)標題化合物。

比旋光度：-19.10(589 nm, 0.5200 g/100 cm^3 氯 form)

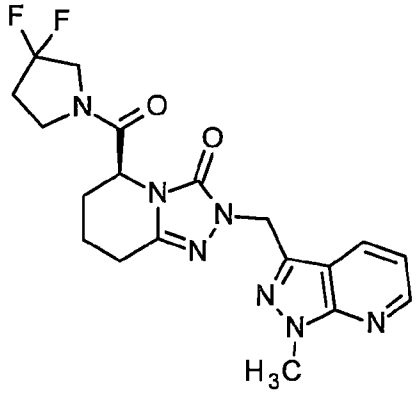
分析性對掌性 HPLC：R_t = 3.77 min，e.e. = 98.5% [管柱：Daicel Chiralpak® AZ-3 3 ym，50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/異丙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.14 min；MS(ESIpos): m/z = 400 [M+H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.80), 0.008(16.00), 0.146(1.69), 1.693(3.83), 1.957(2.03), 2.086(3.61), 2.328(3.27), 2.366(4.06), 2.566(6.20), 2.670(3.27), 2.710(3.49), 3.530(2.25), 3.550(3.27), 3.666(1.69), 3.700(1.92), 3.734(1.69), 3.765(2.37), 3.800(2.48), 3.845(1.46), 3.890(0.90), 3.907(1.92), 3.933(1.46), 3.991(1.24), 4.033(1.13), 4.168(1.24), 4.198(1.13), 4.739(2.37), 4.749(1.58), 4.819(2.14), 4.895(2.59), 4.933(6.42), 4.978(6.31), 5.015(2.48), 7.925(2.37), 7.930(2.37), 7.949(3.72), 7.972(2.25), 7.978(2.25), 8.463(7.89), 8.469(7.66).

實例 413

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-[(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(38.0 mg, 116 μmol)至THF(2.0 ml)中，接著添加HBTU(57.1 mg, 150 μmol)與N,N-二異丙基乙胺(60 μl, 350 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(19.9 mg, 139 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(57.1 mg, 150 μmol)與 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(19.9 mg, 139 μmol)。攪拌 6 小時後，添加 N,N-二異丙基乙胺(60 μl, 350 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除

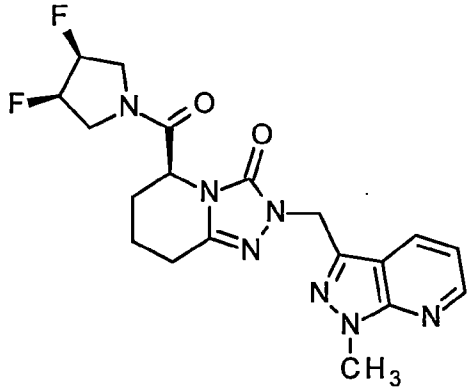
溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 38.9 mg(93%純度，75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.61 min；MS(ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.81), -0.008(6.99), 0.008(5.93), 0.146(0.77), 1.160(3.00), 1.178(6.33), 1.196(3.08), 1.405(1.06), 1.686(0.59), 1.983(0.62), 2.327(1.35), 2.366(1.50), 2.523(4.58), 2.670(1.32), 2.710(1.43), 3.064(0.51), 3.083(1.72), 3.095(1.76), 3.101(1.68), 3.113(1.65), 3.131(0.51), 3.549(0.84), 3.567(0.99), 3.670(0.48), 3.703(0.55), 3.783(0.81), 3.807(0.55), 3.928(0.51), 4.027(16.00), 4.767(0.66), 4.828(0.48), 4.836(0.55), 5.111(7.91), 7.186(1.61), 7.197(1.68), 7.206(1.79), 7.217(1.76), 8.151(1.50), 8.170(1.46), 8.544(1.72), 8.548(1.76), 8.555(1.83), 8.559(1.68).

實例 414

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(38.0 mg, 116 μmol)至THF(2.0 ml)中，接著添加HBTU(57.1 mg, 150 μmol)與N,N-二異丙基乙胺(60 μl, 350 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(19.9 mg, 139 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(57.1 mg, 150 μmol)與3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(19.9 mg, 139 μmol)。攪拌 6 小時後，添加 N,N-二異丙基乙胺(60 μl, 350 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x

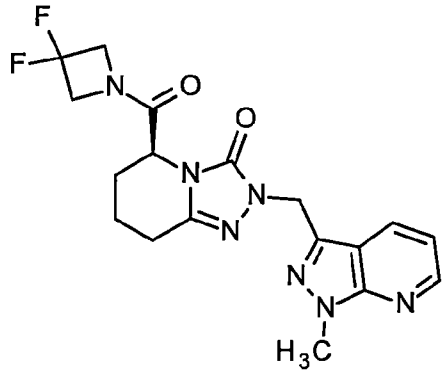
30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 33.6 mg(70%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.58 min；MS(ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.77), -0.008(16.00), 0.008(9.91), 0.146(1.20), 1.699(0.68), 1.989(0.80), 2.327(3.59), 2.366(4.10), 2.523(14.98), 2.670(2.39), 2.710(1.88), 3.545(0.74), 3.700(0.80), 3.928(0.74), 4.028(13.27), 4.185(0.57), 4.798(1.37), 5.111(6.78), 5.289(0.51), 7.182(1.02), 7.188(1.20), 7.193(1.08), 7.199(1.37), 7.208(1.37), 7.213(1.08), 7.219(1.14), 8.147(1.08), 8.153(1.20), 8.167(1.08), 8.173(1.14), 8.548(1.94), 8.555(1.99), 8.559(1.94).

實例 415

(5S)-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(38.0 mg, 116 µmol)至THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(57.1 mg, 150 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(60 µl, 350 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(18.0 mg, 139 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 11.8 mg(25%理論值)標題化合物。

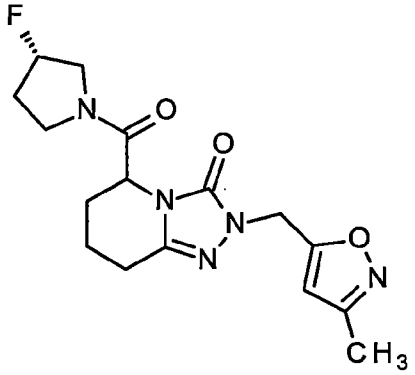
LC-MS(方法 3): R_t = 1.05 min；MS(ESIpos): m /z = 404 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.90), 0.008(6.58), 0.146(0.85),

1.689(1.45), 1.968(0.80), 2.033(0.65), 2.366(1.55), 2.523(4.93), 2.559(2.04), 2.602(0.45), 2.710(1.50), 4.026(16.00), 4.368(0.80), 4.395(0.75), 4.595(1.00), 4.609(1.50), 4.621(1.05), 4.717(0.50), 4.744(0.55), 4.861(0.60), 5.122(7.13), 7.191(1.60), 7.202(1.74), 7.211(1.69), 7.222(1.64), 8.153(1.74), 8.157(1.79), 8.173(1.74), 8.177(1.60), 8.545(1.79), 8.549(1.79), 8.556(1.74), 8.560(1.64).

實例 416

(5RS)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(60.0 mg, 216 µmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(123 mg, 323 µmol)與三乙基胺(90 µl, 650 µmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶(28.8 mg, 323 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 48 小時。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 24.3 mg(32%理論值)標題化合物。

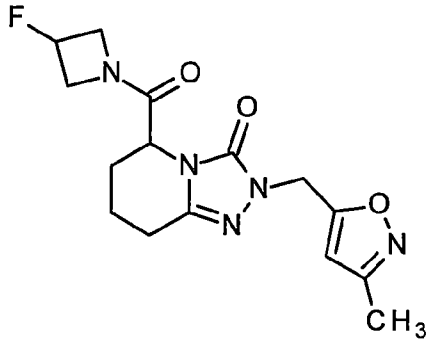
LC-MS(方法 3): R_t = 0.88 min；MS(ESIpos): m /z = 350 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.93), 0.008(1.11), 1.721(0.98), 1.733(1.10), 1.988(1.00), 2.040(0.46), 2.073(1.80), 2.104(0.82), 2.136(0.64), 2.203(16.00), 2.238(0.46), 2.268(0.50), 2.300(0.64), 2.303(0.68), 2.327(0.41), 2.523(1.89), 2.571(1.07), 2.595(1.09), 2.608(1.43), 2.620(0.83), 2.650(0.49), 2.665(0.50), 2.669(0.49), 3.345(0.40), 3.357(0.54), 3.501(0.52), 3.508(0.55),

3.522(0.69), 3.550(0.56), 3.569(0.49), 3.595(0.91), 3.632(0.66), 3.653(0.72), 3.677(0.52), 3.743(0.66), 3.775(0.51), 3.783(0.46), 3.854(0.61), 3.940(0.52), 4.739(0.43), 4.745(0.46), 4.812(0.49), 4.845(0.42), 4.851(0.45), 4.946(5.75), 5.259(0.41), 5.389(0.47), 6.226(2.65).

實例 417

(5RS)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



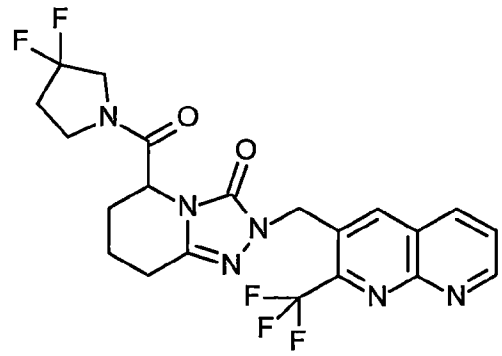
先添加(5RS)-2-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(60.0 mg, 216 µmol)至室溫下之 THF(3.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(123 mg, 323 µmol)與三乙基胺(90 µl, 650 µmol)。攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(36.1 mg, 323 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 48 小時。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 19.2 mg(27%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.83 min；MS(ESIpos): m /z = 336 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.714(1.68), 1.949(0.76), 2.029(0.69), 2.072(0.96), 2.201(16.00), 2.293(1.37), 2.585(1.67), 2.598(2.00), 2.612(1.02), 2.639(0.61), 2.670(0.45), 3.928(0.55), 3.954(0.54), 3.988(0.53), 4.269(0.58), 4.300(0.50), 4.364(0.45), 4.528(1.44), 4.541(2.10), 4.554(1.49), 4.950(5.39), 6.234(3.50), 6.924(0.44).

實例 418

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[2-(三氟甲基)-1,8-萘啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



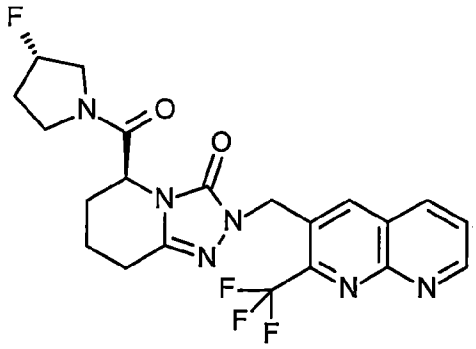
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,8-萘啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 127 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (62.7 mg, 165 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(66 μl, 380 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(21.9 mg, 153 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 23.1 mg(38%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.28 min；MS(ESIpos): m /z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.63), -0.008(16.00), 0.008(12.96), 0.146(1.63), 1.690(1.01), 1.783(1.30), 2.060(1.95), 2.073(2.17), 2.092(2.06), 2.327(1.23), 2.366(1.27), 2.445(1.16), 2.523(4.45), 2.564(2.39), 2.584(2.79), 2.599(2.57), 2.612(1.92), 2.625(1.41), 2.639(1.48), 2.650(2.46), 2.664(1.88), 2.690(1.09), 2.709(1.23), 3.578(1.85), 3.597(3.00), 3.616(1.48), 3.722(1.16), 3.756(1.34), 3.790(0.76), 3.813(2.28), 3.839(1.52), 3.913(0.58), 3.931(1.30), 3.957(0.87), 3.993(0.43), 4.020(0.76), 4.064(0.69), 4.092(0.47), 4.174(0.47), 4.202(0.76), 4.230(0.80), 4.855(1.05), 4.868(1.70), 4.877(1.01), 4.922(1.12), 4.937(1.67), 4.946(1.01), 5.218(10.28), 7.815(2.68), 7.825(2.79), 7.835(2.75), 7.846(2.79), 8.377(4.16), 8.385(4.02), 8.560(3.40), 8.564(3.44), 8.580(3.29), 8.585(3.11), 9.242(3.73), 9.247(3.95), 9.252(3.87), 9.257(3.55).

實例 419

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[2-(三氟甲基)-1,8-萘啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



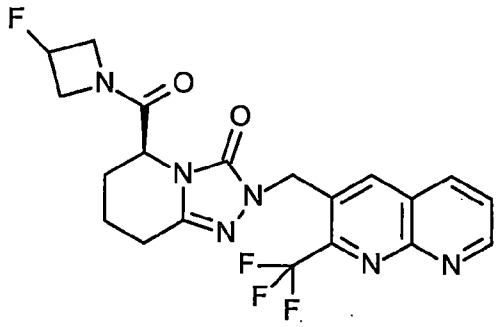
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,8-萘啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 127 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (62.7 mg, 165 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(66 μl, 380 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(1：1)(19.2 mg, 153 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 36.2 mg(61%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.14 min；MS(ESIpos): m /z = 465 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.73), -0.008(16.00), 0.008(12.57), 0.146(1.73), 1.782(0.41), 2.109(0.72), 2.323(0.90), 2.327(1.17), 2.366(1.13), 2.518(4.56), 2.523(3.76), 2.581(0.45), 2.669(1.51), 2.710(1.24), 3.453(11.33), 3.669(0.72), 3.780(0.53), 3.880(0.53), 4.849(0.49), 5.217(2.30), 7.817(0.90), 7.827(0.90), 7.838(0.87), 7.848(0.90), 8.368(1.69), 8.570(0.79), 8.590(0.72), 9.242(0.87), 9.246(0.90), 9.252(0.87), 9.257(0.79).

實例 420

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[2-(三氟甲基)-1,8-萘啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



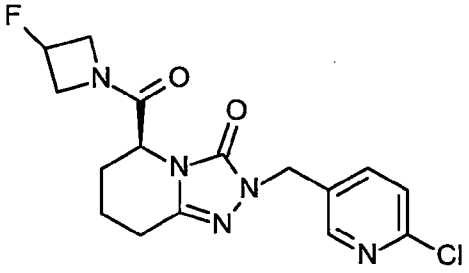
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)-1,8-萘啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 127 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (62.7 mg, 165 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(66 μl, 380 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(17.0 mg, 153 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 20.0 mg(35%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.09 min；MS(ESIpos): m /z = 451 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.80), -0.008(16.00), 0.008(14.79), 0.146(1.84), 1.759(1.34), 2.045(1.72), 2.328(1.59), 2.366(1.55), 2.639(2.64), 2.651(1.51), 2.669(2.14), 2.710(1.51), 3.976(0.96), 4.280(0.88), 4.640(2.26), 4.654(3.35), 4.665(2.18), 5.217(8.00), 5.406(0.63), 5.549(0.63), 7.814(3.18), 7.824(3.18), 7.835(3.35), 7.845(3.31), 8.384(3.77), 8.558(2.35), 8.579(2.30), 9.241(3.39), 9.246(3.64), 9.252(3.73), 9.257(3.35).

實例 421

(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 162 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU

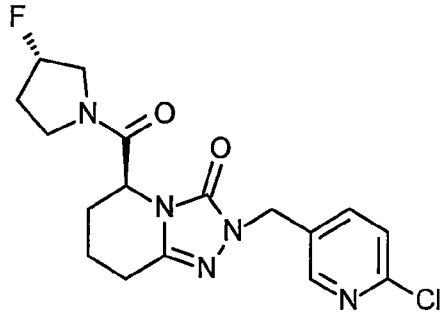
(79.8 mg, 211 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(85 μl, 490 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(21.7 mg, 194 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 21.0 mg(35%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.99 min；MS(ESIpos): m /z = 366 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.64), -0.008(6.53), 0.008(4.72), 0.146(0.64), 1.648(1.11), 1.662(1.43), 1.672(2.04), 1.696(3.22), 1.707(3.33), 1.719(3.12), 1.956(2.12), 1.966(1.95), 2.002(1.74), 2.012(1.71), 2.023(1.87), 2.327(0.49), 2.523(1.99), 2.576(3.91), 2.590(5.43), 2.604(2.71), 2.619(1.02), 2.632(1.76), 2.646(0.72), 2.670(0.52), 3.897(0.69), 3.926(1.46), 3.957(1.54), 3.989(1.43), 4.020(0.85), 4.154(0.63), 4.169(0.72), 4.185(0.58), 4.208(0.80), 4.223(1.29), 4.238(1.27), 4.253(1.21), 4.270(1.58), 4.291(1.46), 4.322(1.18), 4.360(1.07), 4.394(0.93), 4.429(0.66), 4.456(0.89), 4.503(0.67), 4.518(0.83), 4.538(3.62), 4.551(5.54), 4.564(3.58), 4.598(0.52), 4.632(0.61), 4.646(0.69), 4.659(0.63), 4.684(0.69), 4.700(0.72), 4.724(0.53), 4.883(16.00), 5.351(0.91), 5.406(0.93), 5.494(0.89), 5.541(0.77), 5.548(0.89), 6.515(0.69), 7.503(5.54), 7.523(6.98), 7.694(4.39), 7.714(3.70), 8.305(5.65).

實例 422

(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 162 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (79.8 mg, 211 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(85 μl, 490 μmol)。於室溫下攪拌

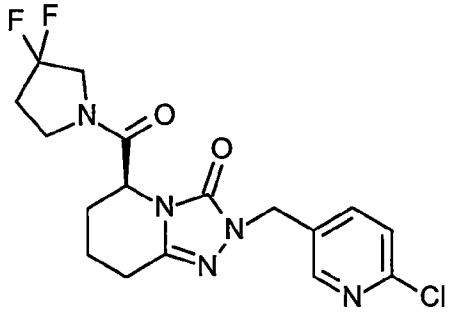
15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(24.4 mg, 194 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 32.1 mg(52%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.05 min；MS(ESIpos): m /z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(1.05), 1.720(2.57), 1.727(2.64), 1.870(0.64), 1.894(0.61), 1.904(0.81), 1.968(0.58), 1.993(1.05), 2.020(1.59), 2.042(1.32), 2.058(1.52), 2.074(1.86), 2.085(2.16), 2.094(2.00), 2.101(2.00), 2.121(1.39), 2.135(1.42), 2.217(0.95), 2.237(0.88), 2.266(1.15), 2.519(3.96), 2.524(4.19), 2.563(1.96), 2.578(1.66), 2.602(2.47), 2.646(0.91), 2.670(0.41), 3.344(1.01), 3.357(0.85), 3.365(0.81), 3.393(0.81), 3.401(0.78), 3.454(0.64), 3.464(0.64), 3.490(0.85), 3.499(0.74), 3.606(0.74), 3.632(2.77), 3.649(2.27), 3.655(2.06), 3.675(1.76), 3.697(1.22), 3.721(1.32), 3.740(2.10), 3.764(1.69), 3.783(1.22), 3.850(2.40), 4.678(1.32), 4.687(1.52), 4.694(1.56), 4.703(1.25), 4.736(1.69), 4.745(1.83), 4.751(1.89), 4.760(1.35), 4.880(16.00), 5.257(1.18), 5.380(1.52), 5.388(1.49), 5.509(0.88), 7.504(4.87), 7.524(5.92), 7.683(2.23), 7.690(3.92), 7.696(2.44), 7.704(1.83), 7.710(3.11), 7.717(1.76), 8.296(4.06), 8.302(3.55).

實例 423

(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 162 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (79.8 mg, 211 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(85 μl, 490 μmol)。於室溫下攪拌

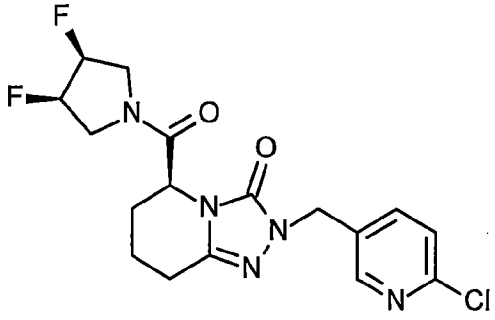
15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(27.9 mg, 194 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 32.2 mg(50%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.66 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.50), -0.008(4.74), 0.008(4.04), 0.146(0.47), 1.660(1.02), 1.727(1.22), 1.996(1.41), 2.007(1.46), 2.043(1.07), 2.050(1.07), 2.059(0.97), 2.073(7.86), 2.328(0.72), 2.366(0.64), 2.380(0.87), 2.409(1.04), 2.424(0.99), 2.451(0.82), 2.560(2.51), 2.569(3.00), 2.585(2.75), 2.602(2.68), 2.645(0.77), 2.670(0.69), 2.710(0.47), 3.529(1.07), 3.535(1.14), 3.546(1.74), 3.556(1.89), 3.565(1.12), 3.575(0.99), 3.665(1.14), 3.699(1.29), 3.742(0.62), 3.776(1.54), 3.807(2.41), 3.825(0.60), 3.886(0.57), 3.906(1.24), 3.931(0.87), 3.951(0.45), 3.990(0.79), 4.018(0.52), 4.034(0.72), 4.061(0.42), 4.144(0.47), 4.175(0.72), 4.200(0.72), 4.749(1.07), 4.764(1.44), 4.773(1.04), 4.821(1.12), 4.836(1.46), 4.845(1.19), 4.884(16.00), 7.505(4.99), 7.525(6.28), 7.686(3.32), 7.692(3.40), 7.707(2.70), 7.713(2.73), 8.296(4.94), 8.302(4.79).

實例 424

(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(70.0 mg, 227 μmol)至 THF(4.0 ml)中，接著添加 HBTU(112 mg, 295 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 680 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(39.1 mg, 272 μmol)，反

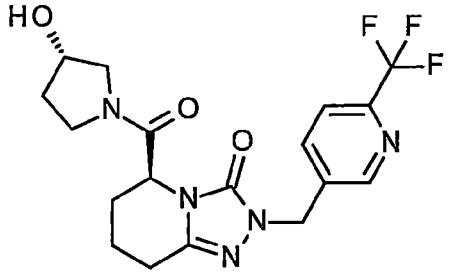
應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 66.6 mg(74%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.10 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.29), -0.008(12.08), 0.008(10.65), 0.146(1.38), 1.656(1.21), 1.729(1.51), 1.968(1.25), 2.013(1.73), 2.073(3.54), 2.327(1.60), 2.366(1.12), 2.563(2.59), 2.588(2.33), 2.601(2.93), 2.644(1.08), 2.669(1.73), 2.710(1.25), 3.532(1.25), 3.577(0.82), 3.626(0.99), 3.683(1.51), 3.700(1.51), 3.731(1.29), 3.752(1.21), 3.866(0.78), 3.937(0.95), 3.973(0.86), 3.988(0.91), 4.170(0.91), 4.797(3.19), 4.884(16.00), 5.274(0.95), 5.349(0.91), 5.389(1.16), 7.506(4.27), 7.526(5.13), 7.680(1.94), 7.688(3.15), 7.695(2.42), 7.709(2.59), 7.716(1.90), 8.297(5.65).

實例 425

(5S)-5-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 175 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(86.6 mg, 228 μmol)與三乙基胺(73 μl, 530 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(26.0 mg, 210 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，殘質經製備性 HPLC 純化(方法 10)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 1.00 mg(92%純度，1%理論值)標題化合物。

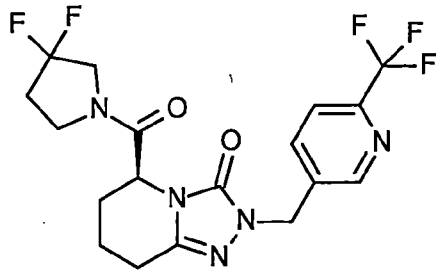
LC-MS(方法 3): R_t = 0.99 min；MS(ESIpos): m /z = 412 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.69), 0.008(0.58), 1.637(0.77),

1.644(0.75), 1.650(0.83), 1.663(1.03), 1.677(0.98), 1.689(0.86), 1.736(2.05), 1.751(1.94), 1.774(1.47), 1.783(1.06), 1.828(0.46), 1.840(0.61), 1.851(1.28), 1.862(1.57), 1.873(1.33), 1.883(1.65), 1.894(1.33), 1.905(0.93), 1.939(0.53), 1.973(1.71), 1.985(1.87), 1.997(2.24), 2.007(2.18), 2.019(2.06), 2.029(1.92), 2.036(1.50), 2.045(1.31), 2.057(1.10), 2.065(1.19), 2.073(1.20), 2.523(1.16), 2.561(1.75), 2.575(1.29), 2.597(1.55), 2.608(2.72), 2.619(1.46), 2.638(0.72), 2.650(1.08), 2.661(0.60), 3.204(0.72), 3.236(1.03), 3.343(1.75), 3.369(1.82), 3.379(2.23), 3.397(1.40), 3.419(0.57), 3.434(0.59), 3.443(0.61), 3.457(1.07), 3.464(1.17), 3.473(0.55), 3.485(1.17), 3.550(0.84), 3.567(1.42), 3.573(1.63), 3.589(1.08), 3.599(0.79), 3.640(0.94), 3.651(1.41), 3.667(0.92), 3.678(1.09), 3.756(0.58), 4.270(1.41), 4.363(1.43), 4.696(0.83), 4.705(0.97), 4.712(1.06), 4.720(0.84), 4.739(1.24), 4.752(1.60), 4.761(1.16), 4.806(0.64), 4.815(0.73), 4.821(0.85), 4.830(0.66), 4.964(2.61), 5.005(10.49), 5.078(2.55), 5.087(2.46), 7.909(16.00), 8.640(4.92).

實例 426

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 85%純度，248 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(122 mg, 323 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 750 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(42.8 mg, 298 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(122 mg, 323 μmol)與 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(42.8 mg, 298 μmol)。於室溫下攪拌 48 小時後，添加 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 750 μmol)，並攪拌混合物隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；

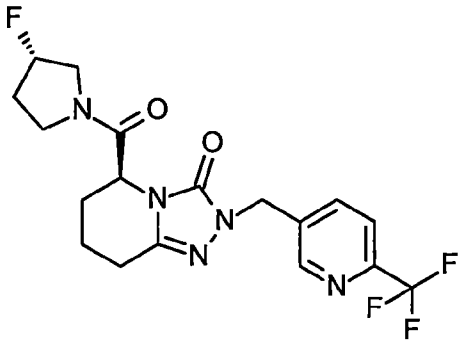
洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 79.6 mg(72% 理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 1.01 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.48), -0.008(6.41), 0.008(3.51), 0.146(0.45), 1.375(0.48), 1.405(1.49), 1.663(1.24), 1.673(1.15), 1.736(1.52), 1.753(1.60), 1.879(0.96), 1.973(1.38), 2.008(1.88), 2.018(1.83), 2.033(1.72), 2.043(1.49), 2.051(1.35), 2.059(1.24), 2.073(1.86), 2.087(0.90), 2.327(0.59), 2.366(0.93), 2.382(1.12), 2.410(1.77), 2.430(2.33), 2.524(3.77), 2.569(3.63), 2.579(2.76), 2.593(2.87), 2.610(3.09), 2.623(1.63), 2.641(0.70), 2.653(1.01), 2.665(0.96), 2.710(0.53), 3.534(1.38), 3.541(1.55), 3.551(2.11), 3.561(2.17), 3.570(1.29), 3.580(1.07), 3.637(0.45), 3.670(1.32), 3.704(1.52), 3.738(0.79), 3.747(0.93), 3.782(1.97), 3.813(2.59), 3.830(0.70), 3.847(0.42), 3.891(0.76), 3.910(1.49), 3.928(0.84), 3.936(1.04), 3.954(0.53), 3.965(0.51), 3.994(0.93), 4.009(0.51), 4.023(0.70), 4.038(0.84), 4.065(0.51), 4.149(0.59), 4.180(0.84), 4.205(0.87), 4.767(1.35), 4.781(1.69), 4.791(1.21), 4.837(1.32), 4.847(1.52), 4.853(1.63), 4.862(1.15), 4.970(0.56), 5.011(14.23), 7.909(16.00), 7.912(15.38), 8.641(5.34).

實例 427

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(1000 mg, 2.92 mmol)至室溫下之 THF(18 ml)中。隨後，添加 HBTU(1.44 g, 3.80 mmol)與 N,N-二異丙基乙胺(1.5 ml, 8.8

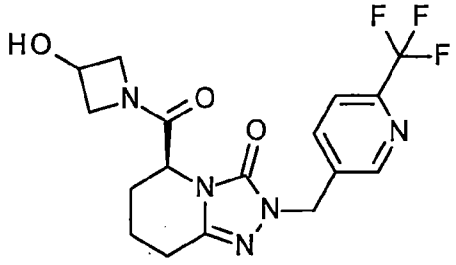
mmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(404 mg, 3.21 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 N,N-二異丙基乙胺(1.5 ml, 8.8 mmol)，混合物再度於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 797 mg(66%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.23 min；MS(ESIpos): m/z = 414 [M+H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.38), 0.008(1.26), 1.701(1.17), 1.712(1.38), 1.726(2.00), 1.736(2.23), 1.883(0.48), 1.906(0.51), 1.923(0.69), 1.997(0.78), 2.005(0.71), 2.022(0.83), 2.032(1.29), 2.053(1.08), 2.073(2.09), 2.088(1.68), 2.104(2.05), 2.124(1.15), 2.139(1.40), 2.173(0.41), 2.221(0.76), 2.243(0.69), 2.256(0.74), 2.270(1.03), 2.327(0.53), 2.366(0.55), 2.519(2.48), 2.523(2.09), 2.562(1.54), 2.566(1.52), 2.572(1.59), 2.588(1.33), 2.614(2.30), 2.657(0.90), 2.670(0.87), 2.710(0.53), 3.275(0.69), 3.350(0.62), 3.362(0.60), 3.371(0.64), 3.398(0.74), 3.407(0.74), 3.459(0.55), 3.468(0.57), 3.495(0.78), 3.504(0.74), 3.610(0.51), 3.637(2.16), 3.654(1.86), 3.661(1.86), 3.681(1.54), 3.703(0.97), 3.727(1.06), 3.746(1.89), 3.769(1.36), 3.775(1.40), 3.789(1.15), 3.857(2.28), 4.694(1.10), 4.703(1.33), 4.710(1.38), 4.719(1.10), 4.752(1.43), 4.761(1.56), 4.767(1.82), 4.776(1.36), 5.008(14.51), 5.260(1.13), 5.383(1.33), 5.391(1.40), 5.511(0.78), 7.911(16.00), 7.914(10.30), 8.642(4.76).

實例 428

(5S)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫

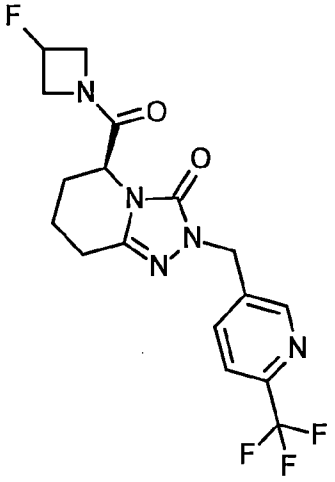
[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(65.0 mg, 190 μmol)至室溫下之 THF 中。隨後，添加 HATU(93.9 mg, 247 μmol)與三乙基胺(79 μl, 570 μmol)。攪拌 15 min 後，添加氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(25.0 mg, 228 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，殘質經製備性 HPLC 純化(方法 10)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 1.00 mg(1%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.98 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(2.09), -0.008(15.61), 0.008(16.00), 0.146(2.16), 2.327(4.71), 2.366(2.16), 2.669(4.41), 2.709(2.40), 4.534(2.09), 5.010(4.48), 5.803(1.93), 7.908(5.87), 8.644(3.25).

實例 429

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 292 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(144 mg, 380 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(150 μl, 880 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(39.1 mg, 351 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化

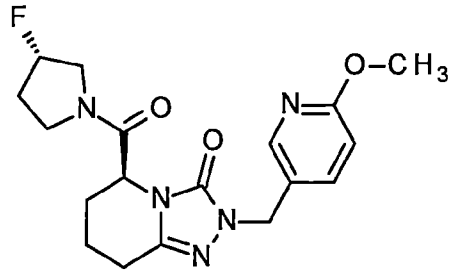
(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 74.0 mg(63%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.90 min；MS(ESIpos): m /z = 400 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.658(1.45), 1.670(1.85), 1.683(2.02), 1.694(2.48), 1.708(2.77), 1.961(1.98), 1.975(1.90), 2.004(1.65), 2.025(1.68), 2.359(0.41), 2.579(3.40), 2.593(4.36), 2.606(2.24), 2.622(0.89), 2.635(1.39), 2.648(0.64), 2.662(0.41), 3.898(0.65), 3.925(1.33), 3.956(1.38), 3.986(1.29), 4.017(0.76), 4.153(0.58), 4.168(0.66), 4.181(0.58), 4.206(0.78), 4.222(1.20), 4.236(1.17), 4.250(1.09), 4.269(1.43), 4.290(1.27), 4.321(0.95), 4.359(1.03), 4.393(0.82), 4.429(0.61), 4.455(0.79), 4.505(0.69), 4.518(0.83), 4.550(3.29), 4.562(4.78), 4.575(3.11), 4.597(0.48), 4.630(0.56), 4.646(0.65), 4.681(0.63), 4.699(0.62), 4.724(0.46), 5.004(12.79), 5.347(0.79), 5.401(0.77), 5.489(0.79), 5.543(0.75), 7.905(16.00), 8.642(6.38).

實例 430

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(390 mg, 1.28 mmol)至 THF(5.0 ml)中，接著添加 HBTU (632 mg, 1.67 mmol)與 N,N-二異丙基乙胺(670 μl, 3.8 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(193 mg, 1.54 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 98.9 mg(20%理論值)標題化合物。

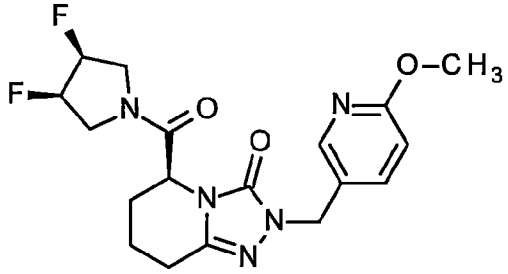
LC-MS(方法 4): R_t = 0.57 min；MS(ESIpos): m /z = 376 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.34), 0.008(1.26), 1.706(0.98),

1.718(1.14), 2.003(0.53), 2.048(0.45), 2.073(0.60), 2.083(0.66), 2.108(0.58), 2.134(0.43), 2.524(1.18), 2.565(0.60), 2.593(0.91), 3.632(1.01), 3.650(0.75), 3.677(0.48), 3.718(0.42), 3.736(0.77), 3.765(0.54), 3.781(0.53), 3.827(16.00), 3.851(0.91), 4.661(0.43), 4.671(0.50), 4.677(0.55), 4.686(0.45), 4.719(0.57), 4.727(0.67), 4.734(0.76), 4.743(0.60), 4.762(5.88), 5.258(0.42), 5.389(0.56), 6.784(2.23), 6.806(2.39), 7.551(0.72), 7.557(1.53), 7.563(0.93), 7.572(0.71), 7.578(1.46), 7.584(0.86), 8.054(1.92).

實例 431

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(390 mg, 1.28 mmol)至 THF(5.0 ml)中，接著添加 HBTU (632 mg, 1.67 mmol)與 N,N-二異丙基乙胺(670 µl, 3.8 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(221 mg, 1.54 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 111 mg(22%理論值)標題化合物。

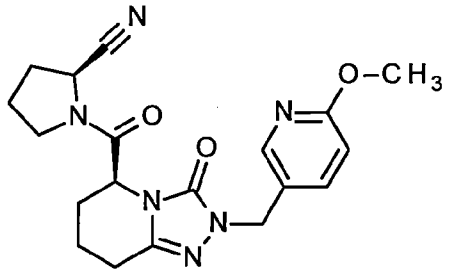
LC-MS(方法 4): R_t = 0.61 min；MS(ESIpos): m /z = 394 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.88), 0.008(0.85), 1.657(0.55), 1.695(0.52), 1.707(0.63), 1.716(0.71), 1.730(0.60), 1.948(0.53), 1.956(0.47), 1.994(0.68), 2.003(0.53), 2.018(0.42), 2.029(0.48), 2.037(0.53), 2.045(0.50), 2.052(0.41), 2.073(0.81), 2.525(0.94), 2.575(0.99), 2.588(1.28), 2.599(0.72), 2.630(0.43), 3.482(0.43), 3.491(0.41), 3.532(0.52), 3.539(0.47), 3.625(0.42), 3.666(0.41), 3.679(0.56), 3.686(0.47), 3.699(0.72), 3.713(0.46), 3.722(0.55), 3.752(0.47), 3.764(0.45), 3.825(14.71), 3.828(16.00), 3.935(0.40), 4.169(0.44),

4.766(8.26), 5.275(0.42), 5.376(0.42), 5.386(0.47), 5.398(0.40), 6.785(1.86), 6.806(2.01), 7.547(0.88), 7.555(1.43), 7.562(1.08), 7.569(0.92), 7.576(1.40), 7.583(1.01), 8.054(2.30).

實例 432

(2S)-1-({(5S)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基}羰基)吡咯啶-2-甲腈



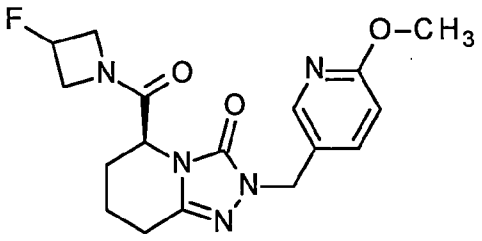
先添加(5S)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(390 mg, 1.28 mmol)至 THF(5.0 ml)中，接著添加 HBTU (632 mg, 1.67 mmol)與 N,N-二異丙基乙胺(670 µl, 3.8 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(2S)-吡咯啶-2-甲腈鹽酸鹽(204 mg, 1.54 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 109 mg(18%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.60 min；MS(ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.93), 0.008(0.87), 1.988(0.50), 2.027(0.70), 2.045(0.98), 2.059(1.43), 2.076(1.42), 2.093(0.73), 2.104(0.58), 2.115(0.48), 2.135(0.50), 2.148(0.61), 2.159(0.53), 2.206(0.71), 2.225(0.67), 2.237(0.42), 2.562(0.56), 2.573(0.59), 2.587(0.46), 2.608(0.41), 2.620(0.75), 2.632(0.43), 2.899(0.83), 3.670(1.14), 3.686(2.31), 3.703(1.10), 3.828(16.00), 4.767(3.05), 4.772(2.80), 4.786(0.78), 4.793(1.36), 4.803(1.54), 4.813(1.53), 4.823(0.80), 6.788(1.71), 6.810(1.83), 7.550(1.02), 7.556(1.09), 7.571(1.03), 7.577(1.07), 8.051(1.46), 8.056(1.52).

實例 433

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



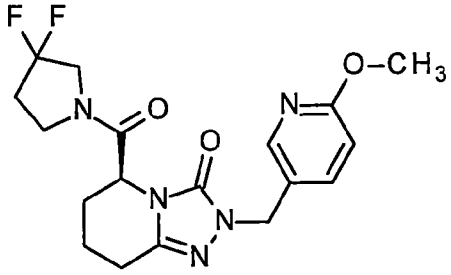
先添加(5S)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(390 mg, 1.28 mmol)至 THF(5.0 ml)中，接著添加 HBTU (632 mg, 1.67 mmol)與 N,N-二異丙基乙胺(670 µl, 3.8 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(172 mg, 1.54 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 82.9 mg(18%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.55 min；MS(ESIpos): m /z = 362 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.77), 0.008(0.79), 1.697(1.16), 1.940(0.55), 2.002(0.46), 2.013(0.50), 2.524(1.06), 2.564(1.20), 2.578(1.49), 2.591(0.77), 2.620(0.48), 3.825(16.00), 3.955(0.41), 4.252(0.44), 4.517(0.94), 4.529(1.44), 4.542(0.94), 4.769(4.35), 6.783(1.53), 6.804(1.66), 7.561(1.13), 7.582(1.11), 8.061(1.73).

實例 434

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(390 mg, 1.28 mmol)至 THF(5.0 ml)中，接著添加 HBTU (632 mg, 1.67 mmol)與 N,N-二異丙基乙胺(670 µl, 3.8 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(221 mg, 1.54 mmol)，反應混

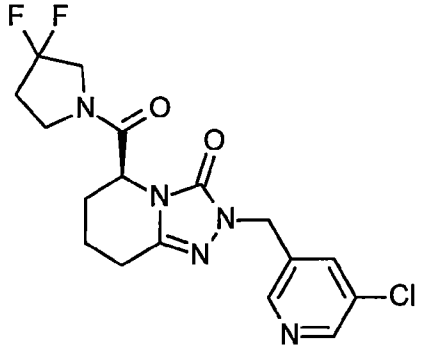
合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 113 mg(22%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.64 min；MS(ESIpos): m /z = 394 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.54), 0.008(0.53), 1.688(0.41), 1.711(0.48), 1.970(0.42), 1.978(0.42), 1.988(0.48), 1.996(0.44), 2.003(0.43), 2.571(1.03), 2.587(1.08), 2.602(0.57), 3.535(0.42), 3.544(0.64), 3.555(0.70), 3.663(0.41), 3.697(0.46), 3.776(0.65), 3.805(0.80), 3.826(16.00), 3.906(0.47), 4.728(0.41), 4.737(0.47), 4.743(0.54), 4.752(0.49), 4.766(6.00), 4.802(0.43), 4.812(0.47), 4.817(0.53), 6.784(1.80), 6.806(1.94), 7.553(1.14), 7.559(1.17), 7.574(1.11), 7.580(1.14), 8.052(1.50), 8.058(1.50).

實例 435

(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(80.3 mg, 260 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(128 mg, 338 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(140 μl, 780 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(44.8 mg, 312 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 32.0 mg(31%理論值)標題化合物。

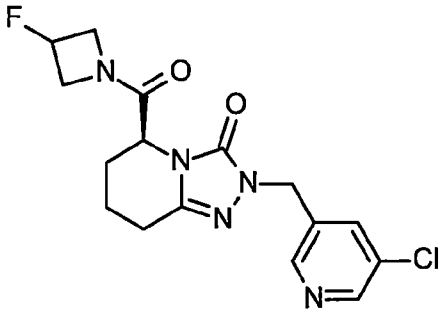
LC-MS(方法 4): R_t = 0.64 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.81), -0.008(16.00),

0.008(13.78), 0.146(1.81), 1.672(0.93), 1.733(1.14), 1.882(1.08), 1.975(1.60), 2.072(1.08), 2.327(2.12), 2.366(2.01), 2.572(2.84), 2.583(2.22), 2.598(2.01), 2.616(2.22), 2.669(2.43), 2.709(1.91), 3.550(1.55), 3.561(1.65), 3.670(0.98), 3.704(1.19), 3.744(0.72), 3.777(1.34), 3.809(2.01), 3.893(0.62), 3.911(1.19), 3.937(0.83), 3.990(0.72), 4.033(0.72), 4.182(0.72), 4.204(0.72), 4.765(0.98), 4.780(1.34), 4.852(1.29), 4.917(13.42), 7.757(4.34), 8.421(4.44), 8.562(4.03), 8.568(3.77).

實例 436

(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(80.3 mg, 260 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(128 mg, 338 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(140 µl, 780 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(34.8 mg, 312 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(49 mg, 130 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(23 µl, 125 µmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 49.1 mg(52%理論值)標題化合物。

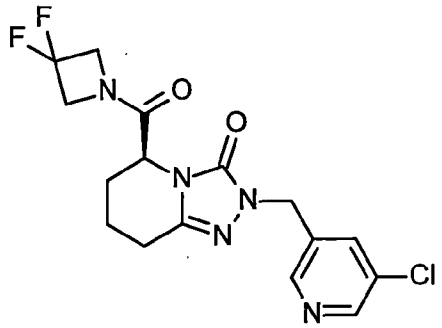
LC-MS(方法 4): R_t = 0.57 min；MS(ESIpos): m /z = 366 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.83), 0.008(0.80), 1.651(0.61), 1.665(0.79), 1.675(1.03), 1.690(1.16), 1.700(1.51), 1.714(1.68), 1.723(1.58), 1.909(0.49), 1.953(0.99), 1.963(1.10), 1.972(1.01), 1.986(0.90), 1.995(0.74), 2.012(0.88), 2.022(0.90), 2.032(0.99), 2.057(0.66), 2.074(16.00), 2.520(1.07),

2.524(0.97), 2.566(1.41), 2.573(1.38), 2.591(2.03), 2.605(2.84), 2.618(1.45), 2.634(0.55), 2.646(0.92), 2.660(0.43), 2.690(0.60), 3.932(0.79), 3.962(0.80), 3.994(0.79), 4.023(0.46), 4.215(0.43), 4.228(0.70), 4.243(0.67), 4.257(0.64), 4.274(0.83), 4.297(0.77), 4.327(0.60), 4.366(0.55), 4.400(0.50), 4.461(0.51), 4.524(0.43), 4.556(2.02), 4.568(2.95), 4.581(2.13), 4.921(8.65), 5.192(0.68), 5.347(0.77), 5.354(0.83), 5.402(0.67), 5.410(0.72), 5.490(0.53), 5.497(0.60), 5.545(0.50), 5.552(0.56), 7.775(2.69), 8.432(4.55), 8.572(3.67), 8.577(3.79).

實例 437

(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(80.3 mg, 260 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(128 mg, 338 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(140 µl, 780 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(40.4 mg, 312 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。再次添加 HBTU(49 mg, 130 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(23 µl, 125 µmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 46.8 mg(47%理論值)標題化合物。

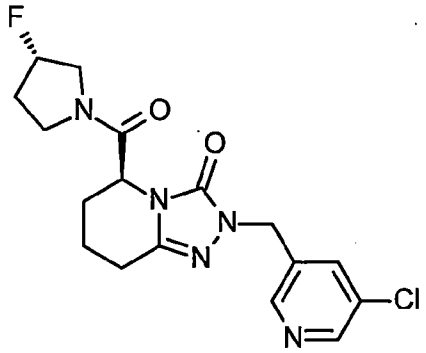
LC-MS(方法 3): R_t = 1.31 min；MS(ESIpos): m /z = 384 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.59), -0.008(5.47), 0.008(4.69), 0.146(0.60), 1.695(1.59), 1.710(2.35), 1.720(2.72), 1.734(1.99), 1.958(0.72), 1.970(0.76), 1.981(1.13), 1.995(1.53), 2.027(0.83), 2.036(1.05), 2.051(1.54), 2.061(1.18), 2.073(1.96), 2.087(0.63), 2.327(0.67), 2.366(0.54),

2.523(2.30), 2.565(1.83), 2.580(2.04), 2.587(2.00), 2.600(2.59), 2.613(3.34), 2.626(1.60), 2.641(0.58), 2.654(0.92), 2.669(1.03), 2.710(0.51), 4.339(1.04), 4.367(1.75), 4.390(1.76), 4.421(1.05), 4.607(2.34), 4.622(3.64), 4.634(2.33), 4.728(1.10), 4.758(1.26), 4.790(0.59), 4.822(0.57), 4.851(1.25), 4.882(1.12), 4.924(16.00), 7.768(5.18), 7.773(3.13), 8.428(5.44), 8.432(5.42), 8.565(4.90), 8.571(4.84).

實例 438

(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(80.3 mg, 260 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(128 mg, 338 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(140 µl, 780 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(39.2 mg, 312 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(49 mg, 130 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(23 µl, 125 µmol)，混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 45.6 mg(46%理論值)標題化合物。

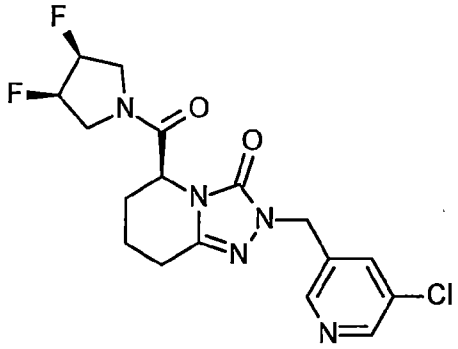
LC-MS(方法 3): R_t = 1.16 min；MS(ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.20), 0.008(0.99), 1.177(0.44), 1.410(0.46), 1.700(1.25), 1.711(1.50), 1.725(2.19), 1.734(2.40), 1.877(0.52), 1.911(0.70), 1.997(0.86), 2.029(1.30), 2.051(0.98), 2.067(1.28), 2.078(1.62), 2.088(1.79), 2.103(2.22), 2.138(1.51), 2.221(0.81), 2.242(0.75), 2.270(1.07),

2.524(1.52), 2.566(1.62), 2.570(1.54), 2.576(1.72), 2.592(1.47), 2.619(2.43), 2.661(1.02), 2.670(0.75), 2.891(0.42), 3.274(0.51), 3.293(0.65), 3.303(0.97), 3.321(1.00), 3.331(0.68), 3.349(0.59), 3.362(0.61), 3.371(0.69), 3.398(0.80), 3.406(0.81), 3.460(0.67), 3.468(0.69), 3.495(0.93), 3.504(0.91), 3.613(0.95), 3.637(3.39), 3.655(3.06), 3.660(3.02), 3.681(3.39), 3.705(3.85), 3.723(4.42), 3.743(5.52), 3.770(4.46), 3.778(4.07), 3.816(2.19), 3.855(3.39), 4.695(1.16), 4.704(1.42), 4.710(1.48), 4.719(1.18), 4.752(1.50), 4.761(1.71), 4.768(1.94), 4.776(1.44), 4.915(16.00), 5.260(1.18), 5.384(1.48), 5.391(1.55), 5.512(0.86), 7.756(4.66), 7.761(5.11), 8.422(6.31), 8.564(5.64), 8.569(5.61).

實例 439

(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(80.3 mg, 260 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(128 mg, 338 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(140 μl, 780 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(44.8 mg, 312 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(49 mg, 130 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(23 μl, 125 μmol)，混合物於室溫下攪拌 72 小時。再次添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(49 mg, 130 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(23 μl, 125 μmol)與(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(19 mg, 130 μmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 15.1 mg(15%理論值)標題化

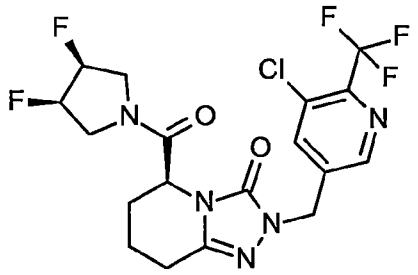
合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.18 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.42), -0.008(4.20), 0.008(3.95), 0.146(0.45), 1.659(1.27), 1.685(0.73), 1.732(1.72), 1.938(0.60), 1.972(1.30), 1.994(1.06), 2.014(1.71), 2.038(1.11), 2.049(1.17), 2.056(1.27), 2.064(1.29), 2.073(3.97), 2.084(0.91), 2.091(0.96), 2.099(0.83), 2.327(0.49), 2.366(0.60), 2.523(2.56), 2.561(1.97), 2.565(1.88), 2.576(2.48), 2.586(1.71), 2.591(1.64), 2.600(2.40), 2.614(3.24), 2.626(1.90), 2.645(0.71), 2.656(1.13), 2.669(1.04), 2.709(0.60), 2.829(0.45), 2.849(0.88), 2.867(0.47), 3.456(0.56), 3.481(0.65), 3.490(1.14), 3.501(0.87), 3.524(1.00), 3.536(1.37), 3.545(1.36), 3.555(0.84), 3.568(0.57), 3.578(0.75), 3.588(0.49), 3.618(0.81), 3.631(0.91), 3.650(0.57), 3.664(0.71), 3.673(0.92), 3.687(1.51), 3.704(1.64), 3.714(6.37), 3.725(1.80), 3.741(1.11), 3.756(1.34), 3.768(1.56), 3.789(0.84), 3.802(0.68), 3.871(0.84), 3.890(0.49), 3.913(0.73), 3.925(0.89), 3.939(0.91), 3.954(0.54), 3.975(0.88), 3.989(0.94), 4.004(0.58), 4.018(0.54), 4.133(0.54), 4.148(0.71), 4.161(0.62), 4.175(1.03), 4.188(0.69), 4.201(0.58), 4.216(0.57), 4.801(2.22), 4.813(3.34), 4.823(2.17), 4.917(16.00), 5.255(0.84), 5.266(0.88), 5.276(1.00), 5.287(0.83), 5.298(0.62), 5.312(0.61), 5.330(0.73), 5.338(0.71), 5.351(0.76), 5.366(0.69), 5.379(0.91), 5.389(1.06), 5.399(0.85), 5.408(0.95), 5.417(0.85), 5.429(0.65), 5.442(0.64), 5.451(0.68), 5.458(0.71), 5.473(0.76), 5.481(0.75), 5.495(0.62), 6.826(1.08), 6.847(1.30), 7.099(1.17), 7.121(1.00), 7.753(3.97), 7.758(4.19), 8.419(5.98), 8.564(4.00).

實例 440

(5S)-2-{[5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



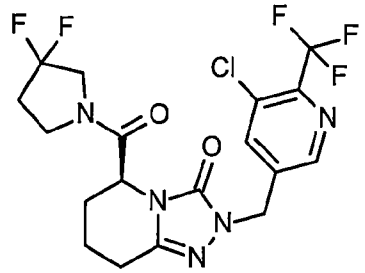
先添加(5S)-2-{[5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(35.0 mg, 92.9 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(45.8 mg, 121 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(49 μl, 280 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(16.0 mg, 111 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 25.0 mg(58%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.53 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.49), -0.008(13.42), 0.008(10.58), 0.146(1.49), 1.640(1.49), 1.752(1.90), 2.032(2.58), 2.073(2.31), 2.328(4.34), 2.366(2.98), 2.523(12.20), 2.583(2.85), 2.622(3.39), 2.670(4.88), 2.710(3.12), 3.494(1.63), 3.621(1.22), 3.691(2.17), 3.930(1.08), 3.979(1.08), 4.176(1.22), 4.826(3.80), 5.041(16.00), 5.390(1.36), 7.035(9.63), 8.066(6.10), 8.538(8.14).

實例 441

(5S)-2-{[5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



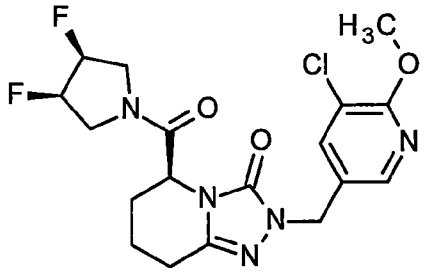
先添加(5S)-2-{[5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(35.0 mg, 92.9 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(45.8 mg, 121 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(49 μl, 280 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(16.0 mg, 111 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 27.0 mg(62%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.60 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.15), -0.008(10.01), 0.008(8.29), 0.146(1.04), 1.656(1.27), 1.746(1.61), 2.020(2.07), 2.327(2.65), 2.366(3.57), 2.383(1.15), 2.411(1.50), 2.432(1.50), 2.452(1.38), 2.523(11.28), 2.564(4.14), 2.579(3.22), 2.590(3.68), 2.604(2.99), 2.623(3.34), 2.665(3.11), 2.669(3.34), 2.709(2.99), 3.542(1.84), 3.563(2.65), 3.573(1.50), 3.582(1.38), 3.676(1.61), 3.709(1.73), 3.745(1.38), 3.778(1.96), 3.813(2.99), 3.831(0.81), 3.894(0.92), 3.912(1.73), 3.939(1.15), 3.996(1.15), 4.038(1.04), 4.067(0.69), 4.154(0.58), 4.186(0.92), 4.210(0.92), 4.242(0.46), 4.781(1.38), 4.795(1.96), 4.805(1.38), 4.849(1.50), 4.864(1.96), 4.873(1.38), 5.040(16.00), 8.068(5.99), 8.538(5.87).

實例 442

(5S)-2-[(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(80.0 mg, 236 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(116 mg, 307 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 µl, 710 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(40.7 mg, 283 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 37.0 mg(37%理論值)標題化合物。

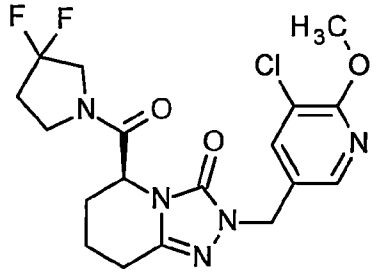
LC-MS(方法 4): R_t = 0.72 min；MS(ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.46), 0.008(2.19), 1.654(0.57), 1.723(0.70), 1.956(0.53), 2.001(0.70), 2.024(0.45), 2.035(0.49), 2.043(0.55), 2.051(0.51), 2.060(0.43), 2.073(2.65), 2.562(1.13), 2.572(0.79), 2.586(1.04), 2.599(1.36), 2.611(0.79), 2.642(0.49), 2.670(0.45), 3.486(0.49), 3.523(0.43),

3.532(0.57), 3.541(0.57), 3.626(0.43), 3.668(0.43), 3.682(0.62), 3.700(0.74), 3.721(0.62), 3.734(0.42), 3.751(0.49), 3.765(0.51), 3.924(14.47), 3.926(16.00), 3.972(0.42), 3.985(0.43), 4.171(0.45), 4.792(1.87), 4.804(8.38), 5.254(0.42), 5.266(0.43), 5.276(0.47), 5.375(0.45), 5.388(0.51), 5.399(0.42), 5.407(0.40), 7.739(1.63), 7.745(2.99), 7.750(1.89), 8.015(1.65), 8.021(3.08), 8.026(1.76).

實例 443

(5S)-2-[(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



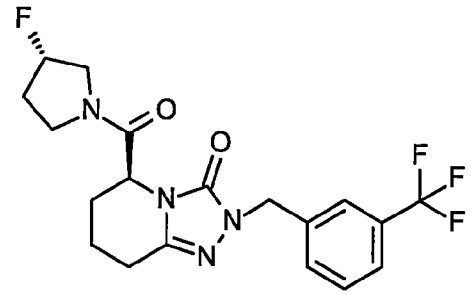
先添加(5S)-2-[(5-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(80.0 mg, 236 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(116 mg, 307 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 710 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(40.7 mg, 283 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 35.0 mg(35%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.41 min；MS(ESIpos): m /z = 428 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.15), 0.008(1.91), 1.722(0.45), 1.972(0.71), 1.996(0.50), 2.073(0.45), 2.328(0.43), 2.524(1.63), 2.569(1.20), 2.586(1.03), 2.601(1.03), 2.670(0.49), 3.528(0.41), 3.537(0.45), 3.546(0.65), 3.557(0.73), 3.667(0.43), 3.700(0.49), 3.775(0.64), 3.805(0.84), 3.909(0.58), 3.925(16.00), 4.759(0.54), 4.769(0.41), 4.805(6.06), 4.832(0.60), 4.842(0.49), 7.744(2.13), 7.749(2.24), 8.020(1.96), 8.025(1.94).

