(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201434841 A
(43)公開日： 中華民國 103 (2014) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：103118323 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 06 月 09 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/14 (2006.01)* *C07D471/14 (2006.01)*
C07D498/14 (2006.01) *C07D487/04 (2006.01)*
A61K31/4985 (2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/4545 (2006.01) *A61K31/444 (2006.01)*
A61K31/501 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/10 美國 61/131,599
2008/06/10 美國 61/131,602
2008/08/26 美國 61/190,159
2008/12/05 美國 61/201,064

(71)申請人：艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)
美國

(72)發明人：威沙特 尼爾 WISHART, NEIL (GB)；雅吉莉亞迪 瑪麗亞A ARGIRIADI, MARIA A. (US)；卡德伍 大維J CALDERWOOD, DAVID J. (GB)；愛力克森 安那M ERICSSON, ANNA M. (SE)；夫亞曼歌 布萊恩R FIAMENGO, BRYAN R. (US)；法蘭克 克麗詩汀E FRANK, KRISTINE E. (US)；佛德門 麥可 FRIEDMAN, MICHAEL (US)；喬治 頓恩M GEORGE, DAWN M. (US)；佐德肯 艾力克R GOEDKEN, ERIC R. (US)；喬瑟夫森 納森S JOSEPHSOHN, NATHAN S. (US)；李 碧琴C LI, BIQIN C. (US)；默瑞可 麥克J MORYTKO, MICHAEL J. (US)；史都華 肯特D STEWART, KENT D. (US)；福斯 傑夫瑞W VOSS, JEFFREY W. (US)；華勒斯 葛立爾A WALLACE, GRIER A. (US)；王侶 WANG, LU (US)；沃樂 凱文R WOLLER, KEVIN R. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：41 項 圖式數：0 共 509 頁

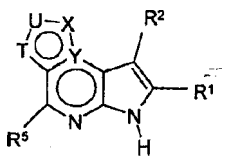
(54)名稱

新穎三環化合物

NOVEL TRICYCLIC COMPOUNDS

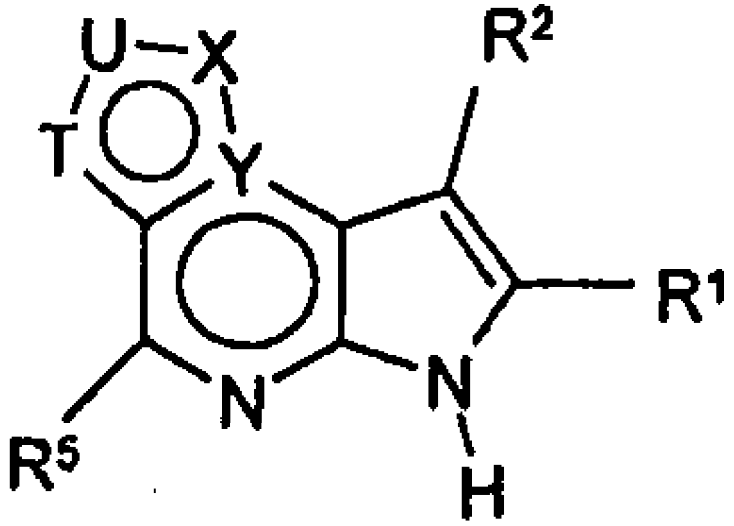
(57)摘要

本發明提供一種式(I)化合物：



式(I)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中代號如本文中定義。本發明之化合物適用於治療免疫及致癌病症。



式(I)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201434841 A
(43)公開日： 中華民國 103 (2014) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：103118323 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 06 月 09 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/14 (2006.01)* *C07D471/14 (2006.01)*
C07D498/14 (2006.01) *C07D487/04 (2006.01)*
A61K31/4985 (2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/4545 (2006.01) *A61K31/444 (2006.01)*
A61K31/501 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/10 美國 61/131,599
2008/06/10 美國 61/131,602
2008/08/26 美國 61/190,159
2008/12/05 美國 61/201,064

(71)申請人：艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)
美國

(72)發明人：威沙特 尼爾 WISHART, NEIL (GB)；雅吉莉亞迪 瑪麗亞A ARGIRIADI, MARIA A. (US)；卡德伍 大維J CALDERWOOD, DAVID J. (GB)；愛力克森 安那M ERICSSON, ANNA M. (SE)；夫亞曼歌 布萊恩R FIAMENGO, BRYAN R. (US)；法蘭克 克麗詩汀E FRANK, KRISTINE E. (US)；佛德門 麥可 FRIEDMAN, MICHAEL (US)；喬治 頓恩M GEORGE, DAWN M. (US)；佐德肯 艾力克R GOEDKEN, ERIC R. (US)；喬瑟夫森 納森S JOSEPHSOHN, NATHAN S. (US)；李 碧琴C LI, BIQIN C. (US)；默瑞可 麥克J MORYTKO, MICHAEL J. (US)；史都華 肯特D STEWART, KENT D. (US)；福斯 傑夫瑞W VOSS, JEFFREY W. (US)；華勒斯 葛立爾A WALLACE, GRIER A. (US)；王侶 WANG, LU (US)；沃樂 凱文R WOLLER, KEVIN R. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：41 項 圖式數：0 共 509 頁

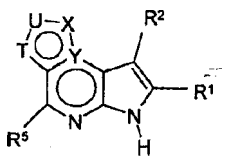
(54)名稱

新穎三環化合物

NOVEL TRICYCLIC COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供一種式(I)化合物：



式(I)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中代號如本文中定義。本發明之化合物適用於治療免疫及致癌病症。

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】

新穎三環化合物

NOVEL TRICYCLIC COMPOUNDS

【技術領域】

本發明提供一類新穎化合物，包含該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物治療或預防與激酶活性異常或失調相關之疾病或病症，尤其涉及以下激酶的異常活化之疾病或病症的方法：Jak1、Jak2、Jak3、Tyk2、KDR、Flt-3、CDK2、CDK4、TANK、Trk、FAK、Abl、Bcr-Abl、cMet、b-RAF、FGFR3、c-kit、PDGF-R、Syk、PKC激酶或Aurora激酶。

本申請案主張2008年6月10日申請之美國臨時申請案第61/131,599號、2008年6月10日申請之美國臨時申請案第61/131,602號、2008年8月26日申請之美國臨時申請案第61/190,159號及2008年12月5日申請之美國臨時申請案第61/201,064號的優先權，該等專利之內容併入本文中。

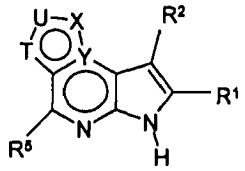
【先前技術】

蛋白激酶表示在調控各種細胞過程及維持細胞功能中發揮重要作用之龐大蛋白家族。此等激酶之部分非限制性清單包括：非受體酪胺酸激酶，諸如Janus激酶家族(Jak1、Jak2、Jak3及Tyk2)；融合激酶，諸如BCR-Abl、局部黏著斑激酶(focal adhesion kinase，FAK)、Fes、Lck及Syk；受體酪胺酸激酶，諸如血小板衍生生長因子受體激酶(PDGF-R)、幹細胞因子之受體激酶、c-kit、肝細胞生長因子受體、c-Met及纖維母細胞生長因子受體、FGFR3；及絲胺酸/蘇胺酸激酶，

諸如b-RAF、有絲分裂原活化蛋白激酶(例如，MKK6)及SAPK2β。已在包括良性及惡性增生性病症以及由免疫及神經系統之不當活化所引起之疾病的許多疾病狀況中觀察到異常激酶活性。本發明之新穎化合物抑制一或多種蛋白激酶之活性且因此預期適用於治療激酶介導之疾病。

【發明內容】

在第一實施例中，本發明提供一種式(I)化合物：



式(I)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

T為N，U為N，X為CR^3且Y為N；或

T為CR^6，U為N，X為CR^3且Y為N；或

T為N，U為CR^4，X為CR^3且Y為N；或

T為CR^6，U為CR^4，X為CR^3且Y為N；或

T為CR^6，U為N，X為NR^3且Y為C；或

T為O，U為N，X為CR^3且Y為C；或

T為NR^6，U為N，X為CR^3且Y為C；或

T為CR^6，U為CR^4，X為NR^3且Y為C；或

T為S，U為N，X為CR^3且Y為C；

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)(R^b)$、$-C(O)R^a$、$-C(OH)R^aR^b$、$-N(R^a)S(O)_2-R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-CF_3$、$-OCF_3$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況

經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^3為氫、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

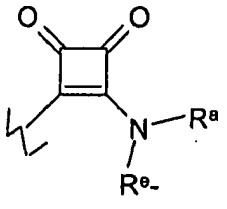
R^3為-A-D-E-G，其中A連接於X，且：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)$_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-

$N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^eC(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-OC(O)-R^e$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$；或