實例 444

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(70.0 mg, 205 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HATU(101 mg, 267 μmol)與三乙基胺(86 μl, 620 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(30.9 mg, 246 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 36.9 mg(44%理論值)標題化合物。

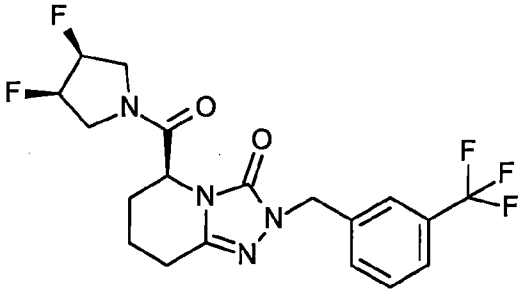
LC-MS(方法 3): R_t = 1.49 min；MS(ESIpos): m /z = 413 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.84), 0.008(1.64), 1.163(0.63), 1.633(0.62), 1.642(0.77), 1.655(0.92), 1.667(1.04), 1.681(0.99), 1.707(1.53), 1.719(2.14), 1.731(2.70), 1.741(2.21), 1.909(0.49), 1.968(0.74), 1.997(2.63), 2.027(1.41), 2.037(1.44), 2.049(1.05), 2.065(1.42), 2.072(3.24), 2.080(1.67), 2.089(1.84), 2.101(2.01), 2.137(1.51), 2.174(0.50), 2.220(0.91), 2.257(1.10), 2.269(1.15), 2.327(0.55), 2.366(0.43), 2.523(2.43), 2.567(2.31), 2.584(1.52), 2.597(1.92), 2.609(3.44), 2.621(2.07), 2.639(0.82), 2.650(1.26), 2.665(0.98), 2.710(0.48), 3.274(0.47), 3.352(0.69), 3.363(1.15), 3.381(0.87), 3.393(0.71), 3.407(0.80), 3.468(0.52), 3.494(0.59), 3.505(1.14), 3.524(1.79), 3.552(1.39), 3.570(1.09), 3.596(2.27), 3.613(0.45), 3.638(1.50), 3.655(1.92), 3.681(1.22), 3.696(0.75), 3.724(0.78), 3.744(1.50), 3.772(1.20), 3.784(1.18), 3.855(1.53), 3.922(0.58), 3.946(1.15), 3.969(0.53), 3.983(0.47), 4.011(0.55), 4.043(0.44), 4.698(0.75), 4.706(0.90), 4.713(0.96), 4.722(0.74), 4.754(0.99), 4.763(1.08), 4.770(1.21), 4.779(0.91), 4.824(0.79), 4.838(1.28), 4.848(0.82), 4.861(0.92), 4.869(1.02), 4.876(1.13), 4.885(1.03), 4.930(16.00), 5.261(1.04), 5.270(1.03), 5.348(0.69), 5.393(1.16), 5.481(0.68), 5.512(0.56), 7.508(2.41), 7.527(4.04),

7.572(2.77), 7.591(5.41), 7.620(5.71), 7.648(4.73), 7.667(2.61).

實例 445

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 176 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (86.7 mg, 229 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(92 μl, 530 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(30.3 mg, 211 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化 (Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 41.9 mg(55%理論值)標題化合物。

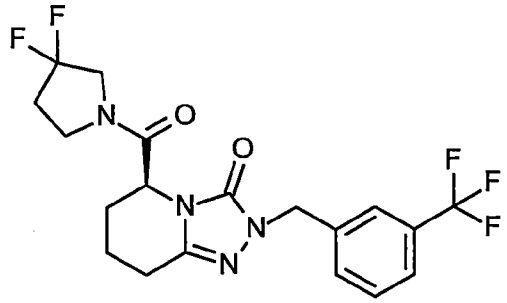
LC-MS(方法 4): R_t = 0.85 min；MS(ESIpos): m /z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.53), -0.008(5.75), 0.008(4.69), 0.146(0.53), 1.244(0.79), 1.259(0.86), 1.274(0.53), 1.667(1.25), 1.731(1.52), 1.937(0.51), 1.971(1.17), 2.012(1.57), 2.036(1.01), 2.054(1.16), 2.063(1.11), 2.073(2.67), 2.090(0.92), 2.327(0.74), 2.366(0.63), 2.523(3.53), 2.570(2.56), 2.580(1.83), 2.594(2.36), 2.608(3.14), 2.620(1.85), 2.651(1.14), 2.665(1.16), 2.669(1.07), 2.710(0.78), 3.033(0.43), 3.403(0.58), 3.455(0.63), 3.490(1.27), 3.499(0.92), 3.512(1.11), 3.521(1.12), 3.532(0.99), 3.544(1.06), 3.565(0.56), 3.574(0.79), 3.616(0.86), 3.630(0.96), 3.649(0.56), 3.671(0.94), 3.685(1.75), 3.699(1.24), 3.719(1.37), 3.732(1.22), 3.751(0.99), 3.762(1.02), 3.785(0.59), 3.797(0.51), 3.871(0.81), 3.926(0.79), 3.941(0.89), 3.955(0.56), 3.976(0.89), 3.990(0.88), 4.005(0.53), 4.018(0.48), 4.134(0.54), 4.149(0.61), 4.162(0.59), 4.176(0.99), 4.190(0.68), 4.202(0.63), 4.218(0.58), 4.803(2.28),

4.816(3.22), 4.825(2.15), 4.930(16.00), 5.266(0.86), 5.277(0.99), 5.298(0.64), 5.330(0.73), 5.339(0.71), 5.352(0.79), 5.366(0.71), 5.376(0.92), 5.390(1.06), 5.400(0.86), 5.409(0.94), 5.443(0.63), 5.473(0.73), 5.482(0.76), 5.495(0.59), 7.505(1.73), 7.524(2.86), 7.572(1.90), 7.591(3.72), 7.614(6.46), 7.648(3.85), 7.668(2.18).

實例 446

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 176 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (86.7 mg, 229 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(92 μl, 530 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(30.3 mg, 211 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 38.0 mg(50%理論值)標題化合物。

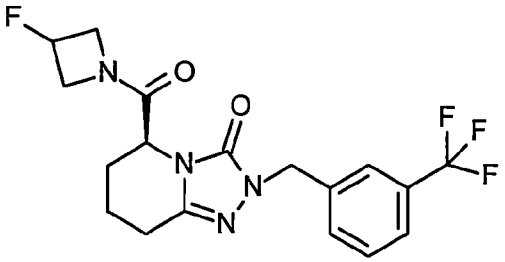
LC-MS(方法 3): R_t = 1.62 min；MS(ESIpos): m /z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.35), 0.008(3.36), 0.146(0.40), 1.672(1.05), 1.681(0.96), 1.695(0.89), 1.720(1.32), 1.731(1.28), 1.872(0.59), 1.972(1.05), 1.986(1.17), 2.001(1.31), 2.013(1.47), 2.041(1.03), 2.049(1.03), 2.057(1.00), 2.066(0.92), 2.072(0.98), 2.085(0.76), 2.092(0.66), 2.327(0.56), 2.366(0.78), 2.381(0.85), 2.410(1.01), 2.430(0.96), 2.452(0.79), 2.523(2.83), 2.576(2.41), 2.591(2.53), 2.608(2.78), 2.620(1.36), 2.640(0.54), 2.652(0.84), 2.665(0.79), 2.710(0.57), 3.537(1.29), 3.549(1.82), 3.557(1.97), 3.568(1.11), 3.576(1.01), 3.648(1.56), 3.670(1.23), 3.703(1.36), 3.738(1.12), 3.772(1.54),

3.783(1.03), 3.791(0.84), 3.808(1.83), 3.828(0.65), 3.839(0.48), 3.894(0.62), 3.913(1.56), 3.932(0.75), 3.939(0.96), 3.958(0.61), 3.991(0.82), 4.005(0.42), 4.019(0.56), 4.033(0.75), 4.061(0.45), 4.149(0.46), 4.181(0.73), 4.208(0.71), 4.767(1.12), 4.776(1.31), 4.782(1.45), 4.792(1.06), 4.840(1.14), 4.850(1.29), 4.855(1.47), 4.865(1.09), 4.931(16.00), 7.506(2.20), 7.525(3.60), 7.572(2.11), 7.591(4.15), 7.616(5.26), 7.648(3.33), 7.668(1.87).

實例 447

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



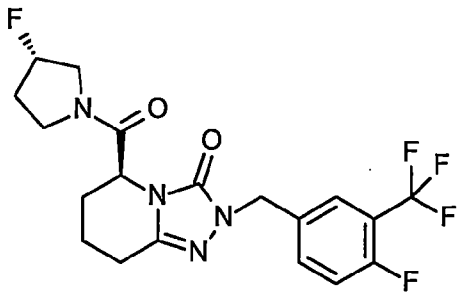
先添加(5S)-3-側氧基-2-[3-(三氟甲基)苯甲基]-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 176 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (86.7 mg, 229 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(92 μl, 530 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(23.5 mg, 211 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 30.5 mg(44%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.80 min；MS(ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.79), -0.008(16.00), 0.008(13.70), 0.146(1.87), 1.708(2.94), 1.961(1.58), 2.327(2.73), 2.366(2.51), 2.523(9.47), 2.584(3.52), 2.599(4.52), 2.613(2.44), 2.641(1.65), 2.669(3.16), 2.709(2.80), 3.928(1.15), 3.959(1.22), 3.990(1.22), 4.266(1.29), 4.290(1.22), 4.463(0.72), 4.554(2.87), 4.566(4.23), 4.931(12.77), 5.353(0.79), 5.495(0.79), 7.511(2.44), 7.529(4.23), 7.572(2.22), 7.590(4.30), 7.621(5.88), 7.649(4.66), 7.669(2.65).

實例 448

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



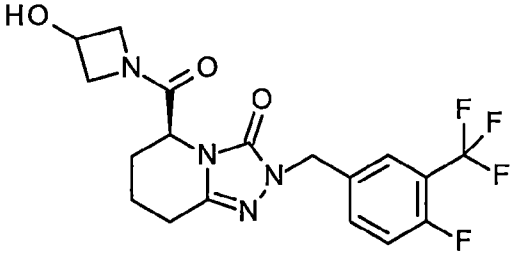
先添加(5S)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(61.0 mg, 170 μmol)至室溫下之 THF(2.1 ml)中。隨後，添加 HATU(83.9 mg, 221 μmol)與三乙基胺(71 μl, 510 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(25.6 mg, 204 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 38.0 mg(52%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.53 min；MS(ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.93), -0.008(16.00), 0.008(15.16), 0.146(2.01), 1.727(1.51), 2.077(1.26), 2.327(5.70), 2.366(3.43), 2.523(15.58), 2.606(1.76), 2.669(5.78), 2.710(2.85), 3.652(1.09), 3.852(0.84), 4.908(7.71), 5.400(0.84), 7.481(1.26), 7.502(2.18), 7.528(1.93), 7.577(1.42), 7.685(1.68).

實例 449

(5S)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



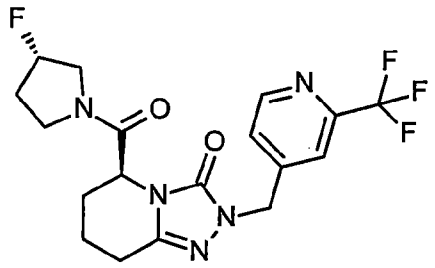
先添加(5S)-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 167 μmol)至室溫下之 THF 中。隨後，添加 HBTU(82.3 mg, 217 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(87 μl, 500 μmol)。攪拌 15 min 後，添加氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(22.0 mg, 200 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 32.0 mg(46%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.29 min；MS(ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.18), 0.008(1.77), 1.662(1.86), 1.710(2.59), 1.719(2.65), 1.732(2.18), 1.906(1.39), 1.919(1.36), 1.931(2.08), 1.942(3.09), 1.954(2.81), 1.964(1.67), 1.993(1.96), 2.003(2.15), 2.012(1.89), 2.029(1.51), 2.328(0.66), 2.367(0.50), 2.519(3.50), 2.524(3.94), 2.566(2.08), 2.580(2.81), 2.592(5.24), 2.605(2.75), 2.621(1.23), 2.634(1.93), 2.646(0.85), 2.670(0.73), 2.675(0.57), 2.710(0.54), 3.596(1.61), 3.603(1.89), 3.621(2.05), 3.630(2.65), 3.646(1.86), 3.660(1.74), 3.671(1.74), 3.920(2.05), 3.932(2.34), 3.952(0.57), 4.021(3.63), 4.045(3.85), 4.054(2.08), 4.062(1.93), 4.101(1.39), 4.116(1.74), 4.127(1.45), 4.142(1.33), 4.339(1.45), 4.357(2.43), 4.378(1.67), 4.485(2.62), 4.502(5.08), 4.515(6.28), 4.526(6.94), 4.537(5.24), 4.551(2.21), 4.905(16.00), 4.910(15.78), 5.791(2.78), 5.803(6.75), 5.817(3.47), 7.476(1.86), 7.501(4.51), 7.525(3.22), 7.565(2.97), 7.570(3.16), 7.577(3.50), 7.598(1.80), 7.674(4.45), 7.691(4.45).

實例 450

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



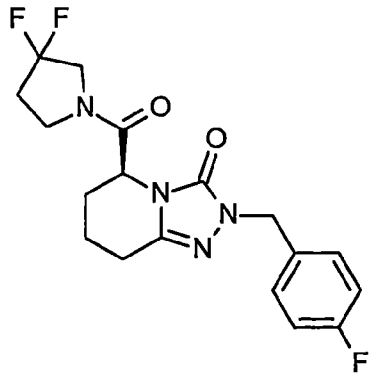
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 292 μmol)至室溫下之 DMF(3.3 ml)中。隨後，添加 HBTU(144 mg, 380 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(150 μl, 880 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(44.0 mg, 351 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 65.8 mg(54%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.18 min；MS(ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.51), -0.008(16.00), 0.008(10.48), 0.146(1.36), 1.751(1.65), 1.952(0.65), 2.104(1.79), 2.271(1.00), 2.323(3.01), 2.328(3.80), 2.366(3.16), 2.518(15.50), 2.523(12.84), 2.565(1.79), 2.580(1.29), 2.607(1.15), 2.634(2.01), 2.670(4.16), 2.710(2.94), 3.413(0.72), 3.474(0.43), 3.502(0.65), 3.637(1.79), 3.654(1.72), 3.679(1.22), 3.703(0.79), 3.753(1.29), 3.777(1.22), 3.790(0.93), 3.857(1.87), 4.722(0.93), 4.731(1.22), 4.780(1.15), 4.795(1.51), 5.027(12.27), 5.261(1.00), 5.383(1.15), 5.512(0.72), 7.486(2.44), 7.752(5.31), 8.729(3.87), 8.741(3.95).

實例 451

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-(4-氟苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



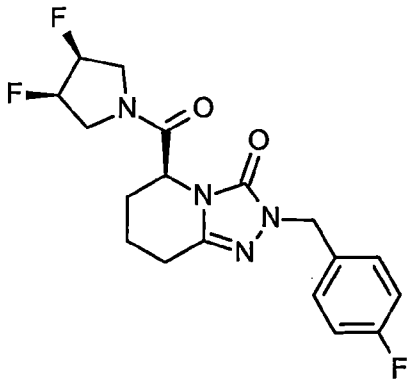
先添加(5S)-2-(4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(62.8 mg, 215 μmol)至 THF(2.0 ml, 25 mmol)中，接著添加 HBTU(106 mg, 280 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 650 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(37.1 mg, 259 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 34.6 mg(42%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.38 min；MS(ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.79), -0.008(16.00), 0.008(12.60), 0.146(1.70), 1.710(1.61), 1.995(1.52), 2.042(1.07), 2.327(1.97), 2.366(1.70), 2.380(0.98), 2.410(1.16), 2.565(3.40), 2.580(2.86), 2.597(2.86), 2.638(1.07), 2.670(2.23), 2.709(1.61), 3.536(1.34), 3.547(2.06), 3.557(2.15), 3.575(1.07), 3.665(1.25), 3.700(1.43), 3.743(0.72), 3.775(1.70), 3.807(2.59), 3.889(0.72), 3.907(1.52), 3.934(1.07), 3.991(0.89), 4.035(0.80), 4.063(0.54), 4.172(0.80), 4.198(0.80), 4.738(1.16), 4.747(1.43), 4.798(15.28), 4.828(1.61), 4.838(1.43), 7.141(4.11), 7.163(9.56), 7.185(6.08), 7.256(5.27), 7.270(5.90), 7.277(4.38), 7.291(3.66).

實例 452

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-氟苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



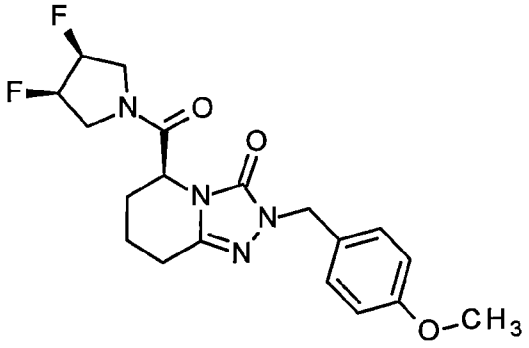
先添加(5S)-2-(4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(62.8 mg, 215 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(106 mg, 280 μmol)與N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 650 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(37.1 mg, 259 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 63.3 mg(77%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.30 min；MS(ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.91), -0.008(16.00), 0.008(12.70), 0.146(1.74), 1.722(1.04), 2.002(1.04), 2.072(2.43), 2.327(2.61), 2.366(1.91), 2.523(7.65), 2.582(1.91), 2.595(2.43), 2.638(0.87), 2.670(2.78), 2.710(1.91), 3.533(1.04), 3.576(0.70), 3.626(0.70), 3.669(0.70), 3.681(1.04), 3.701(1.22), 3.724(0.87), 3.865(0.70), 3.940(0.70), 3.973(0.70), 3.987(0.70), 4.171(0.70), 4.796(13.22), 5.273(0.70), 5.388(0.87), 7.142(2.43), 7.164(5.39), 7.183(3.30), 7.251(2.26), 7.258(2.96), 7.264(3.30), 7.272(4.35), 7.279(2.43), 7.287(1.91), 7.293(1.74).

實例 453

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-(4-甲氧基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(4-甲氧基苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(258 mg, 50%純度，425 μmol)至 THF(5.0 ml)中，接著添加 HBTU (210 mg, 553 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(220 μl, 1.3 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(73.3 mg, 510 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 45.0 mg(27%理論值)標題化合物。

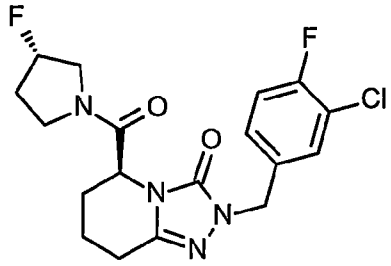
LC-MS(方法 4): R_t = 0.70 min；MS(ESIpos): m /z = 393 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.34), 0.008(1.31), 1.251(0.81), 1.261(0.45), 1.268(0.91), 1.274(0.75), 1.291(0.69), 1.642(1.22), 1.666(1.72), 1.676(1.72), 1.692(1.93), 1.704(2.38), 1.714(2.23), 1.728(1.80), 1.909(1.09), 1.927(0.81), 1.944(1.55), 1.970(0.99), 1.980(1.58), 1.993(1.98), 2.001(1.45), 2.018(1.24), 2.028(1.43), 2.036(1.54), 2.043(1.48), 2.052(1.30), 2.063(1.13), 2.071(1.21), 2.079(1.07), 2.088(0.60), 2.519(2.90), 2.570(2.85), 2.583(3.73), 2.595(2.10), 2.615(0.77), 2.626(1.27), 2.637(0.61), 2.689(1.56), 3.441(0.48), 3.450(0.85), 3.459(0.56), 3.483(1.47), 3.493(1.43), 3.505(1.30), 3.514(1.58), 3.567(7.32), 3.576(7.76), 3.586(7.42), 3.612(8.16), 3.625(7.94), 3.644(6.37), 3.666(4.04), 3.681(3.25), 3.688(2.58), 3.701(2.92), 3.714(2.10), 3.754(1.71), 3.766(1.50), 3.787(0.85), 3.800(0.81), 3.816(0.49), 3.829(0.56), 3.835(0.54), 3.845(0.73), 3.858(0.89), 3.864(1.10), 3.883(0.53), 3.893(0.71), 3.906(1.04), 3.925(1.06), 3.938(1.20), 3.953(0.74), 3.967(0.87), 3.974(1.15), 3.988(1.16), 4.002(0.75), 4.017(0.68), 4.130(0.73), 4.144(0.83), 4.158(0.79), 4.171(1.38), 4.186(0.90), 4.198(0.79), 4.214(0.73), 4.679(1.11), 4.719(16.00), 4.727(8.38),

4.766(3.94), 4.772(4.71), 4.777(3.27), 5.244(0.73), 5.254(1.15), 5.266(1.15), 5.276(1.25), 5.285(1.01), 5.296(0.78), 5.309(0.68), 5.318(0.74), 5.329(0.93), 5.338(0.94), 5.350(0.98), 5.365(0.88), 5.377(1.23), 5.387(1.39), 5.399(1.14), 5.408(1.13), 5.414(1.01), 5.427(0.75), 5.439(0.71), 5.448(0.78), 5.458(0.98), 5.467(0.94), 5.471(0.95), 5.480(1.00), 5.494(0.74), 5.503(0.49), 6.871(7.75), 6.875(9.87), 6.893(10.64), 6.896(10.38), 7.023(0.51), 7.150(8.24), 7.158(9.24), 7.172(7.28), 7.179(7.47), 7.278(0.53).

實例 454

(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



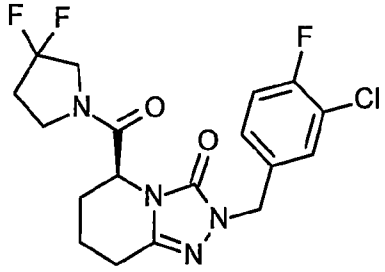
先添加(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 184 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(90.8 mg, 239 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(96 μl, 550 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(27.8 mg, 221 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 39.0 mg(53%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.44 min；MS(ESIpos): m/z = 397 [M+H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.96), -0.008(16.00), 0.008(13.73), 0.146(1.86), 1.728(2.22), 1.906(0.57), 2.088(1.34), 2.266(0.77), 2.327(2.74), 2.366(2.01), 2.523(8.52), 2.609(2.12), 2.669(3.05), 2.710(1.96), 3.395(0.72), 3.493(0.67), 3.635(1.91), 3.652(1.55), 3.719(0.98), 3.742(1.50), 3.768(1.14), 3.853(1.81), 4.702(1.08), 4.759(1.50), 4.820(10.48), 5.260(0.88), 5.390(1.14), 5.515(0.77), 7.245(1.70), 7.251(1.75), 7.373(2.84), 7.396(4.34), 7.417(2.32), 7.431(2.48), 7.449(2.43).

實例 455

(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 184 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(90.8 mg, 239 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(96 μl, 550 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(31.7 mg, 221 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 58.0 mg(76%理論值)標題化合物。

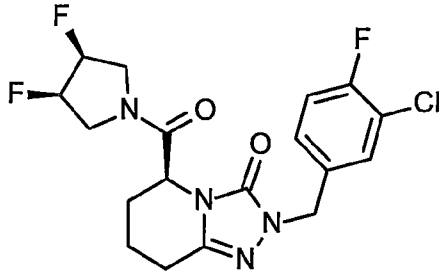
LC-MS(方法 3): R_t = 1.58 min；MS(ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.55), 0.008(1.32), 1.670(1.23), 1.680(1.17), 1.692(1.09), 1.718(1.53), 1.728(1.49), 1.980(1.43), 1.995(1.50), 2.005(1.65), 2.011(1.56), 2.028(1.19), 2.039(1.16), 2.047(1.23), 2.054(1.17), 2.064(1.10), 2.073(2.24), 2.082(0.88), 2.090(0.75), 2.366(0.60), 2.381(1.02), 2.392(0.77), 2.410(1.20), 2.430(1.27), 2.453(1.50), 2.524(3.13), 2.576(2.70), 2.591(2.97), 2.607(3.10), 2.620(1.50), 2.637(0.64), 2.650(0.89), 2.664(0.57), 3.519(0.50), 3.531(1.37), 3.538(1.52), 3.549(2.11), 3.559(2.19), 3.567(1.25), 3.578(1.06), 3.669(1.29), 3.702(1.46), 3.742(0.87), 3.764(0.74), 3.775(1.80), 3.790(1.00), 3.808(2.63), 3.826(0.68), 3.891(0.72), 3.910(1.44), 3.928(0.83), 3.936(1.00), 3.954(0.54), 3.961(0.49), 3.990(0.91), 4.005(0.49), 4.019(0.64), 4.033(0.81), 4.061(0.48), 4.145(0.56), 4.177(0.81), 4.202(0.81), 4.756(1.32), 4.765(1.56), 4.771(1.70), 4.780(1.35), 4.824(16.00), 4.838(1.92), 4.844(1.80), 4.853(1.29), 7.220(1.53), 7.226(1.67), 7.232(1.69), 7.241(2.18), 7.247(2.07), 7.253(1.88), 7.258(1.76), 7.373(3.79), 7.396(5.05), 7.418(3.12), 7.429(3.04),

7.434(2.80), 7.447(2.95), 7.452(2.59).

實例 456

(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



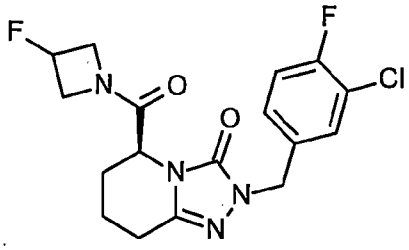
先添加(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 184 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(90.8 mg, 239 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(96 μl, 550 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(31.7 mg, 221 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 53.0 mg(69%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.47 min；MS(ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.55), -0.008(5.05), 0.008(4.28), 0.146(0.63), 1.665(1.23), 1.729(1.60), 1.971(1.16), 2.008(1.55), 2.051(1.26), 2.073(4.71), 2.327(0.99), 2.366(0.67), 2.569(2.20), 2.594(2.20), 2.607(2.83), 2.649(0.94), 2.669(1.09), 2.709(0.70), 3.489(1.14), 3.535(1.14), 3.545(1.11), 3.577(0.70), 3.614(0.85), 3.629(0.89), 3.684(1.33), 3.702(1.48), 3.723(1.28), 3.755(1.01), 3.868(0.84), 3.926(0.78), 3.939(0.87), 3.974(0.78), 3.989(0.85), 4.172(0.92), 4.198(0.67), 4.804(3.62), 4.823(16.00), 5.276(1.02), 5.388(1.06), 7.235(2.20), 7.241(2.32), 7.370(2.59), 7.374(2.87), 7.395(4.42), 7.419(2.37), 7.430(3.75), 7.448(3.63).

實例 457

(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



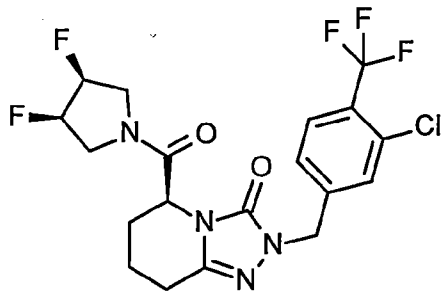
先添加(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 184 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(90.8 mg, 239 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(96 μl, 550 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(24.7 mg, 221 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 38.0 mg(54%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.37 min；MS(ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.57), 0.008(3.84), 0.146(0.49), 1.258(0.93), 1.681(2.36), 1.704(3.76), 1.957(2.08), 2.028(1.83), 2.327(0.80), 2.366(0.82), 2.523(4.91), 2.558(3.01), 2.583(3.84), 2.597(5.04), 2.610(2.50), 2.626(0.97), 2.639(1.59), 2.653(0.69), 2.670(0.82), 2.710(0.77), 3.901(0.73), 3.928(1.44), 3.958(1.46), 3.990(1.41), 4.018(0.80), 4.158(0.62), 4.172(0.71), 4.185(0.60), 4.225(1.30), 4.239(1.30), 4.257(1.41), 4.267(1.53), 4.290(1.46), 4.323(1.22), 4.352(0.88), 4.395(0.88), 4.433(0.66), 4.457(0.86), 4.504(0.75), 4.519(0.91), 4.544(3.87), 4.557(5.50), 4.570(3.62), 4.597(0.49), 4.634(0.62), 4.647(0.75), 4.684(0.71), 4.701(0.64), 4.727(0.51), 4.824(16.00), 5.353(0.88), 5.406(0.88), 5.496(0.86), 5.550(0.82), 7.248(2.87), 7.372(3.29), 7.394(5.26), 7.417(2.67), 7.437(3.31), 7.455(3.12).

實例 458

(5S)-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(43.8 mg, 117 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(57.5 mg, 152 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(61 μl, 350 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(20.1 mg, 140 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 34.5 mg(64%理論值)標題化合物。

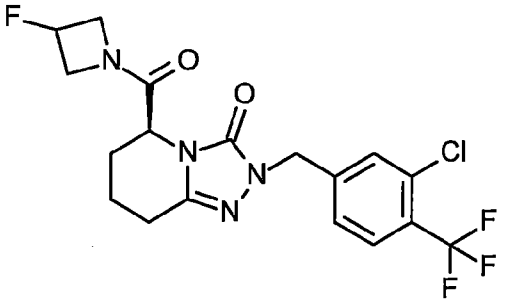
LC-MS(方法 4): R_t = 0.93 min；MS(ESIpos): m /z = 465 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.42), -0.008(3.58), 0.008(3.09), 1.226(0.51), 1.244(2.93), 1.259(3.14), 1.274(1.91), 1.644(1.11), 1.668(1.31), 1.689(0.71), 1.741(1.61), 1.908(0.42), 1.947(0.57), 1.982(1.26), 2.003(0.99), 2.020(1.73), 2.027(1.86), 2.045(1.14), 2.062(1.35), 2.073(10.23), 2.089(0.92), 2.098(1.01), 2.106(0.86), 2.328(0.72), 2.366(0.69), 2.523(2.61), 2.570(1.65), 2.581(2.21), 2.591(1.59), 2.605(2.33), 2.618(3.14), 2.630(1.74), 2.649(0.63), 2.661(1.28), 2.670(1.10), 2.690(0.47), 2.710(0.62), 3.459(1.13), 3.484(1.37), 3.493(1.94), 3.504(1.68), 3.516(1.88), 3.527(2.12), 3.538(2.52), 3.549(2.94), 3.558(2.70), 3.581(3.49), 3.590(3.41), 3.619(4.21), 3.633(4.46), 3.652(4.12), 3.666(4.31), 3.674(4.64), 3.689(5.20), 3.705(4.91), 3.721(4.10), 3.756(3.02), 3.769(2.58), 3.790(1.77), 3.803(1.52), 3.831(1.04), 3.871(1.29), 3.909(0.90), 3.929(1.08), 3.943(1.17), 3.958(0.75), 3.979(1.08), 3.994(1.05), 4.008(0.68), 4.022(0.63), 4.133(0.65), 4.148(0.69), 4.161(0.68), 4.175(1.07), 4.188(0.77), 4.201(0.69), 4.216(0.62), 4.810(2.43), 4.822(3.53), 4.832(2.28), 4.944(16.00), 5.266(0.95), 5.276(1.04), 5.288(0.89), 5.299(0.62), 5.314(0.71), 5.330(0.74), 5.338(0.74), 5.353(0.83), 5.367(0.75), 5.389(1.10), 5.400(0.87),

5.409(0.99), 5.419(0.92), 5.430(0.71), 5.443(0.68), 5.452(0.72), 5.466(0.74), 5.475(0.72), 5.482(0.69), 5.496(0.60), 7.372(2.48), 7.391(2.67), 7.563(5.75), 7.841(4.19), 7.861(3.82).

實例 459

(5S)-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



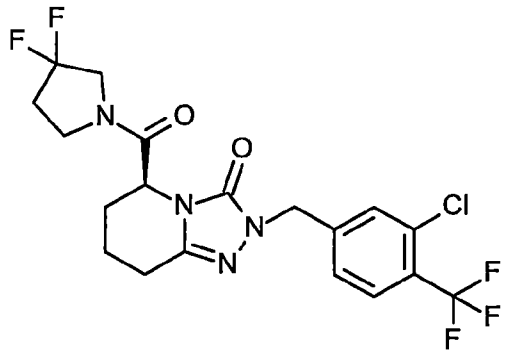
先添加(5S)-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(43.8 mg, 117 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(57.5 mg, 152 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(61 μl, 350 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(15.6 mg, 140 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 30.2 mg(58%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.89 min；MS(ESIpos): m /z = 433 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.53), 0.146(0.51), 1.708(3.04), 1.722(3.28), 1.971(2.07), 2.038(1.83), 2.073(2.00), 2.327(0.95), 2.366(0.68), 2.576(2.89), 2.594(3.71), 2.608(5.08), 2.621(2.63), 2.637(1.10), 2.650(1.74), 2.665(1.38), 2.710(0.77), 3.907(0.79), 3.933(1.42), 3.963(1.48), 3.995(1.47), 4.020(0.91), 4.175(0.70), 4.228(1.29), 4.275(1.60), 4.295(1.38), 4.324(0.95), 4.366(1.12), 4.400(0.97), 4.437(0.73), 4.462(0.95), 4.524(0.79), 4.563(3.93), 4.577(5.79), 4.589(3.84), 4.651(0.74), 4.704(0.74), 4.945(16.00), 5.354(0.91), 5.409(0.92), 5.497(0.91), 5.550(0.92), 7.376(4.42), 7.396(4.84), 7.569(8.14), 7.838(5.78), 7.859(5.38).

實例 460

(5S)-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(43.8 mg, 117 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(57.5 mg, 152 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(61 μl, 350 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(20.1 mg, 140 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 35.4 mg(65%理論值)標題化合物。

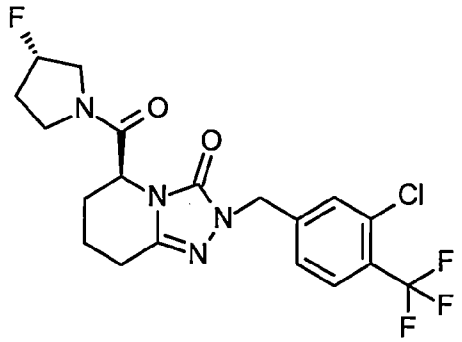
LC-MS(方法 4): R_t = 0.96 min；MS(ESIpos): m /z = 465 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.40), 0.008(2.34), 1.244(0.81), 1.259(0.99), 1.273(0.51), 1.673(1.17), 1.682(1.09), 1.696(0.85), 1.740(1.46), 1.997(1.38), 2.012(1.69), 2.022(1.79), 2.037(1.61), 2.049(1.29), 2.057(1.23), 2.064(1.17), 2.073(1.49), 2.085(0.85), 2.093(0.87), 2.100(0.77), 2.281(0.61), 2.328(0.48), 2.366(0.80), 2.382(0.99), 2.393(0.73), 2.411(1.18), 2.430(1.12), 2.454(0.87), 2.519(3.66), 2.562(2.91), 2.576(2.85), 2.587(3.07), 2.602(2.51), 2.619(2.89), 2.631(1.54), 2.650(0.62), 2.661(1.10), 2.670(0.87), 2.690(0.52), 2.710(0.48), 2.885(1.28), 3.535(1.31), 3.542(1.47), 3.553(2.09), 3.562(2.29), 3.571(1.29), 3.582(1.16), 3.639(0.45), 3.673(1.35), 3.707(1.54), 3.726(0.90), 3.745(0.94), 3.779(1.78), 3.786(1.32), 3.795(0.96), 3.812(2.75), 3.831(0.74), 3.893(0.70), 3.911(1.53), 3.930(0.84), 3.938(1.09), 3.956(0.52), 3.966(0.48), 3.995(0.94), 4.009(0.48), 4.023(0.66), 4.037(0.85), 4.065(0.52), 4.150(0.56), 4.182(0.85), 4.207(0.83), 4.541(0.47), 4.776(1.25), 4.785(1.47), 4.791(1.72),

4.800(1.24), 4.847(1.27), 4.856(1.53), 4.862(1.75), 4.871(1.39), 4.945(16.00), 7.371(3.29), 7.392(3.62), 7.564(5.98), 7.839(6.03), 7.860(5.60).

實例 461

(5S)-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(43.8 mg, 117 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後添加HATU(57.6 mg, 152 μmol)與三乙基胺(49 μl, 350 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(17.6 mg, 140 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 44.7 mg(86%理論值)標題化合物。

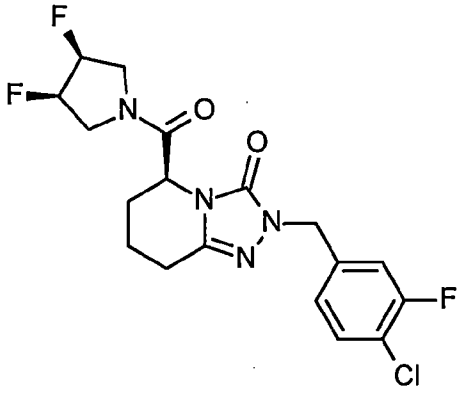
LC-MS(方法 4): R_t = 0.90 min；MS(ESIpos): m /z = 447 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(2.72), 1.733(2.50), 1.741(2.71), 1.885(0.64), 1.920(0.84), 1.970(0.43), 2.005(0.84), 2.036(1.45), 2.047(1.38), 2.073(5.69), 2.085(2.04), 2.108(2.42), 2.125(1.59), 2.140(1.69), 2.222(0.93), 2.242(0.83), 2.256(0.88), 2.270(1.25), 2.327(0.64), 2.366(0.49), 2.523(2.19), 2.570(1.75), 2.580(1.91), 2.595(1.62), 2.621(2.69), 2.665(1.42), 2.710(0.48), 3.276(0.75), 3.351(0.78), 3.363(0.72), 3.372(0.77), 3.398(0.88), 3.407(0.88), 3.460(0.65), 3.469(0.68), 3.496(0.90), 3.505(0.85), 3.611(0.59), 3.637(2.74), 3.655(2.24), 3.661(2.19), 3.681(1.85), 3.703(1.17), 3.726(1.26), 3.747(2.22),

3.770(1.72), 3.788(1.39), 3.857(2.72), 4.703(1.29), 4.712(1.56), 4.719(1.59), 4.728(1.26), 4.761(1.69), 4.769(1.88), 4.776(2.09), 4.785(1.56), 4.941(16.00), 5.260(1.32), 5.391(1.77), 5.512(0.96), 7.372(2.79), 7.393(3.03), 7.564(5.99), 7.839(5.89), 7.859(5.50).

實例 462

(5S)-2-(4-氯-3-氟苯甲基)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(4-氯-3-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(80.0 mg, 233 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(115 mg, 303 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 700 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(40.2 mg, 280 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 58.0 mg(60%理論值)標題化合物。

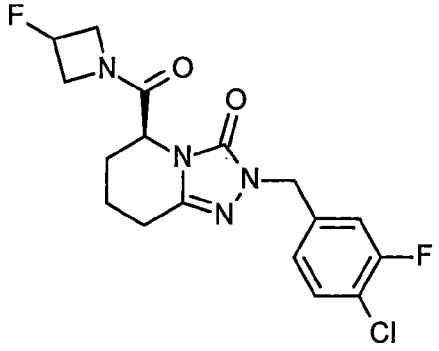
LC-MS(方法 3): R_t = 1.48 min；MS(ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.47), -0.008(4.35), 0.008(4.00), 0.146(0.45), 1.665(1.17), 1.699(0.65), 1.736(1.42), 1.940(0.53), 1.973(1.13), 2.020(1.52), 2.038(0.97), 2.048(1.03), 2.056(1.13), 2.063(1.09), 2.073(1.78), 2.083(0.83), 2.091(0.87), 2.099(0.77), 2.328(0.69), 2.366(0.87), 2.523(2.79), 2.558(1.86), 2.572(2.14), 2.582(1.44), 2.597(2.04), 2.610(2.73), 2.621(1.50), 2.640(0.57), 2.652(0.91), 2.665(0.91), 2.710(0.81), 3.490(3.44), 3.500(2.45), 3.512(2.10), 3.522(1.82), 3.533(1.58), 3.545(1.54), 3.567(0.83), 3.576(0.99), 3.586(0.75), 3.617(0.91), 3.630(1.01), 3.650(0.63), 3.664(0.73),

3.672(0.99), 3.686(1.56), 3.702(1.40), 3.719(1.13), 3.734(1.11), 3.755(1.01), 3.765(0.91), 3.788(0.55), 3.800(0.51), 3.868(0.75), 3.904(0.57), 3.927(0.73), 3.941(0.87), 3.955(0.49), 3.977(0.81), 3.991(0.83), 4.005(0.51), 4.019(0.47), 4.131(0.53), 4.146(0.59), 4.159(0.57), 4.172(0.89), 4.186(0.63), 4.199(0.57), 4.214(0.51), 4.806(3.42), 4.848(16.00), 5.265(0.83), 5.276(0.93), 5.287(0.81), 5.298(0.55), 5.312(0.63), 5.329(0.67), 5.337(0.65), 5.351(0.75), 5.365(0.65), 5.388(0.99), 5.407(0.91), 5.417(0.81), 5.428(0.63), 5.441(0.59), 5.464(0.65), 5.472(0.63), 5.482(0.65), 5.494(0.53), 6.947(0.61), 7.075(2.08), 7.081(2.65), 7.101(2.89), 7.202(0.65), 7.219(2.81), 7.244(2.93), 7.547(1.88), 7.551(2.10), 7.567(3.46), 7.571(3.84), 7.587(1.78), 7.591(2.00).

實例 463

(5S)-2-(4-氯-3-氟苯甲基)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(4-氯-3-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(80.0 mg, 233 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(115 mg, 303 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 700 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(31.2 mg, 280 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 36.0 mg(40%理論值)標題化合物。

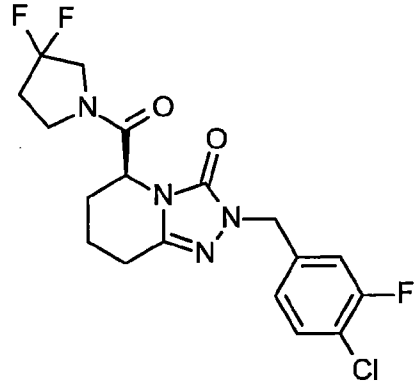
LC-MS(方法 3): R_t = 1.38 min；MS(ESIpos): m /z = 383 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.92), -0.008(8.11), 0.146(0.92), 1.680(1.99), 1.704(3.16), 1.715(3.24), 1.964(2.03), 2.029(1.81), 2.327(1.35),

2.366(1.49), 2.523(5.80), 2.560(3.34), 2.585(3.95), 2.599(5.08), 2.612(2.70), 2.627(1.03), 2.641(1.64), 2.669(1.49), 2.710(1.49), 3.899(0.71), 3.932(1.42), 3.961(1.46), 3.989(1.42), 4.019(0.85), 4.158(0.64), 4.172(0.71), 4.224(1.21), 4.241(1.24), 4.271(1.60), 4.292(1.42), 4.322(1.14), 4.360(0.96), 4.395(0.85), 4.433(0.64), 4.459(0.89), 4.548(3.52), 4.561(5.48), 4.573(3.70), 4.676(0.75), 4.701(0.68), 4.849(16.00), 5.352(0.89), 5.406(0.85), 5.495(0.89), 5.548(0.89), 7.069(0.57), 7.086(4.05), 7.106(4.41), 7.197(0.46), 7.226(3.80), 7.252(3.95), 7.548(2.74), 7.568(5.23), 7.588(2.60).

實例 464

(5S)-2-(4-氯-3-氟苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(4-氯-3-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(80.0 mg, 246 µmol)至 THF 中，接著添加 HBTU(121 mg, 319 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(130 µl, 740 µmol)。於室溫下攪拌15 min後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(42.3 mg, 295 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 32.0 mg(31%理論值)標題化合物。

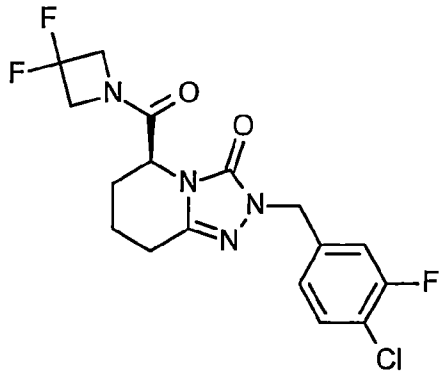
LC-MS(方法 3): R_t = 1.56 min；MS(ESIpos): m /z = 415 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.96), 0.146(0.93), 1.736(1.42), 2.013(1.56), 2.366(1.99), 2.593(2.02), 2.609(2.29), 2.709(1.46), 3.557(1.72), 3.670(1.16), 3.703(1.19), 3.742(0.80), 3.774(1.49), 3.809(2.12), 3.909(1.16), 3.935(0.86), 3.992(0.86), 4.035(0.70), 4.178(0.80), 4.202(0.73), 4.768(1.36),

4.848(16.00), 7.081(2.72), 7.102(3.08), 7.217(2.82), 7.243(2.78), 7.549(2.78), 7.569(5.04), 7.589(2.45).

實例 465

(5S)-2-(4-氯-3-氟苯甲基)-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



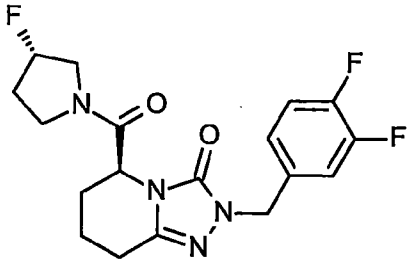
先添加(5S)-2-(4-氯-3-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(80.0 mg, 246 μmol)至 THF 中，接著添加 HBTU(121 mg, 319 μmol)與N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 740 μmol)。於室溫下攪拌 15 min後，添加 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(38.2 mg, 295 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 69.0 mg(70%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.51 min；MS(ESIpos): m /z = 401 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.701(1.56), 1.711(2.31), 1.723(2.92), 1.736(2.21), 1.960(0.70), 1.971(0.73), 1.982(1.08), 1.995(1.51), 2.008(1.34), 2.019(0.71), 2.026(0.80), 2.037(1.03), 2.051(1.34), 2.061(1.12), 2.075(1.16), 2.096(0.45), 2.561(1.86), 2.577(2.07), 2.582(2.02), 2.596(2.35), 2.608(3.23), 2.621(1.55), 2.635(0.56), 2.650(0.89), 2.664(0.59), 4.336(0.99), 4.365(1.68), 4.388(1.71), 4.419(1.03), 4.601(2.22), 4.616(3.49), 4.628(2.18), 4.725(1.04), 4.755(1.19), 4.785(0.54), 4.817(0.56), 4.854(16.00), 4.875(1.28), 7.091(2.53), 7.112(2.77), 7.228(2.62), 7.233(2.47), 7.254(2.69), 7.258(2.54), 7.550(2.83), 7.570(5.03), 7.590(2.63).

實例 466

(5S)-2-(3,4-二氟苯甲基)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



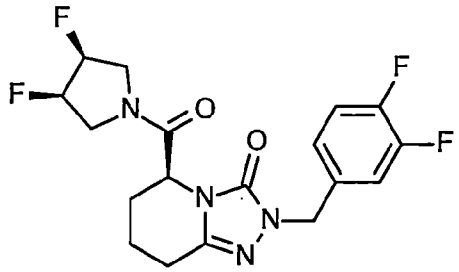
先添加(5S)-2-(3,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 194 µmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(95.6 mg, 252 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(100 µl, 580 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(29.2 mg, 233 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 42.0 mg(57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.74 min；MS(ESIpos): m /z = 381 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.32), 0.008(1.00), 1.705(1.55), 1.731(2.78), 1.874(0.56), 1.909(0.73), 1.969(0.40), 1.995(0.87), 2.023(1.36), 2.048(1.03), 2.064(1.30), 2.074(1.68), 2.090(1.82), 2.100(2.07), 2.126(1.27), 2.136(1.45), 2.220(0.82), 2.269(1.10), 2.328(0.48), 2.523(1.88), 2.560(1.65), 2.570(1.83), 2.585(1.51), 2.613(2.42), 2.654(0.91), 2.665(0.74), 3.273(0.64), 3.292(0.87), 3.302(1.28), 3.320(1.58), 3.330(1.65), 3.458(0.74), 3.466(0.76), 3.493(0.93), 3.502(0.85), 3.610(0.57), 3.634(2.77), 3.653(2.15), 3.678(1.49), 3.697(1.09), 3.724(1.18), 3.745(1.94), 3.768(1.62), 3.785(1.30), 3.855(2.49), 4.686(1.18), 4.695(1.42), 4.701(1.48), 4.710(1.16), 4.743(1.56), 4.752(1.74), 4.758(1.95), 4.767(1.44), 4.819(16.00), 5.259(1.23), 5.382(1.53), 5.390(1.58), 5.511(0.86), 7.075(1.88), 7.080(1.96), 7.091(1.90), 7.233(1.60), 7.257(2.00), 7.281(1.62), 7.375(1.67), 7.396(3.27), 7.402(1.91), 7.417(1.81), 7.423(3.19), 7.444(1.51).

實例 467

(5S)-2-(3,4-二氟苯甲基)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



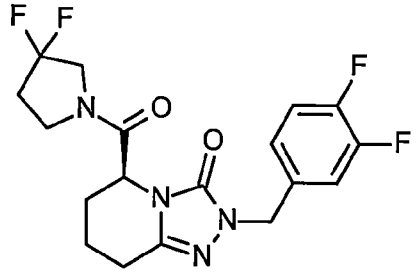
先添加(5S)-2-(3,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 194 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(95.6 mg, 252 μmol)與N,N-二異丙基乙胺(100 μl, 580 μmol)。於室溫下攪拌 15 min後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(33.4 mg, 233 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 65.0 mg(84%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.77 min；MS(ESIpos): m /z = 399 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.90), -0.008(10.40), 0.008(5.42), 0.146(0.81), 1.652(1.36), 1.731(1.54), 1.977(1.36), 2.010(2.08), 2.054(1.54), 2.327(2.62), 2.366(3.34), 2.523(11.66), 2.570(2.98), 2.580(2.17), 2.594(2.53), 2.608(3.16), 2.650(1.27), 2.670(2.44), 2.710(1.90), 3.456(0.90), 3.490(1.45), 3.513(1.18), 3.545(1.27), 3.576(0.90), 3.616(0.99), 3.630(0.99), 3.685(1.63), 3.701(1.63), 3.724(1.36), 3.754(1.18), 3.868(0.90), 3.940(0.99), 3.976(0.90), 3.990(0.99), 4.174(0.99), 4.802(4.07), 4.822(16.00), 5.276(0.99), 5.388(1.18), 7.073(1.90), 7.230(1.45), 7.251(1.81), 7.279(1.54), 7.377(1.18), 7.398(2.53), 7.421(2.35), 7.447(0.99).

實例 468

(5S)-2-(3,4-二氟苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



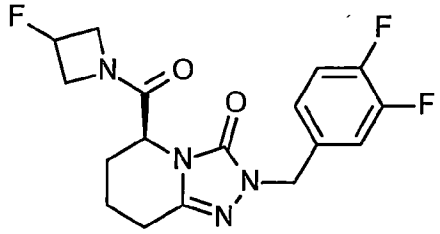
先添加(5S)-2-(3,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 194 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(95.6 mg, 252 μmol)與N,N-二異丙基乙胺(100 μl, 580 μmol)。於室溫下攪拌15 min後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(33.4 mg, 233 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 45.0 mg(58%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.81 min；MS(ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.73), 0.146(0.65), 1.243(1.06), 1.258(1.14), 1.273(0.65), 1.670(1.14), 1.731(1.39), 2.012(1.55), 2.328(1.80), 2.366(2.29), 2.380(0.98), 2.408(1.14), 2.426(1.14), 2.523(7.59), 2.567(3.76), 2.591(3.02), 2.609(3.18), 2.669(2.20), 2.710(2.12), 3.538(1.47), 3.559(2.20), 3.578(1.14), 3.635(0.57), 3.670(1.39), 3.703(1.55), 3.743(0.98), 3.774(1.80), 3.809(2.61), 3.826(0.73), 3.889(0.73), 3.909(1.47), 3.935(1.06), 3.954(0.57), 3.992(0.98), 4.035(0.82), 4.061(0.57), 4.145(0.65), 4.177(0.82), 4.203(0.82), 4.700(0.41), 4.770(1.71), 4.779(1.22), 4.822(16.00), 4.852(1.39), 7.082(1.80), 7.230(1.39), 7.257(1.80), 7.283(1.47), 7.376(1.47), 7.396(2.86), 7.423(2.94), 7.445(1.39).

實例 469

(5S)-2-(3,4-二氟苯甲基)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



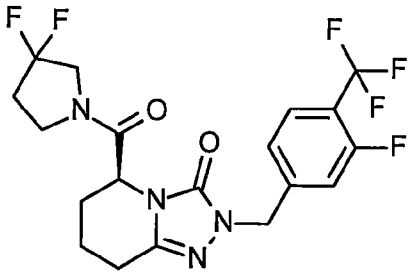
先添加(5S)-2-(3,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 194 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(95.6 mg, 252 μmol)與N,N-二異丙基乙胺(100 μl, 580 μmol)。於室溫下攪拌 15 min後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(26.0 mg, 233 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 46.0 mg(65%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.28 min；MS(ESIpos): m /z = 367 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.658(1.01), 1.671(1.34), 1.682(1.98), 1.705(3.24), 1.715(3.29), 1.961(1.99), 1.972(1.82), 2.008(1.60), 2.019(1.65), 2.030(1.77), 2.073(1.65), 2.559(2.65), 2.584(3.64), 2.598(4.93), 2.611(2.51), 2.627(0.98), 2.640(1.60), 2.653(0.71), 2.690(0.79), 3.900(0.66), 3.931(1.37), 3.961(1.45), 3.991(1.40), 4.023(0.80), 4.159(0.60), 4.175(0.66), 4.188(0.54), 4.213(0.76), 4.227(1.24), 4.241(1.20), 4.257(1.32), 4.270(1.45), 4.293(1.44), 4.324(1.20), 4.355(0.84), 4.372(0.70), 4.397(0.86), 4.434(0.62), 4.460(0.86), 4.507(0.64), 4.522(0.75), 4.546(3.49), 4.559(5.42), 4.571(3.51), 4.601(0.49), 4.635(0.58), 4.649(0.71), 4.685(0.64), 4.702(0.66), 4.713(0.59), 4.728(0.52), 4.824(16.00), 5.354(0.85), 5.399(0.75), 5.406(0.83), 5.497(0.84), 5.549(0.83), 7.086(2.60), 7.239(1.90), 7.263(2.53), 7.288(1.94), 7.374(1.50), 7.396(3.14), 7.421(3.10), 7.443(1.35).

實例 470

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



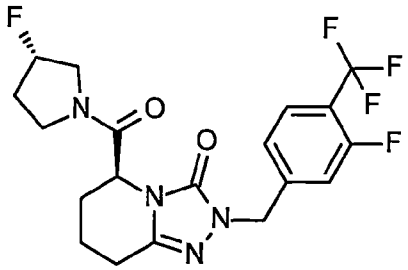
先添加(5S)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 167 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(82.3 mg, 217 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(87 μl, 500 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(28.8 mg, 200 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 37.0 mg(49%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.92 min；MS(ESIpos): m /z = 449 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.99), 0.008(7.37), 0.147(0.91), 1.672(1.29), 1.743(1.60), 2.015(2.03), 2.027(1.90), 2.051(1.51), 2.328(1.55), 2.366(2.33), 2.383(1.12), 2.410(1.38), 2.431(1.29), 2.563(3.54), 2.578(3.11), 2.588(3.54), 2.604(3.02), 2.620(3.19), 2.665(2.11), 2.670(2.11), 2.710(1.90), 3.541(1.68), 3.561(2.46), 3.572(1.38), 3.581(1.29), 3.641(0.39), 3.674(1.42), 3.708(1.68), 3.744(1.12), 3.779(1.98), 3.789(1.29), 3.813(2.59), 3.833(0.82), 3.893(0.73), 3.912(1.64), 3.937(1.12), 3.956(0.52), 3.997(0.99), 4.025(0.73), 4.041(0.91), 4.069(0.56), 4.151(0.65), 4.182(0.91), 4.206(0.95), 4.237(0.43), 4.775(1.42), 4.789(1.81), 4.799(1.38), 4.845(1.34), 4.861(1.81), 4.870(1.29), 4.954(16.00), 7.248(3.62), 7.268(4.05), 7.296(3.62), 7.326(3.62), 7.759(2.72), 7.778(5.18), 7.798(2.63).

實例 471

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



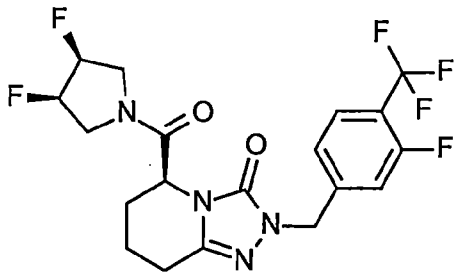
先添加(5S)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 167 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(82.3 mg, 217 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(87 μl, 500 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(25.2 mg, 200 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 44.0 mg(61%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.86 min；MS(ESIpos): m /z = 431 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.49), -0.008(4.64), 0.008(3.55), 0.146(0.49), 1.709(1.39), 1.733(2.38), 1.744(2.67), 1.890(0.58), 1.929(0.83), 1.970(0.41), 2.005(0.85), 2.031(1.00), 2.040(1.46), 2.075(1.75), 2.086(2.02), 2.104(2.33), 2.110(2.33), 2.139(1.65), 2.222(0.92), 2.271(1.22), 2.327(0.92), 2.366(0.80), 2.523(2.92), 2.575(1.68), 2.582(1.90), 2.597(1.63), 2.623(2.65), 2.666(1.60), 2.710(0.75), 3.279(0.83), 3.353(0.66), 3.364(0.68), 3.373(0.75), 3.400(0.85), 3.409(0.85), 3.461(0.63), 3.471(0.66), 3.497(0.88), 3.506(0.85), 3.611(0.56), 3.637(2.72), 3.654(2.26), 3.681(1.85), 3.702(1.12), 3.729(1.31), 3.751(1.92), 3.776(1.68), 3.791(1.31), 3.858(2.65), 4.702(1.24), 4.711(1.53), 4.718(1.58), 4.727(1.26), 4.760(1.63), 4.769(1.92), 4.775(2.14), 4.784(1.53), 4.950(16.00), 5.261(1.29), 5.391(1.70), 5.512(0.95), 7.248(2.87), 7.269(3.14), 7.297(3.45), 7.326(3.48), 7.758(2.72), 7.778(5.06), 7.797(2.55).