E為  ；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)R^b$、$-N(R^a)C(O)OR^b$、$-OC(O)N(R^a)$、$-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、$-C(O-R^a)(R^b)_2$、$-C(O)R^a$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-N(R^a)S(O)_2R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基、視情況經取代之$-(C_2-C_6)$烯基、視情況經取代之$-(C_2-C_6)$炔基、視情況經取代之$-(C_3-C_{10})$環烷基、視情況經取代之$-(C_1-C_{10})$雜芳基、視情況經取代之$-(C_1-C_{10})$雜環基、視情況經取代之$-(C_6-C_{10})$芳基、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基$-(C_3-C_{10})$環烷基、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基$-(C_6-C_{10})$芳基、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基$-(C_1-C_{10})$雜芳基或視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基$-(C_1-C_{10})$雜環基；

其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^4及R^6各自獨立地為氫、鹵素、氘、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜

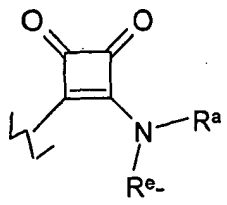
芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或-J-L-M-Q；

其中：

J為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

L為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

M為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)$_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-R^e-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-；或

M為 

；

其中在所有情況下，M均鍵聯於L中之碳或氮原子；

Q為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)$_2R^a$、-NO_2、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-

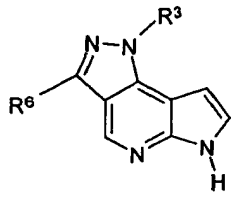
$N(R^a)C(O)OR^b$、$-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、$-C(O\text{-}R^a)(R^b)_2$、$-C(O)R^a$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-N(R^a)S(O)_2R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$烯基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$炔基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$雜環基、視情況經取代之$(C_6\text{-}C_{10})$芳基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$伸烷基$-(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$烷基$-(C_6\text{-}C_{10})$芳基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$伸烷基$-(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基或視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$烷基$-(C_1\text{-}C_{10})$雜環基；

其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$雜環基或視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基；

R^a及R^b各自獨立地為氫、氘、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$烷基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$烯基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$炔基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$烷基$\text{-}O\text{-}(C_1\text{-}C_{10})$烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、視情況經取代之$(C_6\text{-}C_{10})$芳基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$雜環基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$伸烷基$-(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$伸烷基$-(C_6\text{-}C_{10})$芳基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$伸烷基$-(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基或視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$伸烷基$-(C_1\text{-}C_{10})$雜環基；且

R^e在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$伸烷基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$伸烯基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$伸炔基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_{10})$伸烷基$\text{-}O\text{-}(C_1\text{-}C_{10})$伸烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_{10})$伸環烷基、視情況經取代之$(C_6\text{-}C_{10})$伸芳基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$伸雜芳基或視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$伸雜環基；

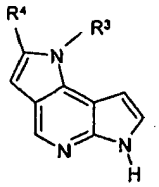
其限制條件為若該化合物為



，

則R^3如上文所定義且R^6並未藉由氮或氧原子鍵聯於吡唑環；且

其限制條件為若該化合物為

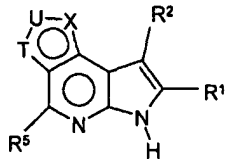


，

當R^3為H、CH_3或-C(O)OH時，則R^4不為H、$-C(O)OCH_2CH_3$、

-C(O)NH-視情況經取代之苯基-NHC(O)-視情況經取代之苯基或-$S(O)_2$-苯基。

在第二實施例中，本發明提供一種式(II)化合物：



式(II)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

當T為NR^6，U為N，X為CR^3且在U與X之間存在雙鍵時；

當T為O，U為N，X為CR^3且在U與X之間存在雙鍵時；

當T為CR^6，U為N，X為NR^3且在T與U之間存在雙鍵時；

當T為CR^6，U為CR^4，X為NR^3且在T與U之間存在雙鍵時；

R^1、R^2及R^5獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)(R^b)$、$-C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-CF_3$、-

OCF_3、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基；

其中在包含$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；

R^3為視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之金剛烷基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或-A-D-E-G；

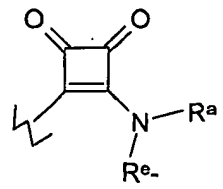
其中：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、$-C(O)N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-O-R^e-$、$-N(R^a)-R^e-$、$-S-R^e-$、$-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$、$-S(O)_2N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、$-R^e-$、$-C(O)-R^e-$、$-C(O)C(O)-R^e-$、$-C(O)O-R^e-$、$-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$、$-O-R^e-$、$-\ddot{S}(O)_2-R^e-$、$-S(O)-R^e-$、$-S-R^e-$、$-N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-C(O)N(R^a)-R^e-$、$-OC(O)N(R^a)-R^e-$、$-OC(O)-R^e-$、$-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$、$-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-S(O)_2N(R^a)-R^e-$；或