實例 472

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



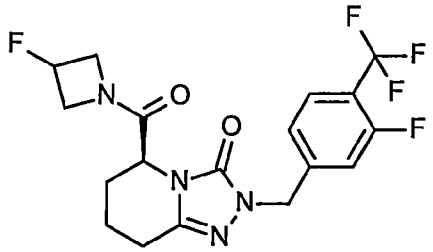
先添加(5S)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 167 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(82.3 mg, 217 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(87 μl, 500 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(28.8 mg, 200 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 43.0 mg(57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.86 min；MS(ESIpos): m /z = 449 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.82), -0.008(15.01), 0.008(13.66), 0.146(1.71), 1.655(1.45), 1.743(1.71), 1.982(1.30), 2.022(2.03), 2.031(2.13), 2.064(1.35), 2.099(1.14), 2.327(1.92), 2.366(2.29), 2.523(6.13), 2.567(2.03), 2.582(2.44), 2.592(1.71), 2.606(2.55), 2.619(3.38), 2.631(1.92), 2.665(2.18), 2.670(2.34), 2.710(2.18), 3.461(0.62), 3.495(1.40), 3.504(0.94), 3.517(1.19), 3.526(1.30), 3.549(1.09), 3.578(0.83), 3.620(0.88), 3.633(1.04), 3.653(0.62), 3.675(1.04), 3.689(1.97), 3.703(1.45), 3.723(1.45), 3.736(1.40), 3.755(1.09), 3.766(1.09), 3.790(0.62), 3.873(0.94), 3.908(0.73), 3.931(0.88), 3.945(1.04), 3.960(0.57), 3.981(0.94), 3.995(0.94), 4.010(0.57), 4.023(0.57), 4.134(0.62), 4.149(0.73), 4.162(0.68), 4.175(1.14), 4.189(0.73), 4.201(0.68), 4.216(0.68), 4.821(3.84), 4.954(16.00), 5.266(1.04), 5.276(1.19), 5.288(0.99), 5.353(0.88), 5.389(1.14), 5.408(1.14), 5.420(1.04), 5.431(0.73), 5.465(0.83), 7.246(2.96), 7.267(3.27), 7.295(3.27), 7.325(3.27), 7.760(2.18), 7.779(4.05), 7.798(1.92).

實例 473

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



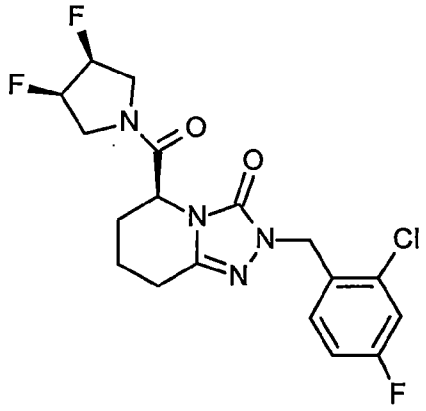
先添加(5S)-2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 167 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(82.3 mg, 217 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(87 μl, 500 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(22.4 mg, 200 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 29.0 mg(42%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.82 min；MS(ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.06), 0.146(1.06), 1.674(1.48), 1.698(2.17), 1.708(2.70), 1.723(3.07), 1.977(2.12), 2.019(1.87), 2.041(1.87), 2.086(4.07), 2.327(1.23), 2.366(1.28), 2.570(3.04), 2.595(3.93), 2.609(5.35), 2.622(2.79), 2.637(1.09), 2.651(1.78), 2.665(1.64), 2.710(1.45), 3.908(0.75), 3.935(1.45), 3.964(1.48), 3.995(1.53), 4.023(0.92), 4.176(0.75), 4.230(1.23), 4.243(1.20), 4.258(1.09), 4.276(1.59), 4.306(1.37), 4.330(0.89), 4.367(1.25), 4.400(0.98), 4.434(0.67), 4.463(0.95), 4.515(0.67), 4.528(0.81), 4.565(3.93), 4.578(5.71), 4.590(3.71), 4.654(0.70), 4.689(0.72), 4.706(0.72), 4.732(0.61), 4.954(16.00), 5.354(0.89), 5.408(0.92), 5.498(0.92), 5.551(0.86), 7.252(4.52), 7.272(4.88), 7.303(4.29), 7.332(4.40), 7.757(2.70), 7.776(5.16), 7.796(2.62).

實例 474

(5S)-2-(2-氯-4-氟苯甲基)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(2-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(63.2 mg, 185 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (91.4 mg, 241 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 740 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(31.9 mg, 222 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化 (Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 70.0 mg(91%理論值)標題化合物。

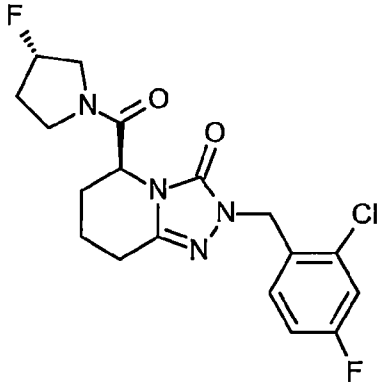
LC-MS(方法 3): R_t = 1.43 min；MS(ESIpos): m /z = 415 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.38), -0.008(13.47), 0.008(11.40), 0.146(1.38), 1.666(2.35), 1.736(2.79), 1.973(2.17), 2.009(3.15), 2.019(3.44), 2.053(2.14), 2.060(2.14), 2.073(5.00), 2.089(1.70), 2.327(1.67), 2.366(1.12), 2.523(6.84), 2.567(4.71), 2.577(3.40), 2.592(3.95), 2.607(5.43), 2.618(3.11), 2.649(1.88), 2.669(2.03), 2.709(1.34), 3.455(1.19), 3.489(2.24), 3.498(1.77), 3.511(1.88), 3.521(1.92), 3.544(1.99), 3.573(1.45), 3.616(1.48), 3.630(1.63), 3.648(1.05), 3.671(1.67), 3.685(3.19), 3.700(2.46), 3.719(2.46), 3.733(2.28), 3.750(1.95), 3.763(1.95), 3.798(1.01), 3.868(1.48), 3.907(1.09), 3.926(1.45), 3.940(1.63), 3.955(1.05), 3.975(1.52), 3.990(1.63), 4.005(1.09), 4.018(0.94), 4.130(0.98), 4.145(1.23), 4.159(1.12), 4.171(1.85), 4.185(1.23), 4.198(0.98), 4.213(1.05), 4.796(4.27), 4.808(5.97), 4.819(4.16), 4.868(16.00), 4.875(9.59), 4.886(8.65), 4.926(1.81), 5.264(1.63), 5.275(1.85), 5.287(1.59), 5.297(1.16), 5.329(1.41), 5.351(1.41), 5.388(1.99), 5.408(1.63), 5.457(1.34), 7.201(1.30), 7.223(6.33), 7.228(6.73), 7.238(9.38), 7.244(8.36), 7.248(9.81),

7.254(6.91), 7.456(5.36), 7.479(5.57).

實例 475

(5S)-2-(2-氯-4-氟苯甲基)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(2-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(63.2 mg, 185 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (91.4 mg, 241 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 740 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(27.9 mg, 222 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 63.6 mg(86%理論值)標題化合物。

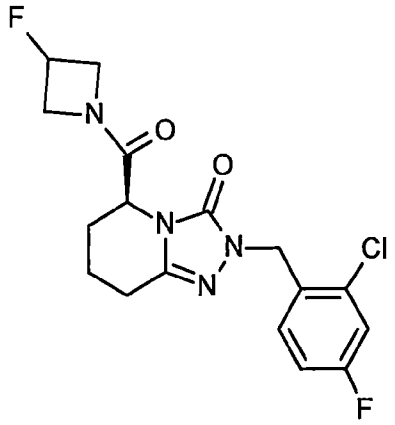
LC-MS(方法 4): R_t = 0.73 min；MS(ESIpos): m /z = 397 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.33), -0.008(11.31), 0.008(10.12), 0.146(1.33), 1.735(5.83), 1.878(1.15), 1.911(1.86), 1.994(1.64), 2.030(2.74), 2.064(2.61), 2.073(4.69), 2.090(3.49), 2.101(3.93), 2.137(2.78), 2.220(1.59), 2.268(2.08), 2.327(2.03), 2.366(1.33), 2.558(4.24), 2.568(4.15), 2.583(3.23), 2.612(4.82), 2.669(2.78), 2.710(1.59), 3.272(1.24), 3.359(1.46), 3.368(1.46), 3.395(1.64), 3.405(1.68), 3.466(1.24), 3.493(1.59), 3.502(1.55), 3.608(1.06), 3.633(4.95), 3.653(4.24), 3.678(2.78), 3.695(2.03), 3.726(2.48), 3.745(3.58), 3.768(2.83), 3.788(2.43), 3.821(0.71), 3.855(4.77), 4.691(2.30), 4.700(2.78), 4.706(2.92), 4.715(2.30), 4.748(2.87), 4.757(3.31), 4.763(3.76), 4.772(2.74), 4.823(3.40), 4.863(16.00), 4.878(8.71), 4.885(9.86), 4.925(2.21), 5.258(2.25), 5.390(2.96), 5.515(1.72), 5.944(0.57), 7.199(1.37), 7.220(6.81),

7.226(7.47), 7.241(8.09), 7.248(9.15), 7.274(1.46), 7.456(5.70), 7.462(5.57), 7.478(5.79), 7.483(5.52).

實例 476

(5S)-2-(2-氯-4-氟苯甲基)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(2-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(63.2 mg, 185 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (91.4 mg, 241 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 740 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(24.8 mg, 222 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 57.0 mg(73%理論值)標題化合物。

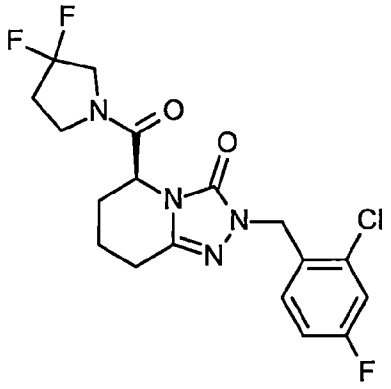
LC-MS(方法 4): R_t = 0.70 min；MS(ESIpos): m /z = 383 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.58), 0.008(2.92), 1.688(2.51), 1.712(4.48), 1.721(4.07), 1.964(2.44), 1.975(2.30), 2.008(1.96), 2.019(2.00), 2.030(2.15), 2.073(5.14), 2.327(0.53), 2.366(0.51), 2.523(2.70), 2.581(3.90), 2.595(5.88), 2.609(3.00), 2.624(1.16), 2.638(1.95), 2.651(0.89), 2.670(0.66), 2.709(0.55), 3.898(0.79), 3.927(1.67), 3.958(1.70), 3.991(1.66), 4.018(0.96), 4.157(0.70), 4.171(0.81), 4.187(0.66), 4.223(1.42), 4.239(1.38), 4.252(1.29), 4.274(1.71), 4.302(1.49), 4.334(0.93), 4.362(1.42), 4.394(1.05), 4.431(0.75), 4.456(1.03), 4.506(0.77), 4.520(0.88), 4.548(4.00), 4.560(6.36), 4.573(4.15), 4.600(0.64), 4.635(0.68), 4.649(0.81), 4.687(0.81), 4.702(0.82), 4.728(0.62),

4.834(1.19), 4.874(16.00), 4.884(6.86), 4.925(0.82), 5.353(1.00), 5.406(1.00), 5.496(0.99), 5.549(1.00), 7.202(1.12), 7.224(4.47), 7.242(10.36), 7.258(7.49), 7.279(2.00), 7.455(3.92), 7.461(3.86), 7.477(4.01), 7.483(3.93).

實例 477

(5S)-2-(2-氯-4-氟苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(2-氯-4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(63.2 mg, 185 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (91.4 mg, 241 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 740 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(31.9 mg, 222 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 64.5 mg(84%理論值)標題化合物。

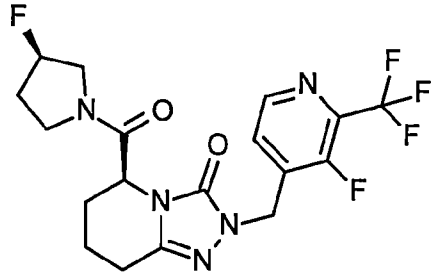
LC-MS(方法 1): R_t = 1.09 min；MS(ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.75), -0.008(14.84), 0.008(12.90), 0.146(1.55), 1.675(2.23), 1.723(2.91), 1.911(0.82), 2.004(3.30), 2.012(3.15), 2.039(2.57), 2.073(9.41), 2.327(2.33), 2.366(2.28), 2.381(1.89), 2.410(2.28), 2.430(2.13), 2.563(5.62), 2.572(6.06), 2.587(5.53), 2.607(6.01), 2.650(1.79), 2.670(2.57), 2.710(1.99), 3.536(2.96), 3.556(4.12), 3.567(2.33), 3.575(2.18), 3.636(0.82), 3.670(2.47), 3.703(2.96), 3.740(1.94), 3.773(3.25), 3.784(2.18), 3.809(4.27), 3.828(1.21), 3.890(1.31), 3.909(2.81), 3.936(1.99), 3.954(0.92), 3.993(1.70), 4.021(1.31), 4.035(1.60), 4.063(0.97), 4.145(1.12), 4.176(1.50), 4.201(1.55), 4.760(2.47), 4.775(3.20), 4.785(2.33), 4.830(3.35),

4.849(3.25), 4.868(15.03), 4.882(16.00), 4.922(2.67), 7.199(1.36), 7.205(1.36), 7.220(6.55), 7.226(7.18), 7.236(9.31), 7.247(7.90), 7.252(9.70), 7.274(1.65), 7.456(6.64), 7.462(6.69), 7.478(6.50), 7.484(6.40).

實例 478

(5S)-5-{[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 167 µmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後添加 HATU(82.3 mg, 217 µmol)與三乙基胺(70 µl, 500 µmol)。攪拌 15 min 後，添加(3R)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(25.1 mg, 200 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 37.0 mg(52%理論值)標題化合物。

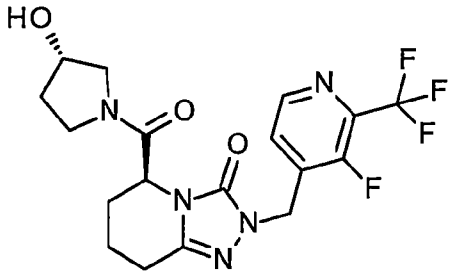
LC-MS(方法 3): R_t = 1.31 min；MS(ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.80), -0.008(12.00), 0.008(8.00), 0.146(0.80), 1.655(0.80), 1.760(0.80), 2.016(2.00), 2.027(1.60), 2.072(2.00), 2.101(0.80), 2.128(0.80), 2.263(0.40), 2.324(1.60), 2.329(2.40), 2.333(1.60), 2.367(2.00), 2.410(0.40), 2.520(16.00), 2.524(14.00), 2.558(2.80), 2.584(1.60), 2.595(1.20), 2.615(1.20), 2.626(2.00), 2.638(1.20), 2.666(2.40), 2.671(3.20), 2.711(2.00), 3.136(0.40), 3.176(0.80), 3.209(0.80), 3.383(3.20), 3.458(0.80), 3.528(2.00), 3.551(1.60), 3.578(1.20), 3.603(2.00), 3.659(0.80), 3.684(0.40), 3.748(0.40), 3.787(0.40), 3.919(0.40), 3.942(0.80), 3.983(0.40), 4.013(0.40), 4.043(0.40), 4.841(0.80), 4.855(1.20), 4.866(0.80), 4.890(0.80),

5.068(6.40), 5.272(0.40), 5.348(0.40), 5.400(0.40), 5.481(0.40), 7.561(2.00), 8.564(2.80), 8.575(2.80).

實例 479

(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(30.0 mg, 83.3 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(37.9 mg, 99.9 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(44 μl, 250 μmol)。攪拌 15 min 後，添加(3S)-吡咯啶-3-醇(9.43 mg, 108 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 17.0 mg(48%理論值)標題化合物。

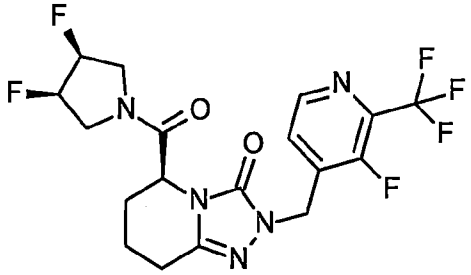
LC-MS(方法 3): R_t = 1.09 min；MS(ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.30), -0.008(10.80), 0.008(9.76), 0.146(1.30), 1.406(2.34), 1.672(2.21), 1.750(4.42), 1.850(2.47), 1.860(2.86), 1.872(2.60), 1.882(3.25), 1.985(3.51), 2.008(3.25), 2.029(3.90), 2.039(4.03), 2.075(2.47), 2.327(3.64), 2.366(2.34), 2.518(16.00), 2.523(12.88), 2.565(4.42), 2.576(4.16), 2.591(3.12), 2.624(5.59), 2.665(5.20), 2.669(5.20), 2.674(3.77), 2.710(2.47), 3.204(0.91), 3.236(1.30), 3.346(4.94), 3.379(4.42), 3.398(2.08), 3.433(1.56), 3.443(1.56), 3.455(2.21), 3.463(2.73), 3.485(1.95), 3.575(2.73), 3.593(1.95), 3.638(2.47), 3.649(3.64), 3.665(2.34), 3.676(2.86), 3.756(0.78), 4.270(2.60), 4.361(2.86), 4.710(2.08), 4.719(2.47), 4.726(2.60), 4.734(2.08), 4.752(2.21), 4.767(3.38), 4.775(2.34), 4.834(0.91), 4.955(5.07),

4.963(6.89), 4.972(2.08), 5.014(1.17), 5.065(15.87), 5.078(7.93), 5.087(7.02), 5.106(1.43), 7.542(4.03), 7.554(7.93), 7.567(4.42), 8.562(9.76), 8.573(9.76).

實例 480

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(1.19 g, 3.15 mmol)至 THF(25 ml)中，接著添加 HBTU(1.55 g, 4.09 mmol)與 N,N-二異丙基乙胺(1.6 ml, 9.4 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶(371 mg, 3.46 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 1.04 g(73%理論值)標題化合物。

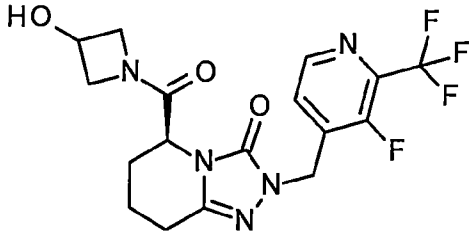
LC-MS(方法 3): R_t = 1.37 min；MS(ESIpos): m /z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.54), -0.008(6.70), 0.008(4.70), 0.146(0.62), 1.412(0.79), 1.655(1.63), 1.747(1.90), 1.987(1.56), 2.025(2.55), 2.034(2.62), 2.073(16.00), 2.095(1.11), 2.102(1.16), 2.328(0.62), 2.561(2.20), 2.576(2.30), 2.587(2.97), 2.597(2.25), 2.612(3.07), 2.625(4.03), 2.637(2.32), 2.669(1.88), 2.710(0.47), 3.461(0.79), 3.495(1.66), 3.505(1.19), 3.517(1.43), 3.527(1.48), 3.537(1.26), 3.551(1.36), 3.581(0.96), 3.622(1.04), 3.636(1.19), 3.655(0.82), 3.677(1.24), 3.691(2.32), 3.704(1.68), 3.724(1.88), 3.738(1.68), 3.755(1.34), 3.768(1.43), 3.802(0.69), 3.873(1.01), 3.909(0.84), 3.930(1.06), 3.944(1.19), 3.960(0.74), 3.980(1.14), 3.995(1.11), 4.009(0.72), 4.022(0.62), 4.131(0.69), 4.146(0.79), 4.160(0.79), 4.172(1.21), 4.186(0.91), 4.199(0.74), 4.214(0.67), 4.816(3.24), 4.830(4.23), 4.840(2.94), 5.021(1.34), 5.063(12.44), 5.074(6.87), 5.116(0.89), 5.266(1.19), 5.276(1.29), 5.288(1.16),

5.314(0.94), 5.329(0.96), 5.353(1.01), 5.389(1.36), 5.408(1.21), 5.420(1.21), 5.431(0.89), 5.444(0.87), 5.457(0.99), 7.549(2.67), 7.561(4.33), 8.564(5.98), 8.576(5.76).

實例 481

(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



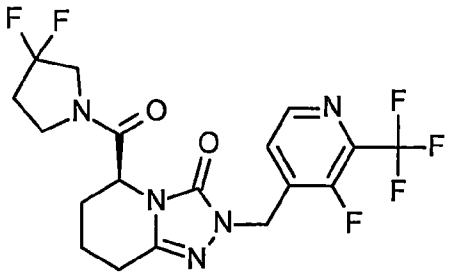
先添加(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(30.0 mg, 83.3 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(41.1 mg, 108 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(44 μl, 250 μmol)。攪拌 15 min 後，添加氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(10.9 mg, 99.9 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，殘質經製備性 HPLC 純化(方法 10)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 10.0 mg(29%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.61 min；MS(ESIpos): m /z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.83), -0.008(16.00), 0.008(13.26), 0.146(1.74), 1.962(0.46), 2.327(2.74), 2.366(2.56), 2.523(9.05), 2.669(2.65), 2.710(2.47), 3.187(0.55), 4.046(0.46), 4.523(0.55), 4.550(0.64), 5.063(1.74), 7.561(0.64), 8.559(0.64).

實例 482

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



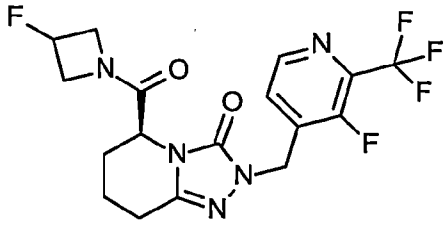
先添加(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(180 mg, 53%純度，266 µmol)至 THF(2.4 ml)中，接著添加 HBTU(263 mg, 692 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(280 µl, 1.6 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(91.8 mg, 639 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 106 mg(89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.45 min；MS(ESIpos): m /z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.81), 0.145(0.69), 1.173(1.04), 1.191(0.75), 1.225(2.76), 1.243(13.73), 1.259(16.00), 1.273(7.74), 1.673(2.04), 1.748(2.50), 1.902(0.95), 1.978(1.38), 2.019(3.08), 2.327(1.53), 2.366(1.87), 2.382(1.96), 2.411(2.36), 2.432(2.45), 2.455(2.22), 2.583(4.23), 2.592(4.12), 2.608(4.37), 2.625(4.72), 2.669(2.62), 2.710(0.92), 3.145(1.27), 3.541(2.53), 3.560(3.91), 3.573(2.13), 3.581(2.16), 3.641(1.29), 3.674(2.27), 3.709(2.50), 3.744(1.64), 3.779(2.91), 3.814(4.20), 3.833(1.21), 3.891(1.21), 3.909(2.42), 3.936(1.76), 3.955(0.83), 3.967(0.78), 3.997(1.61), 4.025(1.12), 4.040(1.41), 4.067(0.86), 4.150(0.83), 4.179(1.41), 4.205(1.50), 4.238(0.55), 4.782(2.13), 4.797(2.88), 4.806(2.07), 4.853(2.07), 4.868(2.73), 4.877(2.13), 5.021(1.44), 5.063(13.32), 5.071(14.39), 5.113(1.53), 6.513(0.89), 7.547(4.03), 7.560(7.63), 7.573(4.20), 8.564(8.86), 8.575(8.72).

實例 483

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



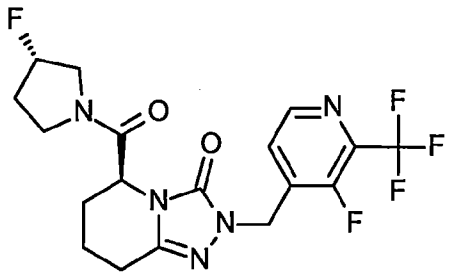
先添加(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(30.0 mg, 83.3 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(41.1 mg, 108 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(44 μl, 250 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(11.1 mg, 99.9 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 15.0 mg(43%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.73 min；MS(ESIpos): m /z = 418 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.74), -0.008(7.63), 0.008(6.07), 0.146(0.74), 1.673(1.71), 1.683(2.20), 1.698(2.34), 1.709(2.72), 1.730(3.20), 1.982(2.42), 1.995(2.49), 2.020(2.27), 2.327(1.45), 2.366(1.38), 2.523(5.77), 2.574(3.20), 2.600(4.24), 2.614(6.10), 2.627(3.20), 2.642(1.30), 2.656(2.16), 2.669(2.46), 2.710(1.60), 3.909(0.82), 3.935(1.64), 3.965(1.64), 3.997(1.71), 4.023(1.00), 4.166(0.71), 4.178(0.86), 4.194(0.67), 4.243(1.34), 4.278(1.64), 4.309(1.60), 4.343(0.93), 4.371(1.64), 4.398(1.12), 4.432(0.82), 4.460(1.04), 4.516(0.74), 4.530(0.89), 4.572(4.43), 4.585(6.55), 4.597(4.24), 4.634(0.74), 4.649(0.82), 4.685(0.78), 4.702(0.78), 4.726(0.63), 5.023(0.78), 5.065(16.00), 5.115(0.63), 5.355(1.00), 5.408(1.00), 5.497(1.04), 5.551(1.04), 7.556(4.09), 7.569(7.74), 7.581(4.28), 8.561(6.96), 8.573(7.00).

實例 484

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



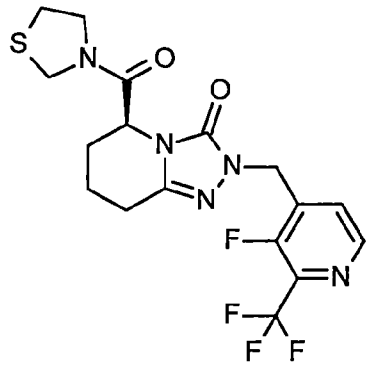
先添加(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(180 mg，53%純度，266 μmol)至 THF(2.4 ml)中，接著添加 HBTU(263 mg, 692 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(280 μl, 1.6 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(80.3 mg, 639 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 98.9 mg(86%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.31 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.74), -0.008(16.00), 0.008(13.44), 0.146(1.64), 1.748(1.64), 1.934(0.62), 2.106(1.64), 2.267(0.82), 2.327(2.67), 2.366(2.15), 2.523(7.49), 2.587(1.33), 2.602(1.13), 2.629(1.74), 2.669(3.28), 2.709(1.95), 3.408(0.51), 3.462(0.51), 3.498(0.62), 3.634(1.64), 3.652(1.33), 3.679(1.13), 3.703(0.72), 3.751(1.23), 3.774(1.13), 3.792(0.82), 3.857(1.74), 4.717(1.13), 4.780(1.33), 4.790(1.13), 5.016(0.92), 5.057(5.95), 5.071(4.21), 5.112(0.62), 5.260(0.82), 5.393(1.03), 5.515(0.62), 7.548(1.54), 7.561(3.08), 7.573(1.74), 8.564(3.69), 8.575(3.69).

實例 485

(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5-(1,3-噻唑啶-3-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



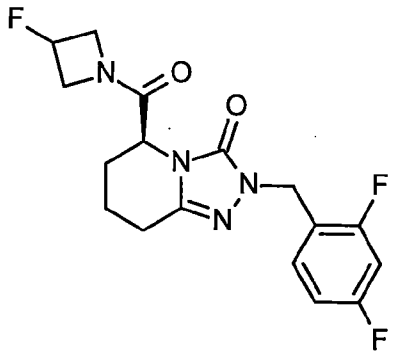
先添加(5S)-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 278 μmol)至 THF(2.1 ml, 26 mmol)中，接著添加 HBTU(137 mg, 361 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(150 μl, 830 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 1,3-噻唑啶(29.7 mg, 333 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 61.0 mg(51%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.40 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.81), -0.008(16.00), 0.008(14.45), 0.146(1.94), 1.622(0.52), 1.764(0.65), 2.037(0.90), 2.327(2.84), 2.366(2.45), 2.524(6.32), 2.566(2.06), 2.581(1.42), 2.629(1.29), 2.669(3.48), 2.710(2.71), 3.020(1.42), 3.036(0.77), 3.130(0.90), 3.145(1.81), 3.160(1.03), 3.643(0.52), 3.696(0.52), 3.801(0.52), 3.945(0.52), 4.374(0.90), 4.400(1.16), 4.556(1.03), 4.581(0.90), 4.614(0.65), 4.637(0.77), 4.811(0.77), 4.833(0.65), 4.904(0.65), 4.991(0.52), 5.067(3.35), 5.075(3.61), 7.547(0.90), 7.560(1.81), 7.574(0.90), 8.564(2.06), 8.576(2.06).

實例 486

(5S)-2-(2,4-二氟苯甲基)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



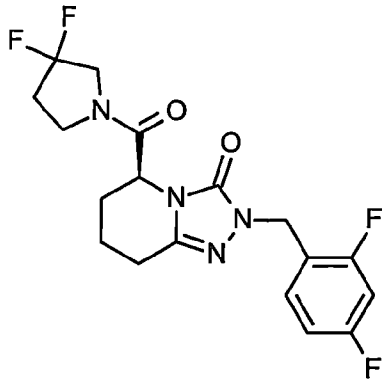
先添加(5S)-2-(2,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 194 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (95.6 mg, 252 μmol)與N,N-二異丙基乙胺(140 μl, 780 μmol)。於室溫下攪拌 15 min後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(26.0 mg, 233 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 53.1 mg(75%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.22 min；MS(ESIpos): m /z = 367 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(2.45), 1.702(7.00), 1.942(3.26), 2.005(2.78), 2.016(2.91), 2.073(5.89), 2.327(0.68), 2.366(0.55), 2.524(5.41), 2.566(6.11), 2.580(8.21), 2.593(4.09), 2.609(1.51), 2.622(2.63), 2.635(1.12), 2.669(0.79), 2.710(0.61), 3.760(0.96), 3.778(0.79), 3.894(1.12), 3.923(2.21), 3.952(2.34), 3.985(2.23), 4.016(1.34), 4.152(0.98), 4.167(1.09), 4.180(0.90), 4.205(1.25), 4.220(2.01), 4.235(1.97), 4.250(2.15), 4.264(2.34), 4.287(2.30), 4.319(1.99), 4.348(1.44), 4.391(1.40), 4.426(1.03), 4.450(1.36), 4.496(1.09), 4.521(5.41), 4.533(8.38), 4.546(5.32), 4.566(1.23), 4.591(0.79), 4.629(0.96), 4.642(1.12), 4.681(1.07), 4.697(1.07), 4.721(0.88), 4.784(2.28), 4.822(16.00), 4.877(1.42), 5.351(1.40), 5.405(1.38), 5.494(1.36), 5.548(1.38), 7.056(2.78), 7.078(6.02), 7.097(3.37), 7.219(2.93), 7.244(5.67), 7.268(3.02), 7.284(2.85), 7.304(5.87), 7.322(5.60), 7.343(2.34).

實例 487

(5S)-2-(2,4-二氟苯甲基)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



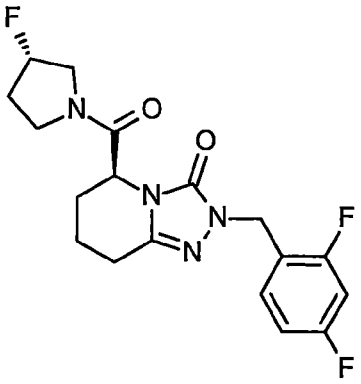
先添加(5S)-2-(2,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 194 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (95.6 mg, 252 μmol)與N,N-二異丙基乙胺(140 μl, 780 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(33.4 mg, 233 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 68.6 mg(89%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.42 min；MS(ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.009(7.97), 1.707(3.42), 1.991(3.13), 2.072(3.13), 2.327(1.65), 2.365(1.99), 2.408(2.33), 2.572(6.04), 2.590(6.43), 2.604(3.99), 2.633(1.94), 2.669(1.77), 2.710(1.77), 3.533(2.85), 3.544(4.10), 3.554(4.38), 3.664(2.56), 3.697(2.96), 3.739(1.59), 3.772(3.53), 3.804(5.52), 3.904(2.90), 3.930(2.05), 3.989(1.77), 4.031(1.59), 4.169(1.59), 4.196(1.65), 4.748(3.19), 4.779(2.79), 4.817(16.00), 4.836(14.92), 4.875(2.85), 7.059(2.51), 7.081(5.47), 7.102(2.96), 7.218(3.19), 7.225(3.07), 7.244(5.01), 7.268(3.36), 7.275(5.07), 7.298(6.21), 7.315(5.98), 7.336(2.62).

實例 488

(5S)-2-(2,4-二氟苯甲基)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(2,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 194 µmol)至 THF(3.1 ml)中，接著添加 HBTU(95.6 mg, 252 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(140 µl, 780 µmol)。於室溫下攪拌15 min後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(29.2 mg, 233 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 71.0 mg(96%理論值)標題化合物。

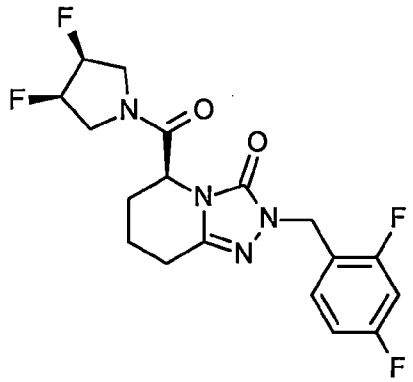
LC-MS(方法 3): R_t = 1.26 min；MS(ESIpos): m /z = 381 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.47), -0.008(4.61), 0.008(3.24), 0.146(0.44), 1.244(0.93), 1.259(0.88), 1.274(0.58), 1.710(5.63), 1.721(6.37), 1.858(1.32), 1.869(1.26), 1.882(1.15), 1.892(1.62), 1.970(1.59), 1.984(1.56), 1.996(2.22), 2.006(2.91), 2.019(2.66), 2.050(2.52), 2.060(3.16), 2.073(10.65), 2.086(3.81), 2.105(3.24), 2.123(2.14), 2.134(2.58), 2.170(0.93), 2.189(0.63), 2.217(1.70), 2.237(1.81), 2.266(2.25), 2.323(0.93), 2.328(1.07), 2.366(1.13), 2.519(4.01), 2.568(2.96), 2.591(4.80), 2.596(4.97), 2.638(1.87), 2.670(1.04), 2.690(1.78), 2.710(1.04), 2.731(0.96), 2.890(1.29), 3.267(1.13), 3.286(1.40), 3.296(2.09), 3.314(2.11), 3.324(1.45), 3.342(1.23), 3.357(1.26), 3.365(1.45), 3.369(1.29), 3.391(1.67), 3.400(1.70), 3.453(1.29), 3.462(1.34), 3.489(1.89), 3.498(1.73), 3.606(1.23), 3.631(6.26), 3.649(4.50), 3.654(4.12), 3.674(2.83), 3.693(2.42), 3.719(2.61), 3.740(4.28), 3.766(3.51), 3.773(2.74), 3.782(2.96), 3.814(0.80), 3.851(5.46), 4.491(2.42), 4.668(4.34), 4.677(4.78), 4.683(4.91), 4.693(4.14), 4.724(4.69), 4.734(5.08), 4.740(5.57), 4.749(4.36), 4.773(4.94), 4.812(16.00), 4.838(10.21), 4.877(3.18), 5.258(2.69), 5.382(3.35),

5.389(3.46), 5.510(1.95), 5.943(0.63), 6.954(0.41), 7.054(2.58), 7.060(2.74), 7.075(5.79), 7.081(6.37), 7.097(3.27), 7.102(3.32), 7.218(3.10), 7.225(2.94), 7.243(5.43), 7.249(5.05), 7.268(3.29), 7.274(4.47), 7.280(2.52), 7.297(5.52), 7.302(4.36), 7.314(3.68), 7.318(5.46), 7.335(1.65), 7.340(1.84).

實例 489

(5S)-2-(2,4-二氟苯甲基)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-(2,4-二氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 194 µmol)至 THF(3.1 ml)中，接著添加 HBTU(95.6 mg, 252 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(140 µl, 780 µmol)。於室溫下攪拌 15 min後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(33.4 mg, 233 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 70.3 mg(91%理論值)標題化合物。

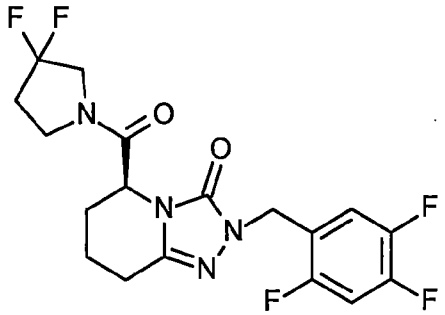
LC-MS(方法 3): R_t = 1.34 min；MS(ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.55), -0.008(5.38), 0.008(5.26), 0.146(0.55), 1.021(0.70), 1.038(0.74), 1.409(0.50), 1.637(2.21), 1.661(2.91), 1.670(2.58), 1.697(2.83), 1.709(3.33), 1.718(3.71), 1.732(3.08), 1.909(1.50), 1.951(2.82), 1.959(2.44), 1.975(1.85), 1.997(3.57), 2.021(2.24), 2.032(2.52), 2.039(2.71), 2.047(2.58), 2.056(2.19), 2.073(9.63), 2.082(1.94), 2.110(0.67), 2.327(0.77), 2.562(4.05), 2.577(5.02), 2.591(6.66), 2.602(3.78), 2.621(1.42), 2.633(2.28), 2.645(1.22), 2.670(0.89), 2.710(0.67), 3.440(0.78), 3.449(1.35), 3.458(0.84), 3.483(2.30), 3.504(1.67), 3.512(1.74), 3.521(2.00),

3.530(2.80), 3.538(2.63), 3.563(1.19), 3.573(1.72), 3.583(1.09), 3.611(1.83), 3.625(2.06), 3.644(1.28), 3.658(1.45), 3.666(2.06), 3.681(2.99), 3.699(3.74), 3.714(2.35), 3.722(2.38), 3.731(2.44), 3.751(2.28), 3.762(2.16), 3.784(1.24), 3.797(1.17), 3.826(0.81), 3.856(1.44), 3.862(1.78), 3.891(1.17), 3.898(1.31), 3.922(1.80), 3.936(2.03), 3.951(1.24), 3.965(1.42), 3.971(1.92), 3.985(1.92), 4.000(1.20), 4.014(1.11), 4.125(1.20), 4.140(1.39), 4.153(1.36), 4.167(2.31), 4.181(1.49), 4.194(1.33), 4.209(1.22), 4.780(9.35), 4.793(4.99), 4.817(16.00), 4.831(9.32), 4.839(9.45), 4.870(1.49), 4.879(2.33), 5.069(0.81), 5.244(1.25), 5.253(1.99), 5.265(2.00), 5.275(2.21), 5.283(1.78), 5.296(1.38), 5.309(1.24), 5.317(1.27), 5.329(1.60), 5.337(1.63), 5.349(1.70), 5.364(1.55), 5.374(2.16), 5.387(2.41), 5.398(2.00), 5.406(1.99), 5.414(1.78), 5.439(1.24), 5.447(1.36), 5.457(1.70), 5.470(1.64), 5.479(1.72), 5.493(1.25), 5.502(0.83), 7.057(2.83), 7.060(2.85), 7.078(6.16), 7.081(6.15), 7.100(3.50), 7.103(3.46), 7.220(2.96), 7.246(5.77), 7.271(4.75), 7.293(4.41), 7.301(4.41), 7.309(3.89), 7.317(4.60), 7.330(1.78), 7.339(1.81).

實例 490

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 153 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (75.3 mg, 199 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(80 μl, 460 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(26.3 mg, 183 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下

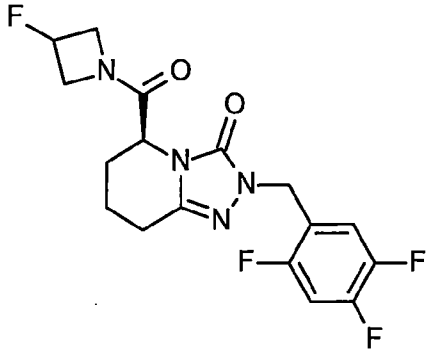
濃縮，得到 34.2 mg(54%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.50 min；MS(ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.45), -0.008(4.97), 0.007(3.87), 0.146(0.52), 0.966(0.45), 0.981(0.45), 1.663(2.32), 1.688(1.81), 1.727(2.84), 1.982(2.65), 1.995(3.16), 2.006(3.42), 2.021(2.84), 2.034(2.32), 2.042(2.39), 2.049(2.26), 2.059(2.00), 2.071(2.00), 2.086(1.61), 2.327(1.48), 2.366(1.74), 2.380(1.87), 2.409(2.19), 2.430(2.19), 2.451(1.74), 2.560(5.94), 2.570(6.97), 2.586(5.87), 2.604(6.58), 2.616(3.16), 2.633(1.35), 2.646(2.06), 2.669(1.81), 2.709(1.48), 3.530(2.71), 3.535(2.90), 3.547(4.06), 3.556(4.39), 3.566(2.52), 3.575(2.26), 3.636(0.77), 3.669(3.29), 3.702(3.10), 3.737(2.52), 3.770(3.42), 3.780(2.39), 3.788(1.87), 3.805(4.65), 3.825(1.42), 3.835(0.77), 3.888(1.35), 3.907(2.90), 3.925(1.61), 3.933(2.06), 3.951(0.97), 3.961(0.97), 3.990(1.87), 4.003(0.90), 4.018(1.23), 4.032(1.68), 4.061(1.03), 4.143(1.10), 4.175(1.68), 4.200(1.68), 4.230(0.65), 4.750(2.39), 4.764(3.29), 4.774(2.45), 4.791(2.19), 4.830(15.23), 4.845(16.00), 4.885(2.52), 7.263(2.39), 7.280(2.77), 7.285(3.16), 7.307(3.16), 7.312(2.90), 7.329(2.45), 7.540(2.52), 7.556(2.77), 7.566(3.87), 7.582(3.87), 7.591(2.90), 7.607(2.65).

實例 491

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 153 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (75.3 mg, 199 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(80 μl, 460 μmol)。於室溫下攪拌

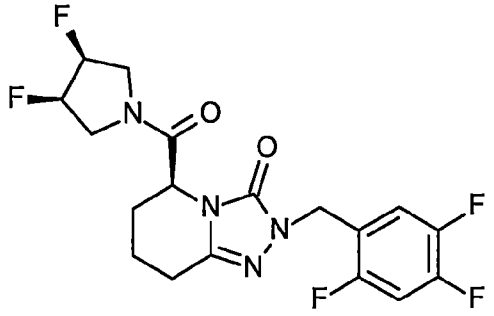
15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(20.5 mg, 183 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 27.2 mg(46%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.31 min；MS(ESIpos): m /z = 385 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.49), -0.008(13.66), 0.008(11.22), 0.146(1.44), 1.675(2.84), 1.699(4.55), 1.709(4.73), 1.956(2.93), 1.965(2.75), 2.023(2.61), 2.073(1.58), 2.327(1.49), 2.366(1.62), 2.523(5.72), 2.578(5.18), 2.593(7.66), 2.606(3.97), 2.621(1.58), 2.635(2.61), 2.648(1.22), 2.670(1.67), 2.710(1.80), 3.899(0.99), 3.929(2.03), 3.959(2.03), 3.991(2.07), 4.021(1.22), 4.158(0.90), 4.171(1.04), 4.188(0.86), 4.224(1.71), 4.238(1.71), 4.268(2.30), 4.290(2.12), 4.321(1.71), 4.353(1.35), 4.392(1.26), 4.429(0.95), 4.455(1.31), 4.505(0.95), 4.538(4.64), 4.550(7.62), 4.562(4.91), 4.600(0.77), 4.629(0.81), 4.648(0.99), 4.682(0.99), 4.699(1.04), 4.794(1.76), 4.834(16.00), 4.886(1.17), 5.353(1.26), 5.406(1.22), 5.495(1.22), 5.550(1.22), 7.272(1.89), 7.297(3.15), 7.315(3.20), 7.339(1.89), 7.539(1.89), 7.564(3.61), 7.581(3.65), 7.606(1.98).

實例 492

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 153 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (75.3 mg, 199 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(80 μl, 460 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(26.3 mg, 183 μmol)，反應混

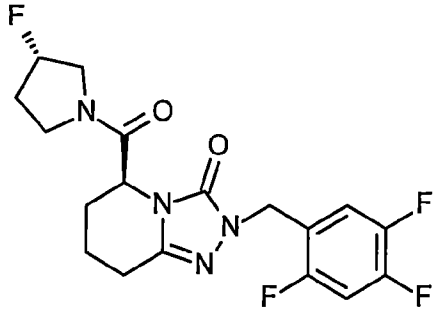
合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 29.0 mg(46%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.41 min；MS(ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.81), -0.008(16.00), 0.008(13.82), 0.146(1.81), 1.654(0.75), 1.728(0.90), 2.012(0.94), 2.327(2.07), 2.366(1.62), 2.523(6.70), 2.562(1.69), 2.603(1.77), 2.645(0.68), 2.669(2.11), 2.709(1.62), 3.487(1.28), 3.615(0.60), 3.685(1.02), 3.699(0.83), 3.715(0.75), 3.937(0.60), 3.987(0.53), 4.170(0.56), 4.795(2.07), 4.830(4.10), 4.840(2.52), 4.888(0.53), 5.387(0.64), 7.282(0.98), 7.307(1.02), 7.537(0.56), 7.565(1.20), 7.581(1.17), 7.605(0.56).

實例 493

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-(2,4,5-三氟苯甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(50.0 mg, 153 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (75.3 mg, 199 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(80 μl, 460 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(23.0 mg, 183 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 24.7 mg(41%理論值)標題化合物。

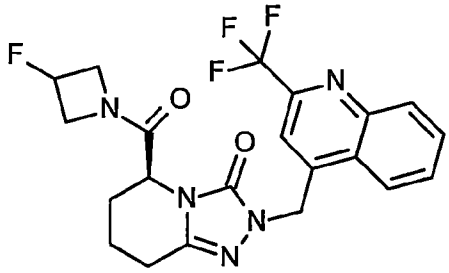
LC-MS(方法 3): R_t = 1.35 min；MS(ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.39), 0.008(10.78), 0.146(1.39), 0.934(0.70), 1.728(4.52), 1.910(1.57), 2.073(4.35), 2.266(1.91),

2.327(4.35), 2.366(4.52), 2.524(16.00), 2.580(2.96), 2.609(4.35), 2.670(4.52), 2.710(4.17), 3.395(1.57), 3.465(1.04), 3.493(1.39), 3.631(4.70), 3.651(3.83), 3.697(1.91), 3.741(3.30), 3.767(2.78), 3.851(4.17), 4.695(2.43), 4.737(2.61), 4.752(3.13), 4.761(2.43), 4.786(2.26), 4.825(11.65), 4.846(7.65), 4.885(1.91), 5.259(2.09), 5.390(2.61), 5.510(1.57), 7.263(2.09), 7.284(2.78), 7.306(2.96), 7.329(1.91), 7.540(1.91), 7.565(3.30), 7.582(3.48), 7.607(2.09).

實例 494

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 153 μmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (69.6 mg, 184 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(80 μl, 460 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(25.6 mg, 229 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 6 天。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 63.7 mg(93%理論值)標題化合物。

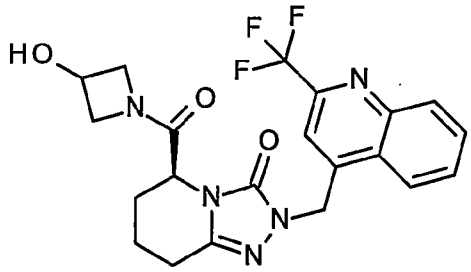
LC-MS(方法 3): R_t = 1.50 min；MS(ESIpos): m /z = 450 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.76), -0.008(16.00), 0.008(14.24), 0.146(1.92), 1.686(2.08), 1.710(2.88), 1.988(2.72), 2.073(2.56), 2.327(3.68), 2.366(3.84), 2.523(13.60), 2.586(3.20), 2.598(5.60), 2.611(3.20), 2.628(1.44), 2.641(2.24), 2.670(4.16), 2.710(4.00), 3.943(1.28), 4.002(1.60), 4.272(1.92), 4.298(1.60), 4.330(1.44), 4.358(0.96), 4.407(1.12), 4.472(0.96), 4.524(0.80), 4.608(3.52), 4.620(5.12), 4.632(3.36), 5.356(0.96), 5.423(3.04), 5.463(13.44), 5.472(6.24), 5.484(5.44), 5.513(1.44), 7.747(9.12), 7.846(3.52), 7.863(2.40), 7.948(3.84), 7.966(5.92), 7.984(3.36), 8.214(7.04), 8.236(6.08),

8.368(4.32), 8.389(4.00).

實例 495

(5S)-5-[(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 153 µmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (75.4 mg, 199 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(80 µl, 460 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加氮雜環丁烷-3-醇鹽酸鹽(20.1 mg, 184 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 6 天。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 41.4 mg(61%理論值)標題化合物。

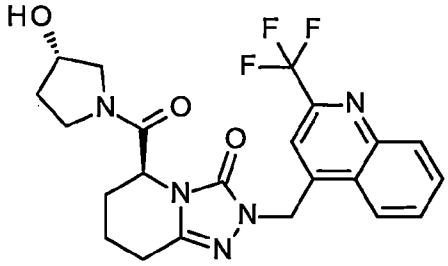
LC-MS(方法 3): R_t = 1.29 min；MS(ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.53), -0.008(5.42), 0.008(4.04), 0.146(0.53), 1.651(3.35), 1.717(4.41), 1.919(2.45), 1.931(2.34), 1.944(3.72), 1.954(5.95), 1.966(5.58), 1.998(3.61), 2.008(3.72), 2.017(3.46), 2.073(1.65), 2.328(1.17), 2.333(0.90), 2.367(1.22), 2.557(4.04), 2.582(4.52), 2.594(8.50), 2.605(4.62), 2.623(2.29), 2.635(3.56), 2.647(1.65), 2.670(1.33), 2.711(1.22), 3.611(2.82), 3.619(3.30), 3.637(3.67), 3.645(4.47), 3.661(3.30), 3.676(3.19), 3.686(3.14), 3.933(3.72), 3.945(4.15), 3.966(1.01), 4.035(5.05), 4.054(6.80), 4.062(5.48), 4.077(3.03), 4.115(2.45), 4.131(3.03), 4.141(2.60), 4.156(2.39), 4.341(2.50), 4.358(4.20), 4.379(2.98), 4.485(3.03), 4.501(4.36), 4.518(7.28), 4.533(7.44), 4.566(3.99), 4.582(8.40), 4.591(7.71), 4.606(3.35), 5.413(2.23), 5.420(2.18), 5.454(12.54), 5.461(13.50), 5.469(14.41), 5.474(13.61), 5.510(2.45), 5.516(2.34), 5.811(11.32), 5.826(5.58), 7.745(15.63), 7.753(16.00), 7.829(3.46), 7.847(7.97), 7.864(5.00), 7.945(7.23), 7.966(10.79),

7.984(6.49), 8.214(13.29), 8.235(11.48), 8.363(6.64), 8.373(7.02), 8.384(6.43), 8.394(6.27).

實例 496

(5S)-5-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 153 μmol)至 THF(3.0 ml, 37 mmol)中，接著添加 HBTU(75.4 mg, 199 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(80 μl, 460 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(22.7 mg, 184 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 6 天。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 62.3 mg(88%理論值)標題化合物。

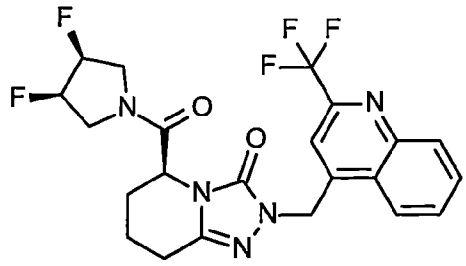
LC-MS(方法 3): R_t = 1.31 min；MS(ESIpos): m /z = 462 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.53), 0.008(2.56), 1.658(1.13), 1.670(1.16), 1.682(1.13), 1.731(2.20), 1.741(2.13), 1.862(1.43), 1.872(1.73), 1.884(1.43), 1.894(1.83), 1.905(1.43), 1.928(0.50), 1.988(2.20), 2.011(2.23), 2.021(2.63), 2.031(2.56), 2.042(2.03), 2.054(1.36), 2.062(1.56), 2.073(16.00), 2.328(0.77), 2.367(0.57), 2.519(4.39), 2.523(4.56), 2.564(1.66), 2.608(2.89), 2.620(1.66), 2.640(0.96), 2.650(1.33), 2.665(1.03), 2.670(0.96), 2.710(0.63), 3.209(0.40), 3.241(0.60), 3.350(2.69), 3.379(2.23), 3.390(1.20), 3.411(0.93), 3.443(0.83), 3.453(0.86), 3.465(1.06), 3.473(1.50), 3.495(0.93), 3.503(0.90), 3.569(1.53), 3.591(0.93), 3.654(1.40), 3.665(2.06), 3.681(1.50), 3.692(1.60), 4.276(1.50), 4.371(1.60), 4.742(1.23), 4.750(1.43), 4.757(1.53), 4.765(1.23), 4.783(1.30), 4.798(1.70), 4.806(1.16), 4.864(0.47), 4.970(2.10), 5.085(2.03), 5.406(1.46), 5.447(4.79), 5.479(6.35), 5.520(1.80), 7.743(10.31), 7.753(2.59),

7.758(1.86), 7.825(1.53), 7.845(3.29), 7.863(2.16), 7.945(2.96), 7.965(4.46), 7.984(2.66), 8.213(5.52), 8.234(4.72), 8.366(2.93), 8.387(2.79).

實例 497

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



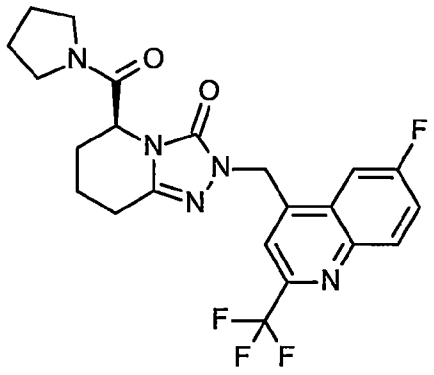
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 153 µmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (75.4 mg, 199 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(80 µl, 460 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(26.3 mg, 184 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 6 天。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 62.0 mg(84%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.60 min；MS(ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.71), -0.008(16.00), 0.008(11.82), 0.147(1.50), 1.648(1.55), 1.733(1.67), 2.023(2.46), 2.328(2.21), 2.367(1.67), 2.572(2.42), 2.609(3.47), 2.670(2.59), 2.710(1.75), 3.501(1.30), 3.522(1.46), 3.641(1.09), 3.696(2.13), 3.729(2.05), 3.773(1.30), 3.930(1.55), 3.978(1.09), 4.189(1.09), 4.854(2.80), 4.867(3.89), 4.878(2.92), 5.265(1.17), 5.357(1.04), 5.415(2.42), 5.456(5.43), 5.464(5.60), 5.478(5.35), 5.492(5.35), 5.534(1.84), 7.548(1.17), 7.597(1.50), 7.627(1.84), 7.644(1.09), 7.735(7.06), 7.743(8.15), 7.849(2.92), 7.870(1.92), 7.946(3.09), 7.966(4.89), 7.983(2.92), 8.215(6.35), 8.236(5.31), 8.359(2.80), 8.367(3.17), 8.380(2.76), 8.388(2.97).

實例 498

(5S)-2-{[6-氟-2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



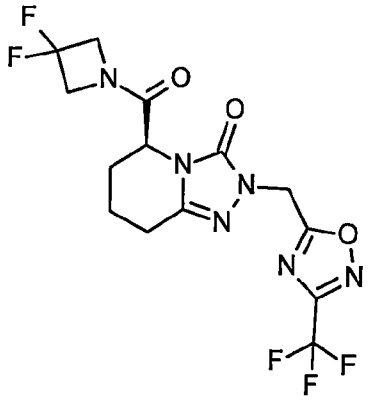
先添加(5S)-2-{[6-氟-2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(44.0 mg, 107 μmol)至室溫下之 THF(2.0 ml)中。隨後添加 HATU(53.0 mg, 139 μmol)與三乙基胺(45 μl, 320 μmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(11 μl, 130 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 28.6 mg(58%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.65 min；MS(ESIpos): m /z = 464 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.01), 0.146(1.06), 1.668(2.28), 1.719(3.21), 1.764(2.32), 1.781(6.04), 1.799(10.55), 1.816(8.53), 1.833(2.66), 1.899(2.58), 1.916(7.89), 1.933(10.26), 1.949(6.25), 1.966(1.98), 2.012(5.91), 2.022(5.99), 2.035(3.80), 2.327(2.62), 2.366(1.94), 2.569(3.29), 2.596(3.08), 2.606(4.98), 2.618(3.17), 2.636(1.60), 2.647(2.32), 2.669(2.96), 2.709(2.07), 3.234(1.52), 3.251(3.29), 3.263(3.29), 3.280(5.91), 3.333(3.55), 3.351(5.78), 3.368(3.21), 3.380(3.42), 3.398(1.60), 3.438(1.77), 3.456(3.67), 3.480(4.64), 3.497(2.20), 3.612(2.07), 3.628(4.56), 3.645(2.70), 3.653(3.63), 3.670(1.65), 4.797(4.18), 4.811(5.87), 4.820(3.93), 5.374(2.74), 5.415(12.37), 5.434(12.50), 5.475(2.70), 7.797(16.00), 7.872(2.53), 7.879(2.79), 7.894(4.18), 7.901(4.69), 7.916(3.00), 7.923(3.04), 8.151(4.98), 8.158(5.15), 8.177(5.11), 8.184(5.02), 8.295(4.69), 8.309(4.90), 8.319(4.73), 8.333(4.43).