S

E為  ；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

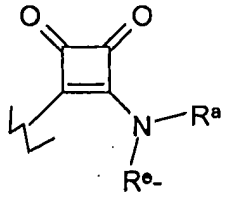
G為氫、氘、-$N(R^a)(R^b)$、鹵素、-OR^a、-SR^a、-$S(O)R^a$、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-$C(O)OR^a$、-CN、-$C(O)N(R^a)(R^b)$、-$N(R^a)C(O)R^b$、-$N(R^a)C(O)OR^b$、-$N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、-$C(O\text{-}R^a)(R^b)_2$、-$C(O)R^a$、-CF_3、-OCF_3、-$N(R^a)S(O)_2R^b$、-$S(O)_2N(R^a)(R^b)$、-$S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

其中在包含-$N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-$N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；

R^6為氫、氘、視情況經取代之橋連(C_3-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之金剛烷基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或R^6為-J-L-M-Q，其中：

J為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-$C(O)N(R^a)$-R^e-、-$C(O\text{-}R^a)(R^b)$-R^e-或-$S(O)_2N(R^a)R^e$-；

L為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；或

L為  ；

M為一鍵、-R^e-、-C(O)-R^e-、-C(O)C(O)-R^e-、-C(O)O-R^e-、-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-O-R^e-、-$S(O)_2$-R^e-、-S(O)-R^e-、-S-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-C(O)N(R^a)-R^e-、-OC(O)N(R^a)-R^e-、-OC(O)-R^e-、-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-N(R^a)$S(O)_2$-R^e-或-$S(O)_2$N(R^a)-R^e-；

Q為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$、-C(O-R^a)(R^b)$_2$、-C(O)R^a、-CF_3、-OCF_3、-N(R^a)$S(O)_2R^b$、-$S(O)_2$N(R^a)(R^b)、-$S(O)_2$N(R^a)C(O)R^b、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

其中在包含-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；

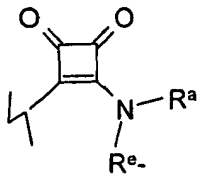
R^4為氫、氘、視情況經取代之橋連(C_3-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之金剛烷基、視情況經取代

之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

R^4為-V-W-Y-Z，其中：

V為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-或-S(O)$_2$N(R^a)R^e-；

W為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

W為  ；

Y為一鍵、-R^e-、-C(O)-R^e-、-C(O)C(O)-R^e-、-C(O)O-R^e-、-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-O-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)-R^e-、-S-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-C(O)N(R^a)-R^e-、-OC(O)N(R^a)-R^e-、-OC(O)-R^e-、-N(R^a)CO)N(R^b)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-；

Z為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)$_2$$R^a$、-$NO_2$、-C(O)O$R^b$、-CN、-C(O)N($R^a$)($R^b$)、-N($R^a$)C(O)$R^b$、-N($R^a$)C(O)O$R^b$、-N($R^a$)C(O)N($R^b$)$_2$、-C(O-$R^a$)($R^b$)$_2$、-C(O)$R^b$、-$CF_3$、-$OCF_3$、-N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$、-S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$)、-S(O)$_2$N($R^a$)C(O)$R^b$、視情況經取代之($C_1$-$C_6$)烷基、視情況經取代之($C_2$-$C_6$)烯基、視情況經取代之($C_2$-$C_6$)炔基、視情況經取代之($C_3$-$C_{10}$)環烷基、視情況經取代之($C_1$-

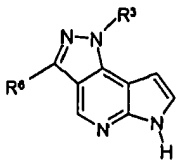
C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

其中在包含-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；

R^a及R^b獨立地為氫、氘、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；且

R^e為一鍵或獨立地選自視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})伸烷基-、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基；

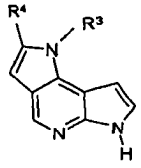
其限制條件為若該化合物為



，

則R^6並未藉由氮或氧原子鍵聯於吡唑環；且

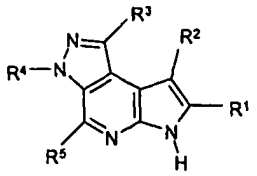
其限制條件為該化合物不為



，

其中R^3為H、CH_3或-C(O)OH且R^4不為H、$-C(O)OCH_2CH_3$、-C(O)NH-視情況經取代之苯基-NHC(O)-視情況經取代之苯基或$-S(O)_2$-苯基。

在第三實施例中，本發明提供一種式(Ig)化合物：



式(Ig)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)(R^b)$、$-C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_2$-、$-S(O)_2N(R^a)$-、$-CF_3$、$-OCF_3$、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之$-(C_2-C_6)$炔基、視情況經取代之$-(C_3-C_{10})$環烷基、視情況經取代之$-(C_1-C_{10})$雜芳基、視情況經取代之$-(C_1-C_{10})$雜環基或視情況經取代之$-(C_6-C_{10})$芳基；

其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；

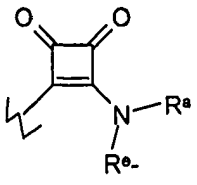
R^3為視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之金剛烷基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或

視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或R^3為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、-R^e-、-C(O)-R^e-、-C(O)C(O)-R^e-、-C(O)O-R^e-、-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-O-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)-R^e-、-S-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-C(O)N(R^a)-R^e-、-OC(O)N(R^a)-R^e-、-OC(O)-R^e-、-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-，



或E為 ；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)$_2$$R^a$、-$NO_2$、-C(O)O$R^a$、-CN、-C(O)N($R^a$)($R^b$)、-N($R^a$)C(O)$R^b$、-N($R^a$)C(O)O$R^b$、-N($R^a$)C(O)N($R^b$)$_2$、-C(O-$R^a$)($R^b$)$_2$、-C(O)$R^a$、-$CF_3$、-$OCF_3$、-N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$、-S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$)、-S(O)$_2$N($R^a$)C(O)$R^b$、視情況經取代之($C_1$-$C_6$)烷基、視情況經取代之($C_2$-$C_6$)烯基、視情況經取代之($C_2$-$C_6$)炔基、視情況經取代之($C_3$-$C_{10}$)環烷基、視情況經取代之($C_1$-$C_{10}$)雜芳基、視情況經取代之($C_1$-$C_{10}$)雜環基、視情況經取代之($C_6$-

C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

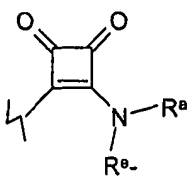
其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；

R^4為氫、氘、視情況經取代之橋連(C_3-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之金剛烷基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

R^4為-J-L-M-Q，其中：

J為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-或-S(O)$_2$N(R^a)R^e-；

L為一鍵或視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

或L為  ；

M為一鍵、-R^e-、-C(O)-R^e-、-C(O)C(O)-R^e-、-C(O)O-R^e-、-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-O-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)-R^e-、-S-R^e-、-N(R^a)-

R^e-、-$N(R^a)C(O)$-R^e-、-$C(O)N(R^a)$-R^e-、-$OC(O)N(R^a)$-R^e-、-$OC(O)$-R^e-、-$N(R^a)C(O)N(R^b)$-R^e-、-$N(R^a)S(O)_2$-R^e-或-$S(O)_2N(R^a)$-R^e-；

Q為氫、氘、-$N(R^a)(R^b)$、鹵素、-OR^a、-SR^a、-$S(O)R^a$、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-$C(O)OR^a$、-CN、-$C(O)N(R^a)(R^b)$、-$N(R^a)C(O)R^b$、-$N(R^a)C(O)OR^b$、-$N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、-$C(O\text{-}R^a)(R^b)_2$、-$C(O)R^a$、-CF_3、-OCF_3、-$N(R^a)S(O)_2R^b$、-$S(O)_2N(R^a)(R^b)$、-$S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

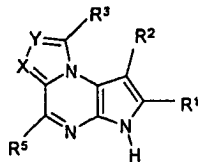
其中在含有-$N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-$N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；

R^a及R^b獨立地為氫、氘、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；且

R^e為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})伸烷基-、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳

基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基。

在第四實施例中，本發明提供一種式(III)化合物：



式(III)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

X為CR^6或N；Y為CR^4或N；

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)(R^b)$、$-C(O)R^a$、$-C(OH)R^aR^b$、$-N(R^a)S(O)_2-R^b-$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-CF_3$、$-OCF_3$、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基；

其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

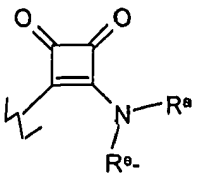
R^3為視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或R^3為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之