實例 499

(5S)-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



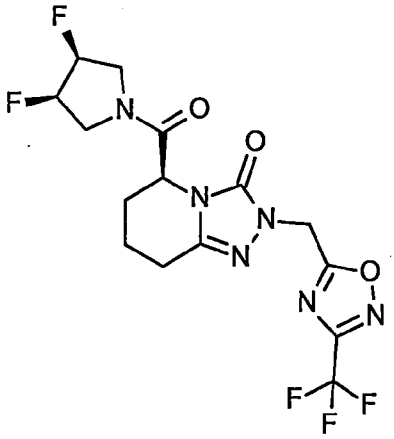
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(85.0 mg, 82%純度，209 μmol)至THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (103 mg, 272 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 630 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(32.5 mg, 251 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 46.8 mg(55%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.73 min；MS(ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.49), 0.008(2.81), 1.723(2.72), 1.737(3.89), 1.753(2.88), 1.766(1.17), 1.963(1.10), 1.975(1.10), 1.987(1.10), 1.999(1.76), 2.012(1.52), 2.023(0.68), 2.048(0.75), 2.063(1.38), 2.083(1.48), 2.098(1.38), 2.117(0.80), 2.327(0.63), 2.366(0.84), 2.523(1.99), 2.576(0.82), 2.601(1.90), 2.619(3.02), 2.629(2.08), 2.637(2.32), 2.643(3.77), 2.657(1.80), 2.670(1.12), 2.686(0.98), 2.700(0.45), 2.710(0.89), 4.339(1.24), 4.376(2.11), 4.400(1.27), 4.620(2.51), 4.635(3.98), 4.648(2.51), 4.727(1.12), 4.758(1.31), 4.787(0.68), 4.803(0.70), 4.835(1.41), 4.863(1.31), 5.392(0.40), 5.437(16.00), 5.481(0.45).

實例 500

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



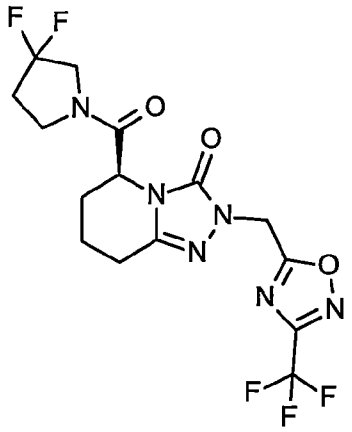
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(85.0 mg, 82%純度，209 μmol)至THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (103 mg, 272 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 630 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(36.0 mg, 251 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 49.1 mg(56%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.72 min；MS(ESIpos): m /z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.99), -0.008(9.46), 0.008(7.63), 0.146(0.99), 1.690(1.73), 1.744(2.14), 1.972(1.73), 2.012(1.52), 2.076(1.78), 2.111(1.41), 2.327(1.83), 2.366(1.73), 2.522(5.39), 2.602(2.09), 2.611(3.03), 2.626(3.71), 2.638(4.65), 2.652(2.41), 2.669(2.67), 2.690(1.31), 2.710(1.93), 3.456(0.78), 3.519(1.52), 3.528(1.31), 3.538(1.41), 3.571(1.05), 3.616(1.10), 3.630(1.31), 3.648(0.73), 3.685(1.93), 3.705(1.52), 3.717(1.52), 3.726(1.57), 3.743(1.41), 3.757(1.41), 3.777(1.15), 3.870(1.10), 3.905(0.89), 3.927(1.20), 3.942(1.20), 3.957(0.84), 3.977(1.20), 3.991(1.20), 4.007(0.78), 4.020(0.84), 4.126(0.78), 4.141(0.84), 4.168(1.36), 4.181(0.94), 4.193(0.89), 4.209(0.73), 4.819(3.50), 4.829(4.34), 4.835(4.55), 4.844(3.61), 5.266(1.25), 5.377(2.14), 5.416(16.00), 5.419(13.91), 5.427(10.88), 5.470(1.78).

實例 501

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(85.0 mg, 82%純度，209 μmol)至THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (103 mg, 272 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 630 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(36.0 mg, 251 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 69.8 mg(77%理論值)標題化合物。

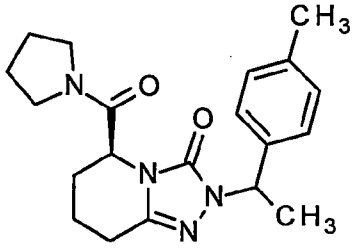
LC-MS(方法 3): R_t = 1.44 min；MS(ESIpos): m /z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.41), -0.008(3.87), 0.008(3.12), 0.146(0.41), 1.704(1.58), 1.719(1.84), 1.732(2.09), 1.741(2.09), 1.978(1.42), 1.991(1.56), 2.002(1.64), 2.013(1.44), 2.028(1.46), 2.052(1.01), 2.063(1.30), 2.072(1.66), 2.078(1.40), 2.088(1.34), 2.098(1.09), 2.107(1.15), 2.327(0.79), 2.366(1.13), 2.380(1.09), 2.408(1.40), 2.428(1.38), 2.450(1.01), 2.568(2.17), 2.593(2.88), 2.608(3.12), 2.617(2.94), 2.631(3.44), 2.640(3.71), 2.652(1.94), 2.669(1.44), 2.683(1.03), 2.710(0.95), 3.532(2.57), 3.551(4.23), 3.570(2.05), 3.637(0.47), 3.670(1.52), 3.704(1.66), 3.737(1.50), 3.768(2.33), 3.786(1.36), 3.802(2.11), 3.811(1.88), 3.830(0.97), 3.887(0.87), 3.906(1.76), 3.925(1.03), 3.931(1.22), 3.950(0.55), 3.965(0.57), 3.994(1.09), 4.007(0.55),

4.022(0.83), 4.037(1.01), 4.065(0.63), 4.146(0.69), 4.179(1.03), 4.202(0.99), 4.235(0.47), 4.783(1.44), 4.793(1.70), 4.798(1.88), 4.808(1.38), 4.858(1.82), 4.873(2.27), 4.883(1.46), 5.375(0.85), 5.419(15.23), 5.423(16.00), 5.467(1.03), 5.632(0.45).

實例 502

(5S)-2-[(1RS)-1-(4-甲基苯基)乙基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物，2 種異構物)



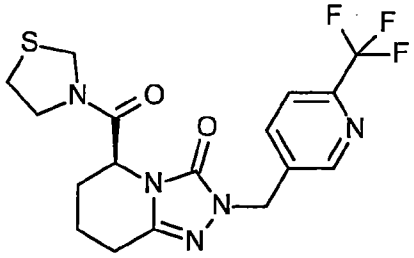
先添加(5S)-2-[(1RS)-1-(4-甲基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(異構物 1)(58.0 mg, 192 µmol)至室溫下之 THF(2.3 ml)中。隨後添加 HBTU(94.9 mg, 250 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(130 µl, 770 µmol)。攪拌 15 min 後，添加吡咯啶(19 µl, 230 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合。移除有機相，水相使用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 49.8 mg(73%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.46 min；MS(ESIpos): m/z = 355 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.79), -0.008(16.00), 0.008(13.92), 0.146(1.84), 1.575(7.98), 1.593(8.07), 1.710(1.84), 1.755(2.17), 1.772(3.54), 1.789(2.64), 1.896(2.31), 1.912(3.02), 1.929(2.12), 2.267(15.10), 2.327(2.64), 2.366(1.89), 2.523(8.12), 2.615(1.79), 2.670(2.78), 2.709(1.98), 3.214(1.18), 3.226(1.13), 3.244(1.94), 3.261(1.04), 3.343(1.42), 3.442(1.23), 3.467(1.42), 3.592(1.37), 4.706(1.60), 4.716(1.23), 5.225(1.94), 5.243(1.75), 7.108(2.64), 7.128(5.71), 7.160(6.75), 7.180(2.88).

實例 503

(5S)-5-(1,3-噻唑啶-3-基羰基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



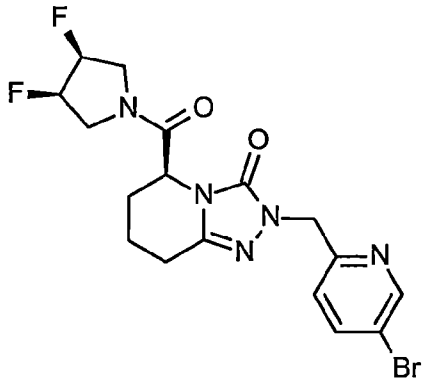
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 292 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(144 mg, 380 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(150 μl, 880 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 1,3-噻唑啶(31.3 mg, 351 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 36.5 mg(30%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.97 min；MS(ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.48), -0.008(3.99), 0.008(4.42), 0.146(0.48), 1.619(0.94), 1.743(1.45), 1.988(0.73), 2.020(1.88), 2.327(0.94), 2.366(0.67), 2.567(2.15), 2.579(2.06), 2.593(1.91), 2.613(2.66), 2.624(1.54), 2.669(1.30), 2.710(0.73), 2.914(0.42), 3.003(1.45), 3.019(3.12), 3.035(1.72), 3.130(1.97), 3.146(4.14), 3.161(2.21), 3.595(0.45), 3.611(0.64), 3.626(0.82), 3.640(1.12), 3.655(0.54), 3.677(0.60), 3.695(1.12), 3.712(0.73), 3.724(0.60), 3.758(0.51), 3.773(0.97), 3.785(0.88), 3.799(1.21), 3.814(0.60), 3.929(0.57), 3.943(1.21), 3.958(0.82), 3.970(0.94), 3.986(0.42), 4.371(1.88), 4.396(2.42), 4.557(2.54), 4.583(2.00), 4.611(1.42), 4.634(1.72), 4.809(1.69), 4.832(1.42), 4.893(1.36), 4.972(1.51), 5.015(10.37), 5.058(0.48), 7.910(15.09), 7.913(16.00), 8.642(5.60).

實例 504

(5S)-2-[(5-溴吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



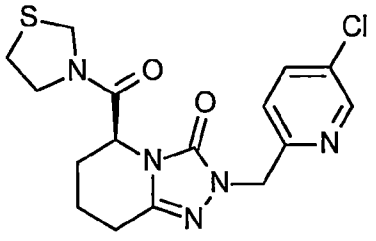
先添加(5S)-2-[(5-溴吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 283 μmol)至 THF(23 μl)中，接著添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(48.8 mg, 340 μmol)與(200 μl, 1.4 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 HBTU(140 mg, 368 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 4 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 36.5 mg(30%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.97 min；MS(ESIpos): m /z = 442 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.70), -0.008(12.77), 0.008(16.00), 0.146(1.62), 1.740(1.45), 2.015(1.45), 2.073(2.13), 2.327(2.89), 2.366(3.06), 2.571(2.55), 2.595(2.30), 2.605(2.98), 2.648(1.11), 2.669(3.06), 2.710(2.98), 3.491(1.11), 3.513(0.94), 3.632(0.85), 3.687(1.45), 3.720(1.19), 3.785(0.77), 3.946(0.77), 3.996(0.68), 4.174(0.68), 4.808(2.81), 4.886(13.53), 5.275(0.77), 5.385(0.85), 5.450(0.60), 7.145(3.23), 7.165(3.57), 8.034(2.64), 8.055(2.55), 8.650(3.15).

實例 505

(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噻唑啶-3-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并

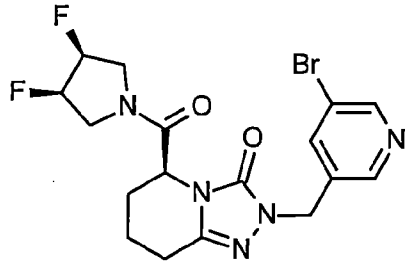
[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 324 μmol)至THF(2.0 ml)中，接著添加HBTU(160 mg, 421 μmol)與N,N-二異丙基乙胺(170 μl, 970 μmol)。於室溫下攪拌15 min後，添加1,3-噻唑啶(34.7 mg, 389 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到45.0 mg(37%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法3): R_t = 1.15 min；MS(ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.72), 0.008(2.67), 1.245(0.93), 1.261(1.57), 1.278(0.76), 1.661(0.95), 1.746(1.42), 1.796(0.77), 1.980(0.76), 2.016(1.80), 2.073(1.11), 2.327(0.55), 2.524(1.84), 2.578(2.03), 2.592(2.04), 2.610(2.62), 2.622(1.51), 2.640(0.63), 2.652(0.92), 2.665(0.84), 2.913(0.50), 3.002(1.47), 3.018(3.08), 3.034(1.74), 3.130(2.02), 3.146(4.22), 3.161(2.18), 3.596(0.43), 3.614(0.67), 3.629(0.91), 3.644(1.14), 3.659(0.60), 3.673(0.63), 3.690(1.14), 3.707(0.71), 3.720(0.60), 3.761(0.51), 3.777(0.94), 3.788(0.91), 3.803(1.24), 3.818(0.61), 3.932(0.60), 3.947(1.19), 3.961(0.83), 3.973(0.92), 3.989(0.43), 4.244(0.93), 4.373(1.89), 4.399(2.43), 4.486(0.45), 4.553(2.48), 4.578(1.94), 4.618(1.41), 4.640(1.72), 4.808(1.68), 4.831(1.34), 4.875(1.22), 4.891(1.45), 4.900(1.35), 4.916(16.00), 4.958(1.10), 4.974(1.11), 7.200(4.68), 7.221(5.05), 7.914(4.06), 7.920(4.18), 7.935(3.90), 7.941(4.01), 8.572(4.54), 8.578(4.62).

實例506

(5S)-2-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 283 μmol)至THF(1.7 ml)中，接著添加HBTU(140

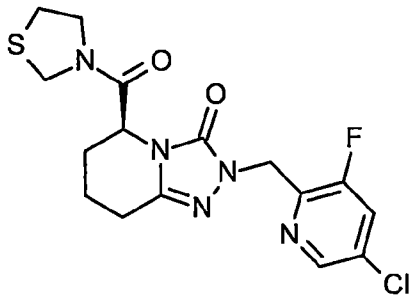
mg, 368 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(250 µl, 1.4 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(48.8 mg, 340 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 51.1 mg(41%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.19 min；MS(ESIpos): m /z = 442 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.64), -0.008(5.43), 0.008(5.61), 0.146(0.67), 1.664(0.94), 1.732(1.25), 2.014(1.37), 2.051(1.07), 2.067(0.90), 2.086(0.77), 2.327(0.97), 2.366(0.94), 2.382(0.97), 2.412(1.01), 2.431(0.99), 2.454(0.88), 2.572(3.14), 2.583(2.36), 2.598(2.26), 2.614(2.51), 2.669(1.31), 2.710(0.71), 3.532(1.05), 3.541(1.22), 3.550(1.83), 3.562(2.06), 3.580(0.92), 3.670(1.18), 3.704(1.31), 3.746(0.75), 3.779(1.91), 3.809(2.08), 3.826(0.69), 3.893(0.60), 3.911(1.31), 3.937(0.99), 3.956(0.54), 3.990(0.82), 4.018(0.56), 4.033(0.77), 4.061(0.47), 4.149(0.45), 4.181(0.75), 4.206(0.71), 4.765(1.03), 4.780(1.44), 4.790(1.12), 4.837(1.12), 4.852(1.50), 4.861(1.12), 4.905(16.00), 7.887(3.24), 7.892(5.73), 7.897(3.52), 8.446(5.61), 8.450(5.65), 8.639(5.35), 8.644(5.37).

實例 507

(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-(1,3-噻唑啶-3-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 306 µmol)至 THF(4.6 ml)中，接著添加 HBTU(139 mg, 367 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(160 µl, 920 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 1,3-噻唑啶(35.5 mg, 398 µmol)，反應混合物於室溫下

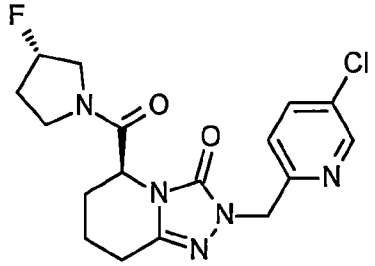
攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 40.0 mg(33%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.19 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.06), -0.008(9.48), 0.008(8.72), 0.147(1.06), 1.653(2.73), 1.711(4.09), 1.949(2.12), 1.983(4.70), 2.046(3.03), 2.073(3.49), 2.327(2.88), 2.366(0.76), 2.470(2.35), 2.525(8.95), 2.569(7.73), 2.581(4.40), 2.599(1.97), 2.612(2.65), 2.670(3.11), 2.710(1.14), 2.744(0.76), 2.800(0.91), 2.998(3.79), 3.014(8.27), 3.030(4.63), 3.128(5.31), 3.144(11.37), 3.159(5.84), 3.610(1.44), 3.625(2.27), 3.640(3.03), 3.663(1.82), 3.681(3.11), 3.698(1.82), 3.711(1.44), 3.752(1.36), 3.767(2.58), 3.780(2.27), 3.794(3.18), 3.810(1.59), 3.924(1.59), 3.940(3.18), 3.952(2.20), 3.966(2.35), 3.981(1.14), 4.367(5.00), 4.392(6.82), 4.543(6.67), 4.568(5.23), 4.609(3.72), 4.632(4.40), 4.797(4.32), 4.820(3.64), 4.859(3.79), 4.900(5.61), 4.905(5.84), 4.939(16.00), 4.943(15.17), 4.991(11.98), 5.030(4.85), 8.089(8.42), 8.094(8.95), 8.113(8.87), 8.118(8.95), 8.478(9.33), 8.482(9.25).

實例 508

(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 324 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(160 mg, 421 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(280 μl, 1.6 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(48.8 mg, 389 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，

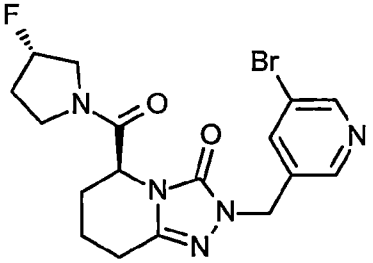
得到 67.0 mg(54%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.82), -0.008(6.88), 0.008(6.28), 0.146(0.82), 1.743(4.02), 1.883(0.88), 1.930(1.00), 1.997(1.06), 2.031(1.66), 2.109(2.66), 2.138(2.02), 2.269(1.42), 2.327(1.63), 2.366(0.69), 2.572(2.81), 2.588(2.17), 2.612(3.32), 2.654(1.30), 2.669(1.87), 2.709(0.69), 2.881(0.42), 3.276(1.24), 3.350(1.18), 3.372(1.03), 3.399(1.12), 3.407(1.09), 3.469(0.91), 3.496(1.12), 3.505(1.09), 3.612(0.72), 3.636(3.38), 3.655(2.90), 3.681(1.87), 3.697(1.36), 3.732(2.17), 3.752(2.35), 3.778(1.99), 3.794(1.57), 3.860(3.29), 4.695(1.54), 4.704(1.93), 4.710(2.14), 4.720(1.57), 4.752(2.11), 4.761(2.32), 4.767(2.66), 4.776(1.96), 4.865(1.21), 4.906(16.00), 4.913(11.14), 4.955(0.91), 5.259(1.66), 5.389(2.05), 5.516(1.09), 5.944(0.39), 7.200(6.85), 7.221(7.37), 7.913(5.80), 7.920(5.89), 7.934(5.40), 7.941(5.68), 8.572(6.67), 8.578(6.70).

實例 509

(5S)-2-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



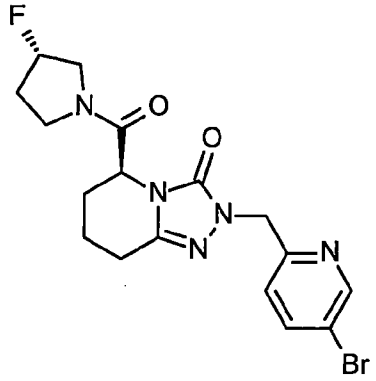
先添加(5S)-2-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 283 µmol)至THF(1.7 ml)中，接著添加HBTU(140 mg, 368 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(250 µl, 1.4 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(42.7 mg, 340 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 42.7 mg(36%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.05 min；MS(ESIpos): m /z = 424 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.52), -0.008(13.23), 0.008(14.75), 0.146(1.57), 1.734(2.39), 1.910(0.81), 2.027(1.25), 2.103(2.17), 2.137(1.57), 2.270(1.08), 2.327(2.22), 2.366(1.46), 2.565(2.12), 2.592(1.63), 2.616(2.44), 2.669(2.77), 2.710(1.46), 3.397(0.87), 3.468(0.71), 3.495(0.87), 3.638(2.66), 3.662(2.01), 3.679(1.63), 3.703(1.08), 3.723(1.14), 3.744(2.44), 3.769(1.63), 3.854(2.28), 4.694(1.14), 4.709(1.52), 4.719(1.19), 4.751(1.46), 4.766(1.90), 4.775(1.46), 4.901(16.00), 5.259(1.25), 5.390(1.63), 5.515(0.87), 7.893(4.99), 8.448(5.91), 8.639(4.72), 8.644(4.99).

實例 510

(5S)-2-[(5-溴吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-溴吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 283 μmol)至 THF(23 μl)中，接著添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(42.7 mg, 340 μmol)與(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(200 μl, 1.4 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 HBTU(140 mg, 368 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌 4 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 56.0 mg(47%理論值)標題化合物。

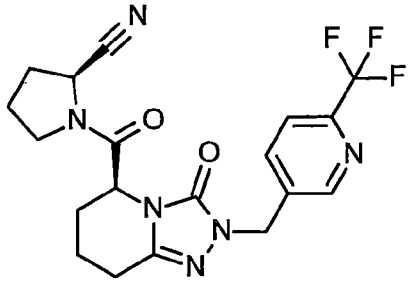
LC-MS(方法 3): R_t = 1.13 min；MS(ESIpos): m /z = 424 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.76), -0.008(6.64), 0.008(6.30), 0.146(0.76), 1.729(3.63), 1.742(4.16), 1.882(0.86), 1.921(1.05), 1.993(1.10), 2.034(1.81), 2.072(2.05), 2.101(2.77), 2.138(2.15), 2.219(1.19), 2.269(1.48), 2.327(1.72), 2.366(0.91), 2.571(3.10), 2.586(2.39), 2.610(3.58),

2.651(1.29), 2.669(2.05), 2.710(1.10), 3.274(1.19), 3.349(1.53), 3.362(1.29), 3.371(1.29), 3.398(1.24), 3.407(1.29), 3.468(0.96), 3.495(1.19), 3.504(1.15), 3.610(0.81), 3.635(3.68), 3.656(3.06), 3.681(2.01), 3.701(1.58), 3.730(2.24), 3.750(2.58), 3.778(2.10), 3.794(1.67), 3.826(0.57), 3.860(3.49), 4.693(1.72), 4.702(2.05), 4.708(2.20), 4.717(1.72), 4.750(2.10), 4.759(2.48), 4.765(2.77), 4.774(2.01), 4.841(1.39), 4.882(16.00), 4.889(11.27), 4.930(1.05), 5.258(1.62), 5.390(2.24), 5.515(1.29), 7.144(7.02), 7.165(7.55), 8.032(5.68), 8.038(5.83), 8.053(5.59), 8.059(5.64), 8.648(6.83), 8.654(6.93).

實例 511

(2S)-1-{[(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基]羰基}吡咯啶-2-甲腈



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(97.0 mg, 283 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加 HBTU(140 mg, 368 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(150 μl, 850 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(2S)-吡咯啶-2-甲腈鹽酸鹽(45.1 mg, 340 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 36.0 mg(30%理論值)標題化合物。

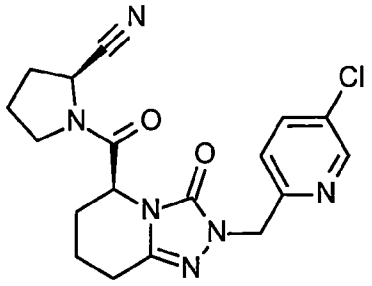
LC-MS(方法 1): R_t = 0.97 min；MS(ESIpos): m /z = 421 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.50), 0.146(1.50), 1.244(1.05), 1.260(1.05), 1.641(1.50), 1.780(1.64), 2.045(4.49), 2.061(6.88), 2.077(5.98), 2.094(2.99), 2.117(2.54), 2.136(2.39), 2.150(2.99), 2.161(2.54), 2.189(1.35), 2.209(2.99), 2.228(2.84), 2.240(1.79), 2.259(1.50), 2.327(3.89), 2.366(2.84), 2.570(3.29), 2.586(2.39), 2.597(2.39), 2.610(2.09), 2.646(3.14), 2.669(4.34),

2.710(3.14), 3.676(4.64), 3.692(9.27), 3.709(4.64), 4.798(2.99), 4.809(3.44), 4.818(4.49), 4.830(4.93), 4.847(2.54), 4.971(1.05), 5.011(9.12), 5.021(8.52), 5.061(1.05), 7.915(16.00), 8.642(6.13).

實例 512

(2S)-1-({(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基}羰基)吡咯啶-2-甲腈



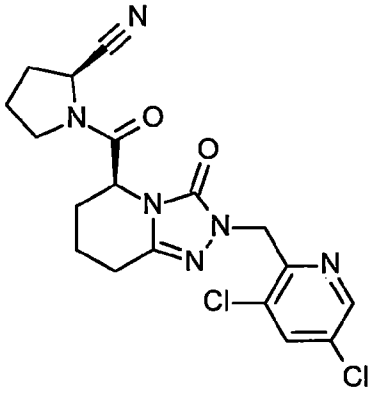
先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 324 µmol)至THF(2.0 ml)中，接著添加HBTU(160 mg, 421 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(170 µl, 970 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(2S)-吡咯啶-2-甲腈(37.4 mg, 389 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性HPLC純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 31.0 mg(25%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.16 min；MS(ESIpos): m /z = 387 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.55), -0.008(4.70), 0.008(4.51), 0.146(0.56), 1.675(0.88), 1.791(1.13), 2.028(1.26), 2.047(3.33), 2.063(4.78), 2.079(4.08), 2.095(1.90), 2.106(1.56), 2.120(1.82), 2.130(1.52), 2.137(1.65), 2.151(2.09), 2.163(1.80), 2.177(0.77), 2.185(0.98), 2.205(2.07), 2.225(2.01), 2.237(1.20), 2.244(0.73), 2.256(0.96), 2.327(0.85), 2.569(1.65), 2.584(1.45), 2.595(1.58), 2.609(1.26), 2.628(1.15), 2.640(2.16), 2.653(1.26), 2.670(1.33), 2.682(1.02), 3.679(3.23), 3.695(6.66), 3.712(3.27), 4.791(2.37), 4.802(2.50), 4.811(2.76), 4.821(3.53), 4.828(2.41), 4.834(2.61), 4.843(1.88), 4.915(16.00), 7.195(4.32), 7.216(4.66), 7.921(3.06), 7.927(3.05), 7.942(2.91), 7.949(2.99), 8.573(3.80), 8.579(3.82).

實例 513

(2S)-1-({(5S)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基}羰基)吡咯啶-2-甲腈



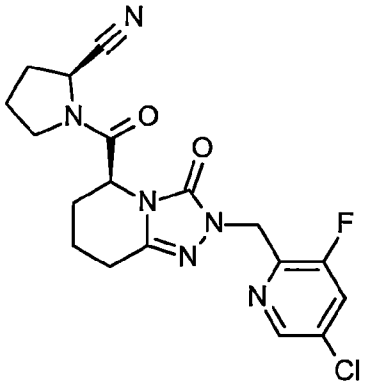
先添加(5S)-2-[(3,5-二氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(70.0 mg, 204 µmol)至 THF(1.7 ml)中，接著添加 HBTU(155 mg, 408 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(140 µl, 820 µmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(2S)-吡咯啶-2-甲腈鹽酸鹽(40.6 mg, 306 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，殘質經製備性 HPLC 純化(方法 10)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 7.50 mg(94%純度，8%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.70 min；MS(ESIpos): m /z = 421 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.95), -0.008(16.00), 0.008(15.18), 0.146(1.88), 1.665(0.69), 1.759(0.88), 2.045(2.07), 2.060(2.89), 2.077(2.95), 2.093(1.63), 2.136(1.19), 2.149(1.57), 2.161(1.19), 2.181(0.75), 2.201(1.57), 2.221(1.44), 2.233(0.94), 2.252(0.88), 2.327(2.38), 2.366(2.51), 2.577(1.38), 2.606(1.88), 2.617(1.13), 2.669(2.51), 2.710(2.45), 3.672(2.51), 3.689(5.02), 3.706(2.32), 4.780(1.63), 4.791(1.95), 4.801(3.39), 4.811(3.26), 4.826(1.44), 4.964(1.19), 5.004(6.40), 5.018(6.53), 5.058(1.25), 8.251(2.51), 8.256(2.70), 8.566(2.89), 8.572(2.82).

實例 514

(2S)-1-({(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基}羰基)吡咯啶-2-甲腈



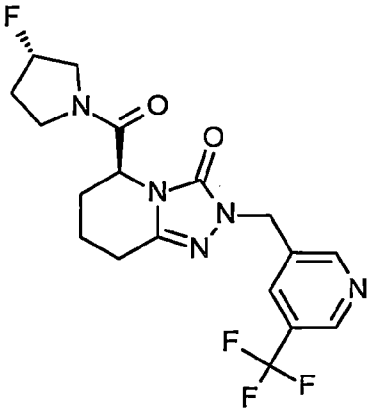
先添加(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 306 μmol)至 THF(4.6 ml)中，接著添加 HBTU(139 mg, 367 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(160 μl, 920 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(2S)-吡咯啶-2-甲腈(38.3 mg, 398 μmol)，反應混合物攪拌 72 小時。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 35.0 mg(28%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.19 min；MS(ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.01), 0.008(2.62), 1.247(1.39), 1.264(2.35), 1.281(1.26), 1.655(2.13), 1.746(2.54), 1.757(2.62), 1.772(1.94), 1.982(1.68), 2.001(2.40), 2.017(3.51), 2.025(4.06), 2.046(5.71), 2.059(9.52), 2.078(9.69), 2.094(5.49), 2.104(3.31), 2.115(3.01), 2.129(2.61), 2.137(3.62), 2.149(4.47), 2.160(3.59), 2.176(1.91), 2.182(2.56), 2.202(4.62), 2.214(1.69), 2.221(4.22), 2.234(2.64), 2.241(1.72), 2.253(2.06), 2.274(0.86), 2.287(0.55), 2.328(1.08), 2.567(3.13), 2.584(3.05), 2.597(5.37), 2.610(2.96), 2.627(1.37), 2.639(2.19), 2.651(0.94), 2.665(0.85), 2.670(1.04), 3.502(0.56), 3.521(0.44), 3.670(7.94), 3.687(16.00), 3.703(7.75), 4.739(0.60), 4.783(6.98), 4.786(5.83), 4.793(8.96), 4.802(12.61), 4.812(9.58), 4.910(3.03), 4.915(3.01), 4.949(10.52), 4.953(10.25), 4.975(10.53), 4.979(10.66), 5.014(3.03), 5.019(2.99), 5.040(0.48), 6.973(0.87), 7.101(0.90), 7.229(0.82), 8.090(7.00), 8.095(7.61), 8.114(7.09), 8.118(7.72), 8.480(9.30), 8.483(9.78).

實例 515

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



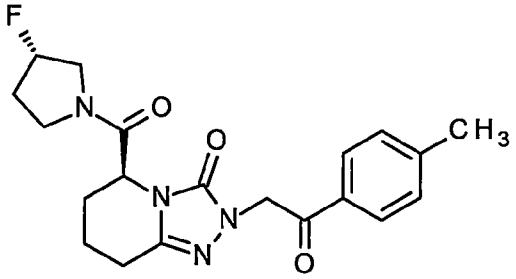
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(46.5 mg, 136 μmol)至 THF(11 μl)中，接著添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(20.5 mg, 163 μmol)與(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(95 μl, 680 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 HBTU(67.0 mg, 177 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，殘質經製備性 HPLC 純化(方法 11)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 29.5 mg(53%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.16 min；MS(ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.695(1.26), 1.734(2.23), 1.888(0.52), 1.924(0.76), 1.999(0.84), 2.034(1.38), 2.047(1.33), 2.068(1.37), 2.088(1.85), 2.104(2.27), 2.138(1.59), 2.221(0.85), 2.242(0.78), 2.256(0.80), 2.270(1.14), 2.327(0.56), 2.569(1.57), 2.577(1.70), 2.591(1.48), 2.617(2.57), 2.660(1.13), 2.670(0.97), 3.361(1.30), 3.371(1.17), 3.398(1.01), 3.406(0.99), 3.460(0.64), 3.468(0.71), 3.495(0.89), 3.504(0.86), 3.613(0.59), 3.630(2.11), 3.637(2.26), 3.654(2.41), 3.666(1.56), 3.681(1.50), 3.698(1.11), 3.725(1.28), 3.746(1.94), 3.770(1.64), 3.784(1.49), 3.855(2.48), 4.703(1.17), 4.712(1.42), 4.719(1.49), 4.728(1.18), 4.762(1.50), 4.770(1.68), 4.777(1.93), 4.786(1.45), 5.017(16.00), 5.260(1.25), 5.384(1.52), 5.391(1.57), 5.512(0.89), 8.059(5.28), 8.742(5.83), 8.917(5.45).

實例 516

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[2-(4-甲基苯基)-2-側氧基乙基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



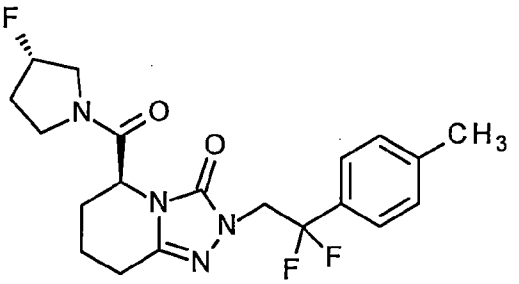
先添加(5S)-2-[2-(4-甲基苯基)-2-側氧基乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(121 mg, 383 µmol)至 THF(7.0 ml)中，接著添加 HBTU(189 mg, 498 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(200 µl, 1.1 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(1：1)(57.7 mg, 459 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 77.3 mg(52%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.27 min；MS(ESIpos): m /z = 387 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.36), -0.008(16.00), 0.008(8.62), 0.146(1.10), 1.760(1.10), 2.110(0.79), 2.327(2.33), 2.366(3.25), 2.397(11.03), 2.523(12.00), 2.577(0.97), 2.597(1.23), 2.622(1.14), 2.669(1.89), 2.709(1.76), 3.658(0.75), 3.757(0.57), 3.870(0.75), 4.704(0.48), 4.758(0.57), 5.186(4.75), 5.254(0.40), 5.384(0.48), 7.358(2.46), 7.378(2.55), 7.908(2.59), 7.927(2.37).

實例 517

(5S)-2-[2,2-二氟-2-(4-甲基苯基)乙基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



取(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[2-(4-甲基苯基)-2-側氧基乙基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(51.5 mg, 133 μmol)溶於1,2-二氯乙烷(2.0 ml)中，接著添加二乙基胺基硫三氟化物(1.0 ml, 90%純度，6.8 mmol)與 1 滴乙醇。反應混合物於 70°C 下攪拌 3 小時。滴加反應混合物至飽和碳酸氫鈉水溶液中。添加二氯甲烷，移除有機相。有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 16.8 mg(31%理論值)標題化合物。

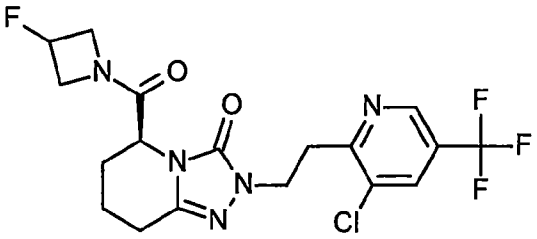
LC-MS(方法 3): R_t = 1.49 min；MS(ESIpos): m /z = 409 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.007(6.14), 1.148(1.48), 1.729(2.36), 2.084(1.37), 2.347(16.00), 2.365(1.48), 2.568(2.08), 2.608(1.70), 2.669(1.37), 2.710(0.99), 3.615(1.92), 3.640(1.48), 3.726(1.32), 3.750(1.04), 3.839(1.70), 4.275(1.26), 4.315(1.64), 4.658(0.99), 4.716(1.26), 5.383(1.15), 7.288(3.84), 7.308(5.81), 7.393(4.88), 7.413(3.18).

依實例 517 之說明製備下列實例 518-546：

實例 518

(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



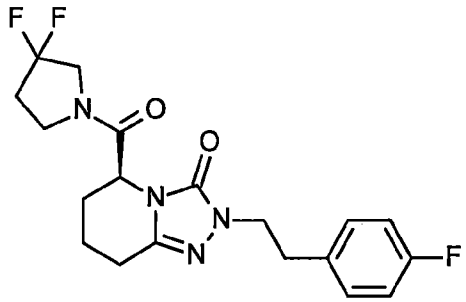
(5S)-2-{2-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(75.0 mg, 72%純度，138 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 620 μmol)、HBTU(99.6 mg, 263 μmol)、3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(1：1)(26.2 mg, 235 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 44.1 mg(71%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.43 min；MS(ESIpos): m /z = 448 [M +H]$^+$^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(3.72), 0.146(3.72),

1.707(9.96), 1.931(3.82), 1.992(4.03), 2.072(3.02), 2.327(5.53), 2.366(4.03), 2.584(7.95), 2.625(2.72), 2.669(5.53), 2.709(3.52), 3.283(11.07), 3.910(2.92), 4.024(5.94), 4.041(13.08), 4.059(9.96), 4.235(3.62), 4.324(2.72), 4.441(6.14), 4.454(9.86), 4.468(6.44), 4.658(1.81), 5.385(1.81), 5.517(1.81), 8.413(16.00), 8.876(14.79).

實例 519

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



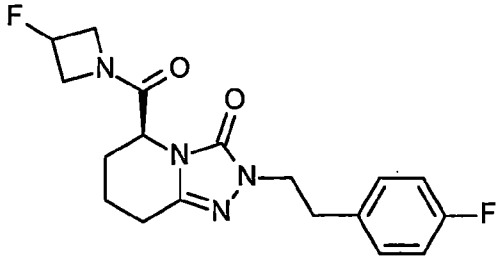
(5S)-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(73.1 mg, 240 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 720 μmol)、HBTU(118 mg, 311 μmol)、3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(1：1)(41.3 mg, 287 μmol)。於室溫下攪拌 72 小時。純化後，得到 53.2 mg(56%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.48 min；MS(ESIpos): m /z = 395 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(2.61), 1.683(1.93), 1.709(3.74), 1.891(1.36), 1.971(3.06), 2.011(1.82), 2.026(1.70), 2.037(1.82), 2.328(1.93), 2.353(0.68), 2.367(2.16), 2.400(1.59), 2.523(7.72), 2.567(4.43), 2.576(4.99), 2.591(3.40), 2.604(2.50), 2.616(4.31), 2.660(2.16), 2.670(2.84), 2.710(1.70), 2.895(5.90), 2.914(12.26), 2.932(6.47), 3.518(3.29), 3.538(5.22), 3.557(2.50), 3.623(0.68), 3.658(1.93), 3.691(2.16), 3.721(1.48), 3.751(4.20), 3.767(5.56), 3.785(13.39), 3.803(10.55), 3.822(3.86), 3.838(2.04), 3.857(1.13), 3.882(2.27), 3.909(1.70), 3.928(0.79), 3.949(0.68), 3.979(1.48), 4.008(1.02), 4.020(1.36), 4.050(0.79), 4.115(0.79), 4.147(1.36), 4.174(1.36), 4.204(0.57), 4.668(1.82), 4.683(2.61), 4.693(1.82), 4.744(1.93), 4.759(2.61), 4.769(1.82), 7.062(7.15), 7.085(16.00), 7.107(10.33), 7.203(8.74), 7.217(9.87), 7.225(8.17), 7.239(6.70).

實例 520

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



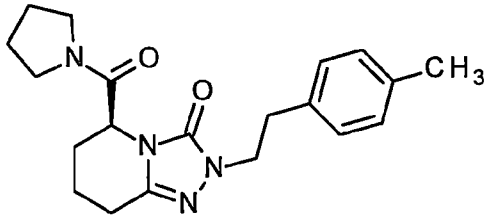
(5S)-2-[2-(4-氟苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(73.1 mg, 240 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(130 μl, 720 μmol)、HBTU(118 mg, 311 μmol)、3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(1:1)(32.1 mg, 287 μmol)。於室溫下攪拌 72 小時。純化後，得到 37.7 mg(43%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.49 min；MS(ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(2.06), -0.008(15.54), 0.008(16.00), 0.146(2.06), 1.715(3.20), 1.943(1.26), 1.972(1.14), 1.991(1.37), 2.006(1.26), 2.328(2.40), 2.366(1.94), 2.523(7.43), 2.567(2.74), 2.588(1.83), 2.606(2.97), 2.619(1.71), 2.648(1.03), 2.670(2.74), 2.710(1.94), 2.898(2.74), 2.917(5.60), 2.935(3.09), 3.782(2.17), 3.799(4.00), 3.969(0.80), 4.220(1.14), 4.238(1.14), 4.277(0.80), 4.411(0.57), 4.448(2.40), 4.462(3.43), 4.475(2.17), 4.663(0.46), 5.332(0.57), 5.520(0.57), 7.064(2.29), 7.085(5.03), 7.106(3.09), 7.223(4.00).

實例 521

(5S)-2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



(5S)-2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(200 mg, 664 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(460 μl, 2.7 mmol)、

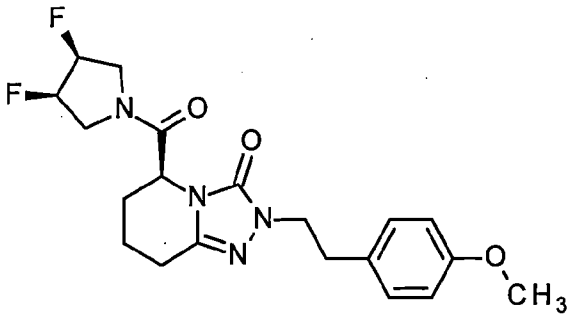
HBTU(327 mg, 863 μmol)、吡咯啶(66 μl, 800 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 163 mg(69%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.45 min；MS(ESIpos): m /z = 355 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.86), 0.008(1.55), 1.703(0.76), 1.714(1.01), 1.733(0.71), 1.746(0.55), 1.764(1.00), 1.781(1.71), 1.798(1.34), 1.815(0.41), 1.883(0.41), 1.900(1.27), 1.916(1.67), 1.933(1.07), 1.951(0.54), 1.962(0.61), 1.973(0.54), 1.982(0.43), 1.997(0.44), 2.018(0.40), 2.257(9.36), 2.560(0.68), 2.580(0.44), 2.602(0.42), 2.613(0.87), 2.626(0.44), 2.848(1.00), 2.868(1.97), 2.887(1.03), 3.233(0.51), 3.246(0.52), 3.263(0.91), 3.280(0.45), 3.328(1.08), 3.346(0.51), 3.357(0.53), 3.440(0.58), 3.447(0.42), 3.465(0.74), 3.589(0.70), 3.606(0.41), 3.613(0.54), 3.729(0.62), 3.748(0.95), 3.758(0.65), 3.766(0.59), 3.777(0.97), 3.797(0.54), 4.659(0.65), 4.669(0.75), 4.675(0.88), 4.684(0.64), 7.085(16.00).

實例 522

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



(5S)-2-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(92.0 mg, 290 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(150 μl, 870 μmol)、HBTU(143 mg, 377 μmol)、(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(49.9 mg, 348 μmol)。於室溫下攪拌 72 小時。純化後，得到 71.1 mg(60%理論值)標題化合物。

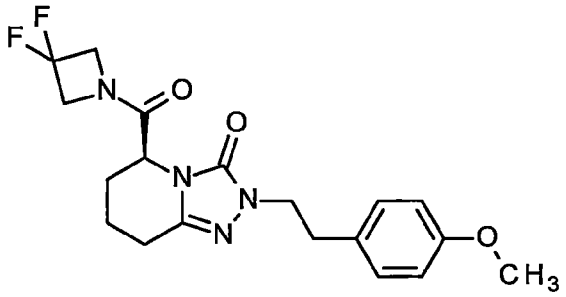
LC-MS(方法 4): R_t = 0.72 min；MS(ESIpos): m /z = 407 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.680(0.47), 1.704(0.90), 1.715(1.09), 1.727(1.01), 1.939(0.47), 1.976(0.55), 1.986(0.65), 1.998(0.48), 2.012(0.44),

2.021(0.42), 2.028(0.46), 2.036(0.44), 2.045(0.41), 2.073(1.37), 2.563(0.77), 2.575(0.79), 2.586(0.63), 2.620(1.09), 2.631(0.63), 2.663(0.51), 2.830(1.48), 2.848(2.93), 2.867(1.56), 3.477(0.48), 3.499(0.42), 3.509(0.44), 3.532(0.49), 3.673(0.68), 3.689(0.68), 3.715(16.00), 3.742(2.34), 3.750(1.16), 3.761(1.70), 3.769(1.37), 3.782(0.78), 3.804(0.47), 4.152(0.43), 4.710(0.96), 4.723(1.33), 4.734(0.92), 6.828(2.79), 6.846(2.98), 6.850(2.86), 7.095(2.14), 7.104(2.47), 7.116(1.95), 7.125(2.09).

實例 523

(5S)-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



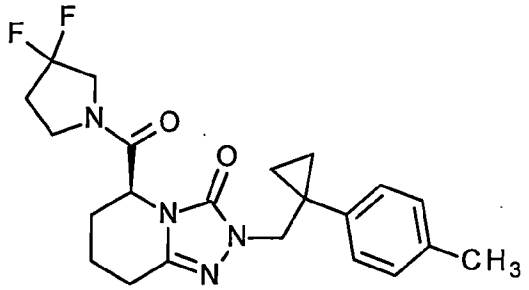
(5S)-2-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(92.0 mg, 290 µmol)、N,N-二異丙基乙胺(150 µl, 870 µmol)、HBTU(143 mg, 377 µmol)、3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(45.1 mg, 348 µmol)。於室溫下攪拌 72 小時。純化後，得到 64.5 mg(57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.46 min；MS(ESIpos): m /z = 393 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(0.90), 0.008(0.75), 1.711(0.65), 1.726(1.00), 1.738(0.92), 1.749(0.63), 1.960(0.54), 1.971(0.50), 2.016(0.41), 2.028(0.40), 2.037(0.48), 2.569(0.65), 2.589(0.83), 2.605(0.98), 2.618(1.19), 2.632(0.57), 2.835(1.24), 2.854(2.48), 2.872(1.35), 3.713(16.00), 3.743(0.87), 3.750(0.92), 3.760(1.69), 3.770(1.68), 3.779(0.83), 3.789(0.76), 4.342(0.64), 4.357(0.64), 4.501(0.86), 4.515(1.44), 4.528(0.85), 4.700(0.45), 4.807(0.43), 6.825(3.10), 6.847(3.66), 6.854(0.44), 7.102(3.30), 7.123(2.85).

實例 524

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[1-(4-甲基苯基)環丙基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



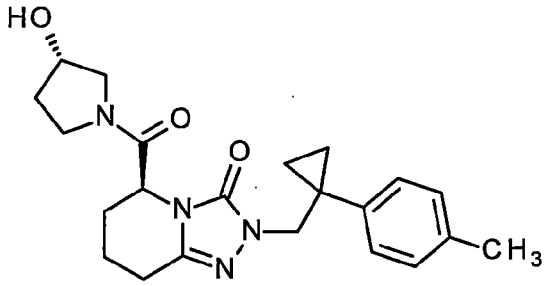
(5S)-2-{[1-(4-甲基苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(45.0 mg, 137 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(72 μl, 410 μmol)、HBTU(67.8 mg, 179 μmol)、3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(23.7 mg, 165 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 27.3 mg(48%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.72 min；MS(ESIpos): m /z = 417 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.67), 0.008(2.32), 0.677(0.52), 0.687(0.71), 0.702(1.17), 0.713(1.14), 0.720(0.89), 0.786(1.23), 0.796(1.02), 0.811(0.74), 0.821(0.61), 0.921(0.53), 0.931(0.55), 0.945(1.24), 0.955(1.62), 0.966(2.20), 0.974(1.56), 0.988(1.08), 0.998(0.49), 1.662(0.70), 1.688(1.08), 1.958(0.93), 1.972(0.93), 1.985(0.91), 2.012(0.58), 2.022(0.44), 2.073(1.06), 2.235(16.00), 2.327(0.53), 2.366(0.85), 2.393(0.59), 2.416(0.56), 2.435(0.42), 2.467(0.58), 2.523(2.70), 2.566(1.36), 2.580(1.61), 2.622(0.61), 2.669(0.58), 2.710(0.45), 3.509(0.99), 3.528(1.58), 3.549(0.71), 3.644(1.67), 3.649(1.91), 3.680(2.35), 3.685(2.14), 3.712(0.55), 3.744(1.27), 3.772(1.06), 3.869(0.74), 3.895(0.58), 3.915(1.88), 3.922(1.67), 3.951(1.38), 3.958(1.74), 4.000(0.47), 4.133(0.47), 4.159(0.42), 4.657(0.64), 4.671(0.88), 4.681(0.62), 4.731(0.67), 4.747(0.85), 4.756(0.62), 7.025(3.25), 7.045(5.44), 7.105(6.96), 7.125(4.16).

實例 525

(5S)-5-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[1-(4-甲基苯基)環丙基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



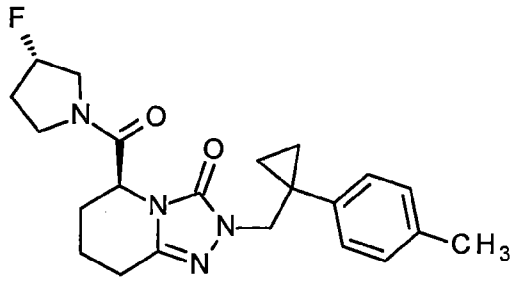
(5S)-2-{[1-(4-甲基苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(45.0 mg, 137 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(72 μl, 410 μmol)、HBTU(67.8 mg, 179 μmol)、(3S)-吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(1：1)(20.4 mg, 165 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 24.4 mg(45%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.74 min；MS(ESIpos): m /z = 397 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.87), 0.008(2.23), 0.683(0.77), 0.706(1.23), 0.786(1.29), 0.809(0.80), 0.820(0.58), 0.921(0.45), 0.933(0.56), 0.944(1.00), 0.956(1.70), 0.966(2.06), 0.992(0.79), 1.387(0.55), 1.692(1.47), 1.703(1.54), 1.752(0.58), 1.762(0.51), 1.831(0.77), 1.842(0.86), 1.853(0.73), 1.863(0.91), 1.874(0.74), 1.930(0.79), 1.964(1.45), 1.975(1.42), 1.987(1.40), 1.997(0.95), 2.013(0.66), 2.072(1.15), 2.236(16.00), 2.327(0.57), 2.366(0.53), 2.447(0.64), 2.464(0.80), 2.523(1.85), 2.565(0.86), 2.577(1.36), 2.619(0.60), 2.669(0.51), 2.709(0.44), 3.243(0.42), 3.276(2.35), 3.287(2.17), 3.297(1.50), 3.404(1.13), 3.413(0.96), 3.427(0.92), 3.434(1.00), 3.456(0.55), 3.464(0.45), 3.528(0.58), 3.549(0.45), 3.606(0.87), 3.617(1.32), 3.634(3.12), 3.644(1.09), 3.671(2.81), 3.918(1.76), 3.928(1.40), 3.954(1.38), 3.964(1.11), 4.251(0.78), 4.349(0.85), 4.591(0.77), 4.599(0.88), 4.606(0.95), 4.614(0.77), 4.633(0.63), 4.647(0.81), 4.656(0.57), 7.026(3.04), 7.046(4.91), 7.106(4.38), 7.112(4.57), 7.126(2.87), 7.132(2.62).

實例 526

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[1-(4-甲基苯基)環丙基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



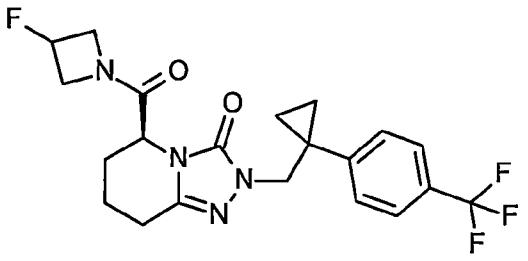
(5S)-2-{[1-(4-甲基苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(45.0 mg, 137 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(72 μl, 410 μmol)、HBTU(67.8 mg, 179 μmol)、(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(20.7 mg, 165 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 21.6 mg(39%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.58 min；MS(ESIpos): m /z = 399 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.60), -0.008(5.27), 0.008(4.23), 0.146(0.55), 0.674(0.50), 0.684(0.73), 0.700(1.15), 0.707(1.10), 0.789(1.04), 0.947(0.89), 0.966(1.93), 0.989(0.86), 1.387(3.45), 1.708(1.54), 1.870(0.42), 1.984(0.86), 1.994(0.94), 2.031(0.73), 2.049(0.65), 2.077(0.65), 2.126(0.50), 2.235(16.00), 2.327(0.97), 2.366(1.07), 2.523(4.28), 2.580(1.28), 2.625(0.65), 2.669(1.20), 2.709(1.10), 3.379(0.47), 3.476(0.44), 3.603(0.99), 3.633(2.01), 3.641(1.80), 3.670(2.17), 3.678(1.54), 3.709(0.99), 3.733(0.70), 3.755(0.57), 3.821(1.15), 3.911(1.33), 3.929(1.54), 3.947(1.04), 3.965(1.23), 4.592(0.57), 4.601(0.68), 4.608(0.65), 4.617(0.57), 4.650(0.76), 4.665(0.94), 4.674(0.70), 4.910(0.55), 5.247(0.57), 5.377(0.63), 5.499(0.44), 7.026(2.90), 7.046(4.72), 7.102(3.47), 7.108(4.33), 7.123(2.35), 7.128(2.45).

實例 527

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-({1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基}甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



(5S)-3-側氧基-2-({1-[4-(三氟甲基)苯基]環丙基}甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]

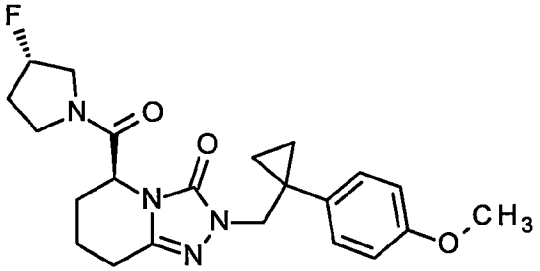
三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(57.4 mg, 151 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(79 μl, 450 μmol)、HBTU(74.2 mg, 196 μmol)、3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(20.1 mg, 181 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 37.9 mg(57%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.92 min；MS(ESIpos): m /z = 439 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.76), -0.008(16.00), 0.008(14.16), 0.146(1.84), 0.852(2.09), 0.877(6.79), 0.925(5.03), 0.949(2.09), 1.078(1.17), 1.111(14.24), 1.691(4.86), 1.932(2.60), 1.967(2.09), 2.072(2.85), 2.327(2.43), 2.366(2.76), 2.523(11.64), 2.569(4.69), 2.611(1.76), 2.669(2.76), 2.710(2.85), 3.799(4.94), 3.835(8.54), 3.877(1.34), 3.908(4.77), 3.923(3.77), 3.946(2.76), 3.961(2.93), 4.189(1.93), 4.219(1.93), 4.254(1.34), 4.274(1.17), 4.321(1.01), 4.357(0.75), 4.385(0.92), 4.449(5.11), 4.613(0.84), 5.316(0.84), 5.370(0.92), 5.462(0.84), 5.505(0.84), 7.434(8.80), 7.454(11.81), 7.572(10.05), 7.592(7.71).

實例 528

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[1-(4-甲氧基苯基)環丙基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



(5S)-2-{[1-(4-甲氧基苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(93.2 mg, 50%純度，136 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(140 μl, 810 μmol)、HBTU(134 mg, 353 μmol)、(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(1：1)(20.4 mg, 163 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 42.9 mg(76%理論值)標題化合物。

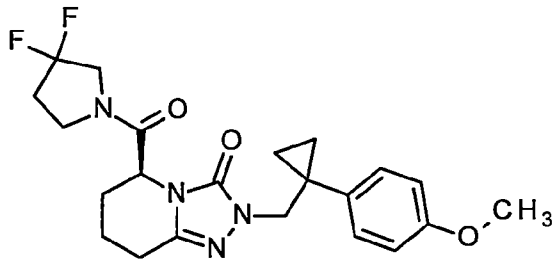
LC-MS(方法 4): R_t = 0.79 min；MS(ESIpos): m /z = 415 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.55), 0.008(1.21), 0.659(0.47), 0.676(0.69), 0.686(0.80), 0.756(0.77), 0.780(0.43), 0.922(0.63), 0.940(1.59), 1.712(1.04), 1.987(0.54), 1.997(0.67), 2.009(0.56), 2.021(0.47), 2.035(0.49),

2.050(0.46), 2.073(7.98), 2.523(1.28), 2.591(0.77), 3.282(0.42), 3.613(1.24), 3.621(1.22), 3.636(0.59), 3.649(1.32), 3.657(1.14), 3.702(16.00), 3.736(0.53), 3.821(0.80), 3.862(0.89), 3.881(1.07), 3.898(0.68), 3.918(0.80), 4.598(0.45), 4.605(0.46), 4.647(0.48), 4.662(0.62), 4.670(0.45), 6.777(2.71), 6.798(2.98), 7.123(1.91), 7.130(2.47), 7.145(1.88), 7.152(2.06).

實例 529

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[1-(4-甲氧基苯基)環丙基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



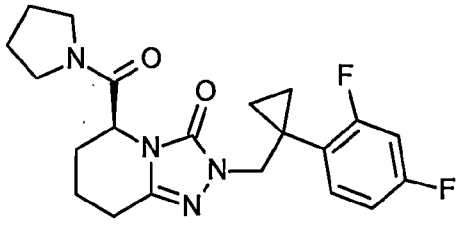
(5S)-2-{[1-(4-甲氧基苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(93.2 mg, 50%純度，136 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(140 μl, 810 μmol)、HBTU(134 mg, 353 μmol)、3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(1：1)(23.4 mg, 163 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 41.1 mg(70%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.86 min；MS(ESIpos): m /z = 433 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.44), -0.008(4.06), 0.008(3.72), 0.147(0.48), 0.664(0.44), 0.685(0.72), 0.754(0.78), 0.777(0.48), 0.919(0.72), 0.939(1.64), 0.958(0.65), 1.693(0.68), 1.975(0.61), 2.327(0.78), 2.366(1.19), 2.392(0.41), 2.523(3.21), 2.584(1.13), 2.628(0.44), 2.670(0.92), 2.710(0.92), 3.508(0.65), 3.527(1.06), 3.547(0.58), 3.627(0.89), 3.663(1.16), 3.682(0.55), 3.701(16.00), 3.743(0.72), 3.771(0.78), 3.870(1.36), 3.910(0.96), 4.668(0.55), 4.743(0.55), 4.752(0.41), 6.776(3.14), 6.798(3.58), 7.127(3.79), 7.149(3.38).

實例 530

(5S)-2-{[1-(2,4-二氟苯基)環丙基]甲基}-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



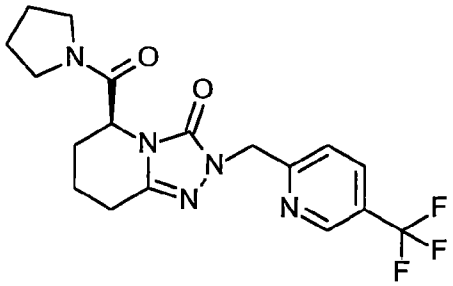
(5S)-2-{[1-(2,4-二氟苯基)環丙基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(78.0 mg, 223 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 670 μmol)、HBTU(110 mg, 290 μmol)、吡咯啶(22 μl, 270 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 9.80 mg(11%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.53 min；MS(ESIpos): m /z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.71), 0.146(0.71), 0.705(1.90), 0.730(7.14), 0.761(8.00), 0.786(2.29), 0.968(1.24), 1.001(16.00), 1.036(0.90), 1.237(0.71), 1.676(5.05), 1.684(5.29), 1.695(4.43), 1.707(2.24), 1.732(1.52), 1.749(5.90), 1.766(10.43), 1.783(8.14), 1.800(2.48), 1.865(2.33), 1.881(6.90), 1.898(8.90), 1.915(6.19), 1.939(6.10), 1.953(5.67), 1.975(2.43), 1.990(1.90), 2.073(5.00), 2.327(1.29), 2.367(1.00), 2.418(1.19), 2.435(1.48), 2.459(3.52), 2.574(1.67), 2.586(2.48), 2.670(1.43), 2.710(1.10), 3.196(1.29), 3.213(2.71), 3.225(3.05), 3.242(5.24), 3.259(2.57), 3.281(3.24), 3.345(2.14), 3.388(1.76), 3.405(3.52), 3.412(2.76), 3.430(4.52), 3.447(2.05), 3.533(2.05), 3.550(4.19), 3.566(2.48), 3.574(3.24), 3.600(7.00), 3.636(9.14), 3.813(8.90), 3.849(6.48), 4.598(3.76), 4.612(5.62), 4.622(3.81), 6.883(1.90), 6.889(2.10), 6.904(4.05), 6.910(4.43), 6.925(2.33), 6.932(2.43), 7.087(2.14), 7.094(2.33), 7.116(3.86), 7.137(3.90), 7.144(2.67), 7.156(5.05), 7.173(4.71), 7.195(2.19).

實例 531

(5S)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



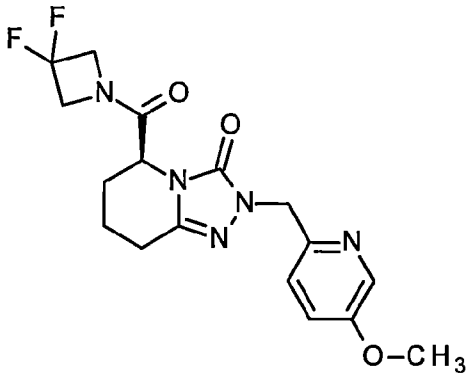
(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 175 μmol)、三乙基胺(73 μl, 530 μmol)、HATU(86.6 mg, 228 μmol)、吡咯啶(15.0 mg, 210 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 51.6 mg(74%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.23 min；MS(ESIpos): m/z = 396 [M+H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(2.08), 0.008(1.90), 1.154(3.17), 1.172(6.53), 1.190(3.27), 1.689(0.90), 1.702(1.25), 1.713(1.69), 1.725(2.58), 1.738(3.07), 1.748(2.44), 1.756(2.05), 1.774(4.73), 1.792(7.66), 1.809(5.78), 1.826(1.71), 1.894(1.71), 1.909(6.12), 1.927(5.83), 1.944(3.53), 1.961(1.02), 1.977(0.83), 1.989(0.80), 2.002(1.29), 2.013(2.31), 2.026(2.61), 2.038(1.76), 2.053(1.85), 2.063(1.34), 2.070(1.25), 2.078(1.22), 2.089(0.73), 2.104(0.42), 2.328(0.69), 2.367(0.47), 2.523(3.17), 2.565(2.44), 2.574(2.24), 2.589(1.92), 2.600(1.83), 2.612(3.36), 2.624(1.90), 2.642(0.85), 2.654(1.29), 2.666(1.14), 2.710(0.56), 2.866(1.29), 3.008(1.19), 3.026(3.44), 3.044(3.36), 3.062(1.12), 3.235(1.08), 3.252(2.19), 3.265(2.12), 3.282(3.95), 3.328(3.27), 3.347(4.14), 3.359(1.61), 3.364(2.17), 3.376(2.29), 3.394(1.03), 3.449(1.15), 3.467(2.46), 3.475(1.83), 3.485(1.49), 3.492(3.15), 3.509(1.42), 3.598(1.47), 3.615(2.86), 3.623(1.51), 3.632(1.69), 3.640(2.25), 3.656(1.05), 4.760(2.66), 4.769(2.95), 4.775(3.56), 4.784(2.64), 5.026(16.00), 7.194(0.95), 7.383(4.80), 7.404(5.03), 8.207(3.02), 8.212(3.10), 8.228(2.95), 8.233(2.97), 8.929(4.64).

實例 532

(5S)-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



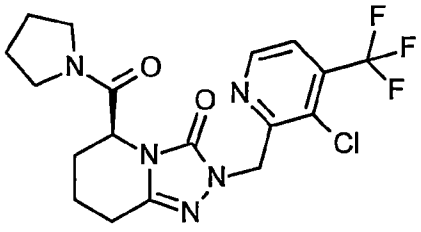
(5S)-2-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(45.0 mg, 148 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(77 μl, 440 μmol)、HBTU(72.9 mg, 192 μmol)、3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(23.0 mg, 177 μmol)。於室溫下攪拌 72 小時。純化後，得到 20.0 mg(36%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.54 min；MS(ESIpos): m /z = 380 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.710(1.02), 1.725(1.59), 1.739(1.12), 1.755(0.41), 1.977(0.42), 1.989(0.76), 2.001(0.67), 2.043(0.64), 2.061(0.68), 2.078(0.51), 2.524(0.77), 2.608(0.64), 3.809(16.00), 4.331(0.41), 4.361(0.69), 4.384(0.69), 4.414(0.42), 4.582(0.92), 4.597(1.47), 4.610(0.91), 4.730(0.43), 4.760(0.50), 4.838(6.91), 4.876(0.46), 7.128(1.79), 7.149(2.18), 7.352(1.38), 7.360(1.40), 7.374(1.15), 7.381(1.19), 8.205(1.83), 8.212(1.80).

實例 533

(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



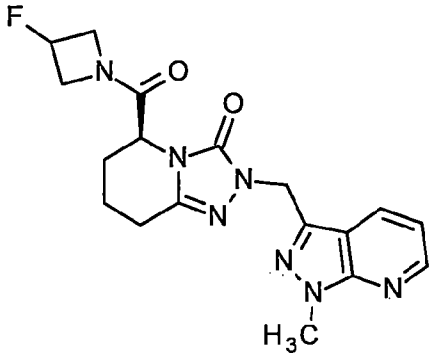
(5S)-2-{[3-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(53.0 mg, 141 μmol)、三乙基胺(59 μl, 420 μmol)、HATU(69.5 mg, 183 μmol)、吡咯啶(14 μl, 170 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 40.0 mg(66%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.74 min；MS(ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.42), -0.008(3.83), 0.008(3.11), 0.146(0.41), 1.171(0.73), 1.189(0.45), 1.271(0.69), 1.289(0.69), 1.353(3.47), 1.371(3.53), 1.677(1.03), 1.691(2.06), 1.701(5.00), 1.714(6.44), 1.732(4.67), 1.744(2.31), 1.753(1.98), 1.771(6.88), 1.788(11.86), 1.806(9.09), 1.822(2.66), 1.891(2.78), 1.908(8.33), 1.924(10.44), 1.941(6.73), 1.958(3.14), 1.972(2.09), 1.983(3.64), 1.994(3.30), 2.010(1.77), 2.025(2.72), 2.039(2.05), 2.047(2.56), 2.061(2.41), 2.082(1.11), 2.097(0.59), 2.327(0.67), 2.366(0.64), 2.519(5.92), 2.560(3.36), 2.569(3.11), 2.581(6.08), 2.594(3.08), 2.611(1.28), 2.623(2.17), 2.636(0.92), 2.669(0.75), 2.674(0.58), 2.710(0.66), 3.229(1.62), 3.246(3.50), 3.259(3.55), 3.276(6.45), 3.293(4.66), 3.339(6.78), 3.351(2.56), 3.356(3.48), 3.368(3.94), 3.386(1.69), 3.442(1.84), 3.459(3.97), 3.466(2.95), 3.476(2.39), 3.484(5.08), 3.501(2.19), 3.596(2.28), 3.613(5.03), 3.621(2.52), 3.630(2.78), 3.638(3.70), 3.653(2.63), 3.740(7.44), 3.902(4.11), 3.921(0.52), 4.024(0.61), 4.042(0.59), 4.099(0.61), 4.200(0.53), 4.216(0.50), 4.738(4.37), 4.747(5.06), 4.754(5.78), 4.763(4.33), 5.093(4.67), 5.133(16.00), 5.161(15.97), 5.201(4.61), 7.843(9.97), 7.855(10.39), 8.738(8.03), 8.750(7.84).

實例 534

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



(5S)-2-[(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(38.0 mg, 116 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(60 μl, 350 μmol)、HBTU(57.1 mg, 150 μmol)、3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(1：1)(15.5 mg, 139 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 24.7 mg(100%純度，55%

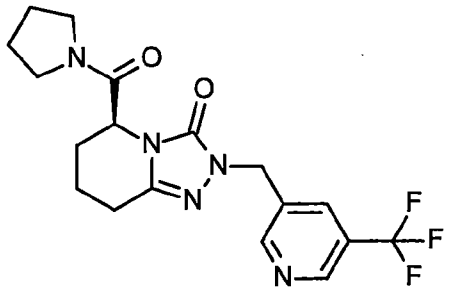
理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.93 min；MS(ESIpos): m /z = 386 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(4.40), 0.008(2.66), 1.677(1.65), 1.935(0.83), 2.004(0.72), 2.327(0.63), 2.366(0.74), 2.523(4.40), 2.562(1.52), 2.578(0.60), 2.592(0.76), 2.665(0.63), 2.669(0.72), 2.709(0.83), 3.931(0.56), 3.963(0.60), 4.007(1.07), 4.025(16.00), 4.231(0.51), 4.260(0.69), 4.287(0.60), 4.316(0.51), 4.541(1.41), 4.553(2.10), 4.566(1.39), 5.116(6.39), 7.190(1.01), 7.196(1.14), 7.204(1.34), 7.216(1.07), 8.156(1.72), 8.177(1.59), 8.543(2.21), 8.547(2.23), 8.554(2.21), 8.558(2.01).

實例 535

(5S)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(35.4 mg, 103 μmol)、三乙基胺(43 μl, 310 μmol)、HATU(59.0 mg, 155 μmol)、吡咯啶(13 μl, 160 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 16.7 mg(41%理論值)標題化合物。

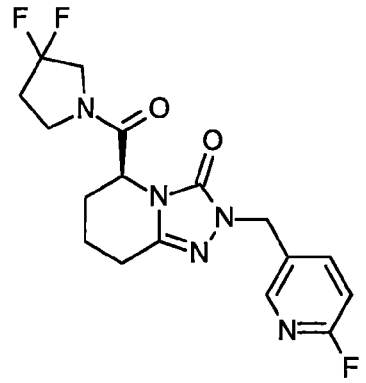
LC-MS(方法 3): R_t = 1.20 min；MS(ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.71), -0.008(6.63), 0.008(5.76), 0.146(0.68), 1.681(1.20), 1.722(2.27), 1.739(2.24), 1.756(2.05), 1.773(3.94), 1.791(6.63), 1.808(5.19), 1.824(1.51), 1.893(1.49), 1.909(4.48), 1.926(5.64), 1.943(3.35), 1.961(1.04), 2.013(2.69), 2.036(1.46), 2.056(1.20), 2.327(1.49), 2.366(0.85), 2.567(2.19), 2.581(1.86), 2.597(1.65), 2.608(2.93), 2.620(1.75), 2.650(1.23), 2.669(1.53), 2.710(0.80), 3.228(1.18), 3.245(2.27), 3.257(2.27), 3.274(3.54), 3.292(1.94), 3.340(5.12), 3.358(2.17), 3.370(2.17),

3.388(1.04), 3.437(1.01), 3.454(2.15), 3.461(1.65), 3.479(2.81), 3.496(1.16), 3.593(1.20), 3.610(2.57), 3.627(1.49), 3.635(2.01), 3.652(1.01), 4.754(2.38), 4.763(2.67), 4.769(3.12), 4.778(2.34), 5.012(16.00), 8.063(5.22), 8.737(5.29), 8.912(4.96).

實例 536

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-[(6-氟吡啶-3-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



(5S)-2-[(6-氟吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 205 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 620 μmol)、HBTU(101 mg, 267 μmol)、3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(35.4 mg, 246 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 43.3 mg(55%理論值)標題化合物。

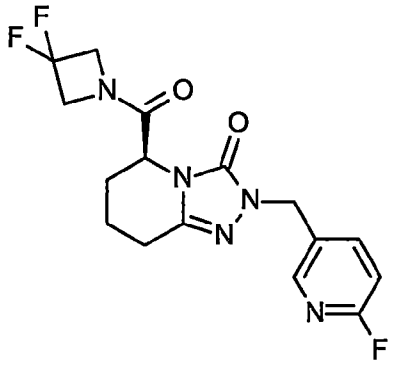
LC-MS(方法 3): R_t = 1.05 min；MS(ESIpos): m/z = 382 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.48), -0.008(5.78), 0.008(3.49), 0.146(0.48), 1.700(1.48), 1.713(1.68), 1.725(1.91), 1.915(0.89), 1.981(1.88), 1.992(1.52), 2.005(1.58), 2.021(1.68), 2.049(1.27), 2.058(1.32), 2.064(1.38), 2.073(3.23), 2.085(0.96), 2.093(0.96), 2.100(0.82), 2.327(0.71), 2.366(1.04), 2.381(1.12), 2.411(1.37), 2.433(1.33), 2.519(5.01), 2.524(4.66), 2.567(3.46), 2.576(3.26), 2.591(3.81), 2.607(3.64), 2.619(1.71), 2.635(0.71), 2.650(1.07), 2.665(0.89), 2.669(0.87), 2.690(2.78), 2.710(0.69), 3.539(1.68), 3.558(2.41), 3.571(1.32), 3.578(1.27), 3.639(0.44), 3.673(1.38), 3.706(1.63), 3.742(1.35), 3.774(2.11), 3.791(1.29), 3.799(1.17), 3.809(2.09), 3.817(1.76), 3.835(0.81), 3.844(0.69), 3.895(0.77), 3.914(1.61), 3.933(0.91), 3.940(1.10), 3.958(0.53), 3.973(0.51), 4.002(1.02), 4.014(0.56), 4.029(0.71), 4.043(0.89),

4.071(0.54), 4.149(0.63), 4.181(0.89), 4.205(0.92), 4.760(1.40), 4.775(1.75), 4.785(1.27), 4.835(1.40), 4.845(1.61), 4.850(1.81), 4.860(1.43), 4.908(16.00), 4.942(0.46), 4.949(0.44), 6.519(1.88), 7.226(3.00), 7.237(3.08), 7.248(3.35), 7.260(3.20), 7.698(1.93), 7.706(1.99), 7.720(3.54), 7.728(3.59), 7.742(1.73), 7.750(1.76), 8.512(5.68), 8.520(5.44).

實例 537

(5S)-5-[(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-[(6-氟吡啶-3-基)甲基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



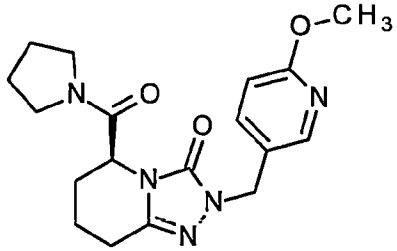
(5S)-2-[(6-氟吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(60.0 mg, 205 µmol)、N,N-二異丙基乙胺(110 µl, 620 µmol)、HBTU(101 mg, 267 µmol)、3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(31.9 mg, 246 µmol)。於室溫下攪拌 72 小時。純化後，得到 41.5 mg(55%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.20 min；MS(ESIpos): m /z = 368 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.07), 1.716(2.85), 1.730(4.22), 1.745(2.96), 1.759(1.15), 1.961(0.99), 1.974(1.04), 1.985(1.17), 1.997(1.96), 2.009(1.75), 2.021(0.75), 2.034(0.84), 2.050(1.58), 2.070(1.74), 2.085(1.40), 2.103(0.84), 2.560(1.95), 2.618(1.73), 2.632(0.58), 2.647(0.96), 2.661(0.43), 4.333(1.13), 4.363(1.88), 4.385(1.88), 4.416(1.14), 4.597(2.54), 4.612(3.97), 4.624(2.50), 4.705(0.40), 4.734(1.19), 4.763(1.35), 4.794(0.66), 4.816(0.68), 4.847(1.36), 4.877(1.28), 4.918(16.00), 7.251(2.70), 7.262(2.75), 7.272(3.02), 7.283(2.90), 7.699(1.82), 7.706(1.90), 7.721(3.45), 7.728(3.55), 7.742(1.69), 7.750(1.72), 8.507(4.62), 8.514(4.60).

實例 538

(5S)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



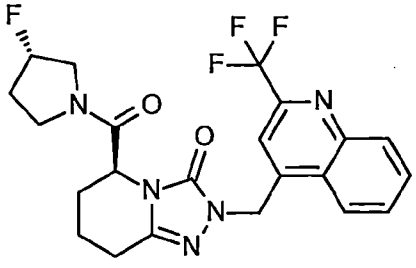
(5S)-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(467 mg, 1.53 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(800 µl, 4.6 mmol)、HBTU(757 mg, 2.00 mmol)、吡咯啶(150 µl, 1.8 mmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 40.0 mg(95%純度，7%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.58 min；MS(ESIpos): m /z = 358 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.63), -0.008(5.45), 0.008(4.76), 0.146(0.63), 1.706(0.80), 1.772(1.20), 1.789(2.01), 1.806(1.61), 1.823(0.52), 1.891(0.69), 1.908(1.55), 1.924(1.89), 1.941(1.20), 1.960(0.57), 1.971(0.80), 2.017(0.52), 2.327(1.38), 2.366(1.20), 2.523(5.10), 2.570(0.92), 2.583(1.15), 2.625(0.46), 2.665(1.20), 2.670(1.55), 2.710(1.26), 2.847(0.46), 2.865(0.92), 3.239(0.69), 3.251(0.75), 3.269(1.38), 3.340(2.24), 3.358(1.09), 3.369(0.86), 3.387(0.52), 3.449(0.75), 3.474(0.97), 3.491(0.46), 3.589(0.40), 3.606(0.86), 3.630(0.69), 3.826(16.00), 4.711(0.75), 4.726(1.03), 4.736(0.75), 4.760(5.79), 6.782(1.72), 6.803(1.89), 7.552(1.15), 7.558(1.15), 7.573(1.09), 7.580(1.15), 8.050(1.43), 8.056(1.38).

實例 539

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



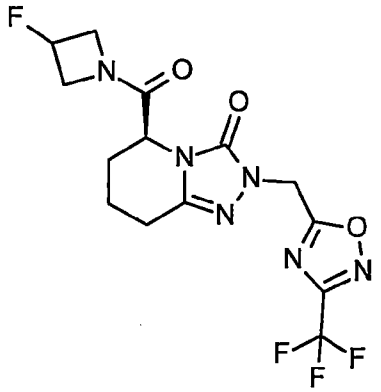
(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)喹啉-4-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(38.5 mg, 98.1 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(51 μl, 290 μmol)、HBTU(48.4 mg, 128 μmol)、(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(14.8 mg, 118 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 30.9 mg(68%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.54 min；MS(ESIpos): m /z = 464 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.85), -0.008(16.00), 0.008(13.66), 0.146(1.95), 1.732(2.93), 2.006(3.22), 2.327(4.10), 2.366(2.34), 2.609(4.59), 2.670(4.39), 2.709(2.24), 3.527(2.54), 3.554(2.54), 3.608(2.54), 3.651(2.34), 3.748(2.44), 3.777(11.02), 3.862(1.76), 3.960(1.46), 4.328(6.54), 4.759(1.46), 4.810(1.66), 4.890(1.76), 5.267(1.95), 5.408(3.22), 5.459(6.15), 5.481(6.54), 5.522(2.15), 5.800(2.24), 6.282(3.22), 7.741(7.32), 7.748(5.56), 7.756(4.68), 7.847(4.39), 7.865(3.02), 7.946(4.10), 7.966(6.15), 7.983(3.90), 8.214(8.39), 8.235(7.02), 8.371(4.10), 8.387(3.90).

實例 540

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



(5S)-3-側氧基-2-{[3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(85.0 mg, 82%純度，209 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 630 μmol)、HBTU(103 mg, 272 μmol)、3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(28.0 mg, 251 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 53.0 mg(65%理論值)標題化合物。

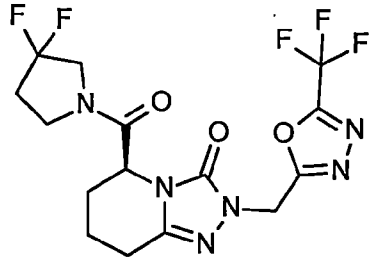
LC-MS(方法 3): R_t = 1.24 min；MS(ESIpos): m /z = 391 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.75), -0.008(6.77),

0.008(6.05), 0.146(0.77), 1.706(3.09), 1.728(5.31), 1.738(4.23), 1.954(2.13), 1.967(2.27), 1.976(1.96), 2.041(1.91), 2.053(2.07), 2.073(4.26), 2.328(0.77), 2.366(0.88), 2.524(2.07), 2.558(1.66), 2.586(2.85), 2.602(3.73), 2.620(4.67), 2.632(6.49), 2.646(3.21), 2.661(1.38), 2.675(2.40), 2.689(0.88), 2.710(1.02), 3.926(1.22), 3.989(1.44), 4.013(1.02), 4.160(0.72), 4.175(0.80), 4.191(0.69), 4.215(1.46), 4.230(1.52), 4.245(1.35), 4.261(1.55), 4.280(1.52), 4.299(1.46), 4.338(0.88), 4.363(1.60), 4.393(1.13), 4.428(0.83), 4.452(1.02), 4.510(0.69), 4.527(0.88), 4.567(3.76), 4.580(6.36), 4.593(3.65), 4.622(0.80), 4.639(0.83), 4.676(0.80), 4.690(0.80), 4.717(0.61), 5.349(1.05), 5.421(16.00), 5.476(0.88), 5.492(1.13), 5.546(1.05).

實例 541

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 80%純度，240 µmol)、N,N-二異丙基乙胺(130 µl, 720 µmol)、HBTU(118 mg, 312 µmol)、3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(1：1)(41.4 mg, 288 µmol)。於室溫下攪拌 72 小時。純化後，得到 18.0 mg(18%理論值)標題化合物。

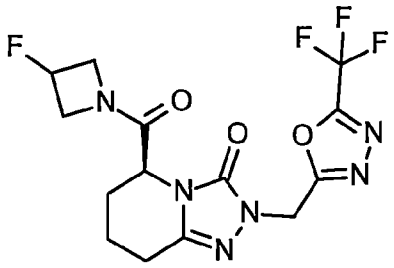
LC-MS(方法 3): R_t = 1.27 min；MS(ESIpos): m /z = 423 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.80), -0.008(6.76), 0.008(5.45), 0.146(0.80), 1.257(1.67), 1.726(2.55), 1.919(3.78), 1.979(4.73), 2.015(2.04), 2.059(1.75), 2.076(1.67), 2.327(2.47), 2.366(3.05), 2.380(1.45), 2.409(1.75), 2.430(1.82), 2.577(4.22), 2.591(4.15), 2.601(3.93), 2.616(4.29), 2.631(4.29), 2.670(3.56), 2.710(2.91), 3.529(3.35), 3.548(5.38), 3.567(2.55), 3.669(1.96), 3.703(2.11), 3.730(1.38), 3.765(2.76), 3.794(2.62), 3.811(2.33),

3.827(2.11), 3.888(0.95), 3.908(2.25), 3.934(1.60), 3.954(0.80), 3.993(1.38), 4.035(1.16), 4.064(0.73), 4.148(0.87), 4.173(1.16), 4.205(1.24), 4.769(1.82), 4.785(2.40), 4.795(1.82), 4.844(1.89), 4.860(2.18), 4.869(1.67), 5.253(1.82), 5.295(15.13), 5.305(16.00), 5.347(3.56), 6.510(0.65).

實例 542

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



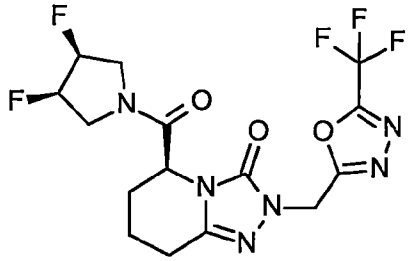
(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 80%純度，240 µmol)、N,N-二異丙基乙胺(130 µl, 720 µmol)、HBTU(118 mg, 312 µmol)、3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(32.1 mg, 288 µmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 21.0 mg(22%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.06 min；MS(ESIpos): m /z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.62), -0.008(4.52), 0.008(4.71), 0.146(0.67), 1.406(0.72), 1.722(5.05), 1.962(2.21), 2.040(2.07), 2.328(1.83), 2.366(1.68), 2.523(4.85), 2.571(2.88), 2.588(3.70), 2.609(4.56), 2.624(5.67), 2.636(3.08), 2.652(1.25), 2.665(3.22), 2.710(1.73), 3.826(0.82), 3.938(1.35), 3.987(1.25), 4.175(0.77), 4.211(1.39), 4.228(1.44), 4.258(1.44), 4.295(1.44), 4.334(0.86), 4.360(1.35), 4.392(1.06), 4.430(0.91), 4.459(1.01), 4.520(0.82), 4.555(3.51), 4.567(5.67), 4.579(3.51), 4.642(0.82), 5.260(1.01), 5.302(16.00), 5.311(7.06), 5.353(1.44), 5.404(0.96), 5.493(1.01), 5.546(0.96), 6.510(1.20).

實例 543

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 80%純度，240 µmol)、N,N-二異丙基乙胺(130 µl, 720 µmol)、HBTU(118 mg, 312 µmol)、(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(1：1)(41.4 mg, 288 µmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 30.0 mg(30%理論值)標題化合物。

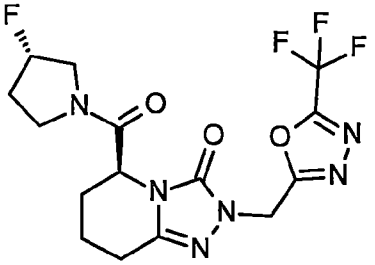
LC-MS(方法 3): R_t = 1.23 min；MS(ESIpos): m /z = 423 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.10), -0.008(9.43), 0.008(8.71), 0.146(1.14), 1.413(1.14), 1.684(1.95), 1.738(2.57), 1.750(2.19), 1.919(1.05), 1.979(2.00), 2.001(1.76), 2.045(1.48), 2.062(1.86), 2.071(1.86), 2.080(1.52), 2.097(1.43), 2.327(1.71), 2.366(1.57), 2.522(4.71), 2.571(2.86), 2.584(2.81), 2.595(3.67), 2.604(2.71), 2.618(3.81), 2.630(4.95), 2.643(2.95), 2.670(3.29), 2.710(1.86), 3.455(0.90), 3.489(1.62), 3.513(1.67), 3.535(1.48), 3.545(1.67), 3.557(1.10), 3.567(1.24), 3.614(1.19), 3.627(1.43), 3.647(1.05), 3.670(1.52), 3.684(2.14), 3.703(1.62), 3.717(1.71), 3.741(1.52), 3.752(1.52), 3.772(1.29), 3.826(1.00), 3.870(1.29), 3.927(1.19), 3.941(1.48), 3.957(0.90), 3.977(1.29), 3.991(1.38), 4.007(0.90), 4.021(0.81), 4.127(0.81), 4.142(1.00), 4.155(0.86), 4.169(1.62), 4.183(1.05), 4.196(0.95), 4.211(0.90), 4.806(4.05), 4.816(4.81), 4.821(5.48), 4.831(4.14), 5.253(3.14), 5.276(1.67), 5.294(16.00),

5.309(10.86), 5.340(1.86), 5.351(3.05), 5.365(1.24), 5.376(1.67), 5.388(1.71), 5.407(1.43), 5.473(1.24), 5.481(1.24).

實例 544

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



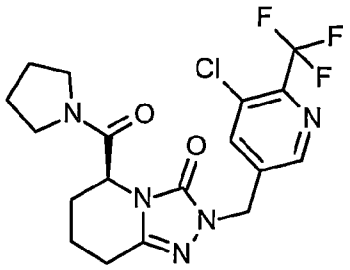
(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(100 mg, 80%純度，240 µmol)、N,N-二異丙基乙胺(130 µl, 720 µmol)、HBTU(118 mg, 312 µmol)、(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(36.2 mg, 288 µmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 18.9 mg(19%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.16 min；MS(ESIpos): m /z = 405 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(4.07), 0.145(4.07), 1.740(4.95), 1.910(1.45), 2.029(2.04), 2.110(3.49), 2.268(1.75), 2.327(8.44), 2.366(9.89), 2.584(4.95), 2.631(5.53), 2.669(10.18), 2.709(11.35), 3.395(2.62), 3.501(1.75), 3.651(3.20), 3.722(2.91), 3.745(3.49), 3.770(2.91), 3.857(4.07), 4.715(2.33), 4.774(3.20), 5.246(2.91), 5.288(16.00), 5.297(9.02), 5.303(10.47), 5.346(1.75), 5.388(2.91), 5.512(1.75).

實例 545

(5S)-2-{[5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



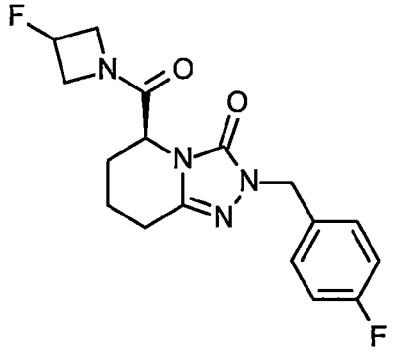
(5S)-2-{[5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(35.0 mg, 92.9 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(49 μl, 280 μmol)、HBTU(45.8 mg, 121 μmol)、吡咯啶(9.3 μl, 110 μmol)。於室溫下攪拌 72 小時。純化後，得到 25.0 mg(63%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.49 min；MS(ESIpos): m /z = 430 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.06), 0.008(2.74), 1.243(2.70), 1.259(3.33), 1.647(1.15), 1.667(1.47), 1.681(1.59), 1.691(1.31), 1.708(1.15), 1.734(2.34), 1.744(2.18), 1.757(2.50), 1.775(5.76), 1.792(9.37), 1.809(7.07), 1.826(1.99), 1.894(1.91), 1.910(5.56), 1.927(6.87), 1.943(4.17), 1.960(1.23), 1.979(0.91), 1.992(0.87), 2.006(1.67), 2.019(3.69), 2.028(4.01), 2.044(2.18), 2.056(1.63), 2.063(1.67), 2.071(1.59), 2.328(0.91), 2.366(0.67), 2.523(4.09), 2.564(3.10), 2.575(2.78), 2.590(2.30), 2.605(2.26), 2.616(3.93), 2.628(2.34), 2.646(1.07), 2.660(1.67), 2.670(1.79), 2.690(0.71), 2.710(0.79), 2.885(3.65), 3.033(1.91), 3.235(1.23), 3.251(2.54), 3.264(2.66), 3.281(4.96), 3.330(3.73), 3.348(4.96), 3.360(1.99), 3.366(2.62), 3.378(2.90), 3.396(1.67), 3.403(2.02), 3.442(1.43), 3.459(3.06), 3.466(2.26), 3.476(1.87), 3.484(3.89), 3.501(1.75), 3.593(1.95), 3.610(3.77), 3.618(2.14), 3.627(2.38), 3.635(3.06), 3.652(1.43), 4.760(3.30), 4.769(3.73), 4.775(4.53), 4.784(3.18), 4.992(0.60), 5.035(16.00), 5.078(0.56), 8.067(6.83), 8.537(6.95), 8.541(6.83).

實例 546

(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-氟苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



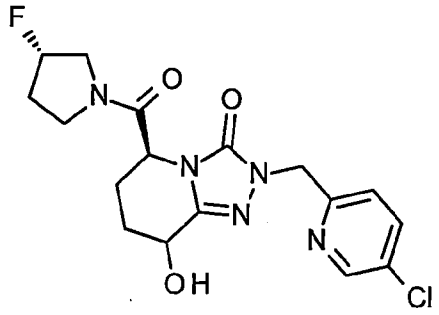
(5S)-2-(4-氟苯甲基)-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(62.8 mg, 215 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(110 μl, 650 μmol)、HBTU(106 mg, 280 μmol)、3-氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(1：1)(28.8 mg, 259 μmol)。於室溫下攪拌隔夜。純化後，得到 15.9 mg(21%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.65 min；MS(ESIpos): m /z = 349 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.69), -0.008(9.17), 0.008(5.47), 0.146(0.72), 1.175(0.67), 1.706(4.47), 1.908(2.61), 1.947(2.08), 1.988(2.36), 2.010(1.81), 2.022(1.89), 2.072(0.81), 2.327(0.69), 2.366(0.61), 2.571(4.19), 2.585(5.22), 2.598(2.61), 2.613(1.08), 2.627(1.61), 2.640(0.72), 2.669(0.81), 2.709(0.67), 3.894(0.78), 3.927(1.42), 3.954(1.50), 3.987(1.39), 4.020(1.14), 4.152(0.64), 4.166(0.75), 4.182(0.61), 4.222(1.28), 4.236(1.28), 4.252(1.53), 4.264(1.33), 4.288(1.42), 4.321(1.28), 4.346(0.86), 4.392(0.89), 4.429(0.67), 4.455(0.89), 4.496(0.86), 4.525(3.69), 4.538(5.50), 4.551(3.61), 4.590(0.50), 4.633(0.61), 4.648(0.72), 4.684(0.64), 4.697(0.67), 4.798(16.00), 5.351(0.89), 5.404(0.89), 5.494(0.89), 5.547(0.86), 7.140(4.42), 7.161(9.78), 7.184(5.97), 7.263(5.64), 7.277(6.94), 7.295(3.83).

實例 547

(5S,8RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



取(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(66.6 mg, 175 μmol)與硫酸鈰(IV)(350 mg, 1.05 mmol)懸浮於室溫下之第三丁醇(230 μl)中。隨後，添加 1 N 硫酸水溶液(230 μl, 4.4 mmol)，反應混合物於 70°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，及使用 2 N 氫氧化鈉水溶液調至 pH 9。懸浮液過濾，及濾液使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 40.4 mg(55%理論值)標題化合物。

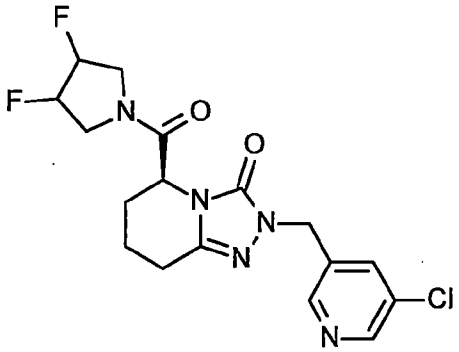
LC-MS(方法 1): R_t = 0.73 min；MS(ESIpos): m /z = 396 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(3.50), 1.167(0.78), 1.215(0.80), 1.236(1.14), 1.273(0.68), 1.283(0.48), 1.352(0.59), 1.425(0.57), 1.526(0.41), 1.743(1.70), 1.754(2.02), 1.767(2.20), 1.780(2.30), 1.799(1.41), 1.812(1.70), 1.822(2.02), 1.855(1.40), 1.873(0.98), 1.906(1.16), 1.942(1.08), 1.988(0.74), 2.026(0.56), 2.107(1.89), 2.124(1.73), 2.132(1.74), 2.222(1.05), 2.234(1.05), 2.270(1.43), 2.327(0.99), 2.366(1.04), 2.391(1.34), 2.403(1.29), 2.432(0.84), 2.669(0.72), 3.269(0.74), 3.343(0.69), 3.361(0.68), 3.388(0.77), 3.398(0.71), 3.451(0.53), 3.459(0.60), 3.486(0.83), 3.495(0.78), 3.629(1.85), 3.641(2.63), 3.657(2.17), 3.665(2.21), 3.685(1.68), 3.738(1.68), 3.759(1.83), 3.779(1.65),

3.801(1.05), 3.834(0.50), 3.866(2.24), 4.488(0.63), 4.501(0.59), 4.526(3.47), 4.537(3.85), 4.554(0.99), 4.673(0.62), 4.742(1.35), 4.754(1.28), 4.798(1.71), 4.809(1.65), 4.896(0.56), 4.906(0.72), 4.937(2.42), 4.956(16.00), 4.998(0.56), 5.258(1.44), 5.388(2.08), 5.517(1.20), 5.754(6.83), 5.778(4.87), 5.789(5.77), 5.802(1.23), 7.201(3.74), 7.223(3.98), 7.236(1.17), 7.256(1.19), 7.926(4.56), 7.932(4.63), 7.947(4.21), 7.953(4.26), 8.582(4.62), 8.588(4.12).

實例 548

(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[反式-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



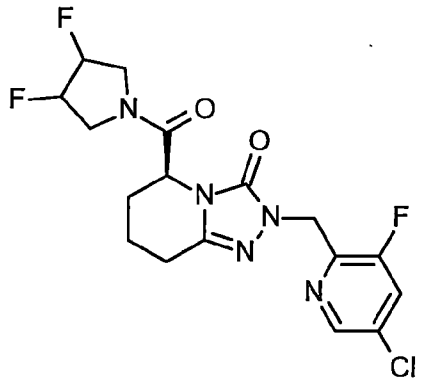
先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(162 mg, 525 μmol)至室溫下之 THF(11 ml)中。隨後，添加 HBTU(259 mg, 683 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(460 μl, 2.6 mmol)。攪拌 5 min 後，添加反式-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(90.5 mg, 630 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(259 mg, 683 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(460 μl, 2.6 mmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與飽和碳酸氫鈉水溶液混合，使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(方法 12)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 2.90 mg(1.4%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.09 min；MS(ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.68), -0.008(14.62), 0.008(11.46), 0.146(1.68), 1.146(0.59), 1.735(2.72), 1.936(1.14), 2.000(1.28), 2.073(1.23), 2.327(3.01), 2.366(1.63), 2.564(3.01), 2.579(2.72), 2.590(2.67), 2.604(3.80), 2.617(4.15), 2.629(2.47), 2.670(3.60), 2.710(1.73), 3.570(0.84), 3.637(3.36), 3.674(1.09), 3.712(1.63), 3.733(1.19), 3.757(1.43), 3.822(1.63), 3.860(1.09), 3.940(3.60), 4.014(1.58), 4.138(1.19), 4.171(0.94), 4.203(1.19), 4.236(0.94), 4.771(2.12), 4.780(1.58), 4.916(16.00), 5.309(1.78), 5.444(2.22), 5.537(0.84), 7.760(7.85), 8.425(7.90), 8.564(7.26), 8.570(7.26).

實例 549

(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-3-基)甲基]-5-{[反式-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)



先添加(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(212 mg, 650 μmol)至室溫下之 THF(14 ml)中。隨後，添加 HBTU(320 mg, 845 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(570 μl, 3.2 mmol)。攪拌 5 min 後，添加反式-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(112 mg, 780 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。再次添加 HBTU(320 mg, 845 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(570 μl, 3.2 mmol)，混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與飽和碳酸氫鈉水溶液混合，使用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機相使用飽和氯化鈉

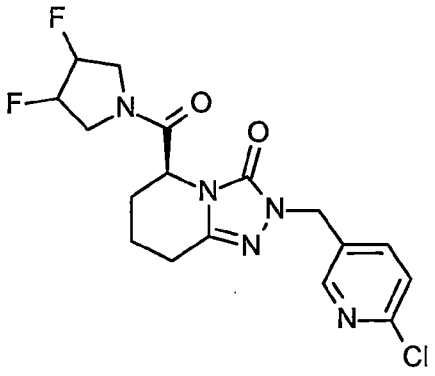
水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(方法 12)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 26.5 mg(10%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.18 min；MS(ESIpos): m /z = 416 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(2.07), -0.008(16.00), 0.008(12.99), 0.146(1.88), 1.147(0.75), 1.719(6.31), 1.731(4.52), 1.879(1.41), 1.902(1.98), 1.914(1.79), 1.968(1.79), 2.035(1.51), 2.055(1.88), 2.074(2.35), 2.093(2.45), 2.110(1.88), 2.128(1.13), 2.327(4.14), 2.366(2.07), 2.558(9.13), 2.571(9.13), 2.584(4.80), 2.600(2.07), 2.613(3.01), 2.669(4.99), 2.709(2.45), 3.527(1.32), 3.563(1.60), 3.627(6.12), 3.665(1.88), 3.711(4.24), 3.745(2.45), 3.782(1.69), 3.813(3.01), 3.850(2.35), 3.936(5.84), 4.015(3.67), 4.127(1.88), 4.160(1.60), 4.190(1.98), 4.223(1.69), 4.726(2.73), 4.737(3.48), 4.742(3.67), 4.752(2.92), 4.855(2.73), 4.870(3.58), 4.880(2.64), 4.902(4.42), 4.941(10.82), 4.990(10.82), 5.029(4.24), 5.308(2.73), 5.427(3.86), 5.441(3.58), 5.533(1.51), 5.565(1.41), 8.089(6.59), 8.094(7.25), 8.114(7.06), 8.118(7.44), 8.478(8.19), 8.482(8.38).

實例 550

(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[反式-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并

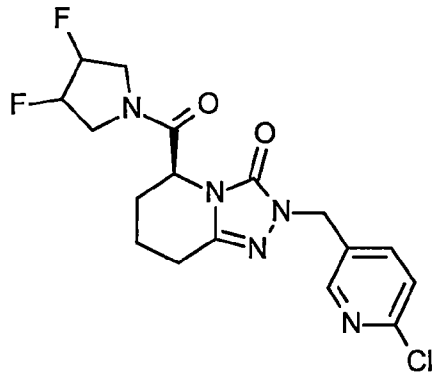
[4,3-a]吡啶-5-羧酸(200 mg, 649 μmol)至室溫下之 THF(14 ml)中。隨後，添加 HBTU(320 mg, 843 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(570 μl, 3.2 mmol)。攪拌 5 min 後，添加反式-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(112 mg, 779 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。懸浮液過濾，濾液與飽和碳酸氫鈉水溶液混合，及使用乙酸乙酯萃取 2 次。水相使用 1 N 鹽酸水溶液酸化，使用乙酸乙酯萃取。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 40mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 71.5 mg(28%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.10 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.57), -0.008(4.53), 0.008(5.49), 0.146(0.57), 1.648(0.77), 1.672(0.75), 1.720(2.21), 1.730(2.59), 1.742(2.35), 1.887(0.75), 1.912(0.77), 1.928(0.99), 1.959(0.50), 1.995(1.10), 2.020(0.70), 2.030(0.70), 2.037(0.68), 2.045(0.79), 2.057(0.75), 2.065(0.88), 2.073(1.22), 2.082(0.95), 2.099(1.10), 2.108(1.02), 2.116(0.83), 2.124(0.84), 2.134(0.72), 2.327(0.79), 2.366(0.75), 2.524(3.00), 2.566(2.71), 2.576(2.64), 2.591(3.79), 2.604(4.17), 2.616(2.26), 2.633(0.83), 2.646(1.29), 2.660(0.77), 2.665(0.74), 2.669(0.88), 2.710(0.74), 3.528(0.65), 3.565(0.90), 3.633(3.32), 3.667(1.08), 3.709(1.83), 3.730(1.33), 3.753(1.42), 3.766(0.63), 3.789(1.08), 3.820(1.85), 3.845(0.77), 3.857(1.15), 3.914(0.65), 3.936(3.36), 4.013(1.96), 4.023(1.35), 4.132(1.02), 4.166(0.88), 4.196(1.06), 4.230(0.83), 4.739(1.67), 4.749(2.03), 4.755(2.15), 4.765(1.63), 4.883(16.00), 4.907(1.53), 5.257(0.41), 5.310(1.56), 5.399(0.84), 5.425(1.87), 5.442(1.99), 5.533(0.75), 5.567(0.74), 7.506(6.29), 7.527(7.96), 7.690(4.02), 7.696(4.04), 7.710(3.34), 7.716(3.29), 8.299(5.30), 8.304(5.14).

實例 551

(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[反式-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



取 (5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[反式-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：71.5 mg 溶於 2 ml 乙醇與 2 ml 二氯甲烷；注射體積：0.3 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IF 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 35:65；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 19.2 mg 異構物 1，隨後洗提出 20.3 mg 異構物 2。

異構物 1：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.66 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IF-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

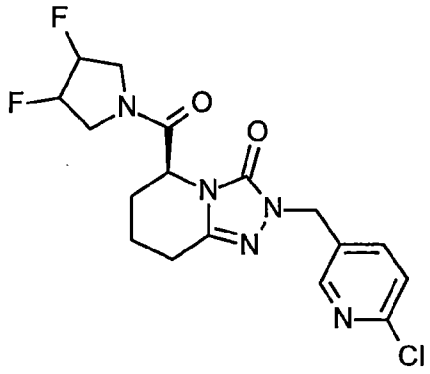
LC-MS(方法 4): R_t = 0.59 min；MS(ESIpos): m /z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.77), -0.008(5.90), 0.008(6.28), 0.146(0.70), 1.237(0.41), 1.647(0.98), 1.732(1.32), 1.741(1.34), 1.755(1.01), 1.958(0.70), 1.995(1.68), 2.020(1.08), 2.029(1.03), 2.045(1.15), 2.057(1.10), 2.065(1.20), 2.073(1.08), 2.327(1.39), 2.366(0.91), 2.523(4.61), 2.565(2.30), 2.576(2.25), 2.591(2.95), 2.604(3.05), 2.616(1.80), 2.634(0.72),

2.646(1.01), 2.669(1.61), 2.710(1.03), 3.092(1.49), 3.633(4.37), 3.672(0.67), 3.708(2.37), 3.729(1.63), 3.765(0.41), 3.784(1.13), 3.811(0.86), 3.844(1.10), 3.914(0.84), 3.947(1.10), 4.132(1.54), 4.166(1.34), 4.196(1.63), 4.229(1.25), 4.888(16.00), 4.907(2.42), 5.310(1.15), 5.426(1.82), 5.532(1.13), 7.507(4.56), 7.527(5.83), 7.688(3.24), 7.695(3.33), 7.709(2.69), 7.715(2.81), 8.299(3.72), 8.304(3.79).

實例 552

(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[反式-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[反式-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：71.5 mg 溶於 2 ml 乙醇與 2 ml 二氯甲烷；注射體積：0.3 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IF 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 35:65；流速：15 ml/min；溫度 25°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 19.2 mg 異構物 1，隨後洗提出 20.3 mg 異構物 2。

異構物 2：

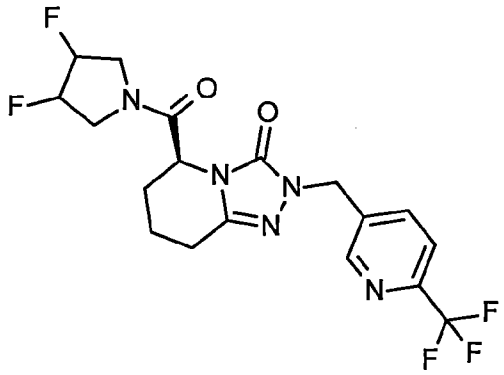
分析性對掌性 HPLC：R_t = 3.85 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IF-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.60 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.56), -0.008(4.82), 0.008(5.43), 0.146(0.58), 1.236(0.48), 1.719(2.19), 1.730(2.33), 1.742(1.97), 1.889(0.92), 1.928(1.31), 2.098(1.19), 2.108(1.05), 2.117(1.01), 2.124(1.07), 2.134(0.86), 2.327(1.15), 2.366(0.42), 2.567(2.57), 2.575(2.43), 2.590(3.10), 2.604(3.42), 2.617(1.87), 2.633(0.88), 2.646(1.15), 2.669(1.57), 2.710(0.78), 3.092(1.25), 3.528(0.86), 3.565(1.21), 3.630(0.98), 3.666(1.19), 3.701(0.56), 3.733(0.54), 3.753(1.89), 3.789(1.49), 3.821(1.93), 3.857(1.29), 3.935(4.26), 3.979(0.44), 4.014(2.75), 4.739(2.19), 4.749(2.77), 4.754(2.93), 4.764(2.23), 4.883(16.00), 5.309(1.19), 5.443(1.95), 5.568(1.07), 7.506(4.64), 7.527(5.95), 7.690(3.22), 7.696(3.46), 7.711(2.75), 7.717(2.87), 8.298(4.10), 8.304(4.34).

實例 553

(5S)-5-{[反式-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(389 mg, 88%純度，1.00 mmol)至室溫下之 THF(21 ml)中。隨後，添加 HBTU(493 mg, 1.30 mmol)與 N,N-二異丙基乙胺(870 µl, 5.0 mmol)。攪拌 5 min 後，添加反式-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(172 mg, 1.20 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。懸浮液過濾，濾液與飽和碳酸氫鈉水溶液混合，及使用乙酸乙酯萃取 2 次。水相使用 1 N 鹽酸水溶液酸化，使用乙酸乙酯萃取。合併之有機相使用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫

酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性HPLC純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 40mm；洗提液：(乙腈/水，含0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到128.5 mg(84%純度，25%理論值)非對映異構物混合物(2種異構物)。

該非對映異構物混合物(2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：128.5 mg 溶於 2 ml 乙醇與 2 ml 正庚烷；注射體積：0.4 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IC 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 43 mg 異構物 1，隨後洗提出 45.5 mg 異構物 2。

異構物 1：

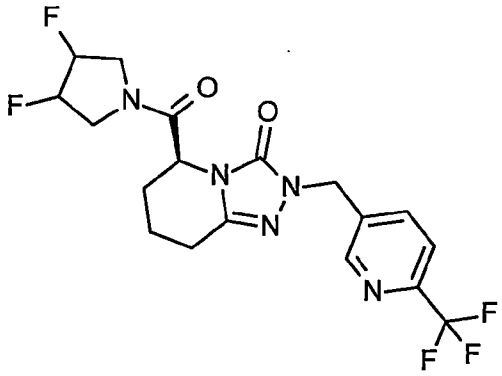
分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.74 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IC-3 3 μm，50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.25 min；MS(ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.66), -0.008(13.19), 0.008(12.41), 0.146(1.56), 1.196(0.61), 1.213(1.39), 1.231(0.78), 1.651(1.02), 1.751(1.36), 2.008(1.69), 2.031(1.39), 2.055(1.15), 2.075(1.15), 2.327(1.36), 2.366(0.68), 2.560(2.37), 2.575(2.10), 2.586(1.97), 2.600(2.88), 2.613(2.98), 2.626(1.73), 2.669(1.97), 2.710(0.68), 3.638(4.24), 3.677(0.75), 3.713(2.37), 3.735(1.56), 3.773(0.44), 3.815(0.92), 3.849(1.05), 3.919(0.81), 3.952(1.12), 4.139(1.59), 4.172(1.39), 4.202(1.76), 4.235(1.25), 4.901(2.14), 4.916(2.95), 4.926(2.10), 4.972(0.58), 5.013(9.08), 5.058(0.58), 5.312(1.15), 5.427(1.93), 5.533(1.19), 7.911(14.88), 7.915(16.00), 8.644(5.59).

實例 554

(5S)-5-{[反式-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5S)-5-{[反式-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：128.5 mg 溶於 2 ml 乙醇與 2 ml 正庚烷；注射體積：0.4 ml；管柱：Daicel Chiralpak® IC 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：15 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 43 mg 異構物 1，隨後洗提出 45.5 mg 異構物 2。

異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.51 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IC-3 3 µm，50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 50：50；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

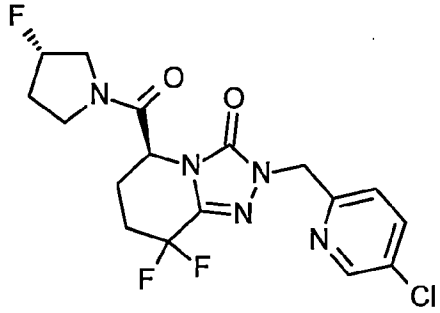
LC-MS(方法 8): R_t = 1.80 min；MS(ESIpos): m /z = 432 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.97), -0.008(16.00), 0.146(1.86), 1.726(1.43), 1.740(1.55), 1.939(0.89), 2.108(0.81), 2.328(1.66), 2.366(1.28), 2.576(1.70), 2.584(1.55), 2.600(2.09), 2.613(2.28), 2.626(1.20), 2.670(2.01), 2.710(1.28), 3.534(0.58), 3.570(0.85), 3.635(0.58), 3.671(0.81), 3.759(1.20), 3.796(0.89), 3.827(1.24), 3.864(0.85), 3.940(2.90), 4.019(1.97), 4.755(1.43), 4.770(1.97), 4.780(1.51), 5.010(9.89), 5.310(0.85), 5.446(1.35),

5.574(0.73), 7.912(8.81), 7.915(10.01), 8.645(3.29).

實例 555

(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-8,8-二氟-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



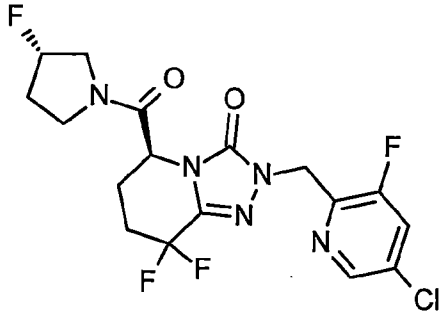
於氬氣下：先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮(20.7 mg, 71%純度，37.2 μmol)至室溫下之二氯甲烷(3.8 ml)中。隨後，添加二乙基胺基硫三氟化物(15 μl, 110 μmol)，混合物於 40°C 下攪拌隔夜。反應混合物與水及飽和碳酸氫鈉水溶液混合。水相使用二氯甲烷萃取 4 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 7.00 mg(44%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.77 min；MS(ESIpos): m /z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.99), -0.008(15.19), 0.008(16.00), 0.146(1.74), 1.072(1.31), 1.126(1.25), 1.146(1.31), 1.178(1.56), 1.190(1.43), 1.364(0.93), 2.151(1.06), 2.327(5.23), 2.366(3.24), 2.669(4.86), 2.710(2.24), 3.526(0.75), 3.645(1.43), 3.673(1.31), 3.700(1.12), 3.777(1.18), 3.889(1.25), 4.896(0.81), 4.960(1.12), 5.064(5.60), 5.078(3.55), 5.276(0.75), 5.406(1.00), 7.282(2.93), 7.303(3.18), 7.951(2.18), 7.957(2.37), 7.972(2.24), 7.979(2.30), 8.440(0.68), 8.590(2.49).

實例 556

(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-8,8-二氟-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



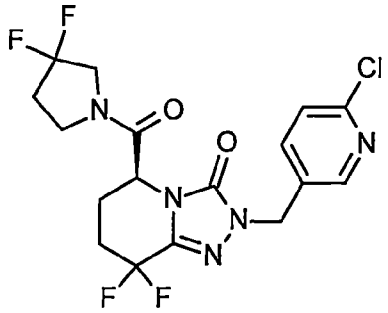
於氫氣下：先添加(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮(25.8 mg, 79%純度，49.4 μmol)至室溫下之二氯甲烷(5.1 ml)中。隨後，添加二乙基胺基硫三氟化物(20 μl, 150 μmol)，混合物於 40°C 下攪拌隔夜。再次添加二乙基胺基硫三氟化物(8 μl, 59 μmol)，混合物於 40°C 下攪拌 2 小時。反應混合物與水及飽和碳酸氫鈉水溶液混合。水相使用二氯甲烷萃取 4 次，合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 9.10 mg(42%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.42 min；MS(ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.72), -0.008(14.25), 0.008(16.00), 0.146(1.68), 1.148(0.62), 2.144(1.21), 2.249(1.13), 2.327(4.24), 2.366(2.01), 2.670(3.11), 2.710(1.46), 3.416(0.95), 3.477(0.69), 3.520(0.77), 3.611(0.62), 3.637(1.86), 3.668(1.72), 3.698(1.28), 3.745(0.99), 3.767(1.53), 3.790(1.21), 3.813(0.88), 3.881(1.79), 4.893(1.13), 4.952(1.46), 5.084(1.02), 5.123(4.05), 5.144(2.63), 5.183(0.73), 5.273(0.99), 5.403(1.21), 5.528(0.66), 8.136(2.30), 8.155(2.23), 8.160(2.37), 8.501(3.14).