(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、$-C(O)N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-O-R^e-$、$-N(R^a)-R^e-$、$-S-R^e-$、$-S(O)_2-R^e-$、$-S(O)R^e-$、$-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$、$-S(O)_2N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、$-R^e-$、$-R^e-C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)O-R^e-$、$-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$、$-R^e-O-R^e-$、$-R^e-S(O)_2-R^e-$、$-R^e-S(O)-R^e-$、$-R^e-S-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-R^eC(O)N(R^a)R^e-$、$-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$、$-R^e-C(O)OR^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$；或

E為  ；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、$-CN$、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)R^b$、$-N(R^a)C(O)OR^b$、$-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、$-C(O-R^a)(R^b)_2$、$-C(O)R^a$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-N(R^a)S(O)_2R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之$(C_1-$

C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

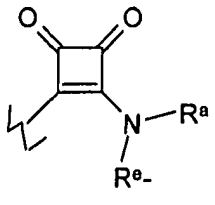
R^6為氫、氘、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或R^6為-J-L-M-Q，其中：

J為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

L為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

M為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)$_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-

$N(R^a)C(O)-R^e-$、$-R^eC(O)N(R^a)R^e-$、$-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$、$-R^e-C(O)OR^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$；或

M為  ；

其中在所有情況下，M均鍵聯於L中之碳或氮原子；

Q為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、$-CN$、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)R^b$、$-N(R^a)C(O)OR^b$、$-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、$-C(O-R^a)(R^b)_2$、$-C(O)R^a$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-N(R^a)S(O)_2R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之$-(C_1-C_{10})$雜芳基、視情況經取代之$-(C_1-C_{10})$雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$伸烷基$-(C_3-C_{10})$環烷基、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$伸烷基$-(C_6-C_{10})$芳基、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$伸烷基$-(C_1-C_{10})$雜芳基或視情況經取代之$-(C_1-C_6)$伸烷基$-(C_1-C_{10})$雜環基；

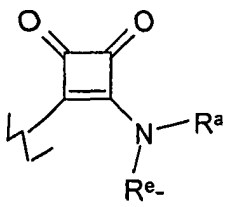
其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^4為氫、氘、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或R^4為$-U-V-W-Z$，其中：

U為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

V為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

W為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)$_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^eC(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-C(O)OR^e-、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-R^e-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-；或

W為 

；

其中在所有情況下，W均鍵聯於V中之碳或氮原子；

Z獨立地為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)$_2R^a$、-NO_2、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$、-C(O-R^a)(R^b)$_2$、-C(O)R^a、-CF_3、-OCF_3、-N(R^a)S(O)$_2R^b$、-S(O)$_2$N(R^a)(R^b)、-S(O)$_2$N(R^a)C(O)R^b、視情況

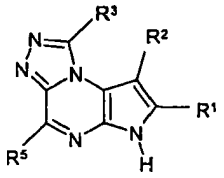
經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之-(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^a及R^b各自獨立地為氫、氘、視情況經取代之-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之-(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之-(C_2-C_{10})炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；且

R^e各自獨立地為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基。

在第五實施例中，本發明提供一種式(Ia)化合物：



式(Ia)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)(R^b)$、$-C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R^a)-$、$-CF_3$、$-OCF_3$、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基、視情況經取代之$-(C_2-C_6)$烯基、視情況經取代之$-(C_2-C_6)$炔基、視情況經取代之$-(C_3-C_{10})$環烷基、視情況經取代之$-(C_1-C_{10})$雜芳基、視情況經取代之$-(C_1-C_{10})$雜環基或視情況經取代之$-(C_6-C_{10})$芳基；

其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；

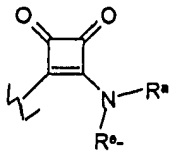
R^3為視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之金剛烷基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或R^3為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、$-C(O)N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-O-R^e-$、$-N(R^a)-R^e-$、$-S-R^e-$、$-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$、$-S(O)_2N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連$(C_5-$

C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、-R^e-、-C(O)-R^e-、-C(O)C(O)-R^e-、-C(O)O-R^e-、-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-O-R^e-、-$S(O)_2$-R^e-、-S(O)-R^e-、-S-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-C(O)N(R^a)-R^e-、-OC(O)N(R^a)-R^e-、-OC(O)-R^e-、-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-N(R^a)$S(O)_2$-R^e-或-$S(O)_2$N(R^a)-R^e-；或

E為  ；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G獨立地為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$、-C(O-R^a)(R^b)$_2$、-C(O)R^a、-CF_3、-OCF_3、-N(R^a)$S(O)_2R^b$、-$S(O)_2$N(R^a)(R^b)、-$S(O)_2$N(R^a)C(O)R^b、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；

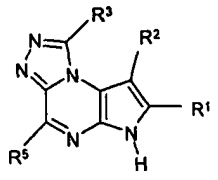
R^a及R^b獨立地為氫、氘、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、

視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；且

R^e各自獨立地為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})烷基-、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基。

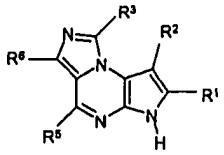
在第六實施例中，本發明提供根據第一實施例之化合物，其中R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、鹵素、-OR^a、-CN、-$C(O)N(R^a)(R^b)$、-$N(R^a)C(O)(R^b)$、-CF_3、-OCF_3、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})雜芳基、-(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之-(C_6-C_{10})芳基。

在第七實施例中，本發明提供根據第一實施例之化合物，其中T為N，U為N，X為CR^3，Y為N，且形成式(Ia)化合物：



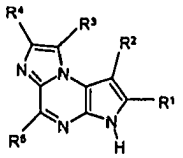
式(Ia)。

在第八實施例中，本發明提供根據第一實施例之化合物，其中T為CR^6，U為N，X為CR^3且Y為N，並形成式(Ib)化合物：



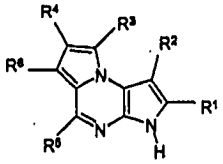
式(Ib)。

在第九實施例中，本發明提供根據第一實施例之化合物，其中T為N，U為CR^4，X為CR^3且Y為N，並形成式(Ic)化合物：



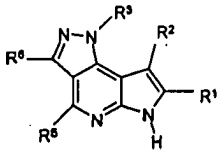
式(Ic)。

在第十實施例中，本發明提供根據第一實施例之化合物，其中T為CR^6，U為CR^4，X為CR^3且Y為N，並形成式(Id)化合物：



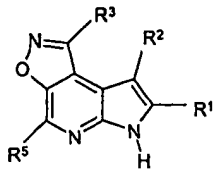
式(Id)。

在第十一實施例中，本發明提供根據第一實施例之化合物，其中T為CR^6，U為N，X為NR^3且Y為C，並形成式(Ie)化合物：



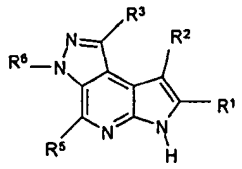
式(Ie)。

在第十二實施例中，本發明提供根據第一實施例之化合物，其中T為O，U為N，X為CR^3且Y為C，並形成式(If)化合物：



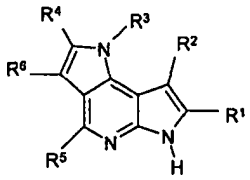
式(If)。

在第十三實施例中，本發明提供根據第一實施例之化合物，其中T為NR^6，U為N，X為CR^3且Y為C，並形成式(Ig)化合物：



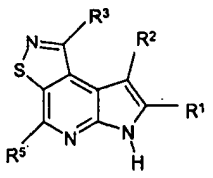
式(Ig)。

在第十四實施例中，本發明提供根據第一實施例之化合物，其中T為CR^6，U為CR^4，X為NR^3且Y為C，並形成式(Ih)化合物：



式(Ih)。

在第十五實施例中，本發明提供根據第一實施例之化合物，其中T為S，U為N，X為CR^3且Y為C，並形成式(Ii)化合物：



式(Ii)。

在第十六實施例中，本發明提供根據第一實施例之化合物，其中R^3為氫、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之

(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基。

在第十七實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中R^3為氫、視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基、視情況經取代之環己基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之金剛烷基、視情況經取代之吖丁啶基、視情況經取代之雙環[2.1.1]己基、視情況經取代之雙環[2.2.1]庚基、視情況經取代之雙環[2.2.2]辛基、視情況經取代之雙環[3.2.1]辛基、視情況經取代之雙環[4.3.1]癸基、視情況經取代之雙環[3.3.1]壬基、視情況經取代之冰片基、視情況經取代之冰片烯基、視情況經取代之降冰片基、視情況經取代之降冰片烯基、視情況經取代之雙環[3.1.1]庚基、視情況經取代之三環丁基、視情況經取代之氮雜降冰片基、視情況經取代之奎寧環基、視情況經取代之異奎寧環基、視情況經取代之莨菪烷基、視情況經取代之氮雜雙環[3.2.1]辛基、視情況經取代之氮雜雙環[2.2.1]庚基、視情況經取代之2-氮雜雙環[3.2.1]辛基、視情況經取代之氮雜雙環[3.2.1]辛基、視情況經取代之氮雜雙環[3.2.2]壬基、視情況經取代之氮雜雙環[3.3.0]壬基、視情況經取代之氮雜雙環[3.3.1]壬基、視情況經取代之雙環[2.2.1]庚-2-烯基、視情況經取代之哌啶基、視情況經取代之吡咯啶基或視情況經取代之四氫呋喃基。