實例 557

(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8,8-二氟-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



於氬氣下，先添加(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮(47.3 mg, 115 μmol)至室溫下之二氯甲烷(12 ml, 180 mmol)中。隨後，添加二乙基胺基硫三氟化物(46 μl, 340 μmol)，混合物於 40°C 下攪拌隔夜。反應混合物與水及飽和碳酸氫鈉水溶液混合。水相使用二氯甲烷萃取 4 次，合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 40 mg(80%理論值)標題化合物。

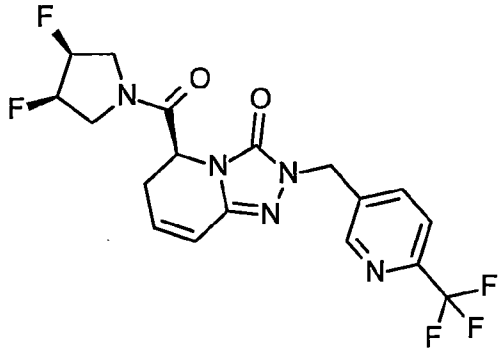
LC-MS(方法 3): R_t = 1.50 min；MS(ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.94), -0.008(7.23), 0.008(7.13), 0.146(0.88), 2.281(2.47), 2.323(2.09), 2.327(2.43), 2.366(1.18), 2.416(1.59), 2.442(1.91), 2.463(1.83), 2.523(3.29), 2.564(1.51), 2.580(1.04), 2.597(0.78), 2.617(0.48), 2.665(1.00), 2.670(1.26), 2.710(0.58), 3.556(1.97), 3.575(3.31), 3.595(1.83), 3.696(1.10), 3.729(1.30), 3.760(0.88), 3.791(1.35), 3.824(1.73), 3.843(1.32), 3.862(0.80), 3.881(0.72), 3.900(1.41), 3.919(0.78), 3.927(0.84), 4.042(0.78), 4.070(0.52), 4.085(0.72), 4.112(0.42), 4.146(0.50), 4.181(0.66), 4.204(0.70), 4.936(1.59), 5.008(1.59), 5.045(16.00), 7.539(4.94),

7.560(6.24), 7.724(3.37), 7.730(3.41), 7.744(2.75), 7.750(2.87), 8.334(4.38), 8.340(4.38).

實例 558

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



取(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(176 mg, 408 μmol)與硫酸鈰(IV)(542 mg, 1.63 mmol)懸浮於室溫下之第三丁醇(1.7 ml)中。隨後，添加 1 N 硫酸水溶液(1.7 ml, 32 mmol)，反應混合物於 70°C 下攪拌 72 小時。反應混合物冷卻至室溫，及使用 2 N 氫氧化鈉水溶液調至 pH 9。懸浮液過濾，及濾液使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 40mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，殘質經對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：34.8 mg 溶於 3 ml 乙醇；注射體積：0.3 ml；管柱：Daicel Chiralcel OX-H 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 25:75；流速：15 ml/min；溫度 50°C；UV 檢測：220 nm]。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 11.0 mg(6%理論值)標題化合物。

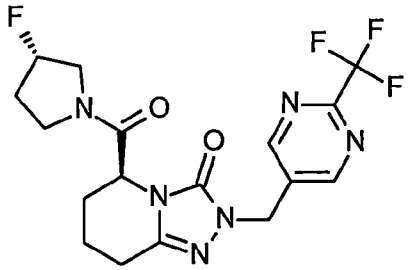
LC-MS(方法 1): R_t = 1.01 min；MS(ESIpos): m /z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.91), -0.008(15.66), 0.008(16.00), 0.146(1.78), 0.996(3.35), 1.006(3.56), 1.131(1.98), 1.150(3.83),

1.168(2.05), 1.223(2.53), 1.240(2.74), 1.347(2.87), 1.475(2.74), 2.287(7.04), 2.327(2.46), 2.366(1.85), 2.670(2.94), 2.709(1.85), 2.906(1.37), 3.777(0.62), 3.896(0.62), 3.950(0.55), 5.087(4.85), 5.108(0.82), 6.250(0.62), 6.316(1.23), 7.923(4.72), 8.661(2.05).

實例 559

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



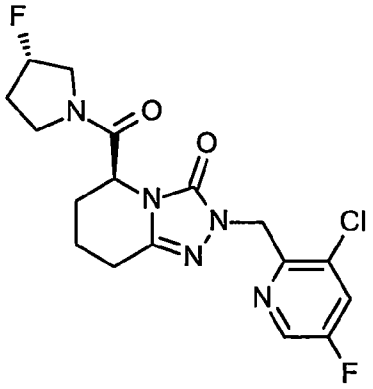
先添加(5S)-3-側氧基-2-{[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(22.0 mg, 79%純度，26.9 μmol)至室溫下之THF(2.0 ml)中。隨後，添加 HBTU(31.6 mg, 83.3 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(56 μl, 320 μmol)。攪拌 5 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(9.66 mg, 76.9 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與乙酸乙酯混合。有機相使用飽和碳酸氫鈉溶液、水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(方法 14)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 0.4 mg(3.6%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.30 min；MS(ESIpos): m /z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(2.02), -0.008(16.00), 0.008(15.11), 0.146(1.96), 1.148(0.70), 1.405(2.85), 2.327(4.62), 2.366(1.96), 2.393(5.82), 2.670(4.17), 2.710(1.71), 3.876(0.57), 9.068(1.90).

實例 560

(5S)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(150 mg, 459 μmol)至 THF(37 μl)中，接著添加 HBTU(226 mg, 597 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(240 μl, 1.4 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(63.4 mg, 505 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 42.7 mg(23%理論值)標題化合物。

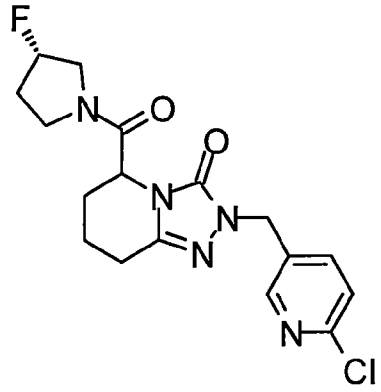
LC-MS(方法 3): R_t = 1.04 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.48), -0.008(3.94), 0.008(3.64), 0.146(0.42), 1.243(0.46), 1.258(0.46), 1.726(1.88), 1.894(0.48), 2.016(0.71), 2.073(16.00), 2.094(1.03), 2.264(0.57), 2.327(1.25), 2.366(0.69), 2.578(1.45), 2.621(0.53), 2.669(1.25), 2.710(0.67), 3.359(0.42), 3.405(0.48), 3.501(0.46), 3.628(1.23), 3.651(1.19), 3.680(0.77), 3.724(0.91), 3.746(1.03), 3.769(0.83), 3.790(0.67), 3.857(1.37), 4.680(0.65), 4.695(0.79), 4.705(0.65), 4.736(0.79), 4.745(0.89), 4.751(1.01), 4.761(0.77), 4.940(1.21), 4.980(3.19), 5.016(1.88), 5.026(2.16), 5.056(0.63), 5.065(0.87), 5.257(0.65), 5.388(0.85), 5.509(0.51), 8.101(1.66), 8.107(1.82), 8.122(1.78), 8.129(1.84), 8.546(3.25),

8.553(3.19).

實例 561

(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(消旋物)



先添加(5RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(消旋物)(130 mg, 421 µmol)至 THF(34 µl)中，接著添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(208 mg, 547 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(220 µl, 1.3 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(58.2 mg, 463 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 73.6 mg(46%理論值)標題化合物。

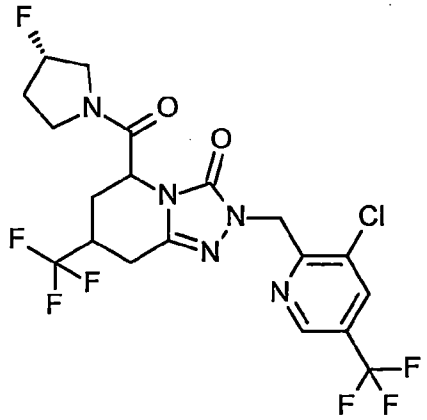
LC-MS(方法 3): R_t = 1.02 min；MS(ESIpos): m /z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.02), -0.008(13.52), 0.008(9.53), 0.146(1.12), 1.110(0.63), 1.147(0.44), 1.727(2.58), 1.908(0.63), 1.993(3.02), 2.102(2.14), 2.137(1.70), 2.255(1.26), 2.366(1.70), 2.518(12.01), 2.523(9.78), 2.558(3.50), 2.601(3.84), 2.613(2.33), 2.644(1.41), 2.710(1.80), 2.881(14.25), 3.391(1.07), 3.519(1.70), 3.543(1.60), 3.568(1.46), 3.595(2.67), 3.632(1.95), 3.654(1.75), 3.675(1.51), 3.696(0.78), 3.717(0.92), 3.741(1.75),

3.772(1.26), 3.781(1.22), 3.851(1.60), 3.939(1.22), 4.002(0.63), 4.035(0.39), 4.678(0.83), 4.687(0.97), 4.751(1.26), 4.822(1.41), 4.860(1.80), 4.881(16.00), 5.259(1.12), 5.349(0.83), 5.390(1.22), 5.479(0.83), 5.510(0.63), 7.505(6.42), 7.525(7.88), 7.683(3.02), 7.690(5.45), 7.696(3.21), 7.704(2.48), 7.710(4.38), 7.717(2.33), 8.297(5.25).

實例 562

(5RS,7RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物，2 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(423 mg, 50%純度，476 µmol)至 THF(4.5 ml)中，接著添加 HBTU(234 mg, 618 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(250 µl, 1.4 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(71.7 mg, 571 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 54.6 mg(22%理論值)標題化合物。

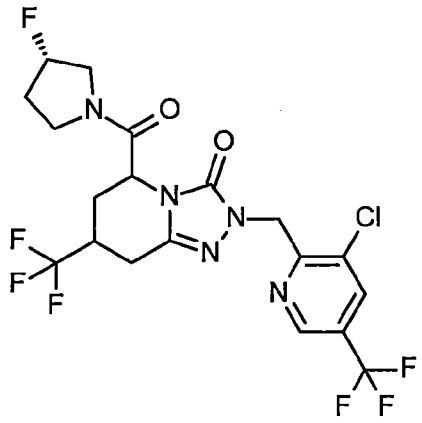
LC-MS(方法 3): R_t = 1.70 min；MS(ESIpos): m /z = 516 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.14), -0.008(16.00),

0.008(8.79), 0.146(1.14), 1.148(0.44), 2.166(1.01), 2.230(1.31), 2.278(1.11), 2.327(2.72), 2.366(1.34), 2.523(8.12), 2.669(3.05), 2.696(1.07), 2.710(1.84), 2.729(0.64), 2.963(1.61), 2.995(1.27), 3.572(0.57), 3.637(0.84), 3.670(0.77), 3.853(0.50), 3.998(0.57), 4.946(0.44), 4.982(0.54), 5.023(0.50), 5.105(0.70), 5.147(2.62), 5.167(1.88), 5.177(1.88), 5.218(0.64), 5.268(0.54), 5.399(0.64), 8.501(2.48), 8.893(2.55).

實例 563

(5RS,7RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,7RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：55 mg 溶於 8 ml 乙腈；注射體積：0.9 ml；管柱：Daicel Chiralpak® AD, 250 x 20 mm；洗提液：CO_2/異丙醇 85：15；流速：80 ml/min；溫度 40°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 17 mg 異構物 1，隨後洗提出 18 mg 異構物 2。

異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.4 min，d.e. = 98% [管柱：Daicel Chiralpak® AD

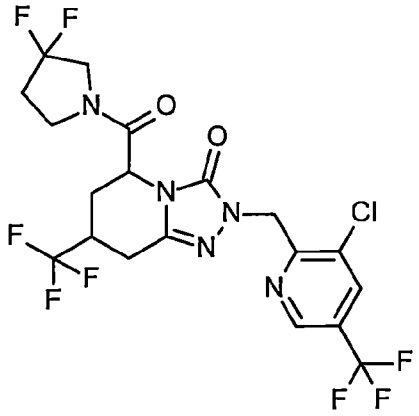
50 x 4.6 mm；洗提液：CO_2/異丙醇 85：15；流速：3 ml/min；UV 檢測：210 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.70 min；MS(ESIpos): m /z = 516 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.86), -0.008(6.12), 0.008(5.73), 0.068(0.53), 0.146(0.79), 1.029(0.66), 1.045(0.66), 1.146(0.66), 1.999(1.05), 2.104(2.17), 2.137(3.42), 2.164(6.45), 2.200(4.61), 2.215(4.48), 2.231(5.40), 2.245(4.61), 2.280(6.98), 2.322(4.48), 2.327(4.81), 2.366(1.51), 2.523(10.01), 2.652(2.77), 2.669(5.86), 2.685(4.41), 2.697(5.73), 2.710(5.14), 2.728(3.75), 2.743(2.44), 2.967(9.81), 2.999(8.36), 3.342(2.77), 3.353(2.90), 3.371(2.90), 3.380(2.17), 3.399(2.83), 3.433(2.37), 3.441(2.30), 3.503(1.71), 3.530(2.37), 3.539(2.24), 3.576(5.40), 3.631(8.95), 3.643(3.75), 3.670(4.81), 3.694(5.40), 3.724(3.29), 3.786(1.19), 3.831(2.70), 3.852(4.61), 3.874(2.90), 3.905(1.98), 3.927(2.24), 3.960(1.58), 3.985(2.50), 4.016(1.32), 4.933(3.62), 4.947(3.88), 4.983(5.53), 4.997(5.40), 5.101(4.48), 5.142(14.42), 5.167(9.81), 5.178(11.98), 5.208(2.44), 5.218(4.21), 5.267(3.49), 5.401(4.67), 5.525(2.37), 7.799(0.99), 7.821(1.51), 7.946(1.45), 7.967(1.25), 8.500(15.01), 8.504(16.00), 8.894(15.54).

實例 564

(5RS,7RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)



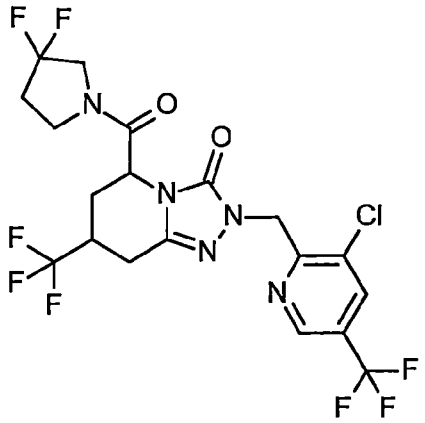
先添加(5RS,7RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(423 mg, 951 μmol)至 THF(9.0 ml)中，接著添加 1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑-1-鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽(469 mg, 1.24 mmol)與 N,N-二異丙基乙胺(500 μl, 2.9 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(164 mg, 1.14 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)，單離出非對映異構物 1。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 48.0 mg(9%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.85 min；MS(ESIpos): m /z = 534 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.81), -0.008(6.61), 0.008(7.06), 0.146(0.71), 2.073(16.00), 2.158(0.58), 2.194(0.81), 2.240(0.58), 2.272(1.10), 2.323(1.45), 2.327(1.74), 2.366(0.84), 2.424(0.87), 2.440(0.87), 2.523(4.03), 2.669(2.06), 2.702(1.32), 2.710(1.58), 2.734(0.81), 2.959(2.10), 2.996(1.35), 3.540(0.68), 3.560(1.32), 3.581(1.16), 3.601(0.65), 3.711(0.61), 3.746(0.97), 3.781(1.03), 3.808(0.61), 3.905(0.68), 3.921(1.39), 3.939(1.48), 3.957(0.61), 4.137(0.55), 4.179(0.90), 4.205(0.87), 4.238(0.52), 4.966(1.06), 4.980(1.03), 5.050(1.06), 5.067(1.00), 5.107(1.16), 5.148(4.26), 5.174(4.48), 5.214(1.23), 8.505(3.45), 8.890(3.42).

實例 565

(5RS,7RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,7RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：48 mg 溶於 2.5 ml 乙醇/乙腈(1：1)；注射體積：0.15 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(10：80) + 0.2%二乙基胺；流速：30 ml/min；溫度 28°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 9.9 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 9.1 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 6.38 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® OX-H-3 250 x 4.6 mm；洗提液：庚烷/乙醇(1：1) + 0.2%二乙基胺；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

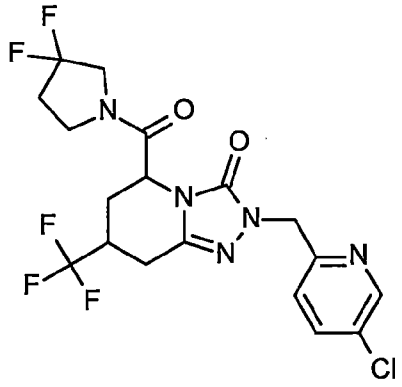
LC-MS(方法 3): R_t = 1.82 min；MS(ESIpos): m /z = 534 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(2.14), -0.008(15.25), 0.008(16.00), 0.146(1.94), 0.854(0.45), 1.075(0.89), 1.141(1.44), 1.235(1.49), 2.160(1.34), 2.194(2.09), 2.225(1.19), 2.240(0.99), 2.274(2.63), 2.323(3.43),

2.327(4.17), 2.366(2.09), 2.395(1.44), 2.425(1.89), 2.669(5.17), 2.692(2.34), 2.702(3.38), 2.710(4.22), 2.735(1.94), 2.961(5.22), 2.994(3.33), 3.509(0.84), 3.541(1.54), 3.561(3.18), 3.582(2.78), 3.602(1.44), 3.712(1.39), 3.746(2.34), 3.781(2.53), 3.808(1.49), 3.905(1.64), 3.922(3.28), 3.939(3.58), 3.957(1.49), 4.138(1.39), 4.180(2.14), 4.206(2.04), 4.236(1.14), 4.965(2.43), 4.979(2.43), 5.051(2.53), 5.065(2.48), 5.107(2.78), 5.148(10.68), 5.174(11.33), 5.214(2.93), 8.502(7.90), 8.890(7.90).

實例 566

(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)



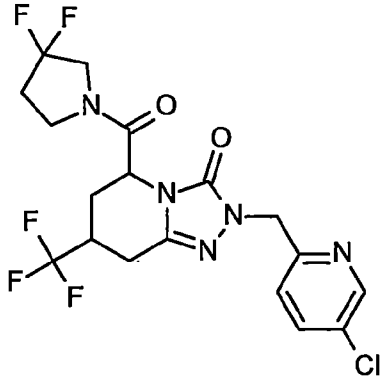
先添加 (5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(393 mg, 76%純度，793 μmol)至 THF(3.8 ml)中，接著添加 HBTU(391 mg, 1.03 mmol)與 N,N-二異丙基乙胺(410 μl, 2.4 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(137 mg, 951 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化 (Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 171 mg(45%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.87 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.125(0.60), 2.141(0.72), 2.161(1.46), 2.172(1.67), 2.192(1.64), 2.206(2.29), 2.220(1.51), 2.235(1.39), 2.251(1.32), 2.273(2.84), 2.290(3.01), 2.327(2.24), 2.377(0.97), 2.396(1.79), 2.426(2.36), 2.443(2.27), 2.461(1.61), 2.565(2.70), 2.583(2.16), 2.603(1.46), 2.686(1.65), 2.714(2.61), 2.723(3.94), 2.732(2.44), 2.754(2.45), 2.936(2.06), 2.972(5.32), 3.013(2.95), 3.518(0.44), 3.538(0.84), 3.549(1.85), 3.567(4.66), 3.586(3.76), 3.602(1.90), 3.681(0.54), 3.714(1.84), 3.753(3.10), 3.785(3.25), 3.816(1.94), 3.850(0.49), 3.879(0.44), 3.905(1.92), 3.922(3.99), 3.939(4.34), 3.957(1.84), 3.982(0.44), 4.112(0.52), 4.141(1.65), 4.169(1.47), 4.181(2.52), 4.211(2.65), 4.239(1.52), 4.896(2.75), 4.937(14.75), 4.953(16.00), 4.979(3.36), 4.993(3.14), 5.046(3.20), 5.060(3.14), 7.221(8.97), 7.242(9.62), 7.919(6.01), 7.926(6.46), 7.941(5.80), 7.947(6.12), 8.574(8.32), 8.579(8.50).

實例 567

(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,7RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：170 mg 溶於 5 ml 乙醇/正庚

烷(3：2)；注射體積：0.5 ml；管柱：Daicel Chiralpak® ID, 250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 60：40；流速：15 ml/min；溫度 45°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 77 mg 異構物 1，隨後洗提出 75 mg 異構物 2。

對映異構物 2：

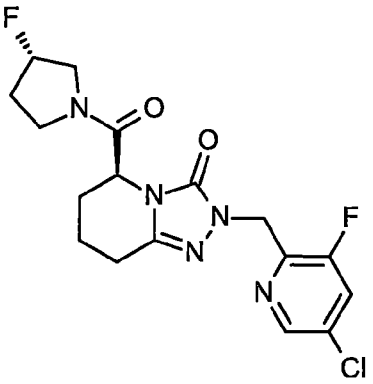
分析性對掌性 HPLC：R_t = 3.17 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralpak® IC-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇 70：30；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.58 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.00), -0.008(7.03), 0.008(7.68), 0.146(0.79), 1.149(0.72), 1.233(0.50), 2.161(1.43), 2.176(1.43), 2.205(2.01), 2.235(1.22), 2.250(1.22), 2.291(2.58), 2.327(4.66), 2.366(2.37), 2.395(1.65), 2.425(2.15), 2.441(2.01), 2.523(9.54), 2.564(3.73), 2.582(2.51), 2.669(4.23), 2.711(3.66), 2.723(3.80), 2.732(2.51), 2.753(2.37), 2.972(4.66), 3.013(2.73), 3.548(1.79), 3.567(4.30), 3.586(3.37), 3.601(1.79), 3.680(0.57), 3.714(1.72), 3.753(2.80), 3.784(2.80), 3.816(1.72), 3.848(0.57), 3.904(1.94), 3.922(3.52), 3.937(3.80), 3.956(1.72), 4.141(1.51), 4.179(2.22), 4.209(2.37), 4.236(1.36), 4.895(2.73), 4.936(14.28), 4.952(16.00), 4.978(2.94), 4.993(3.16), 5.045(2.87), 5.059(2.94), 7.220(8.47), 7.241(9.26), 7.920(6.67), 7.926(6.82), 7.941(6.39), 7.947(6.67), 8.574(5.96), 8.579(6.10).

實例 568

(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(500 mg, 1.53 mmol)至 THF(10 ml)中，接著添加 HBTU(755 mg, 1.99 mmol)與 N,N-二異丙基乙胺(800 µl, 4.6 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(211 mg, 1.68 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 224 mg(37%理論值)標題化合物。

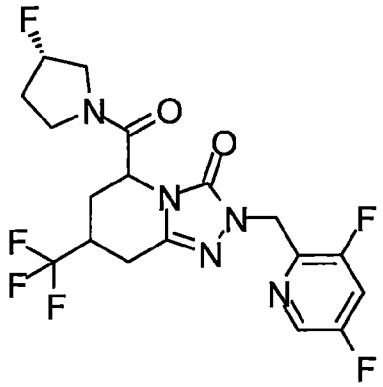
LC-MS(方法 4): R_t = 0.64 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.47), -0.008(4.50), 0.008(3.40), 0.146(0.48), 1.177(0.66), 1.707(8.23), 1.716(9.32), 1.848(1.55), 1.872(1.42), 1.884(2.38), 1.894(2.16), 1.962(2.26), 1.996(3.78), 2.033(2.11), 2.051(3.61), 2.069(5.37), 2.085(4.80), 2.104(4.92), 2.120(2.73), 2.133(2.92), 2.215(1.98), 2.236(2.33), 2.265(2.73), 2.327(1.24), 2.366(0.60), 2.465(1.95), 2.524(5.83), 2.567(6.06), 2.572(6.32), 2.614(2.23), 2.670(1.05), 2.710(0.41), 2.750(0.55), 3.268(1.76), 3.342(2.24), 3.357(1.80), 3.366(1.83), 3.393(2.05), 3.401(2.04), 3.455(1.48), 3.463(1.61), 3.490(2.14), 3.499(2.00), 3.609(1.40), 3.627(6.06), 3.652(6.49), 3.661(5.02), 3.678(3.80), 3.688(2.92), 3.720(3.38), 3.740(4.82), 3.768(3.62), 3.776(3.09), 3.786(3.42), 3.819(0.66), 3.855(6.40), 4.666(3.14), 4.675(3.97), 4.681(4.07), 4.691(3.11), 4.722(4.04), 4.732(4.63),

4.738(5.18), 4.747(3.80), 4.896(5.44), 4.934(13.27), 4.978(6.77), 4.983(8.22), 4.986(9.25), 4.991(8.06), 5.017(2.71), 5.025(4.04), 5.030(3.54), 5.256(3.12), 5.388(4.35), 5.510(2.31), 5.942(0.72), 8.088(9.86), 8.093(9.96), 8.112(9.86), 8.117(10.03), 8.135(5.61), 8.478(16.00), 8.483(15.45).

實例 569

(5RS,7RS)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(123 mg, 96%純度，312 μmol)至 THF(10 ml)中，接著添加 HBTU(154 mg, 406 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(160 μl, 940 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(47.0 mg, 375 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 92.9 mg(63%理論值)標題化合物。

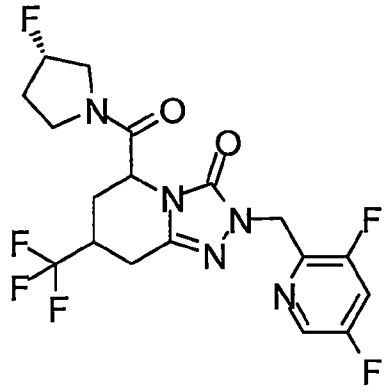
LC-MS(方法 4): R_t = 0.73 min；MS(ESIpos): m /z = 450 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.66), -0.008(5.04), 0.008(4.55), 0.146(0.66), 1.312(0.45), 2.000(0.83), 2.073(1.32), 2.118(3.31),

2.149(5.50), 2.168(3.97), 2.185(5.50), 2.199(5.37), 2.216(5.04), 2.262(4.38), 2.294(2.81), 2.328(2.19), 2.366(0.95), 2.634(1.90), 2.643(1.78), 2.666(5.13), 2.677(6.82), 2.688(2.98), 2.709(4.38), 2.945(8.19), 2.977(5.75), 3.332(2.69), 3.344(3.22), 3.362(3.02), 3.373(2.11), 3.390(2.36), 3.426(1.24), 3.434(1.28), 3.475(0.79), 3.501(1.45), 3.511(1.36), 3.523(1.32), 3.568(2.94), 3.597(2.89), 3.616(2.85), 3.632(4.05), 3.641(3.10), 3.668(3.93), 3.693(3.14), 3.724(1.45), 3.766(0.95), 3.789(1.49), 3.820(2.11), 3.844(2.94), 3.864(1.49), 3.885(1.41), 3.917(1.57), 3.951(0.83), 3.976(2.32), 3.997(2.36), 4.020(1.86), 4.050(1.32), 4.080(1.03), 4.905(1.98), 4.919(5.75), 4.962(11.66), 4.994(2.65), 5.010(9.22), 5.052(5.37), 5.266(2.48), 5.274(2.32), 5.356(1.57), 5.400(3.18), 5.489(1.45), 5.526(1.20), 7.937(4.26), 7.943(4.63), 7.962(6.78), 7.966(7.24), 7.985(4.51), 7.990(4.80), 8.467(15.71), 8.472(16.00).

實例 570

(5RS,7RS)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,7RS)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；4 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：82.6 mg 溶於 4 ml 乙醇/乙腈(3：1)；注射體積：0.30 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IC

5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(1：1)；流速：15 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 34.4 mg 異構物 1，隨後洗提出 36.6 mg 異構物 2。

異構物 2：

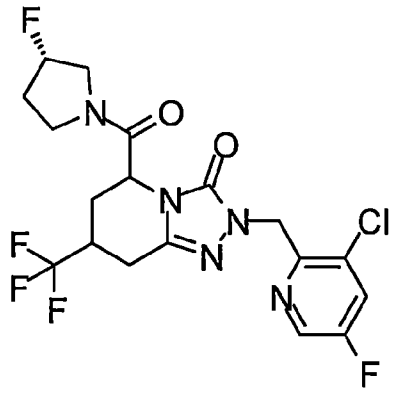
分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.237 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(1：1)；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.35 min；MS(ESIpos): m /z = 450 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.82), -0.008(12.17), 0.008(12.50), 0.146(1.68), 2.148(5.04), 2.186(3.97), 2.215(3.56), 2.262(5.38), 2.296(3.63), 2.327(3.03), 2.366(2.69), 2.665(5.65), 2.678(5.51), 2.692(2.89), 2.710(5.38), 2.946(8.07), 2.981(6.45), 3.390(2.62), 3.434(1.95), 3.523(1.82), 3.646(3.03), 3.668(4.64), 3.692(4.91), 3.722(2.29), 3.820(3.23), 3.845(3.83), 3.867(2.08), 3.919(2.62), 3.976(1.88), 4.917(7.13), 4.956(11.83), 5.012(6.45), 5.052(3.03), 5.265(2.62), 5.396(4.17), 5.530(1.95), 7.937(4.10), 7.943(4.64), 7.967(6.79), 7.985(4.37), 7.991(4.37), 8.467(16.00), 8.472(15.93).

實例 571

(5RS,7RS)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 1；2 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(100 mg, 253 µmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (125 mg, 329 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(130 µl, 760 µmol)。於室溫下攪拌 15 min後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(38.2 mg, 304 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 85.0 mg(72%理論值)標題化合物。

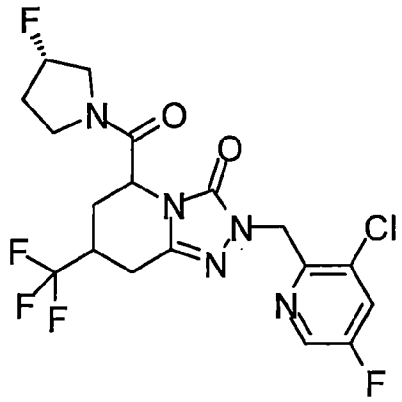
LC-MS(方法 3): R_t = 1.45 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(0.48), -0.008(4.20), 0.146(0.46), 1.197(4.10), 1.213(4.14), 1.229(0.78), 1.245(3.16), 1.260(4.36), 1.277(2.13), 1.999(0.66), 2.073(6.51), 2.127(2.51), 2.158(4.28), 2.195(4.66), 2.210(4.58), 2.224(5.13), 2.270(4.30), 2.327(1.21), 2.366(0.82), 2.643(1.61), 2.676(3.50), 2.688(5.07), 2.699(2.37), 2.710(1.65), 2.720(2.79), 2.730(1.89), 2.951(6.59), 2.982(5.39), 3.345(2.13), 3.362(1.95), 3.393(1.51), 3.437(0.94), 3.474(0.54), 3.500(1.39), 3.527(1.00), 3.570(2.35), 3.596(2.47), 3.633(3.26), 3.669(2.89), 3.688(2.01), 3.723(1.47), 3.767(0.68), 3.790(1.05), 3.822(1.47), 3.848(1.99), 3.873(1.27), 3.887(1.01), 3.921(1.05), 3.955(0.68), 3.980(1.85), 3.999(2.01), 4.025(1.53), 4.053(1.05), 4.085(0.76), 4.922(1.57), 4.935(1.67),

4.970(4.56), 4.975(4.56), 5.015(10.99), 5.050(7.88), 5.060(9.85), 5.089(2.65), 5.100(3.48), 5.266(2.03), 5.356(1.19), 5.399(2.57), 5.489(1.15), 5.524(1.05), 8.112(7.30), 8.118(7.84), 8.133(7.48), 8.140(7.86), 8.543(16.00), 8.549(15.62).

實例 572

(5RS,7RS)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 2)



取(5RS,7RS)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物 1；2 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：83.0 mg 溶於 5 ml 異丙醇/乙腈(1：1)；注射體積：0.30 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IB 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇(25:75)；流速：15 ml/min；溫度 35°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 32.5 mg 異構物 1，隨後洗提出 32.6 mg 異構物 2。

異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 4.109 min，d.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IB-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/異丙醇(1：1)；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

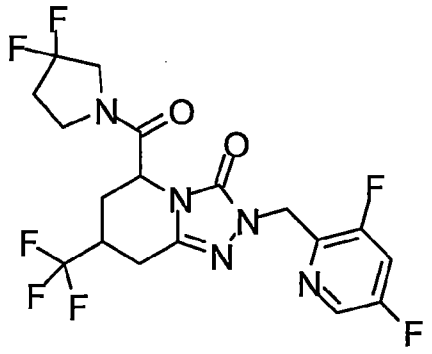
LC-MS(方法 3): R_t = 1.46 min；MS(ESIpos): m /z = 466 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(1.21), -0.008(9.38),

0.008(8.11), 0.146(1.05), 0.852(0.55), 1.173(1.38), 1.235(2.76), 1.973(0.77), 1.999(0.88), 2.122(2.70), 2.159(5.85), 2.195(4.36), 2.210(4.08), 2.225(4.86), 2.240(4.14), 2.273(6.68), 2.297(2.92), 2.322(2.37), 2.327(3.20), 2.366(2.10), 2.523(7.12), 2.643(2.37), 2.660(2.98), 2.665(2.92), 2.669(3.70), 2.675(5.02), 2.688(5.02), 2.702(3.31), 2.709(3.09), 2.720(3.53), 2.734(2.26), 2.943(4.91), 2.954(8.61), 2.987(7.50), 3.338(1.82), 3.348(2.43), 3.366(2.32), 3.376(1.71), 3.394(2.59), 3.429(1.99), 3.438(1.99), 3.491(1.38), 3.500(1.43), 3.527(2.04), 3.535(1.93), 3.630(2.70), 3.642(3.14), 3.671(3.86), 3.678(3.42), 3.695(3.97), 3.723(3.20), 3.786(1.10), 3.821(2.92), 3.848(4.14), 3.873(2.54), 3.907(1.71), 3.922(2.15), 3.956(1.27), 3.981(2.15), 4.013(1.16), 4.922(3.42), 4.934(3.70), 4.970(9.71), 4.983(4.91), 5.010(11.75), 5.015(9.82), 5.051(8.28), 5.060(10.32), 5.090(2.76), 5.100(4.41), 5.266(2.98), 5.394(4.25), 5.525(2.15), 8.113(8.17), 8.119(8.77), 8.134(8.33), 8.140(8.99), 8.543(16.00), 8.549(15.78).

實例 573

(5RS,7RS)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(90.0 mg, 96%純度，228 μmol)至 THF(2.0 ml)中，接著添加

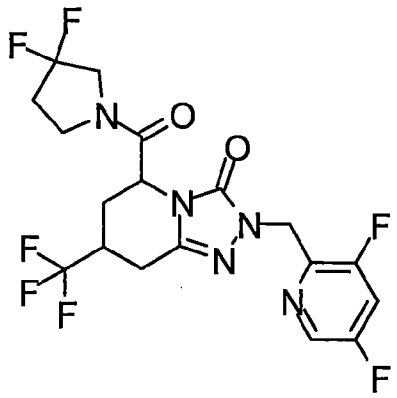
HBTU(113 mg, 297 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(120 μl, 690 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(39.4 mg, 274 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 68.7 mg(62%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.83 min；MS(ESIpos): m /z = 468 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.74), 1.404(2.01), 2.098(1.04), 2.114(1.19), 2.133(2.22), 2.144(2.67), 2.163(2.48), 2.179(3.71), 2.194(2.19), 2.209(2.15), 2.225(2.01), 2.257(4.64), 2.283(2.63), 2.328(0.83), 2.375(1.44), 2.394(2.76), 2.412(2.48), 2.424(3.58), 2.441(3.18), 2.460(2.18), 2.469(1.85), 2.524(2.66), 2.562(4.10), 2.582(3.23), 2.602(2.30), 2.620(1.20), 2.639(1.82), 2.648(2.48), 2.673(4.46), 2.683(6.28), 2.692(4.09), 2.716(3.58), 2.724(3.18), 2.940(9.27), 2.981(5.71), 3.512(0.75), 3.531(1.47), 3.542(3.00), 3.560(7.48), 3.580(5.90), 3.596(2.96), 3.609(1.20), 3.626(0.72), 3.673(0.89), 3.707(2.73), 3.746(4.58), 3.776(4.66), 3.808(2.96), 3.844(1.14), 3.873(0.81), 3.892(1.79), 3.899(2.90), 3.917(7.20), 3.936(7.09), 3.956(2.73), 3.962(1.95), 3.982(0.81), 4.105(0.92), 4.134(2.60), 4.146(0.99), 4.163(2.09), 4.176(4.09), 4.204(3.97), 4.237(2.24), 4.266(0.65), 4.925(5.80), 4.936(5.21), 4.961(13.01), 5.015(15.41), 5.034(4.96), 5.050(5.57), 7.938(4.48), 7.943(4.78), 7.962(6.94), 7.966(7.24), 7.985(4.63), 7.991(4.78), 8.465(16.00), 8.471(15.52).

實例 574

(5RS,7RS)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



取(5RS,7RS)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：59.9 mg 溶於 4 ml 乙醇/乙腈(1：1)；注射體積：0.20 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IC 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(1：1)；流速：15 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：210 nm]。分離後，先洗提出 27.8 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 27.2 mg 對映異構物 2。

對映異構物 1：

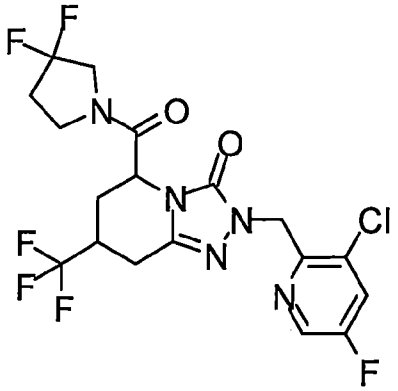
分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.483 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(1：1)；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.50 min；MS(ESIpos): m /z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(6.37), 2.179(2.78), 2.257(3.92), 2.327(2.12), 2.366(2.22), 2.673(4.20), 2.682(4.63), 2.710(3.16), 2.941(6.80), 2.978(4.11), 3.541(2.22), 3.560(5.90), 3.580(4.44), 3.707(2.22), 3.747(3.40), 3.776(3.59), 3.809(1.98), 3.899(2.31), 3.917(5.47), 3.936(5.24), 3.956(2.03), 4.133(1.89), 4.177(2.97), 4.204(2.97), 4.235(1.79), 4.924(4.34), 4.961(9.82), 5.014(11.66), 5.034(3.87), 5.052(4.20), 7.938(3.82), 7.944(4.29), 7.967(6.18), 7.985(3.73), 7.991(4.20), 8.465(16.00), 8.471(15.24).

實例 575

(5RS,7RS)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)



先添加(5RS,7RS)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4種異構物)(100 mg, 253 µmol)至 THF(3.0 ml)中，接著添加 HBTU (125 mg, 329 µmol)與N,N-二異丙基乙胺(130 µl, 760 µmol)。於室溫下攪拌 15 min後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(43.6 mg, 304 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 98.5 mg(80%理論值)標題化合物。

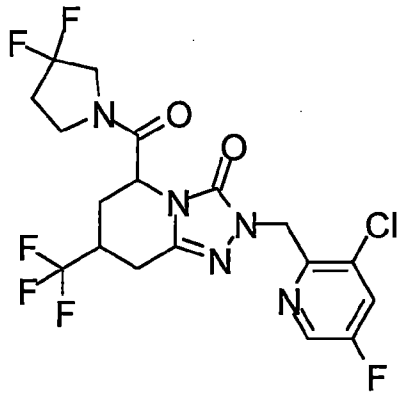
LC-MS(方法 3): R_t = 1.60 min；MS(ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.073(6.45), 2.189(2.26), 2.257(2.86), 2.328(1.53), 2.425(2.10), 2.693(3.86), 2.736(2.40), 2.950(5.52), 2.983(3.83), 3.541(1.70), 3.560(4.29), 3.581(3.93), 3.598(1.83), 3.710(1.43), 3.745(2.73), 3.779(3.03), 3.807(1.76), 3.920(4.22), 3.939(4.29), 3.958(1.66), 4.134(1.40), 4.178(2.49), 4.206(2.23), 4.238(1.56), 4.953(2.89), 4.977(4.86), 5.017(12.87), 5.038(3.29), 5.056(13.87), 5.097(4.56), 8.113(6.82), 8.119(7.38), 8.134(6.69),

8.140(7.32), 8.540(16.00), 8.546(15.67).

實例 576

(5RS,7RS)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 2)



取(5RS,7RS)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物 1；消旋物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：93.0 mg 溶於 4 ml 乙醇/乙腈(1：1)；注射體積：0.20 ml；管柱：Daicel Chiralcel® IC 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(1：1)；流速：15 ml/min；溫度 30°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，先洗提出 40.9 mg 對映異構物 1，隨後洗提出 38.3 mg 對映異構物 2。

對映異構物 2：

分析性對掌性 HPLC：R_t = 1.874 min，e.e. = 100% [管柱：Daicel Chiralcel® IC-3 50 x 4.6 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(1：1)；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

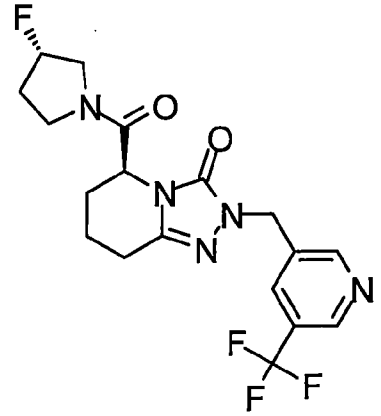
LC-MS(方法 3): R_t = 1.60 min；MS(ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(2.11), -0.008(16.00), 0.008(13.37), 0.146(1.89), 2.266(3.05), 2.327(7.16), 2.366(4.95), 2.669(6.11),

2.694(2.63), 2.710(3.79), 2.950(4.84), 2.983(3.37), 3.559(3.58), 3.578(3.05), 3.745(2.42), 3.775(2.53), 3.919(3.47), 3.937(3.58), 4.178(2.42), 4.204(2.32), 4.976(4.32), 5.016(10.53), 5.056(12.21), 5.096(3.79), 8.113(5.89), 8.119(6.11), 8.134(5.47), 8.140(5.89), 8.540(13.47), 8.546(12.42).

實例 577

(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(46.5 mg, 136 μmol)至 THF(1.1 ml)中，接著添加 HBTU(67.0 mg, 177 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(95 μl, 680 μmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(20.5 mg, 163 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 29.5 mg(53%理論值)標題化合物。

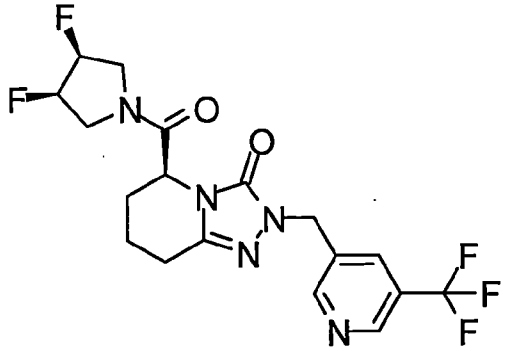
LC-MS(方法 3): R_t = 1.16 min；MS(ESIpos): m /z = 414 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.695(1.26), 1.734(2.23), 1.888(0.52), 1.924(0.76), 1.999(0.84), 2.034(1.38), 2.047(1.33), 2.068(1.37), 2.088(1.85), 2.104(2.27), 2.138(1.59), 2.221(0.85), 2.242(0.78), 2.256(0.80), 2.270(1.14), 2.327(0.56), 2.569(1.57), 2.577(1.70), 2.591(1.48), 2.617(2.57), 2.660(1.13),

2.670(0.97), 3.361(1.30), 3.371(1.17), 3.398(1.01), 3.406(0.99), 3.460(0.64), 3.468(0.71), 3.495(0.89), 3.504(0.86), 3.613(0.59), 3.630(2.11), 3.637(2.26), 3.654(2.41), 3.666(1.56), 3.681(1.50), 3.698(1.11), 3.725(1.28), 3.746(1.94), 3.770(1.64), 3.784(1.49), 3.855(2.48), 4.703(1.17), 4.712(1.42), 4.719(1.49), 4.728(1.18), 4.762(1.50), 4.770(1.68), 4.777(1.93), 4.786(1.45), 5.017(16.00), 5.260(1.25), 5.384(1.52), 5.391(1.57), 5.512(0.89), 8.059(5.28), 8.742(5.83), 8.917(5.45).

實例 578

(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(130 mg, 380 µmol)至 THF(3.1 ml)中，接著添加 HBTU(187 mg, 494 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(200 µl, 1.1 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(60.0 mg, 418 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 28.1 mg(17%理論值)標題化合物。

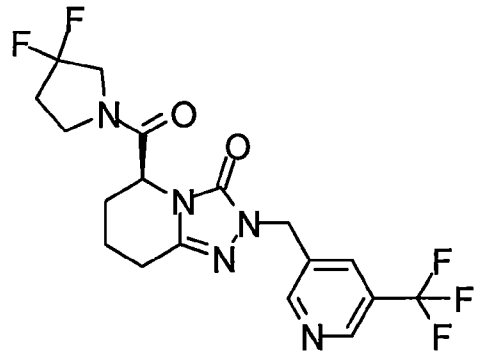
LC-MS(方法 4): R_t = 0.71 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.89), -0.008(14.86), 0.008(16.00), 0.146(1.81), 1.739(0.46), 2.025(0.59), 2.073(1.52), 2.327(1.60),

2.332(1.26), 2.366(1.09), 2.523(5.09), 2.575(1.14), 2.614(1.22), 2.670(2.02), 2.674(1.52), 2.710(1.26), 3.684(0.55), 3.729(0.46), 4.825(1.09), 5.020(5.09), 8.061(1.56), 8.740(1.73), 8.915(1.52).

實例 579

(5S)-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-3-側氧基-2-{[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(130 mg, 380 µmol)至 THF(3.1 ml)中，接著添加 HBTU(187 mg, 494 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(200 µl, 1.1 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(60.0 mg, 418 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 32.6 mg(20%理論值)標題化合物。

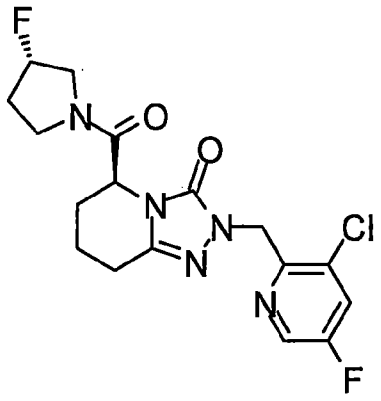
LC-MS(方法 3): R_t = 1.34 min；MS(ESIpos): m /z = 432 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.49), -0.008(11.08), 0.008(11.23), 0.146(1.49), 1.656(1.12), 1.735(1.37), 2.009(1.73), 2.072(2.13), 2.088(0.97), 2.327(2.00), 2.366(1.46), 2.425(1.28), 2.571(3.49), 2.582(2.49), 2.596(2.37), 2.615(2.76), 2.670(2.31), 2.710(1.09), 3.534(1.70), 3.553(2.55), 3.568(1.28), 3.670(1.31), 3.703(1.49), 3.738(1.24), 3.769(1.85), 3.783(1.12),

3.801(1.85), 3.827(0.79), 3.895(0.64), 3.913(1.46), 3.939(1.00), 3.958(0.76), 3.990(0.91), 4.032(0.82), 4.058(0.52), 4.150(0.49), 4.184(0.82), 4.208(0.88), 4.776(1.15), 4.792(1.70), 4.801(1.15), 4.848(1.24), 4.863(1.64), 4.872(1.18), 5.019(16.00), 8.060(5.25), 8.741(5.22), 8.918(4.80).

實例 580

(5S)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(3-氯-5-氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(150 mg, 459 µmol)至 THF(3.4 ml)中，接著添加 HBTU(226 mg, 597 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(240 µl, 1.4 mmol)。於室溫下攪拌 15 min 後，添加(3S)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(63.4 mg, 505 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。減壓移除溶劑，殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 42.7 mg(23%理論值)標題化合物。

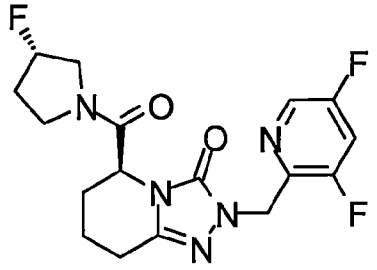
LC-MS(方法 3): R_t = 1.04 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.48), -0.008(3.94), 0.008(3.64), 0.146(0.42), 1.243(0.46), 1.258(0.46), 1.726(1.88), 1.894(0.48), 2.016(0.71), 2.073(16.00), 2.094(1.03), 2.264(0.57), 2.327(1.25), 2.366(0.69), 2.578(1.45), 2.621(0.53), 2.669(1.25), 2.710(0.67), 3.359(0.42), 3.405(0.48),

3.501(0.46), 3.628(1.23), 3.651(1.19), 3.680(0.77), 3.724(0.91), 3.746(1.03), 3.769(0.83), 3.790(0.67), 3.857(1.37), 4.680(0.65), 4.695(0.79), 4.705(0.65), 4.736(0.79), 4.745(0.89), 4.751(1.01), 4.761(0.77), 4.940(1.21), 4.980(3.19), 5.016(1.88), 5.026(2.16), 5.056(0.63), 5.065(0.87), 5.257(0.65), 5.388(0.85), 5.509(0.51), 8.101(1.66), 8.107(1.82), 8.122(1.78), 8.129(1.84), 8.546(3.25), 8.553(3.19).

實例 581

(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



先添加(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-側氧基-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(185 mg, 596 µmol)至 THF(5.0 ml)中，接著添加 HBTU (294 mg, 775 µmol)與 N,N-二異丙基乙胺(520 µl, 3.0 mmol)。於室溫下攪拌 5 min 後，添加(S)-(+)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(89.9 mg, 716 µmol)，反應混合物於室溫下攪拌一個週末。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用飽和碳酸氫鈉水溶液、水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 38.2 mg(17%理論值)標題化合物。

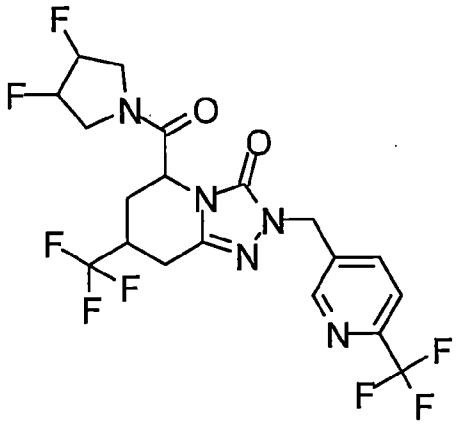
LC-MS(方法 3): R_t = 0.96 min；MS(ESIpos): m /z = 382 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(2.60), 1.706(9.68), 1.715(10.82), 1.847(1.79), 1.857(1.68), 1.871(1.71), 1.883(2.85), 1.893(2.55), 1.968(2.44),

1.994(4.47), 2.029(2.47), 2.050(4.18), 2.067(6.02), 2.084(5.61), 2.103(5.56), 2.120(2.96), 2.134(3.42), 2.187(0.87), 2.220(2.22), 2.236(2.79), 2.266(3.12), 2.328(1.19), 2.366(1.08), 2.463(1.87), 2.565(7.46), 2.570(7.65), 2.611(2.82), 2.670(1.19), 2.710(0.98), 2.882(1.11), 3.268(1.90), 3.286(2.96), 3.342(2.25), 3.357(2.12), 3.366(2.25), 3.393(2.47), 3.401(2.58), 3.455(1.84), 3.464(1.87), 3.490(2.55), 3.499(2.52), 3.610(1.68), 3.628(7.08), 3.653(7.89), 3.661(6.07), 3.679(4.53), 3.688(3.47), 3.720(4.04), 3.741(5.88), 3.770(3.93), 3.778(3.88), 3.785(4.18), 3.819(0.81), 3.855(7.62), 4.664(3.72), 4.674(4.66), 4.680(4.75), 4.690(3.69), 4.721(4.61), 4.730(5.37), 4.736(6.07), 4.746(4.61), 4.887(6.07), 4.925(14.56), 4.976(9.90), 5.015(4.15), 5.257(3.66), 5.382(4.91), 5.388(5.13), 5.510(2.74), 7.924(4.47), 7.930(4.66), 7.948(7.65), 7.953(7.86), 7.972(4.58), 7.978(4.69), 8.465(16.00), 8.471(15.38).

實例 582

(5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4- 二氟吡咯啶-1- 基]羰基}-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；8 種異構物)



先添加(5RS,7RS)-3-側氧基-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-2,3,5,6,7,8-六氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-羧酸(非對映異構物混合物；4 種異構物)(259 mg, 92%純度，581 μmol)至 THF(5.3 ml)中，接著添加

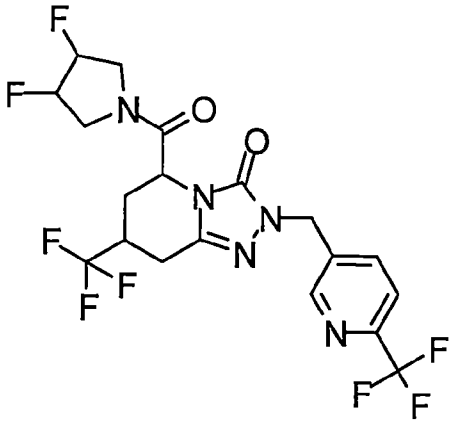
HBTU(286 mg, 755 μmol)與 N,N-二異丙基乙胺(300 μl, 1.7 mmol)。於室溫下攪拌 5 min 後，添加 rel-(3R,4R)-3,4-二氟吡咯啶鹽酸鹽(100 mg, 697 μmol)，反應混合物於室溫下攪拌隔夜。反應混合物與水及乙酸乙酯混合，移除有機相。有機相使用飽和碳酸氫鈉水溶液與 1 N 鹽酸水溶液洗滌 3 次。水相使用乙酸乙酯萃取，合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 311 mg(97%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.56 und 1.62 min；MS(ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.008(1.18), 0.008(1.10), 1.171(2.12), 1.194(15.97), 1.210(16.00), 2.073(1.12), 2.200(0.77), 2.216(1.54), 2.229(1.70), 2.254(1.42), 2.289(0.48), 2.451(1.81), 2.489(6.72), 2.564(1.85), 2.690(0.88), 2.701(0.92), 2.729(1.49), 2.739(1.37), 2.769(1.51), 2.895(0.95), 2.933(0.63), 2.975(1.58), 2.985(2.01), 3.014(1.57), 3.023(1.95), 3.501(0.87), 3.627(0.56), 3.661(0.78), 3.676(1.06), 3.729(0.55), 3.754(2.19), 3.795(0.53), 3.825(0.69), 3.863(0.48), 3.982(0.54), 4.050(0.44), 4.094(1.10), 4.126(0.41), 4.157(0.66), 4.192(0.96), 4.225(0.54), 4.256(0.68), 4.289(0.48), 4.985(1.04), 5.021(0.69), 5.052(8.26), 5.107(1.17), 5.118(1.11), 5.322(0.83), 5.440(1.32), 5.457(1.10), 5.549(0.50), 7.920(10.95), 7.923(10.77), 7.945(0.58), 8.147(2.92), 8.646(4.33), 8.678(0.41).

實例 583

(5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 3)



取 (5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4- 二氟吡咯啶 -1- 基] 羰基 }-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；8 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：311 mg 溶於 5 ml 乙醇/乙腈(1：1)；注射體積：0.1 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 5 µm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(7:3)；流速：40 ml/min；溫度 35°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，單離出 4 種主要非對映異構物(首先洗提出 82 mg 非對映異構性混合物(異構物 1 與異構物 2)，其次洗提出 46.7 mg 異構物 3，最後洗提出 39.4 mg 異構物 4)。

異構物 3:

分析性對掌性 HPLC：R_t = 2.63 min，d.e. = 99% [管柱：Daicel Chiralpak® IA-3, 50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇(1：1)；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

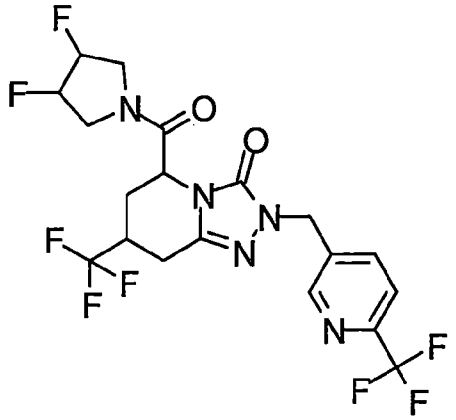
LC-MS(方法 3): R_t = 1.62 min；MS(ESIpos): m /z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.84), -0.008(6.67), 0.008(6.52), 0.146(0.70), 1.100(0.43), 1.243(3.42), 1.258(3.30), 1.273(2.09), 2.163(0.64), 2.198(1.62), 2.214(1.45), 2.228(1.77), 2.256(2.75), 2.291(1.16), 2.327(1.57), 2.366(1.16), 2.669(1.88), 2.700(1.71), 2.709(1.19), 2.729(2.70), 2.739(2.26), 2.768(2.75), 2.911(1.01), 2.974(2.41), 3.012(1.65), 3.023(1.36), 3.675(2.52), 3.711(0.52), 3.752(4.38), 3.947(0.90), 3.980(1.10), 4.050(0.81),

4.083(1.10), 4.190(1.71), 4.223(1.39), 4.255(1.80), 4.288(1.19), 5.051(15.10), 5.105(3.13), 5.117(2.84), 5.323(1.16), 5.439(2.29), 5.549(1.13), 7.919(16.00), 7.923(15.77), 8.645(5.74).

實例 584

(5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4- 二 氟 吡 咯 啶 -1- 基] 羰 基 }-7-(三 氟 甲 基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 4)



取 (5RS,7RS)-5-{[rel-(3R,4R)-3,4- 二 氟 吡 咯 啶 -1- 基] 羰 基 }-7-(三 氟 甲 基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；8 種異構物)採用對掌性製備性 HPLC 分離[樣本製備：311 mg 溶於 5 ml 乙醇/乙腈(1：1)；注射體積：0.1 ml；管柱：Daicel Chiralcel® OX-H 5 μm，250 x 20 mm；洗提液：正庚烷/乙醇(7:3)；流速：40 ml/min；溫度 35°C；UV 檢測：220 nm]。分離後，單離出 4 種主要非對映異構物(首先洗提出 82 mg 非對映異構性混合物(異構物 1 與異構物 2)，其次洗提出 46.7 mg 異構物 3，最後洗提出 39.4 mg 異構物 4)。

異構物 4：

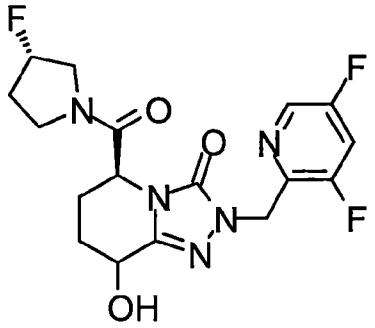
分析性對掌性 HPLC：R_t = 3.25 min，d.e. = 96.7% [管柱：Daicel Chiralpak® IA-3, 50 x 4.6 mm；洗提液：異己烷/乙醇(1：1)；流速：1 ml/min；UV 檢測：220 nm]。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.62 min；MS(ESIpos): m /z = 500 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.148(0.80), -0.008(5.80), 0.008(5.01), 0.146(0.89), 1.243(4.40), 1.259(4.16), 1.273(2.95), 2.224(3.88), 2.327(1.96), 2.367(1.68), 2.670(2.85), 2.710(1.82), 2.726(2.15), 2.736(2.95), 2.767(1.73), 2.986(2.95), 3.022(2.11), 3.626(1.50), 3.728(1.22), 3.755(1.96), 3.791(1.08), 3.823(1.96), 3.860(1.08), 3.993(1.22), 4.094(2.71), 4.125(1.22), 4.155(1.92), 4.190(1.03), 4.983(2.99), 5.045(7.77), 5.051(8.05), 5.322(1.08), 5.456(1.73), 5.589(1.12), 7.919(16.00), 7.923(15.20), 8.645(5.80).

實例 585

(5S,8SR)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)



取(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(46.0 mg, 121 μmol)與硫酸鈰(IV)(240 mg, 724 μmol)懸浮於室溫下之第三丁醇(160 μl)中。隨後，添加 1 N 硫酸水溶液(160 μl, 3.0 mmol)，反應混合物於 70°C 下攪拌隔夜。再次添加硫酸鈰(IV)(240 mg, 724 μmol)與 1 N 硫酸水溶液(160 μl, 3.0 mmol)，混合物於 70°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，及使用 1 N 氫氧化鈉水溶液調至 pH 9。懸浮液過濾，及濾液使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Phenomenex，5μm 矽

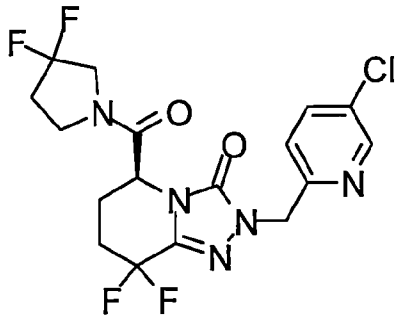
膠，21.2mm x 100mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 4.40 mg(9%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.76 min；MS(ESIpos): m /z = 398 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.735(4.24), 2.100(3.29), 2.327(11.14), 2.366(8.63), 2.669(9.73), 2.709(6.27), 3.636(5.65), 3.751(4.08), 3.770(4.08), 3.860(5.33), 4.485(7.84), 4.717(3.29), 4.772(3.92), 4.931(4.08), 4.971(10.04), 5.015(7.53), 5.056(3.76), 5.256(2.82), 5.383(4.86), 5.743(10.82), 5.755(11.29), 7.945(4.55), 7.964(7.53), 7.993(3.92), 8.479(16.00).

實例 586

(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8,8-二氟-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



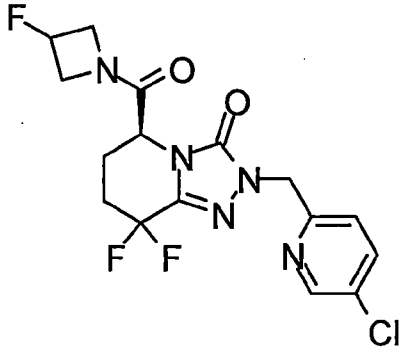
先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮(79.4 mg, 88%純度，170 µmol)至氬氣與室溫下之鐵弗龍燒瓶中之二氯甲烷(3 ml)中。隨後，添加二乙基胺基硫三氟化物(67 µl, 510 µmol)，混合物於 40°C 下攪拌隔夜。反應混合物與水及飽和碳酸氫鈉水溶液混合。水相使用二氯甲烷萃取 4 次，合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 53.6 mg(72%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.51 min；MS(ESIpos): m /z = 434 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.120(1.43), -0.007(16.00), 0.006(9.20), 0.116(1.20), 2.292(2.63), 2.340(1.37), 2.358(2.34), 2.361(2.74), 2.365(2.23), 2.440(2.40), 2.518(1.89), 2.522(1.49), 2.566(1.14), 2.580(0.86), 2.593(0.63), 2.631(1.43), 2.635(1.94), 2.639(1.31), 3.563(2.29), 3.578(3.77), 3.593(2.17), 3.705(1.14), 3.732(1.26), 3.766(0.69), 3.792(1.37), 3.818(1.20), 3.825(1.03), 3.831(0.97), 3.846(1.66), 3.861(0.69), 3.893(0.69), 3.908(1.54), 3.923(0.86), 3.929(0.97), 3.944(0.40), 4.027(0.40), 4.050(0.86), 4.061(0.46), 4.072(0.57), 4.085(0.69), 4.107(0.46), 4.159(0.51), 4.183(0.69), 4.203(0.74), 4.961(1.71), 5.036(2.40), 5.047(1.37), 5.068(6.91), 5.078(10.06), 5.110(1.49), 7.284(5.09), 7.301(5.37), 7.953(5.37), 7.958(5.26), 7.970(4.97), 7.975(5.03), 8.590(6.57), 8.594(6.34).

實例 587

(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-8,8-二氟-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



於氫氣下，先添加(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮(37.1 mg, 63%純度，61.5 μmol)至室溫下之二氯甲烷(1.7 ml)中。隨後，添加二乙基胺基硫三氟化物(39 μl, 290 μmol)，混合物於 40°C 下攪拌隔夜。反應混合物與水及飽和碳酸氫鈉水溶液混合。水相使用二氯甲烷萃取 2 次，合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，

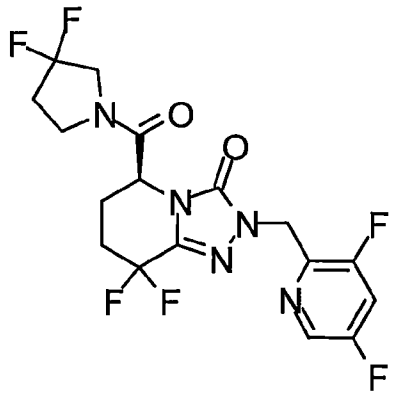
10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 12.4 mg(48%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.33 min；MS(ESIpos): m /z = 402 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.120(1.40), -0.007(15.46), 0.006(8.74), 0.117(1.13), 1.058(0.72), 1.067(0.90), 1.072(1.35), 1.087(0.77), 1.097(0.81), 1.104(0.77), 1.112(1.26), 1.119(1.35), 1.126(1.13), 1.133(0.95), 1.165(0.68), 1.179(0.86), 1.190(0.86), 1.273(1.62), 1.345(0.41), 2.224(2.07), 2.237(2.07), 2.303(3.38), 2.312(3.29), 2.358(3.06), 2.361(3.65), 2.365(2.66), 2.405(1.31), 2.428(2.57), 2.518(1.94), 2.522(1.22), 2.631(1.76), 2.635(2.52), 2.639(1.67), 3.313(10.05), 3.955(1.58), 3.978(1.80), 4.003(1.53), 4.026(1.58), 4.201(0.81), 4.216(0.86), 4.227(0.77), 4.248(1.53), 4.260(1.53), 4.272(1.40), 4.283(1.31), 4.302(0.90), 4.315(0.77), 4.328(0.68), 4.360(0.95), 4.381(1.76), 4.403(1.76), 4.430(1.85), 4.451(1.04), 4.574(0.77), 4.589(0.90), 4.618(0.81), 4.642(1.31), 4.654(1.26), 4.682(0.90), 4.698(0.86), 4.705(0.86), 4.727(3.43), 4.735(6.58), 5.040(1.31), 5.071(16.00), 5.080(7.53), 5.112(0.86), 5.373(1.13), 5.429(1.13), 5.487(1.13), 5.537(0.99), 5.543(1.08), 7.292(7.12), 7.309(7.44), 7.953(4.91), 7.956(4.96), 7.970(4.64), 7.973(4.60), 8.288(15.95), 8.583(5.09), 8.589(7.35), 8.595(4.60).

實例 588

(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8,8-二氟-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



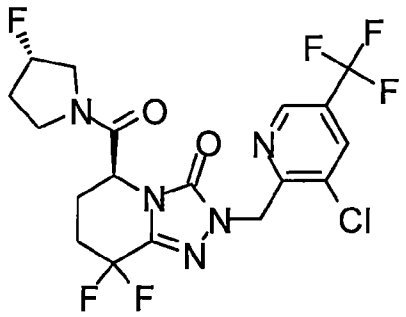
於氬氣下，先添加(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮(67.3 mg, 163 μmol)至室溫下之二氯甲烷(7 ml)中。隨後，添加二乙基胺基硫三氟化物(86 μl, 650 μmol)，混合物於 40°C 下攪拌隔夜。再次添加二乙基胺基硫三氟化物(86 μl, 650 μmol)，混合物於 40°C 下攪拌隔夜。反應混合物使用二氯甲烷稀釋，及使用飽和碳酸氫鈉水溶液與飽和氯化鈉溶液洗滌。有機相經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：乙腈/水梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，溶於乙酸乙酯。有機相使用 1 N 鹽酸水溶液與水洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。得到 13.6 mg(19%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.42 min；MS(ESIpos): m /z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.150(2.27), 0.008(12.80), 1.348(3.47), 1.504(5.73), 1.908(2.27), 2.271(6.53), 2.327(7.60), 2.366(6.13), 2.670(4.40), 2.710(4.93), 3.553(5.33), 3.573(8.67), 3.591(4.53), 3.694(3.07), 3.729(3.47), 3.783(4.00), 3.814(4.27), 3.900(4.00), 4.035(2.00), 4.197(2.00), 4.950(4.40), 5.028(3.73), 5.076(2.27), 5.117(12.40), 5.133(12.27), 5.169(2.67), 7.969(4.67), 7.975(4.80), 7.999(6.40), 8.015(4.40), 8.484(16.00), 8.490(15.07).

實例 589

(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-8,8-二氟-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



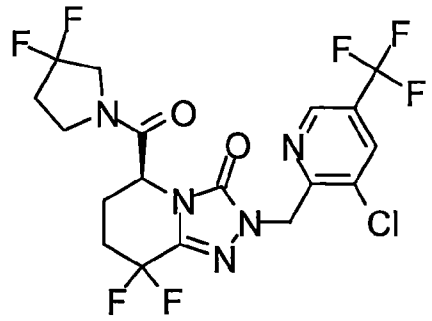
先添加(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮(75.0 mg, 162 μmol)至氬氣與室溫下之鐵弗龍燒瓶中之二氯甲烷(10 ml)中。隨後，添加二乙基胺基硫三氟化物(110 μl, 810 μmol)，混合物於 40°C 下攪拌隔夜。然後添加飽和碳酸氫鈉水溶液，水相使用二氯甲烷萃取。有機相經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 55.5 mg(71%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.88 min；MS(ESIpos): m /z = 484 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(0.66), -0.008(4.35), 0.008(3.90), 0.147(0.51), 1.168(0.96), 1.185(1.97), 1.203(0.91), 1.292(0.86), 1.310(1.87), 1.328(0.81), 2.012(0.46), 2.117(1.57), 2.150(1.92), 2.251(1.57), 2.282(2.38), 2.332(4.56), 2.346(3.09), 2.366(3.80), 2.407(1.37), 2.447(1.82), 2.524(4.86), 2.670(1.77), 2.710(1.77), 3.349(1.62), 3.394(1.11), 3.421(1.11), 3.483(0.91), 3.519(1.11), 3.614(0.76), 3.639(3.44), 3.667(3.49), 3.696(2.28), 3.732(1.06), 3.755(1.52), 3.777(2.43), 3.799(2.13), 3.823(1.47), 3.887(3.04), 3.900(1.06), 3.910(0.96), 3.918(1.06), 4.925(2.13), 4.984(2.63), 5.274(1.82), 5.299(16.00), 5.348(0.76), 5.406(2.03), 5.527(1.16), 8.531(7.49), 8.916(7.59).

實例 590

(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8,8-二氟-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



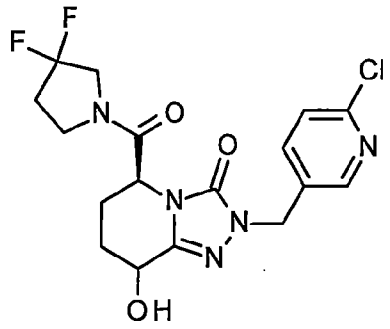
先添加(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-6,7-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3,8(2H,5H)-二酮(65.0 mg, 48%純度，65.0 μmol)至氬氣與室溫下之鐵弗龍燒瓶中之二氯甲烷(2.0 ml)中。隨後，添加二乙基胺基硫三氟化物(26 μl, 200 μmol)，混合物於 40°C 下攪拌隔夜。再次添加二乙基胺基硫三氟化物(26 μl, 200 μmol)，混合物於 40°C 下攪拌隔夜。再次添加二乙基胺基硫三氟化物(86 μl, 650 μmol)，混合物於 40°C 下攪拌隔夜。然後添加飽和碳酸氫鈉水溶液，水相使用二氯甲烷萃取。有機相使用水與飽和氯化鈉溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾。取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(方法 14)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 4.00 mg(12%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.76 min；MS(ESIpos): m /z = 502 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.008(16.00), 0.146(3.40), 2.327(13.00), 2.366(8.00), 2.669(12.60), 2.710(6.60), 3.576(4.00), 5.305(13.80), 8.531(6.80), 8.915(5.60).

實例 591

(5S,8RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)

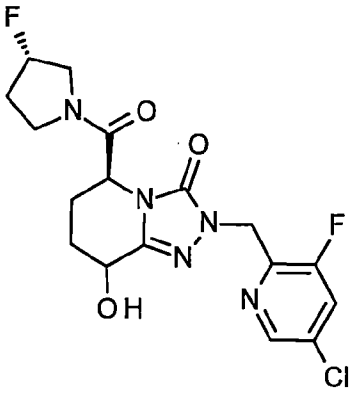


取(5S)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(100 mg, 244 μmol)與硫酸鈰(IV)(486 mg, 1.46 mmol)懸浮於室溫下之第三丁醇(330 μl)中。隨後，添加 1 N 硫酸水溶液(330 μl, 6.1 mmol)，反應混合物於 70°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，及使用 2 N 氫氧化鈉水溶液調至 pH 9。懸浮液過濾，及濾液使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 66.9 mg(90%純度，60%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.98 min；MS(ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

實例 592

(5S,8RS)-2-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2種異構物)



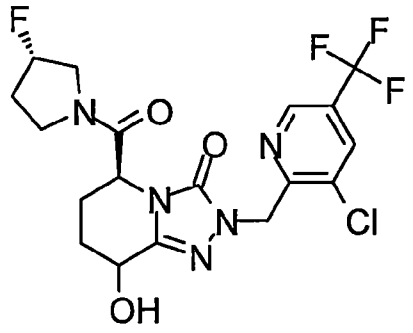
取 (5S)-2-[(5- 氯 -3- 氟 吡 啶 -2- 基) 甲 基]-5-{[(3S)-3- 氟 吡 咯 啶 -1- 基] 羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(95.7 mg, 229 μmol)與硫酸鈰(IV)(456 mg, 1.37 mmol)懸浮於室溫下之第三丁醇(310 μl)中。隨後，添加 1 N 硫酸水溶液(310 μl, 5.7 mmol)，反應混合物於 70°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，及使用 2 N 氫氧化鈉水溶液調至 pH 9。懸浮液過濾，

及濾液使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 51.7 mg(86%純度，47%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.74 min；MS(ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

實例 593

(5S,8RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



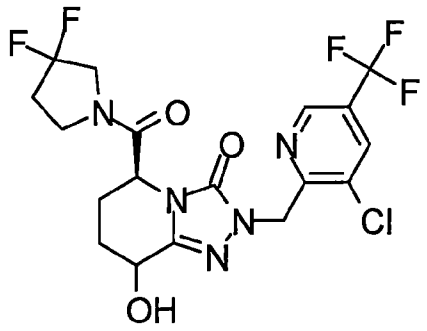
取(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(685 mg, 1.53 mmol)與硫酸鈰(IV)(3.05 g, 9.18 mmol)懸浮於室溫下之第三丁醇(2 ml)中。隨後，添加 1 N 硫酸水溶液(2.0 ml, 38 mmol)，反應混合物於 70°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，及使用 2 N 氫氧化鈉水溶液調至 pH 9。懸浮液過濾，及濾液使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10µm，125mm x 30mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 93.8 mg(13%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 4): R_t = 0.64 min；MS(ESIpos): m /z = 464 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.95), -0.008(11.35), 1.747(4.47), 1.844(3.91), 2.136(3.53), 2.268(3.44), 2.328(4.00), 2.365(5.86), 2.669(3.26), 2.710(3.81), 3.485(2.05), 3.613(4.09), 3.639(5.30), 3.655(5.02), 3.755(4.00), 3.865(4.84), 4.502(7.53), 4.512(7.26), 4.727(3.35), 4.783(4.00), 4.794(3.72), 5.117(3.44), 5.156(15.35), 5.171(8.47), 5.180(10.33), 5.221(3.07), 5.256(3.35), 5.381(4.56), 5.513(2.51), 5.748(10.05), 5.760(10.05), 6.606(1.49), 8.501(16.00), 8.915(14.88).

實例 594

(5S,8RS)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



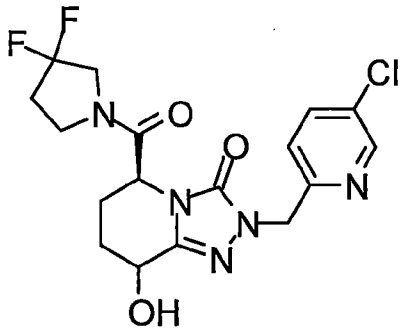
取(5S)-2-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]甲基}-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(630 mg, 95%純度，1.28 mmol)與硫酸鈰(IV)(2.56 g, 7.71 mmol)懸浮於室溫下之第三丁醇(1.7 ml)中。隨後，添加 1 N 硫酸水溶液(1.7 ml, 32 mmol)，反應混合物於 70°C 下攪拌 20 小時。再添加 1 N 硫酸水溶液(1.7 ml, 32 mmol)，反應混合物於 70°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，及使用 2 N 氫氧化鈉水溶液調至 pH 9。懸浮液過濾，及濾液使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。殘質經製備性 HPLC 純化(Chromatorex C18，10μm，125mm x 40mm；洗提液：(乙腈/水，含 0.1%甲酸)梯度)。將含產物之濾份在減壓下濃縮，得到 58.7 mg(9%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 1.28 min；MS(ESIpos): m /z = 482 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149(1.45), -0.008(10.12), 0.008(9.85), 1.424(2.44), 1.445(1.90), 1.742(3.98), 1.815(3.07), 1.898(2.80), 2.132(2.26), 2.327(4.43), 2.366(5.06), 2.405(3.25), 2.669(2.89), 2.709(3.34), 3.521(4.16), 3.540(7.32), 3.560(4.34), 3.658(2.44), 3.692(2.53), 3.725(2.71), 3.758(2.89), 3.791(4.07), 3.819(3.07), 3.916(3.07), 3.996(1.81), 4.188(2.17), 4.212(1.90), 4.501(6.51), 4.797(3.07), 4.807(2.98), 4.884(2.98), 5.123(2.26), 5.163(15.82), 5.176(16.00), 5.217(2.62), 5.763(11.30), 5.775(11.39), 8.505(14.73), 8.914(13.02).

實例 595

(5S,8RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)

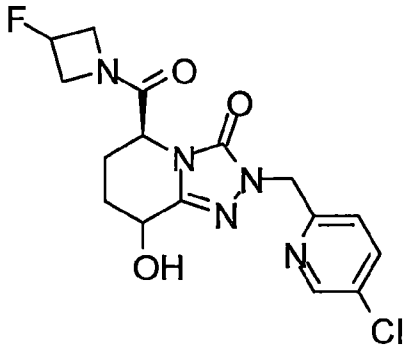


取(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(174 mg，74%純度，324 μmol)與硫酸鈰(IV)(645 mg, 1.94 mmol)懸浮於室溫下之第三丁醇(430 μl)中。隨後，添加 1 N 硫酸水溶液(430 μl, 8.1 mmol)，反應混合物於 70°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，及使用 2 N 氫氧化鈉水溶液調至 pH 9。懸浮液過濾，及濾液使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 103 mg(85%純度，65%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 1): R_t = 0.82 min；MS(ESIpos): m /z = 414 [M +H]$^+$

實例 596

(5S,8RS)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



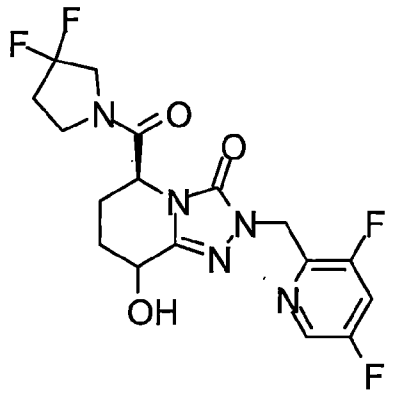
取(5S)-2-[(5-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫

[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(166 mg, 98%純度，445 μmol)與硫酸鈰(IV)(887 mg, 2.67 mmol)懸浮於室溫下之第三丁醇(590 μl)中。隨後，添加 1 N 硫酸水溶液(590 μl, 11 mmol)，反應混合物於 70°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，及使用 2 N 氫氧化鈉水溶液調至 pH 9。懸浮液過濾，及濾液使用二氯甲烷萃取 3 次。合併之有機相使用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 48.1 mg(84%純度，24%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.83 min；MS(ESIpos): m /z = 382 [M +H]$^+$

實例 597

(5S,8RS)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-8-羥基-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(非對映異構物混合物；2 種異構物)



取(5S)-2-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-5-[(3,3-二氟吡咯啶-1-基)羰基]-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(226 mg, 567 μmol)與硫酸鈰(IV)(1.13 g, 3.40 mmol)懸浮於室溫下之第三丁醇(770 μl)中。隨後，添加 1 N 硫酸水溶液(770 μl, 770 μmol)，反應混合物於 70°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，及使用 2 N 氫氧化鈉水溶液調至 pH 9。水相使用乙酸乙酯萃取 3 次，合併之有機相經硫酸鈉脫水，及過濾，取濾液濃縮。得到 116 mg(49%理論值)標題化合物。

LC-MS(方法 3): R_t = 0.91 min；MS(ESIpos): m /z = 416 [M +H]$^+$

^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.097(3.87), 1.110(1.22), 1.135(4.05),

1.157(1.27), 1.175(2.34), 1.193(1.34), 1.227(16.00), 1.736(6.08), 1.768(0.64), 1.797(0.65), 1.845(0.62), 1.858(0.55), 1.880(1.03), 1.892(0.81), 1.939(0.47), 1.959(0.47), 1.988(4.06), 2.328(0.69), 2.359(0.53), 2.378(0.68), 2.407(0.68), 2.425(0.68), 2.448(0.57), 2.570(0.72), 2.589(0.50), 3.518(0.78), 3.538(1.26), 3.559(0.77), 3.653(0.55), 3.687(0.65), 3.722(0.49), 3.758(0.71), 3.790(0.95), 3.812(0.72), 3.914(0.65), 3.940(0.50), 3.991(0.42), 4.002(0.53), 4.021(1.25), 4.038(1.17), 4.056(0.42), 4.186(0.45), 4.388(1.59), 4.486(1.30), 4.495(1.21), 4.776(0.62), 4.786(0.63), 4.853(0.63), 4.863(0.64), 4.940(0.71), 4.978(2.02), 5.018(2.18), 5.056(0.84), 5.280(0.84), 5.294(0.72), 5.757(2.51), 5.769(2.47), 5.780(0.44), 5.794(0.41), 7.940(0.81), 7.945(0.83), 7.964(1.33), 7.968(1.37), 7.987(0.86), 7.993(0.84), 8.446(0.74), 8.452(0.75), 8.477(3.04), 8.483(2.64).

B. 醫藥效力分析法

本發明化合物之醫藥活性可採用習此相關技藝者已知之活體外與活體內試驗證實。下列應用實例說明本發明化合物之生物作用，本發明不受此等實例之限制。

縮寫與字頭語:

ATP	腺苷三磷酸
COPD	慢性阻塞性肺病
LPS	脂多醣
PGP	脯胺酸-甘胺酸-脯胺酸
Poly(I:C)	聚肌苷酸-聚胞苷酸

B-1 使用標記螢光之受質判別 PREP 活性抑制劑之生化人類脯胺醯基內切肽酶(PREP)分析法

分析原理：

依據螢光強度之測定值，觀察螢光肽受質之酶促轉化。由螢光上升之初始斜率來確定酵素活性之測定值。相較於沒有試驗化合物之反應混合物，依據初始斜率之下降來判別抑制 PREP 之化合物。

活性測定法：

PREP 活性百分比對試驗物質濃度作圖，由內插法測得 IC_{50} 值。

分析法說明：

在 384-孔微滴定盤凹孔中，添加含試驗化合物(含於 DMSO，適當之最終濃度範圍為 1 nM 至 30 μm，體積：1 μl)至含重組體全長度人類脯胺醯基內切肽酶(PREP, R&D-Systems, 4308-SE；最終濃度例如：0.4 nM，體積：25 μl)之反應緩衝液(50 mM Tris-HCl，pH 7.5；150 mM NaCl；0.13% BSA，5 mM EDTA，3 mM GSH，0.005% Brij-35)中。添加受質 Z-Gly-Pro-AMC(最終濃度 50 μM；Z =羧苯甲基；AMC = 7-胺基-4-甲基香豆素，體積：25 μl)開始反應。於 Tecan SAFIRE II 分析盤分光光度計中，於 32°C 下，在 60 min 期間(激發波長：360 nm，發射波長：465 nm)測定螢光強度，以觀察 PREP 反應進度。

下表 B-1 收集本發明各操作實例從人類脯胺醯基內切肽酶分析法得到之 IC_{50} 值(有些為來自多次獨立測定之平均值)。

表 B-1

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
1	1.75E-09
2	1.54E-08
3	6.00E-09
4	2.20E-09
5	8.00E-09
6	1.20E-07
7	8.00E-09
8	9.90E-10
9	3.90E-08
10	2.40E-08
11	7.00E-10
12	9.95E-08
13	5.40E-09
14	3.00E-10
15	8.40E-09
16	2.20E-09
17	1.20E-09
18	5.75E-10
19	5.70E-10
20	1.50E-09
21	6.90E-09
22	4.20E-08
23	4.95E-09
24	4.90E-09

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
25	7.60E-10
26	7.30E-10
27	1.28E-09
28	2.40E-08
29	1.20E-09
30	1.60E-09
31	2.90E-09
32	1.48E-09
33	7.70E-09
34	7.50E-09
35	1.50E-08
36	3.65E-09
37	8.30E-10
38	1.00E-09
39	5.50E-10
40	5.20E-09
41	1.30E-08
42	1.45E-09
43	1.90E-09
44	2.10E-09
45	1.60E-09
46	9.50E-10
47	1.60E-09
48	5.00E-09

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
49	1.75E-09
50	1.20E-08
51	8.90E-10
52	4.60E-09
53	7.10E-10
54	1.30E-09
55	1.40E-09
56	5.60E-09
57	4.10E-09
58	4.00E-09
59	1.22E-08
60	1.85E-08
61	1.60E-08
62	2.00E-09
63	7.40E-10
64	9.40E-10
65	1.85E-09
66	3.80E-10
67	8.70E-09
68	3.90E-09
69	2.10E-07
70	1.10E-08
71	7.10E-10
72	8.30E-10
73	1.50E-09
74	4.75E-09

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
75	1.10E-09
76	3.80E-10
77	4.80E-09
78	6.00E-09
79	6.70E-09
80	1.60E-08
81	8.40E-10
82	1.75E-09
83	2.10E-09
84	5.70E-09
85	2.10E-09
86	1.00E-09
87	1.17E-09
88	2.70E-10
89	1.30E-09
90	9.80E-09
91	2.30E-09
92	3.00E-09
93	6.00E-09
94	5.70E-08
95	9.00E-09
96	7.40E-09
97	6.50E-09
98	2.57E-07
99	1.27E-08
100	7.90E-09

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
101	3.05E-09
102	2.50E-10
103	1.60E-10
104	4.60E-10
105	1.05E-08
106	1.70E-09
107	2.10E-09
108	1.50E-10
109	2.10E-10
110	3.20E-10
111	4.10E-10
112	1.59E-09
113	4.20E-10
114	1.95E-09
115	1.10E-09
116	3.00E-09
117	3.15E-09
118	5.60E-09
119	1.40E-09
120	9.60E-09
121	4.30E-09
122	1.02E-08
123	1.20E-08
124	1.40E-08
125	2.50E-08
126	2.84E-08

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
127	4.35E-08
128	4.60E-08
129	1.00E-08
130	5.05E-08
131	1.07E-07
132	1.41E-07
133	1.45E-07
134	7.90E-08
135	3.45E-08
136	1.17E-09
137	1.30E-07
138	1.00E-09
139	8.70E-10
140	1.60E-08
141	8.30E-10
142	2.55E-09
143	1.31E-08
144	1.70E-09
145	1.27E-08
146	9.30E-10
147	7.00E-08
148	2.13E-08
149	2.50E-09
150	5.80E-10
151	2.60E-10
152	3.80E-08

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
153	3.60E-08
154	7.90E-07
155	2.10E-07
156	6.90E-08
157	1.30E-09
158	8.90E-09
159	1.60E-08
160	3.20E-08
161	3.70E-08
162	1.30E-07
163	2.80E-09
164	3.70E-09
165	8.90E-10
166	2.20E-08
167	5.65E-08
168	4.10E-09
169	3.15E-08
170	9.00E-08
171	6.30E-09
172	6.30E-09
173	5.85E-09
174	1.15E-09
175	7.00E-09
176	4.45E-07
177	6.90E-09
178	1.30E-09

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
179	6.00E-07
180	3.20E-09
181	2.48E-08
182	3.75E-08
183	1.09E-07
184	4.50E-09
185	3.70E-10
186	1.25E-09
187	1.02E-07
188	9.10E-11
189	3.40E-08
190	1.30E-10
191	2.80E-09
192	3.20E-10
193	4.20E-10
194	3.75E-10
195	6.90E-10
196	4.00E-10
197	2.35E-07
198	1.03E-09
199	5.90E-08
200	4.55E-07
201	5.45E-09
202	1.90E-08
203	8.20E-10
204	3.20E-07

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
205	1.00E-08
206	1.20E-09
207	4.20E-09
208	1.50E-08
209	5.50E-09
210	2.70E-10
211	1.50E-10
212	4.10E-11
213	7.70E-10
214	2.00E-10
215	5.30E-10
216	5.60E-10
217	1.20E-9
218	3.30E-9
219	7.30E-9
220	1.50E-09
221	9.80E-07
222	1.10E-09
223	4.15E-10
224	5.60E-10
225	2.30E-10
226	3.60E-09
227	2.40E-08
228	2.20E-09
229	3.40E-10
230	2.30E-09

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
231	4.80E-08
232	4.00E-07
233	2.03E-07
234	1.20E-07
235	6.80E-09
236	1.40E-09
237	9.40E-10
238	7.30E-08
239	1.12E-08
240	4.20E-09
241	5.80E-09
242	2.00E-09
243	6.23E-10
244	1.10E-08
245	6.90E-09
246	1.30E-09
247	9.10E-07
248	1.20E-08
249	8.30E-10
250	9.20E-10
251	3.40E-09
252	3.10E-09
253	1.20E-07
254	3.05E-08
255	1.51E-08
256	1.70E-09

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
257	5.95E-10
258	9.15E-08
259	1.70E-08
260	2.60E-09
261	1.00E-09
262	7.90E-07
263	2.80E-09
264	2.55E-09
265	1.30E-09
266	5.10E-09
267	2.30E-09
268	2.30E-08
269	4.20E-09
270	2.00E-09
271	1.10E-09
272	6.95E-10
273	7.60E-09
274	5.90E-09
275	1.15E-09
276	3.60E-09
278	3.30E-09
279	4.85E-10
280	3.80E-09
281	2.20E-09
282	1.50E-08
283	6.20E-09

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
284	3.00E-09
285	1.30E-09
286	9.85E-08
287	2.30E-08
288	1.60E-08
289	1.17E-07
290	8.20E-08
291	9.65E-08
292	3.70E-08
293	8.50E-08
294	2.00E-08
295	1.20E-08
296	1.80E-7
297	1.15E-07
298	2.40E-08
299	3.50E-09
300	1.90E-8
301	1.95E-08
302	4.95E-08
303	3.50E-08
304	3.50E-08
305	1.40E-08
306	2.15E-07
307	9.85E-08
308	1.25E-07
309	6.40E-08

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
310	1.50E-08
311	3.00E-08
312	8.90E-09
313	4.00E-09
314	1.40E-09
315	1.40E-09
316	2.60E-09
317	4.10E-10
318	5.18E-07
319	6.30E-10
320	6.90E-10
321	9.30E-10
322	9.40E-10
323	9.60E-10
324	1.20E-09
325	1.50E-09
326	1.50E-09
327	1.90E-09
328	4.10E-09
329	4.30E-09
330	4.90E-09
331	6.80E-10
332	3.90E-09
333	2.10E-09
334	2.95E-09
335	1.05E-09

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
336	6.60E-10
337	7.50E-09
338	1.50E-09
339	4.90E-10
340	4.80E-10
341	3.70E-09
342	1.75E-09
343	7.90E-09
344	5.30E-10
345	6.40E-09
346	4.20E-09
347	4.80E-09
348	3.80E-09
349	1.45E-09
350	3.50E-10
351	1.60E-09
352	3.20E-10
353	2.30E-09
354	1.90E-08
355	1.30E-09
356	3.00E-10
357	4.30E-10
358	6.80E-11
359	1.10E-09
360	8.10E-10
361	1.20E-09

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
362	1.35E-09
363	2.30E-09
364	2.90E-08
365	2.30E-09
366	2.10E-09
367	4.25E-10
368	9.00E-09
369	1.30E-08
370	1.00E-09
371	1.20E-09
372	1.30E-09
373	1.35E-07
374	5.15E-08
375	2.60E-09
376	4.10E-10
377	6.86E-09
378	2.60E-09
379	2.50E-09
380	2.10E-09
381	5.50E-09
382	5.90E-09
383	8.55E-09
384	1.10E-08
385	1.80E-09
386	9.40E-10
387	3.40E-09

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
388	5.75E-10
389	1.45E-09
390	1.35E-08
391	8.65E-09
392	4.60E-10
393	1.40E-09
394	2.80E-08
395	1.60E-09
396	6.00E-09
397	6.90E-09
398	1.19E-09
399	1.55E-09
400	4.55E-10
401	3.40E-09
402	2.70E-09
403	1.89E-07
404	2.33E-09
405	2.25E-10
406	3.60E-09
407	1.35E-09
408	4.60E-10
409	1.40E-08
410	7.70E-09
411	2.50E-09
412	3.00E-09
413	1.90E-09

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
414	7.90E-10
415	5.40E-09
416	3.40E-09
417	1.80E-08
418	2.24E-09
419	8.80E-10
420	1.70E-09
421	9.10E-10
422	6.30E-10
423	1.85E-09
424	3.80E-10
425	3.50E-08
426	6.93E-09
427	1.10E-09
428	5.30E-08
429	3.70E-09
430	1.10E-09
431	9.95E-10
432	1.30E-10
433	3.10E-09
434	2.40E-09
435	2.65E-09
436	4.70E-09
437	7.10E-09
438	1.68E-09
439	2.20E-09

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
440	7.15E-10
441	2.00E-09
442	1.00E-09
443	6.10E-10
444	1.90E-10
445	7.60E-10
446	7.30E-10
447	1.40E-09
448	6.15E-10
449	5.55E-09
450	1.10E-09
451	1.10E-09
452	1.30E-09
453	3.75E-10
454	6.30E-11
455	7.70E-10
456	2.70E-10
457	1.32E-09
458	5.10E-10
459	2.00E-10
460	1.70E-10
461	6.25E-10
462	2.85E-10
463	2.25E-10
464	5.10E-10
465	2.10E-09

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
466	4.10E-10
467	4.90E-10
468	1.40E-09
469	7.95E-10
470	8.20E-10
471	4.25E-10
472	2.45E-10
473	1.70E-10
474	3.60E-10
475	3.30E-10
476	7.80E-10
477	2.10E-10
478	2.65E-09
479	2.50E-08
480	5.20E-10
481	2.75E-08
482	2.80E-09
483	2.10E-09
484	2.95E-10
485	4.30E-09
486	4.65E-10
487	7.25E-10
488	1.50E-10
489	1.10E-10
490	3.80E-10
491	4.40E-10

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
492	5.20E-10
493	3.20E-10
494	9.10E-10
495	1.65E-08
496	1.80E-08
497	1.80E-10
498	4.40E-10
499	1.10E-07
500	5.15E-09
501	2.55E-08
502	4.10E-09
503	2.00E-09
504	1.80E-09
505	1.40E-09
506	1.20E-09
507	9.40E-10
508	9.10E-10
509	7.00E-10
510	5.35E-10
511	3.65E-10
512	1.50E-10
513	1.30E-10
514	6.10E-11
515	5.90E-10
516	4.20E-09
517	9.50E-10

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
518	1.50E-08
519	1.40E-09
520	1.70E-09
521	4.40E-10
522	1.50E-09
523	2.85E-08
524	2.90E-09
525	1.52E-08
526	3.80E-10
527	1.20E-09
528	7.20E-10
529	9.60E-10
530	2.20E-10
531	3.00E-09
532	3.40E-08
533	4.40E-10
534	1.23E-09
535	5.10E-09
536	9.60E-09
537	8.80E-09
538	8.20E-10
539	8.50E-10
540	2.70E-08
541	6.30E-08
542	9.40E-08
543	3.35E-08

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
544	4.40E-09
545	6.70E-10
546	5.70E-10
547	4.30E-10
548	3.10E-8
549	3.60E-8
550	1.80E-8
551	4.80E-7
552	6.40E-9
553	5.75E-7
554	1.00E-8
555	5.40E-10
556	6.30E-10
557	3.20E-9
558	1.90E-9
559	3.50E-8
560	4.30E-10
561	3.70E-10
562	1.33E-9
563	3.30E-10
564	4.40E-9
565	1.50E-9
566	4.10E-9
567	2.70E-9
568	6.20E-10
569	8.50E-10

實例編號	脯胺醯基內切肽酶(人類) IC_{50} [mol/l]
570	5.70E-10
571	1.10E-9
572	1.40E-9
573	5.90E-9
574	5.20E-9
575	7.40E-9
576	8.70E-9
577	5.90E-10
578	2.30E-9
579	1.10E-9
580	4.30E-10
581	3.00E-10
582	1.40E-7
583	9.70E-7
584	5.00E-8
585	4.30E-10
586	1.40E-8
587	6.40E-9
588	1.80E-8
589	3.50E-10
590	3.90E-9

B-2 鼠脯胺醯基內切肽酶(PREP)生化分析法

活性之測定法：

PREP 活性百分比相對於試驗物質濃度作圖，由內插法測得 IC_{50} 值。

小鼠腦均質液製法：

從 BalbC 小鼠取得之小鼠腦於 0.8 ml 100mM 磷酸鈉(pH 7.0)與 3 mM 二硫蘇糖醇之混合物中，於 OmniBead Ruptor 中均質化 4x25 秒。所得均質液於 13 000 rpm 與 4°C 下離心 20 min。分成等份之上清液於-80°C 下冷凍。

分析法說明：

小鼠腦均質液於反應緩衝液(50 mM Tris-HCl，pH 7,5；150 mM NaCl；0.13% BSA，5 mM EDTA，3 mM GSH，0.005% Brij-35)中稀釋 1：100，取 25 μl 該溶液加至 384-孔微滴定盤之孔中。添加試驗化合物(含於 DMSO，適當之最終濃度範圍為例如：1 nM 至 30 μM，體積：1 μl) 。添加受質 Z-Gly-Pro-AMC(最終濃度 50 μM; Z = 羧苯甲基; AMC = 7-胺基-4-甲基香豆素，體積：25 μl)開始反應。於合適之分析盤分光光度計上，於 32°C 下，在例如：60 min 期間(激發波長：360 nm，發射波長：465 nm)測定螢光強度，以觀察 PREP 反應進度。

下表 1 收集本發明各操作實例從 KDR 與 PDGFRβ激酶分析法得到之 IC_{50} 值(有些為來自多次獨立測定之平均值)。B-3 PREP 抑制劑在曝露到香菸的煙之小鼠中之效力

下列動物模式出示本發明物質於治療/預防上述病變上之適合性。

材料與方法：

小鼠：品種：BALB/C，來源：Charles River Netherlands，性別：公，年齡：8 至 10 週，體重：25 g，n = 21。

媒劑：增溶劑(Solutol)、EtOH、水(S：40%，EtOH 10%，水 50%(v/v))

利用導管投與 PREP 抑制劑時，將其等溶於上述媒劑中(c = 3750 μg/ml)。

將小鼠分成 3 組，每組 7 隻動物，依下列方式處理：

第 1 組：沒有曝露到煙(環境空氣)，沒有活性成份之媒劑，一天 2 次劑量 200 μl。

第 2 組：曝露到煙，沒有活性成份之媒劑，一天 2 次劑量 200 μl。
第 3 組：曝露到煙，含活性成份(各 30 mg/kg)之媒劑，一天 2 次劑量 200 μl。

曝露到煙：

為了曝露到香菸的煙，讓分到第 2 組與第 3 組之動物(第 1 組動物沒有曝露到任何煙且留在飼養籠內)每天 2 次進入曝露箱內，其總體積為 52 升，利用分隔網分成 16 個小籠。讓接受曝露到煙的整組動物(每籠 7 隻)分別進入曝露箱內的單一籠內(每籠 7 隻)。每天 2 次曝露之間間隔 5 小時無煙期。動物一共連續 5 天曝露在煙中。每次點燃一對香菸。將來自香菸的主流煙引進曝露箱中。

依據下列流程引導煙的曝露：

- 第 1 天：第 1 個發煙期：2 × 2 支香菸，第 2 個發煙期：3 × 2 支香菸
- 第 2 天：第 1 個發煙期：4 × 2 支香菸，第 2 個發煙期：5 × 2 支香菸
- 第 3 天：第 1 個發煙期：6 × 2 支香菸，第 2 個發煙期：7 × 2 支香菸
- 第 4 與 5 天：第 1 個與第 2 個發煙期：各 7 × 2 支香菸

在第 1 天第 1 個發煙期之前 15 分鐘開始使用 PREP 抑制劑或媒劑處理動物。隨後，讓動物依間隔 8 小時，每天 2 次接受上述劑量之 PREP 抑制劑或媒劑。

第 6 天，動物接受腹膜內投與 150 mg/kg 戊巴比妥(pentobarbital)(Euthesate®)安樂死。露出氣管，切口插入導管。此等導管係用於使用 37°C 之生理食鹽水來沖洗肺部。此等來自各例之 4 份支氣管肺泡灌洗液(BALF)之細胞於 4°C 下，依 400 xg/5 分鐘離心。隨後，分別合併細胞集結塊，再懸浮於 150 μl 生理食鹽水(4°C)中。使用特庫氏(Türk's)溶液染色後，採用光學顯微鏡計算細胞數量。定量嗜中性球粒細胞(簡稱嗜中性球)時，將細胞轉移至顯微靜鏡載玻片(Cytospin)上，使用 DiffQuick(Dade A.G., Düdingen, Switzerland)染色。最後，計算嗜中性球、巨噬細胞與淋巴細胞，並計算相對於先前所測定總數之比例。為了測定 BALF 中之 PGP 濃度，分別從第一

份 BALF 中取出 200 μl 上清液，與抑胺肽酶 B(bestatin)(最終濃度：1 mM)混合，並存放在-20°C 下直到分析為止。

支氣管肺泡灌洗液(BALF)中 PGP 之定量法

採用 Hardison 等人之方法測定 PGP[Hardison 等人, *J. Immunol.* 2009, 182：4423-4431]，其使用下列儀器：ESI-LC-MS/MS(Shimadzu HPLC, Columbia, MA, USA)，附有 Finnigan TSQ quantum discovery Max 四極質譜儀偶聯電噴灑熱離子化(Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA, USA)與 Atlantis dC18 管柱(100 mm × 2.1 mm，dp = 3 μm, Waters 層析儀，Milford, MA, USA)或 Atlantis 前導管柱(10 mm × 2.1 mm，dp = 3 μm, Waters)。

B-4 PREP(豬)與實例 26、108、113、157、237、358 及 454 之複合物之純化法、結晶法及單晶結構測定法

縮寫：

GST = 穀胱甘肽-S-轉化酶

IPTG = 異丙基-β-D-硫代吡喃半乳糖苷

OD600 = 600 nM 下之光密度

TRIS-HCl = 參(羥基甲基)胺基甲烷鹽酸鹽

EDTA = 乙二胺四乙酸

DTT = 二硫蘇糖醇

PAGE = 聚丙烯醯胺凝膠電泳

TEV = 菸草鑲嵌病毒

SEC = 粒徑排阻層析法

FPLC = 快速蛋白質液相層析法

NaCl = 氯化鈉

PEG = 聚乙二醇

MES = 2-(N-嗎啉基)乙磺酸

DMSO = 二甲亞碸

CCD = 電荷耦合裝置

4.1 PREP 之表現與純化

表現系統:

供產生 GST-PREP(豬)之大腸桿菌(E. coli)表現載體之形成法- Uniprot 編號 P23687

所採用之 PREP(豬)表現載體(依據 pET-22b)係編碼由 GST 標記、attB1-5#(Gateway, Invitrogen)、TEV 裂解位點、PREP(豬)區(1-710)與 attB2-3#(Gateway, Invitrogen)組成之融合蛋白質。

於生物反應器中之大腸桿菌表現：

由大腸桿菌菌株 BL21 DE3 經過上述表現載體轉形，並利用胺苄青黴素選拔確立穩定之菌株。此轉形菌株係用於在 10 升生物反應器(Sartorius)中表現。該生物反應器之運轉條件為：Circlegrow 培養基，於 17°C 下培養 16 h，使用 500 μM IPTG，OD600，200 μg/ml 胺苄青黴素誘發)。

PREP(豬)之純化法：

取來自 9 升生物反應器培養物之大腸桿菌集結塊懸浮於 200 ml 溶胞緩衝液(50 mM TRIS-HCl pH 7.5；150 mM NaCl；5mM EDTA；5mM DTT)中，添加 20 μl pf Benzonase(Roche)，於微流化器中進行消解(3 x 900 巴)。採用溶胞物之可溶物部份(離心 100 000 x g 40 min，4°C)進行進一步層析純化。

在接續之親和性層析法中，由穀胱甘肽基質(Protino GST/4B)與可溶性溶胞物部份一起培養，造成 GST-PREP(豬)與基質結合，使用溶胞緩衝液(50 mM Tris HCl pH 7.5；150 mM NaCl；5mM EDTA；5mM DTT)與緩衝液 A(50 mM TRIS-HCl pH 7.5；150 mM NaCl；1mM EDTA；1mM DTT)洗滌。隨後，使用緩衝液 B(50 mM Tris HCl pH 7.5；150 mM NaCl；1 mM EDTA；15 mM 穀胱甘肽；1 mM DTT)洗提融合蛋白質 GST-PREP(豬)。取濾份於考瑪西藍(Coomassie)/PAGE 中分析，合併含 GST-PREP(豬)之洗提峰之濾份(從 9 升大腸桿菌培養物中產生 172 mg 融合蛋白質)。

為了解除 GST 標記，在透析期間，與 TEV 蛋白酶於溶液中培養。為了此目的，取純化之 GST-PREP(豬)(172 mg)與 TEV 蛋白酶(自行製造)，依 TEV：融合蛋白質 1：50 w/w 之比例混合，於透析系統(SlideA-Lyzer 截斷值 10 000 Da)中，相對於 2 x 2 升緩衝液 A(17 h，6°C)進行透析。利用考瑪西藍(Coomassie)/PAGE 分析裂解混合物，並測得 90%轉化率。

在使用穀胱甘肽基質(Protino GST/4B)之進一步管柱親和性層析法中，從溶出液中之裂解混合物中單離出蛋白質 PREP(豬)(沒有 GST 標記)(110 mg)，並利用超濾單元(Amicon Ultra millipore，截斷值 50 kDa)濃縮，供進一步加工。

隨後進行粒徑排阻層析法，以單離 PREP(豬)之單體部份。為了此目的，採用 Superdex S200 26/60 管柱(GE)，使用 SEC 緩衝液(50 mM Tris HCl pH 7.5；150 mM NaCl；1mM EDTA；1mM DTT)。最終樣本分成小等份(1 ml)，於液態氮中急速冷凍，存放在-80°C 下。儲存緩衝液：50 mM Tris-Cl pH 7.5；150 mM NaCl； 1mM EDTA。

PREP(豬)之最終濃度：3.24 mg/ml，20 ml，從 9 升大腸桿菌培養物 7.2 mg/l 中共產生 64.8 mg。

為了讓 PREP(豬)從儲存緩衝液(見上文)中轉移至結晶緩衝液(10mM TRIS-HCl pH 7.5；100mM NaCl)中，利用附有脫鹽管柱(6°C)之 FPLC 系統進行轉移-緩衝(trans-buffering)操作並接著濃縮(Millipore UFC 905096 超濾單元，截斷值 50 000 Da)。

4.2 PREP(豬)之複合物形成與結晶

豬 PREP 蛋白質於 10mM Tris(pH = 7.5)與 100 mM NaCl 中之濃度為~34 mg/ml。蛋白質溶液分別與實例化合物之 DMSO 溶液混合，使得實例化合物於蛋白質緩衝液中之最終濃度為 4 mM。蛋白質複合物溶液於振盪器上，於 4°C 下培養至少 3 小時，溶液隨後離心 5 分鐘。利用懸滴法，於 20°C 下得到可分析之單晶。為了此目的，共同吸取等體積蛋白質溶液與儲備溶液(13-15% PEG8000，0.2 M 乙酸鎂四水合物，0.1 M MES，pH = 6.25)，與豬 PREP 之晶種混合。通常在隔夜後即形成豬 PREP 之結晶。

4.3 數據收集與處理

取一個目視外觀良好之單晶在極短時間內加至含 13-15% PEG8000、0.2 M 乙酸鎂四水合物、0.1 M MES(pH = 6.25)與 20%甘油之溶液中後，於液態氮中急速冷凍。於來自 Rigaku 之 Rigaku 007 發生器中，於 100 K 與波長

1.5418 下分析實例[237、108、113]之結晶。所採用之檢測儀器為 Pilatus 2K 計數器。使用 HKL3000 程式處理數據。實例[358、474、157、026]之結晶已於 Bruker Proteum 系統上，於 100 K 與波長 1.5148 Å 下分析。所採用之檢測儀器為 CCD 計數器。數據使用 SAINT 程式積分，及使用 SADABS 程式校正(二者均為 Bruker Proteum 套裝軟體之一部份)。

晶體結晶成斜方晶空間群 P2(1)2(1)2(1)，有一個分子為不對稱單位。

4.4 結構測定與精算

可能採用分子置換法，使用另一個內結構作為搜尋模式及使用 MOLREP 程式(CCP4 套裝軟體)解析 PREP(豬)之結構。所有實例[xxx]均利用 Discovery Studio 程式產生 3D 模型，採用 PRODRG 程式產生參數檔。所有實例均手動輸入各電子密度，並在 COOT 程式中將電子密度降至最低。採用迭代法，使用 REFMAC5.5 與 COOT 程式(均為 CCP4 套裝軟體)進行進一步精算。所有實例之數據與精算統計學均綜合說明於表 B2-8：

表 B-2-8：豬 PREP 與實例 237、358、454、108、113、157 及 26 之複合物之數據收集與精算統計學

實例	237
波長[Å]	1.5418
解析[Å]	50.00-1.67
反射(觀測值/平均值)	313006 / 91758
完成度[%][a]	98.4(94.5)
I/s[a]	43.3(4.2)
R_{merge}[a,b]	0.042(0.174)
空間群	P2(1)2(1)2(1)
晶胞參數[Å]	
a	70.844
b	99.754
c	111.326
R_{cryst}[c]	0.156

R_{free}[d]	0.194
威爾森溫度因數(Wilson temperature factor)[Å²]	23.1
鍵長度之 RMSD [Å][e]	0.03
鍵角度之 RMSD [°]	2.495

實例	358
波長[Å]	1.5418
解析[Å]	74.17-1.72
反射(觀測值/平均值)	585565 / 82393
完成度[%][a]	97.4(93.2)
I/s[a]	23.1(2.4)
R_{merge}[a,b]	0.045(0.419)
空間群	P2(1)2(1)2(1)
晶胞參數[Å]	
a	70.799
b	99.485
c	111.289
R_{cryst}[c]	0.177
R_{free}[d]	0.215
威爾森溫度因數(Wilson temperature factor)[Å²]	29.4
鍵長度之 RMSD [Å][e]	0.029
鍵角度之 RMSD [°]	2.41

實例	454
波長[Å]	1.5418
解析[Å]	73.86 - 1.95
反射(觀測值/平均值)	521863 / 56951

完成度[%][a]	99.0(94.4)
I/s[a]	21.1(2.6)
R_{merge}[a,b]	0.061(0.258)
空間群	P2(1)2(1)2(1)
晶胞參數[Å]	
a	70.662
b	98.967
c	110.958
R_{cryst}[c]	0.159
R_{free}[d]	0.207
威爾森溫度因數(Wilson temperature factor)[Å²]	28.6
鍵長度之 RMSD [Å][e]	0.024
鍵角度之 RMSD [°]	2.223

實例	108
波長[Å]	1.5418
解析[Å]	74.88 - 2.20
反射(觀測值/平均值)	186219 / 40375
完成度[%][a]	96.9(88.4)
I/s[a]	19.4(2.9)
R_{merge}[a,b]	0.063(0.299)
空間群	P2(1)2(1)2(1)
晶胞參數[Å]	
a	71.542
b	100.758
c	111.916
R_{cryst}[c]	0.199
R_{free}[d]	0.264

威爾森溫度因數(Wilson temperature factor)[Å²]	21.7
鍵長度之 RMSD [Å][e]	0.016
鍵角度之 RMSD [°]	1.714

實例	113
波長[Å]	1.5418
解析[Å]	74.73 - 1.80
反射(觀測值/平均值)	185943 / 68415
完成度[%][a]	91.7(85.7)
I/s[a]	9.7(3.6)
R_{merge}[a,b]	0.090(0.312)
空間群	P2(1)2(1)2(1)
晶胞參數[Å]	
a	71.383
b	100.533
c	111.728
R_{cryst}[c]	0.248
R_{free}[d]	0.289
威爾森溫度因數(Wilson temperature factor)[Å²]	24.0
鍵長度之 RMSD [Å][e]	0.028
鍵角度之 RMSD [°]	2.536

實例	157
波長[Å]	1.5418
解析[Å]	74.58 - 1.70
反射(觀測值/平均值)	440687 / 86834
完成度[%][a]	98.2(92.0)

I/s[a]	16.1(3.9)
R_{merge}[a,b]	0.063(0.328)
空間群	P2(1)2(1)2(1)
晶胞參數[Å]	
a	71.183
b	100.38
c	111.434
R_{cryst}[c]	0.180
R_{free}[d]	0.220
威爾森溫度因數(Wilson temperature factor)[Å^2]	18.25
鍵長度之 RMSD [Å][e]	0.028
鍵角度之 RMSD [°]	2.403

實例	26
波長[Å]	1.5418
解析[Å]	73.92 - 2.30
反射(觀測值/平均值)	146137 / 33493
完成度[%][a]	94.7(67.8)
I/s[a]	17.8(5.5)
R_{merge}[a,b]	0.059(0.104)
空間群	P2(1)2(1)2(1)
晶胞參數[Å]	
a	70.675
b	99.198
c	110.862
R_{cryst}[c]	0.158
R_{free}[d]	0.233
威爾森溫度因數(Wilson	29.37

temperature factor)[Å^2]	
鍵長度之 RMSD [Å][e]	0.019
鍵角度之 RMSD [°]	1.920

[a] 括號內之數值為解析最外層

[b] R_{merge} = Σhkl $|I_{hkl} - \langle I_{hkl}\rangle|$ / Σhkl $\langle I_{hkl}\rangle$；I_{hkl} 為反射 hkl 之強度，及 $\langle I_{hkl}\rangle$ 為重複測定強度之平均值

[c] $R_{cryst} = \Sigma |F_{obs} - F_{calc}| / \Sigma F_{obs}$；$F_{obs}$ 與 F_{calc} 為觀測值與計算值之結構因數

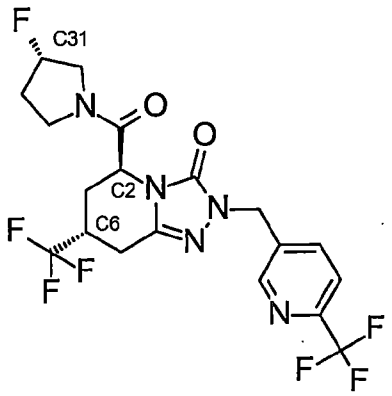
[d] 5%試驗組

[e] RMSD 理想鍵幾何學之參數組之均方根偏差(*root mean square deviation*)。

4.5 實例 237 於 PREP(豬)中之絕對結構測定

豬 PREP 與實例 237 之複合物之結晶具有一個分子呈不對稱單位。已透過豬 PREP 蛋白質之立體化學之訊息確定實例 237 之立體化學。實例 237 中，立體中心 C31 與 C2 確定呈 S 組態，C6 確定呈 R 組態(圖 1)。

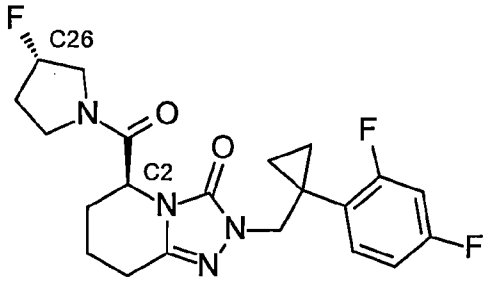
實例 237 之結構式：如下式之(5S,7R)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮：



4.6 實例 358 於 PREP(豬)中之絕對結構測定

實例 358 與豬 PREP 之複合物之結晶具有一個分子呈不對稱單位。已透過豬 PREP 蛋白質之立體化學訊息確定實例 358 之立體化學。實例 358 中，已確立兩個立體中心 C26 與 C2 呈 S 組態(圖 2)。

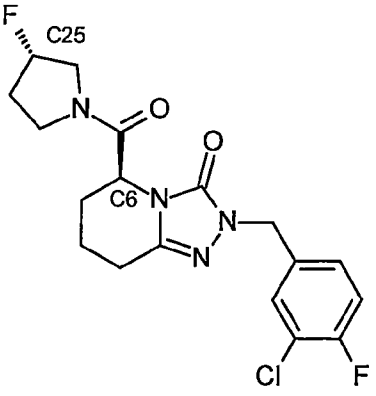
實例 358 之結構式：如下式之(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-{[1-(4-甲氧基苯基)環丙基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮：



4.7 實例 454 於 PREP(豬)中之絕對結構測定

實例 454 與豬 PREP 之複合物之結晶具有一個分子呈不對稱單位。已透過豬 PREP 蛋白質之立體化學訊息確定實例 454 之立體化學。實例 454 中，已確立兩個立體中心 C25 與 C6 呈 S 組態(圖 3)。

實例 454 之結構式：如下式之(5S)-2-(3-氯-4-氟苯甲基)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮：

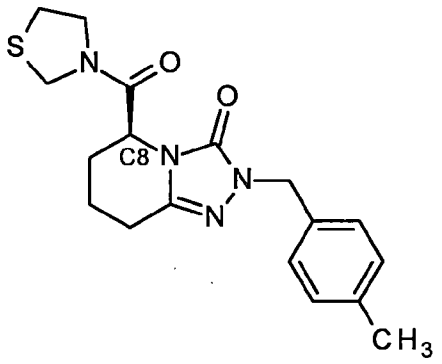


4.8 實例 108 於 PREP(豬)中之絕對結構測定

實例 108 與豬 PREP 之複合物之結晶具有一個分子呈不對稱單位。已透過豬 PREP 蛋白質之立體化學訊息確定實例 108 之立體化學。實例 108 中，已確立立體中心 C8 呈 S 組態(圖 4)。

實例 108 之結構式：如下式之(2-{[(1*S*)-1-(3-氯苯基)-2-氟乙基]胺基}-7-甲氧基-1,3-苯并噁唑-5-基)[(2*S*,5*S*)-5-(2-羥基乙基)-2-甲基嗎啉-4-基]甲酮：

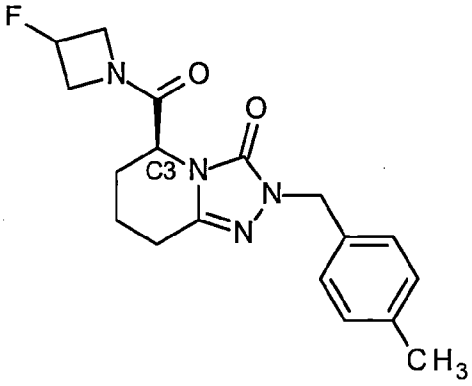
(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(1,3-噻唑啶-3-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



4.9 實例 113 於 PREP(豬)中之絕對結構測定

實例 113 與豬 PREP 之複合物之結晶具有一個分子呈不對稱單位。已透過豬 PREP 蛋白質之立體化學訊息確定實例 113 之立體化學。實例 113 中，已確立立體中心 C3 呈 S 組態(圖 5)。

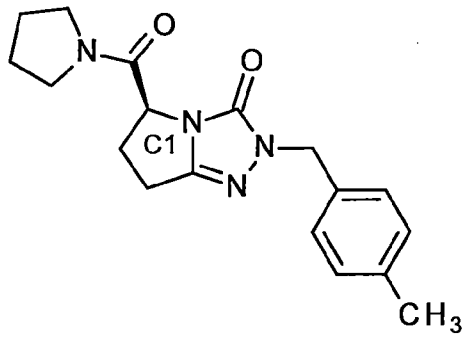
實例 113 之結構式：如下式之(5S)-5-[(3-氟氮雜環丁烷-1-基)羰基]-2-(4-甲基苯甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮：



4.10 實例 157 於 PREP(豬)中之絕對結構測定

實例 157 與豬 PREP 之複合物之結晶具有一個分子呈不對稱單位。已透過豬 PREP 蛋白質之立體化學訊息確定實例 157 之立體化學訊息。實例 157 中，已確立立體中心 C1 呈 S 組態(圖 6)。

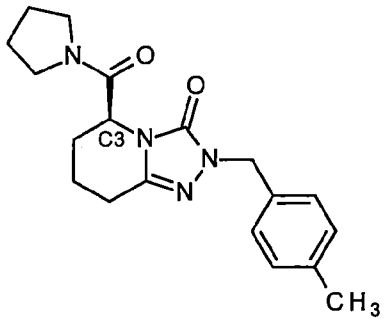
實例 157 之結構式：如下式之(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-2,5,6,7-四氫-3H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]三唑-3-酮：



4.11 實例 26 於 PREP(豬)中之絕對結構測定

實例 26 與豬 PREP 之複合物之結晶具有一個分子呈不對稱單位。已透過豬 PREP 蛋白質之立體化學訊息確定實例 26 之立體化學訊息。實例 26 中，已確立立體中心 C3 呈 S 組態(圖 7)。

實例 26 之結構式：如下式之(5S)-2-(4-甲基苯甲基)-5-(吡咯啶-1-基羰基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮：



文獻 B-4：

Emsley P.等人(2010) Acta Cryst. D66:486-501

Evans P.R,(2005) Acta Cryst. D62, 72-82

Long 等人 F(2008) Acta Cryst. D64, 125-132

Murshudo G.N.等人(1997) Acta Cryst. D53, 240-255

C. 醫藥組成物之操作實例

本發明化合物可依下列方式轉換成醫藥製劑：

錠劑：

組成：

100 mg 根據本發明化合物、50 mg 乳糖(單水合物)、50 mg 玉米澱粉(天然)、10 mg 聚乙烯吡咯烷酮(PVP 25)(來自 BASF, Ludwigshafen, Germany)與 2 mg 硬脂酸鎂。

錠劑重量 212 mg。直徑 8 mm，彎曲半徑 12 mm。

製法：

取含本發明化合物、乳糖與澱粉之混合物使用 5% PVP 之水溶液(w/w)造粒。顆粒乾燥後，與硬脂酸鎂混合 5 分鐘。此混合物使用傳統壓錠機壓錠(參見上述錠劑規格)。用於壓錠之指示數值為壓錠力 15 kN。

口服用懸浮液：

組成：

1000 mg本發明化合物、1000 mg乙醇(96%)、400 mg Rhodigel®(黃原膠，來自 FMC, Pennsylvania, USA)與 99 g 水。

10 ml 口服懸浮液相當於單劑 100 mg 本發明化合物。

製法：

取 Rhodigel 懸浮於乙醇；添加本發明化合物至懸浮液中。攪拌添加水。混合物攪拌約 6 h，直到 Rhodigel 完全膨脹為止。

口服用溶液：

組成：

500 mg 本發明化合物、2.5 g 聚山梨酸酯與 97 g 聚乙二醇 400。20 g 口服用溶液相當於單劑 100 mg 本發明化合物。

製法：

取本發明化合物在攪拌下懸浮於聚乙二醇與聚山梨酸酯之混合物中。持續該攪拌過程，直到根據本發明化合物完全溶解為止。

i.v.溶液：

取根據本發明化合物於生理上可耐受之溶劑(例如：等滲性生理食鹽水、5%葡萄糖溶液與/或 30% PEG 400 溶液)中溶解成低於飽和溶解度之濃度。該溶液經過過濾除菌，用於填充無菌且無熱原之注射用容器。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

無

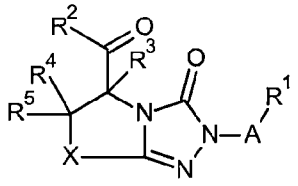
【序列表】(請換頁單獨記載)無

專利申請案第 106115093 號
Taiwan Patent Appln. No. 106115093
修正後之請求項中文本－附件(二)
Amended Claims in Chinese－Encl.(II)
(2021 年 10 月 28 日送呈)
(Submitted on October 28, 2021)

2021 年 10 月 28 日修正

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物或其鹽，



(I)

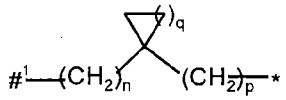
其中

A 為(C_1-C_4)-伸烷基或 CD_2，

其中(C_1-C_4)-伸烷基視情況經羥基與(C_1-C_4)-烷氧基取代，及經氟至多五取代，

或

為如下式基團



其中

n 為 0 或 1，

p 為 0 或 1，

q 為 1 或 2，

其中

#[1] 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

* 標示與 R^1 之鍵結，

X 為 -CR^6R^7- 、 #[2]-CR^6R^7-CR^8R^9-** 、 #[2]-CR^6=CR^8-** 或 #[2]-CR^6R^7-CR^8R^9-$CR^{10}R^{11}$-**，

其中#[2] 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結，

其中

R^6 為氫、氟、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、三氟甲氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

其中(C_1-C_4)-烷基視情況經(C_1-C_4)-烷氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代，及視情況經氟至多五取代，

R^7 為氫、氟或(C_1-C_4)-烷基，

其中(C_1-C_4)-烷基視情況經氟至多五取代，

或

R^6 與 R^7 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

或

R^6 與 R^7 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環、環丁基環或環戊基環，

或

R^6 與 R^4 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環、環丁基環或環戊基環，

R^8 為氫、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、氟、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

其中(C_1-C_4)-烷基視情況經(C_1-C_4)-烷氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代，及視情況經氟至多五取代，

R^9 為氫、氟或(C_1-C_4)-烷基，

其中(C_1-C_4)-烷基視情況經氟至多五取代，

或

R^8與R^9與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環、環丁基環或環戊基環，

或

R^7與R^9與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環、環丁基環或環戊基環，

R^{10} 為氫、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、氟、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

其中(C_1-C_4)-烷基視情況經(C_1-C_4)-烷氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代，及視情況經氟至多五取代，

R^{11} 為氫、氟或(C_1-C_4)-烷基，

其中(C_1-C_4)-烷基視情況經氟至多五取代，

或

R^{10}與R^{11}與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環、環丁基環或環戊基環，

R^1 為(C_3-C_7)-環烷基、苯基或5-至6-員雜芳基，

其中(C_3-C_7)-環烷基視情況經1至3個分別獨立選自下列之群中之取代基取代：鹵素、氰基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基與(C_1-C_4)-烷氧基，

其中(C_1-C_4)-烷基視情況經氟至多五取代，

其中苯基經1至4個分別獨立選自下列之群中之取代基取代：鹵素、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_3-C_5)-環烷氧基、單氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基羰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、胺基羰基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、(C_3-C_5)-環烷基胺基羰基、(C_1-C_4)-烷基硫基、

$(C_1$-$C_4)$-烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$-烷基磺醯亞胺基、$(C_1$-$C_4)$-環烷基磺醯基、胺基磺醯基、單-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基磺醯基、二-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$-烷基亞磺醯基、胺基、單-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基或二-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基，

或

其中苯基視情況與$(C_3$-$C_7)$-環烷基、$(C_3$-$C_7)$-雜環基或 5-至 6-員雜芳基稠合，

其中苯基視情況經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中$(C_3$-$C_7)$-環烷基、$(C_3$-$C_7)$-雜環基與 5-至 6-員雜芳基視情況經 1 或 2 個$(C_1$-$C_4)$-烷基取代基取代，

其中$(C_1$-$C_4)$-烷基視情況經$(C_1$-$C_4)$-烷氧基、羥基、單-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基或二-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基取代，及視情況經氟至多五取代，

或

其中 5-至 6-員雜芳基視情況經 1 至 4 個分別獨立選自下列之群中之取代基取代：鹵素、氰基、$(C_1$-$C_4)$-烷基、$(C_3$-$C_6)$-環烷基、三氟甲基、$(C_1$-$C_4)$-烷氧基、$(C_3$-$C_5)$-環烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苯基、羥基羰基、$(C_1$-$C_4)$-烷氧基羰基、胺基羰基、單-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基羰基、二-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基羰基、$(C_3$-$C_5)$-環烷基胺基羰基、$(C_1$-$C_4)$-烷基硫基、$(C_1$-$C_4)$-烷基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$-烷基磺醯亞胺基、$(C_1$-$C_4)$-環烷基磺醯基、胺基磺醯基、單-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基磺醯基、二-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基磺醯基、$(C_1$-$C_4)$-烷基亞磺醯基、胺基、單-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基或二-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基，

其中苯基視情況經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

或

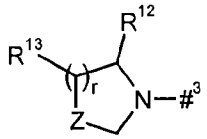
其中 R^1 之該 5-至 6-員雜芳基視情況與(C_3-C_7)-環烷基、(C_3-C_7)-雜環基、苯基或 5-至 6-員雜芳基稠合，

其中 R^1 之 5-至 6-員雜芳基視情況經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中與 R^1 之該 5-至 6-員雜芳基稠合之(C_3-C_7)-環烷基、(C_3-C_7)-雜環基、苯基及 5-至 6-員雜芳基視情況經 1 或 2 個(C_1-C_4)-烷基取代基取代，

其中(C_1-C_4)-烷基視情況經(C_1-C_4)-烷氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代，及經氟至多五取代，

R^2 為如下式基團



其中

$\#^3$ 標示與羰基碳原子之鍵結，

r 為 0 或 1，

Z 為 O、NR^{18}、S、SO、SO_2 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

其中

R^{14A} 為氫、鹵素、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、羥基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_3-C_5)-環烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 2,2,2-三氟乙氧基，

其中(C_1-C_4)-烷基視情況經羥基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代，

R^{14B} 為氫、氟或(C_1-C_4)-烷基，

其中(C_1-C_4)-烷基視情況經氟至多五取代，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

R^{18} 為氫或甲基，

R^{12} 為氫、氰基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基、乙醯基或甲醯基，

其中$(C_1\text{-}C_4)$-烷基可經羥基取代或視情況經氟至多五取代，

其中乙醯基視情況經羥基取代或視情況經氟至多三取代，

R^{13} 為氫、氟或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

或

R^{12} 與 R^{13} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環，

其中環丙基或環丁基環視情況經氟至多二取代，

或

R^{13} 與 R^{14A} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環，

其中環丙基或環丁基環視情況經氟至多二取代，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環，

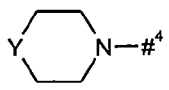
其中環丙基或環丁基環視情況經氟至多二取代，

其中當 R^{12} 不為氫時，則 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 為氫，

其中當 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 其中一個取代基不為氫時，則 R^{12} 為氫，

或

R^2 為如下式基團



其中

$^{\#4}$ 標示與羰基碳原子之鍵結，

Y 為 NR^{15}、$CR^{16A}R^{16B}$、氧或硫，

其中

R^{15} 為氫或甲基，

R^{16A} 為氫或甲基，

R^{16B} 為氫或甲基，

R^3 為氫或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

R^4 為氫、$(C_1\text{-}C_4)$-烷基、$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基、氟、羥基、單-$(C_1\text{-}C_4)$-烷基胺基或二-$(C_1\text{-}C_4)$-烷基胺基，

其中$(C_1\text{-}C_4)$-烷基視情況經$(C_1\text{-}C_4)$-烷氧基、羥基、單-$(C_1\text{-}C_4)$-烷基胺基或二-$(C_1\text{-}C_4)$-烷基胺基取代，及經氟至多五取代，

R^5 為氫或$(C_1\text{-}C_4)$-烷基，

其中$(C_1\text{-}C_4)$-烷基視情況經氟至多五取代，

或

R^4 與 R^5 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

或

R^4 與 R^5 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環、環丁基環或環戊基環。

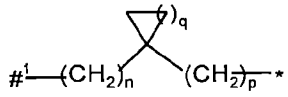
2. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中

A 為$(C_1\text{-}C_4)$-伸烷基，

其中$(C_1\text{-}C_4)$-伸烷基視情況經羥基與甲氧基取代，及視情況經氟至多三取代，

或

A 為如下式基團



其中

n 為 1，

p 為 0，

q 為 1，

其中

#[1] 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

* 標示與 R^1 之鍵結；

X 為-CR^6R^7-或 #[2]-CR^6R^7-CR^8R^9-**，

其中#[2] 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結；

其中

R^6 為氫、氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

其中甲基與乙基視情況經氟至多三取代，

R^7 為氫、氟或甲基，

其中甲基視情況經氟至多三取代，

或

R^6 與 R^7 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基；

或

R^6 與 R^7 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環；

或

R^6 與 R^4 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環，

R^8 為氫、氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

其中甲基與乙基視情況經氟至多三取代，

R^9 為氫、氟或甲基，

其中甲基視情況經氟至多三取代，

或

R^8 與 R^9 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基 環，

R^1 為(C_5-C_6)-環烷基、苯基或 5-至 6-員雜芳基，

其中(C_5-C_6)-環烷基視情況經 1 至 3 個分別獨立選自下列之群中之取代基取代：氟、氰基、三氟甲基、甲基、乙基、甲氧基與乙氧基，

其中甲基與乙基視情況經氟至多三取代，

其中苯基經 1 至 4 個分別獨立選自下列之群中之取代基取代:鹵素、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_3-C_5)-環烷氧基、單氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基羰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、胺基羰基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、(C_1-C_4)-烷基硫基、(C_1-C_4)-烷基磺醯基、(C_1-C_4)-烷基磺醯亞胺基、胺基磺醯基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基磺醯基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基磺醯基、(C_1-C_4)-烷基亞磺醯基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

或

其中苯基視情況與環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基或 5-至 6-員雜芳基稠合，

其中苯基視情況經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基與 5-至 6-員雜芳基視

情況經 1 或 2 個甲基或乙基取代基取代，

其中甲基與乙基視情況經甲氧基、羥基、單甲基胺基或二乙基胺基取代，及視情況經氟至多三取代，

或

其中 5-至 6-員雜芳基視情況經 1 至 4 個分別獨立選自下列之群中之取代基取代：鹵素、氰基、(C_1-C_4)-烷基、(C_3-C_6)-環烷基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷氧基、(C_3-C_5)-環烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、羥基羰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基、胺基羰基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基羰基、(C_1-C_4)-烷基硫基、(C_1-C_4)-烷基磺醯基、(C_1-C_4)-烷基磺醯亞胺基、胺基磺醯基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基磺醯基、二-(C_1-C_4)-烷基胺基磺醯基、(C_1-C_4)-烷基亞磺醯基、胺基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

或

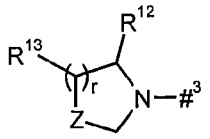
其中 R^1 之 5-至 6-員雜芳基視情況與環戊基、環己基、苯基或 5-至 6-員雜環基稠合，

其中 R^1 之該 5-至 6-員雜芳基視情況經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中與 R^1 之該 5-至 6-員雜芳基稠合之環戊基、環己基、苯基與 5-至 6-員雜環基視情況經 1 或 2 個(C_1-C_4)-烷基取代基取代，

其中(C_1-C_4)-烷基視情況經(C_1-C_4)-烷氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代基取代，及經氟至多五取代，

R^2 為如下式基團



其中

$\#^3$ 標示與羰基碳原子之鍵結，

r 為 0 或 1，

Z 為 S、SO、SO_2 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

其中

R^{14A} 為氫、鹵素、氰基、$(C_1$-$C_4)$-烷基、環丙基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、羥基、甲氧基、乙氧基、環丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 2,2,2-三氟乙氧基，

其中 $(C_1$-$C_4)$-烷基視情況經羥基、胺基、單-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基或二-$(C_1$-$C_4)$-烷基胺基取代，

R^{14B} 為氫、氟、甲基或三氟甲基，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

R^{12} 為氫、氰基、甲基、乙基、乙醯基或甲醯基，

其中甲基視情況經羥基取代或視情況經氟至多五取代，

其中乙醯基係經羥基取代或經氟至多三取代，

R^{13} 為氫、氟或甲基，

或

R^{12} 與 R^{13} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環視情況經氟至多二取代，

或

R^{13} 與 R^{14A} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環，

其中環丙基或環丁基環視情況經氟至多二取代，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基或環丁基環，

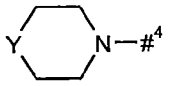
其中環丙基或環丁基環視情況經氟至多二取代，

其中當 R^{12} 不為氫時，則 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 為氫，

其中當 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 其中一個取代基不為氫時，則 R^{12} 為氫，

或

R^2 為如下式基團



其中

$\#^4$ 標示與羰基碳原子之鍵結，

Y 為 NR^{15}、$CR^{16A}R^{16B}$、氧或硫，

其中

R^{15} 為氫或甲基，

R^{16A} 為氫或甲基，

R^{16B} 為氫或甲基，

R^3 為氫或甲基，

R^4 為氫、氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

其中甲基與乙基視情況經氟至多三取代，

R^5 為氫、氟或甲基，

其中甲基視情況經氟至多三取代，

或

R^4 與 R^5 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環。

3. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中

A 為–CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-CH_2CH_2-、#5-$CH_2CH(CH_3)$-***、#5-$CH_2C(CH_3)_2$-***、#5-CH_2CHF-***或#5-CH_2CF_2-***，

其中#5 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

其中***標示與 R^1 基團之鍵結，

X 為- #2-CR^6R^7-CR^8R^9-**，

其中#2 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結，

其中

R^6 為氫、氟、甲基、三氟甲基或羥基，

R^7 為氫、氟或甲基，

或

R^6 與 R^7 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環;

R^8 為氫、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、氟、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基、或二-(C_1-C_4)-烷基胺基，

其中(C_1-C_4)-烷基視情況經(C_1-C_4)-烷氧基、羥基、單-(C_1-C_4)-烷基胺基或二-(C_1-C_4)-烷基胺基取代及視情況經氟至多五取代；

R^9 為氫、氟或(C_1-C_4)-烷基，

其中(C_1-C_4)-烷基視情況經氟至多五取代；

或 R^8 與 R^9 及彼等鍵結之碳原子一起形成環丙基環、環丁基環、或環戊基環；

或 R^7 與 R^9 及其等鍵結之碳原子一起形成環丙基環、環丁基環、或環戊基環；

R^1 為苯基或 5-至 6-員雜芳基，

其中苯基係經 1 至 3 個分別獨立選自下列之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、甲基硫基、甲基磺醯基、甲基磺醯亞胺基、胺基磺醯基或甲基亞磺醯基，

或

其中苯基視情況與環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基或 5-至 6-員雜芳基稠合，

其中環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基與 5-至 6-員雜芳基視情況經 1 或 2 個甲基或乙基取代基取代；

或

其中 5-至 6-員雜芳基視情況經 1 至 3 個分別獨立選自下列之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲基胺基羰基、第三丁基胺基羰基及二甲基胺基羰基，

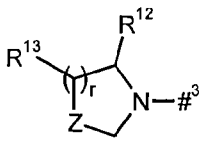
其中 R^1 之該 5-至 6-員雜芳基視情況與環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基、苯基或 5-至 6-員雜芳基稠合，

其中該 5-至 6-員雜芳基視情況經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，且

其中與 R^1 之該 5-至 6-員雜芳基稠合之環戊基、環己基、5-至

6-員雜環基、苯基與 5-至 6-員雜芳基視情況經 1 或 2 個(C_1-C_4)-烷基取代基取代，

R^2 為如下式基團



其中

$\#^3$ 標示與羰基碳原子之鍵結，

r 為 0 或 1，

當 r 為 0 時，Z 為 S 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

當 r 為 1 時，Z 為 S、SO、SO_2 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

其中各

R^{14A} 為氫、氟、甲基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、羥基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基，

R^{14B} 為氫或氟，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

R^{12} 為氫、氰基、甲基、乙醯基或甲醯基，

其中乙醯基係經羥基取代或經氟至多三取代，

R^{13} 為氫、氟或甲基，

或

R^{12} 與 R^{13} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

或

R^{13} 與 R^{14A} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環視情況經氟至多二取代，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環視情況經氟至多二取代，

其中當 R^{12} 不為氫時，則 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 為氫，

其中當 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 其中一個取代基不為氫時，則 R^{12} 為氫，

R^3 為氫，

R^4 為氫、氟或甲基，

R^5 為氫。

4. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中

A 為 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $\#^5-CH_2CH(CH_3)-***$ 、 $\#^5-CH_2C(CH_3)_2-***$、$\#^5-CH_2CHF-***$或$\#^5-CH_2CF_2-***$，

其中$\#^5$ 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

其中***標示與 R^1 基團之鍵結；

X 為- $\#^2-CR^6R^7-CR^8R^9-**$，

其中$\#^2$ 標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結；

其中

R^6 為氫、氟、甲基、三氟甲基或羥基；

R^7 為氫、氟或甲基；

或

R^6 與 R^7 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環；

R^8 為氫、氟、甲基或三氟甲基；

R^9 為氫、氟或甲基；

R^1 為苯基或 5-至 6-員雜芳基，

其中苯基係經 1 至 3 個分別獨立選自下列之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、甲基硫基、甲基磺醯基、甲基磺醯亞胺基、胺基磺醯基或甲基亞磺醯基；

或

其中苯基視情況與環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基或 5-至 6-員雜芳基稠合，

其中環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基與 5-至 6-員雜芳基視情況經 1 或 2 個甲基或乙基取代基取代；

或

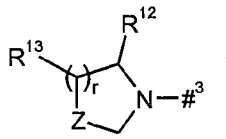
其中 5-至 6-員雜芳基視情況經 1 至 3 個分別獨立選自下列之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲基胺基羰基、第三丁基胺基羰基及二甲基胺基羰基；

其中 R^1 之該 5-至 6-員雜芳基視情況與環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基、苯基或 5-至 6-員雜芳基稠合，

其中 R^1 之該 5-至 6-員雜芳基視情況經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中與 R^1 之該 5-至 6-員雜芳基稠合之環戊基、環己基、5-至 6-員雜環基、苯基與 5-至 6-員雜芳基視情況經 1 或 2 個(C_1-C_4)-烷基取代基取代，

R^2 為如下式基團



其中

#3 標示與羰基碳原子之鍵結，

r 為 0 或 1，

當 r 為 0 時，Z為 S 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

當 r 為 1 時，Z 為 S、SO、SO_2 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

其中各

R^{14A} 為氫、氟、甲基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、羥基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基，

R^{14B} 為氫或氟，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

R^{12} 為氫、氰基、甲基、乙醯基或甲醯基，

其中乙醯基係經羥基取代或經氟至多三取代，

R^{13} 為氫、氟或甲基，

或

R^{12} 與 R^{13} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

或

R^{13} 與 R^{14A} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環視情況經氟至多二取代，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環視情況經氟至多二取代，

其中當 R^{12} 不為氫時，則 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 為氫，

其中當 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 其中一個取代基不為氫時，則 R^{12} 為氫，

R^3 為氫，

R^4 為氫、氟或甲基；且

R^5 為氫。

5. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中

A 為 $–CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $^{\#5}-CH_2CH(CH_3)-^{***}$ 、 $^{\#5}-CH_2C(CH_3)_2-^{***}$、$^{\#5}-CH_2CHF-^{***}$或$^{\#5}-CH_2CF_2-^{***}$，

其中$^{\#5}$標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

其中***標示與 R^1 基團之鍵結，

X 為- $^{\#2}-CR^6R^7-CR^8R^9-^{**}$，

其中$^{\#2}$標示與 CR^4R^5-基團之碳原子之鍵結，

其中**標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之碳原子之鍵結；

其中

R^6 為氫、氟、甲基、三氟甲基或羥基；

R^7 為氫、氟或甲基；

或

R^6 與 R^7 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環；

R^8 為氫、氟、甲基或三氟甲基；

R^9 為氫、氟或甲基；

R^1 為苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基或吡啶基，

其中苯基係經 1 至 3 個分別獨立選自下列之群中之取代基取代：

氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羥基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、甲基硫基、甲基磺醯基、甲基磺醯亞胺基、胺基磺醯基或甲基亞磺醯基；

或

其中苯基視情況與環戊基、環己基、吡唑基或吡啶基稠合，

其中環戊基、環己基、吡唑基或吡啶基視情況經 1 或 2 個甲基或乙基取代基取代，

或

其中 R^1 之該吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基或吡啶基視情況經 1 至 3 個分別獨立選自下列之群中之取代基取代：氟、氯、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲基胺基羰基、第三丁基胺基羰基、二甲基胺基羰基；

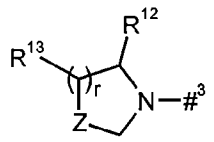
或

其中 R^1 之該吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基或吡啶基視情況與環戊基、環己基、苯基或吡啶基稠合，

其中 R^1 之該吡啶基視情況經甲基、乙基、氯、氟或甲氧基取代，

其中與 R^1 之該吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基或吡啶基稠合之環戊基、環己基、苯基與吡啶基視情況經 1 或 2 個(C_1-C_4)-烷基取代基取代；

R^2 為如下式基團



其中

$\#^3$ 標示與羰基碳原子之鍵結，

r 為 0 或 1，

當 r 為 0 時，Z 為 S 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

當 r 為 1 時，Z 為 S、SO、SO_2 或 $CR^{14A}R^{14B}$，

其中各

R^{14A} 為氫、氟、甲基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、羥基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基，

R^{14B} 為氫或氟，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成羰基，

R^{12} 為氫、氰基、甲基、乙醯基或甲醯基，

其中乙醯基係經羥基取代或經氟至多三取代，

R^{13} 為氫、氟或甲基，

或

R^{12} 與 R^{13} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

或

R^{13} 與 R^{14A} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環視情況經氟至多二取代，

或

R^{14A} 與 R^{14B} 與其等所鍵結之碳原子共同形成環丙基環，

其中環丙基環視情況經氟至多二取代，

其中當 R^{12} 不為氫時，則 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 為氫，

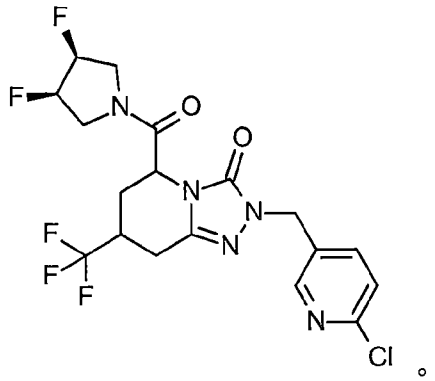
其中當 R^{13}、R^{14A} 與 R^{14B} 其中一個取代基不為氫時，則 R^{12} 為氫，

R^3 為氫；

R^4 為氫、氟或甲基；且

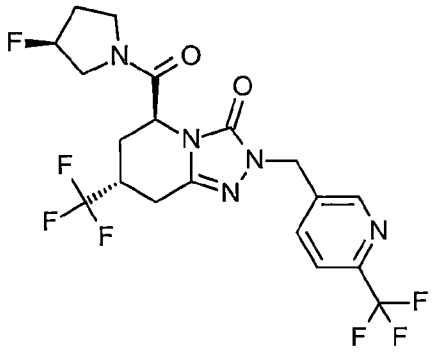
R^5 為氫。

6. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其為下式之(5RS,7RS)-2-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(對映異構物 1)



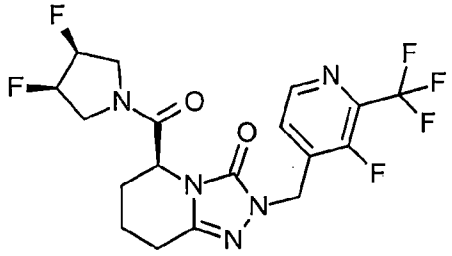
。

7. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其為下式之(5S,7R)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-7-(三氟甲基)-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(異構物 1)



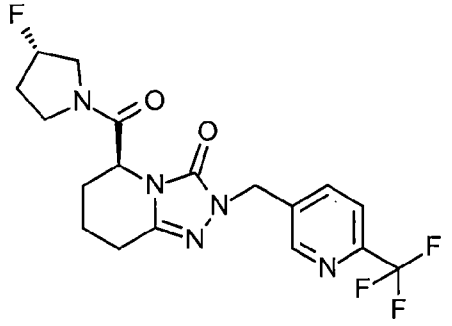
。

8. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其為下式之(5S)-5-{[(3R,4S)-3,4-二氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



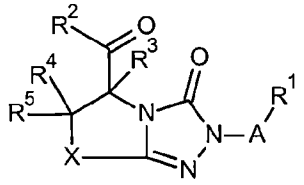
。

9. 如請求項1之化合物或其鹽，其為下式之(5S)-5-{[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]羰基}-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮



。

10. 一種製備如請求項1之式(I)化合物或其鹽之方法，



(I)

其中

A 為 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $^{\#5}-CH_2CH(CH_3)-^{***}$ 、 $^{\#5}-CH_2C(CH_3)_2-^{***}$ 、 $^{\#5}-CH_2CHF-^{***}$ 或 $^{\#5}-CH_2CF_2-^{***}$ ，

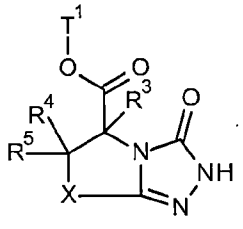
其中 $^{\#5}$ 標示與5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

其中***標示與 R^1 基團之鍵結，且

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 與 X 如請求項 1 之定義，

其包含：

[A] 式(II)化合物



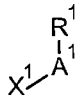
(II)

其中 R^3、R^4、R^5 與 X 如請求項 1 之定義，

及

T^1 為(C_1-C_4)-烷基或苯甲基，

於惰性溶劑中，於合適鹼之存在下，與式(III)化合物反應



(III)

其中

A^1 為–CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-CH_2CH_2-、#5-$CH_2CH(CH_3)$-***、#5-$CH_2C(CH_3)_2$-***、#5-CH_2CHF-***或#5-CH_2CF_2-***，

其中#5 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

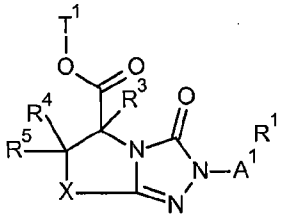
其中***標示與 R^1 基團之鍵結，

R^1 如請求項 1 之定義，

及

X^1 為合適之脫離基，

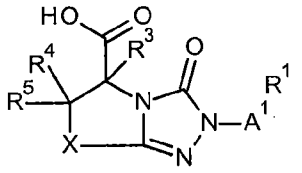
產生式(IV)化合物



(IV)

其中 A^1、R^1、R^3、R^4、R^5、X 與 T^1 分別如上述定義；

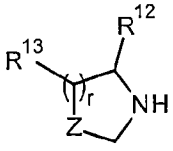
式(IV)化合物於惰性溶劑中，於合適鹼或酸之存在下脫除「T^1」基團，轉化為式(V)化合物



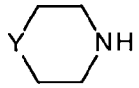
(V)，

其中 A^1、R^1、R^3、R^4、R^5 與 X 分別如上述定義，

式(V)化合物於惰性溶劑中，於醯胺偶合條件下，與式(VI-A)或(VI-B) 胺反應



(VI-A) 或



(VI-B)

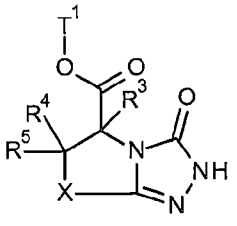
其中 Y、Z、r、R^{12} 與 R^{13} 如請求項 1 之定義；

藉此取得式(I)化合物；及

視情況使用適當之酸或鹼將式(I)化合物轉化成其鹽，

或

[B] 式(II)化合物



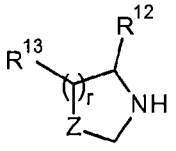
(II)

其中 R^3、R^4、R^5 與 X 如請求項 1 之定義，

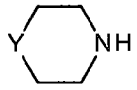
及

T^1 為(C_1-C_4)-烷基或苯甲基，

於惰性溶劑中，於合適鹼之存在下，與式(VI-A)或(VI-B)胺反應



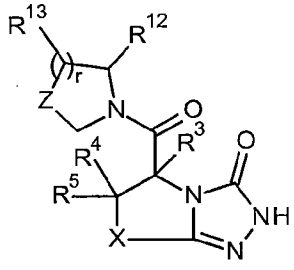
(VI-A) 或



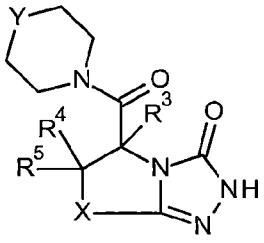
(VI-B)

其中 Y、Z、r、R^{12} 與 R^{13} 如請求項 1 之定義，

產生式(XXIII-A)或(XXIII-B)化合物



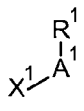
(XXIII-A)或



(XXIII-B)

其中 R^3、R^4、R^5、R^{12}、R^{13}、X、Y、Z 與 r 如上述定義；

式(XXIII-A)化合物或式(XXIII-B)化合物於惰性溶劑中，於合適鹼之存在下，與式(III)化合物反應



(III)

其中

A^1 為–CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-CH_2CH_2-、#^{5}-$CH_2CH(CH_3)$-***、

$\#^5$-$CH_2C(CH_3)_2$-***、$\#^5$-CH_2CHF-***或$\#^5$-CH_2CF_2-***，

其中$\#^5$ 標示與 5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基環之氮原子之鍵結，

其中***標示與 R^1 基團之鍵結，

R^1 如請求項 1 之定義，

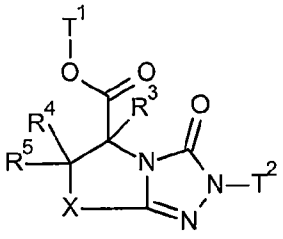
及

X^1 為合適之脫離基；

藉此取得式(I)化合物；且視情況使用適當之酸或鹼將式(I)化合物轉化成其鹽，

或

[C] 式(VII)化合物



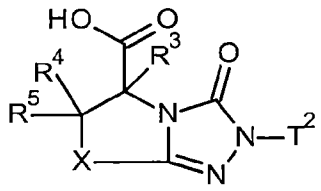
(VII)

其中 R^3、R^4、R^5 與 X 如請求項 1 之定義，及

T^1 為(C_1-C_4)-烷基或苯甲基，

T^2 為 4-甲氧基苯甲基、苯甲基、烯丙基、β-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基(SEM)、甲氧基甲基(MOM)或苯甲基氧甲基，

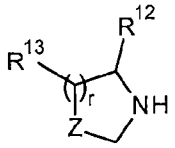
於惰性溶劑中，於合適鹼或酸之存在下，藉由水解酯基，轉化成式(VIII)化合物

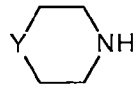


(VIII)，

其中 R^3、R^4、R^5、T^2 與 X 如上述定義，

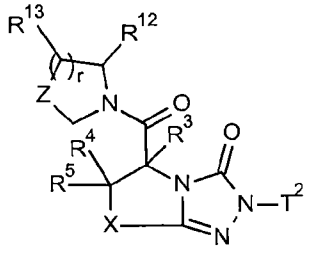
式(VIII)化合物於惰性溶劑中，於醯胺偶合條件下，與式(VI-A)或式(VI-B)胺反應



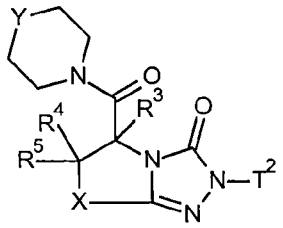
(VI-A) 或  (VI-B)

其中 Y、Z、r、R^{12} 與 R^{13} 如請求項 1 之定義，

產生式(IX-A)或(IX-B)化合物



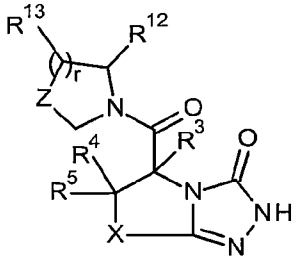
(IX-A) 或



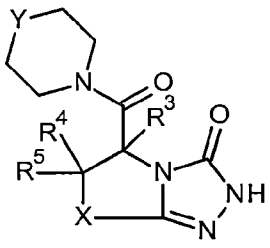
(IX-B)

其中 R^3、R^4、R^5、R^{12}、R^{13}、T^2、X、Y、Z 與 r 如上述定義，

於惰性溶劑中，於合適鹼或酸之存在下，或視情況於合適鈀觸媒之存在下脫除保護基「T^2」，取得式(X-A)或(X-B)化合物



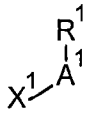
(X-A) 或



(X-B)

其中 R^3、R^4、R^5、R^{12}、R^{13}、X、Y 、Z 與 r 如上述定義，

式(X-A)或(X-B)化合物於惰性溶劑中，於合適鹼之存在下，與式(III)化合物反應



(III)

其中

A^1 為 A，

R^1 如請求項 1 之定義，

及

X^1 為合適之脫離基；

藉此取得式(I)化合物；及

視情況使用適當之酸或鹼將式(I)化合物轉化成其鹽。

11. 如請求項 1、2 及 6 至 9 中任一項所定義之化合物或其鹽，其係用於治療及/或預防疾病。

12. 如請求項 1、2 及 6 至 9 中任一項所定義之式(I)化合物或其鹽，其係用於治療及/或預防肺發炎病變之方法。

13. 如請求項 1、2 及 6 至 9 中任一項所定義之式(I)化合物或其鹽，其係

用於治療及/或預防以下之方法：慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、慢性支氣管炎、支氣管擴張症、COPD 之肺高血壓(PH-COPD)、COPD 之急性惡化、囊腫纖維化(CF)、氣喘、與特發性肺纖維化(IPF)、阻塞性細支氣管炎症候群(BOS)、動脈硬化、心肌炎、及炎性皮膚與眼睛病變或內部器官之炎性病變。

14. 一種以如請求項 1 至 9 中任一項所定義之式(I)化合物或其鹽於製造用於治療及/或預防肺發炎病變之醫藥品上之用途。

15. 如請求項 14 之用途，其係用於製造用於治療及/或預防以下之醫藥品：慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、慢性支氣管炎、支氣管擴症、COPD 之肺高血壓(PH-COPD)、COPD 之急性惡化、囊腫纖維化(CF)、氣喘、與特發性肺纖維化(IPF)、阻塞性細支氣管炎症候群(BOS)、動脈硬化、心肌炎、及炎性皮膚與眼睛病變或內部器官之炎性病變。

16. 一種醫藥品，其包含如請求項 1 至 9 中任一項所定義之化合物或其鹽與一或多種惰性、無毒性、醫藥上合適之賦形劑組合。

17. 一種醫藥品，其包含如請求項 1 至 9 中任一項所定義之化合物或其鹽與一或多種選自下列群中之活性成份組合：PDE 5 抑制劑、sGC 活化劑、sGC 刺激劑、前列環素類似物、IP 受體促效劑、內皮肽拮抗劑、抑制訊號轉導級聯之化合物、與吡非尼酮(pirfenidone)。

18. 如請求項 16 或 17 之醫藥品，其係用於治療及/或預防肺發炎病變。

19. 如請求項 16 或 17 之醫藥品，其係用於治療及/或預防慢性阻塞性肺病(COPD)、肺氣腫、慢性支氣管炎、支氣管擴張症、COPD 之肺高血壓(PH-COPD)、COPD 之急性惡化、囊腫纖維化(CF)、氣喘、與特發性肺纖維化(IPF)、阻塞性細支氣管炎症候群(BOS)、動脈硬化、心肌炎、及炎性皮膚與眼睛病變、或內部器官之炎性病變。

圖式

圖 1

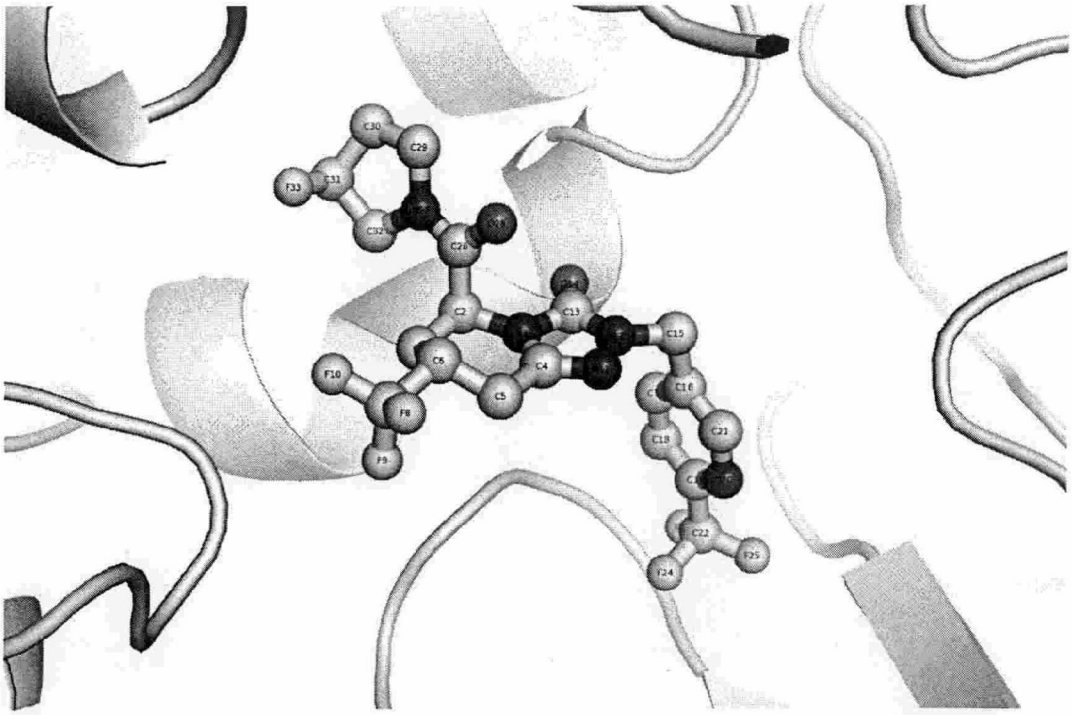

C30
C29
F33
F31
C32
C26
C2
C13
C15
C6
C4
F10
C5
C16
F8
C21
C18
F9
C22
F25
F24

圖 2

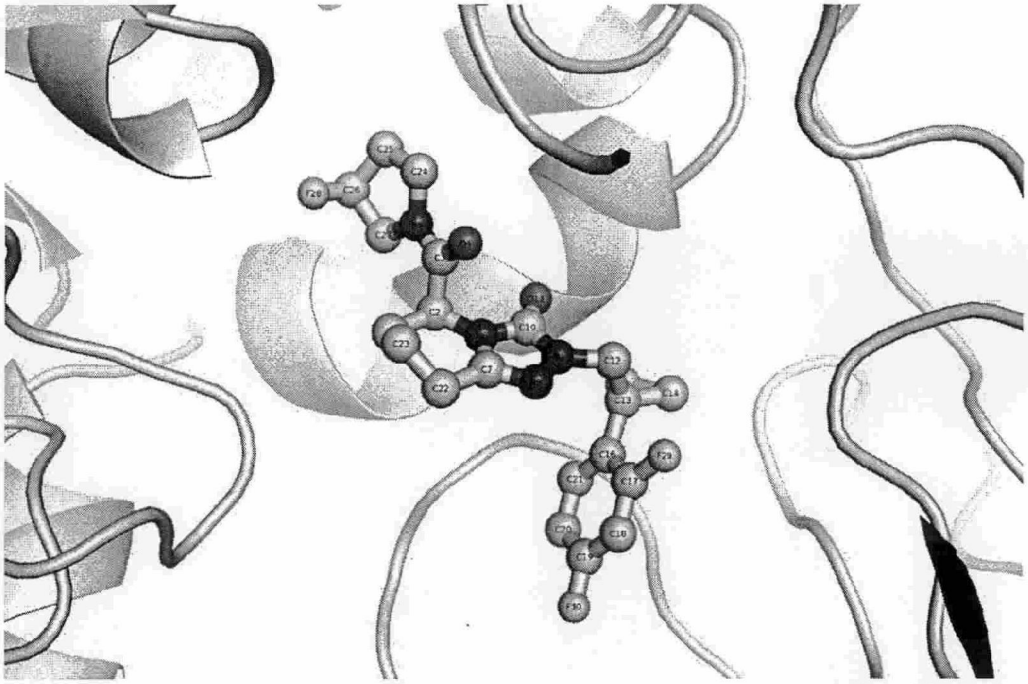


圖 3

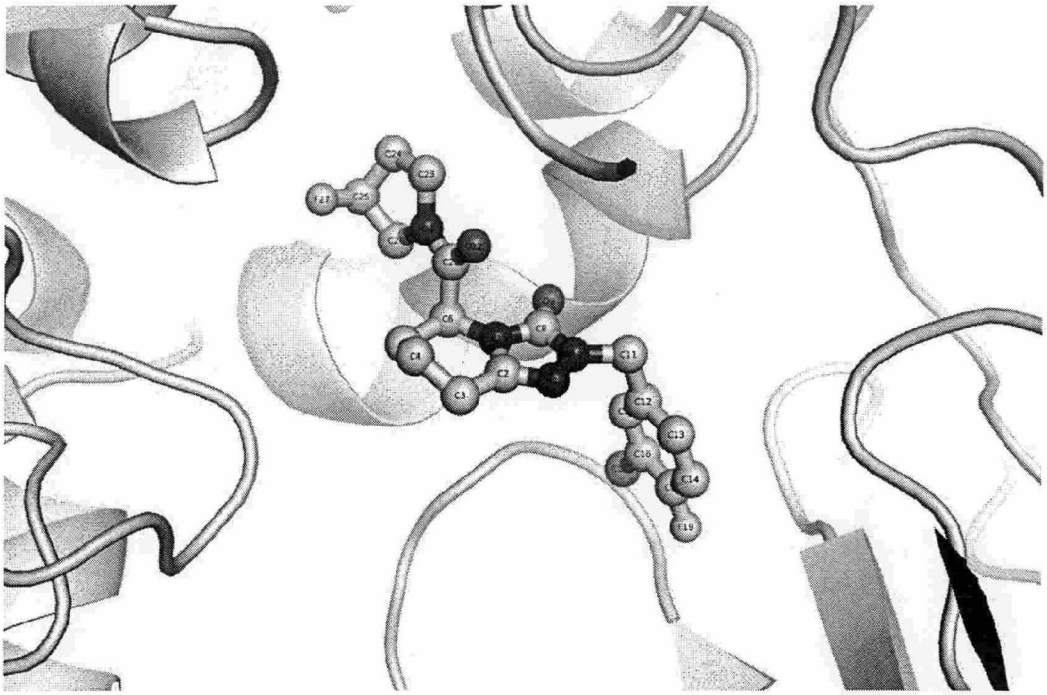


圖 4

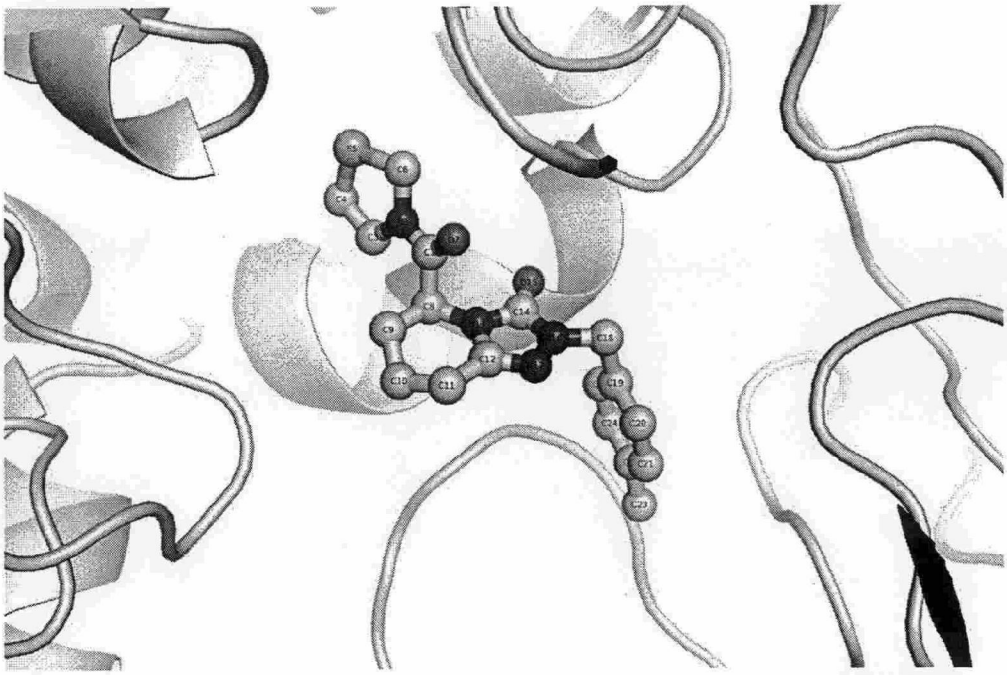


圖 5

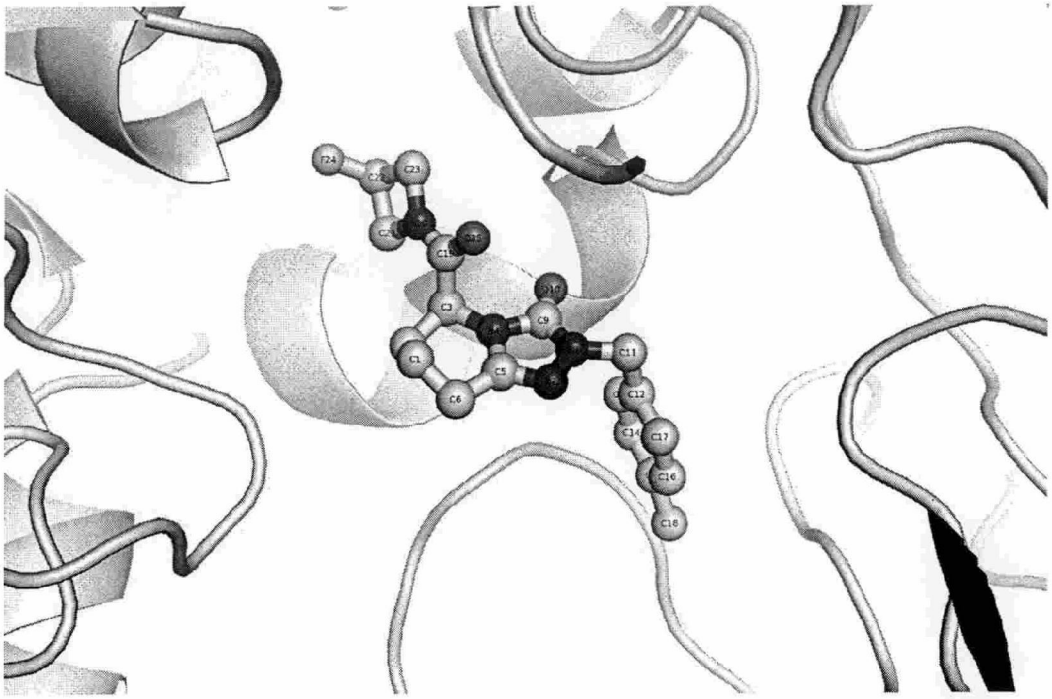


圖 6

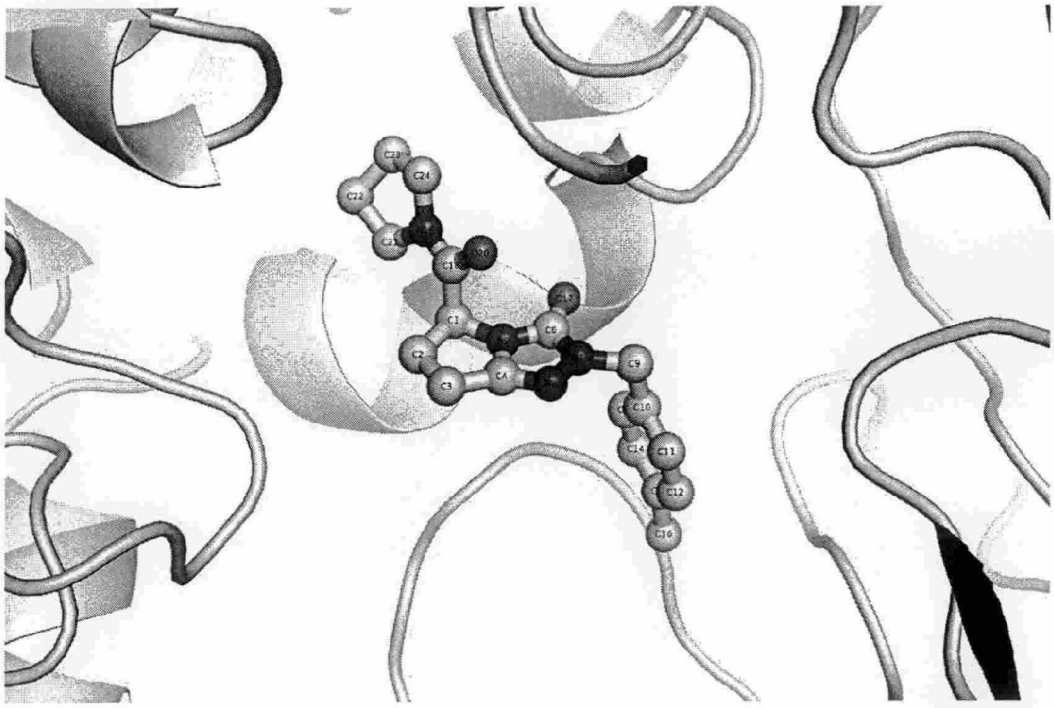


圖 7