在第十八實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中R^3為視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基、視情況經取代之環己基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之金剛烷基、視情況經取代之吖丁啶基、視情況經取代之雙環[2.1.1]己基、視情況經取代之雙環[2.2.1]庚基、視情況經取代之雙環[2.2.2]辛基、視情況經取代之雙環[3.2.1]辛基、視情況經取代之雙環[3.1.1]庚基、視情況經取代之氮雜雙環[3.2.1]辛基、視情

況經取代之氮雜雙環[2.2.1]庚基、視情況經取代之2-氮雜雙環[3.2.1]辛基、視情況經取代之氮雜雙環[3.2.2]壬基、視情況經取代之雙環[2.2.1]庚-2-烯基、視情況經取代之哌啶基、視情況經取代之吡咯啶基或視情況經取代之四氫呋喃基。

在第十九實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中R^3為A-D-E-G。

在第二十實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S$(O)_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S$(O)_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e。

在第二十一實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中D為視情況經取代之吖丁啶基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基。

在第二十二實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中E為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S$(O)_2$-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)S$(O)_2$-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-或-R^e-S$(O)_2$N(R^a)-R^e-。

在第二十三實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中G為-OR^a、CN、-N(R^a)S$(O)_2R^b$、-S$(O)_2$N(R^a)(R^b)、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之苯基。

在第二十四實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中R^3為A-D-E-G且A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-、-N(R^a)-、-S-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-$S(O)_2$N(R^a)-、-N(R^a)$S(O)_2$-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-。

在第二十五實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中D為視情況經取代之吖丁啶基、視情況經取代之雙環[2.2.2]伸辛基、視情況經取代之雙環[2.2.1]伸庚基、視情況經取代之雙環[2.1.1]伸己基、視情況經取代之伸環丁基、視情況經取代之伸環戊基、視情況經取代之伸環己基、視情況經取代之雙環[2.2.1]伸庚-2-烯基、視情況經取代之哌啶或視情況經取代之吡咯啶。

在第二十六實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中E為-R^e-C(O)-R^e-、R^e-O-R^e、-R^e-$S(O)_2$-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)N(R^a)R^e-、-R^e-N(R^a)$S(O)_2$-R^e-或-R^e-$S(O)_2$N(R^a)R^e-。

在第二十七實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中G為-OR^a、-CN、-N(R^a)$S(O)_2R^b$、

-$S(O)_2$N(R^a)(R^b)、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之噠嗪、視情況經取代之吡嗪、視情況經取代之嘧啶、視情況經取代之吡唑、視情況經取代之吡咯啶、視情況經取代之喹唑啉、視情況經取代之吡啶、視情況經取代之噻唑啶或視情況經取代之三唑。

在第二十八實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中A為一鍵或視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基。

在第二十九實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中D為視情況經取代之伸環丁基、視情況經取代之伸環戊

基、視情況經取代之伸環己基、視情況經取代之吖丁啶基、視情況經取代之雙環[2.2.1]伸庚基、視情況經取代之雙環[2.1.1]伸己基、雙環[2.2.2]伸辛基、視情況經取代之哌啶或視情況經取代之吡咯啶；

E為$-R^e-C(O)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$、

$-R^e-S(O)_2-R^e-$或$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$，其中R^e在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基或視情況經取代之(C_3-C_6)伸環烷基；且

G為-CN、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡嗪基、視情況經取代之噠嗪基、視情況經取代之嘧啶基、視情況經取代之吡唑基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之噻唑啶基或視情況經取代之三唑基。

在第三十實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中D為視情況經取代之伸環丁基、視情況經取代之伸環戊基、視情況經取代之伸環己基、視情況經取代之吖丁啶基、視情況經取代之哌啶、視情況經取代之雙環[2.2.1]伸庚基或雙環[2.2.2]伸辛基。

在第三十一實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中G為-CN、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基或視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡嗪基、視情況經取代之噠嗪基、視情況經取代之吡唑基或視情況經取代之吡啶基。

在第三十二實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中A為一鍵，D為視情況經取代之伸環戊基、視情況經取代之雙環[2.2.2]辛基、視情況經取代之吖丁啶基或視情況經取代之哌啶；

E為-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-$S(O)_2N(R^a)$-R^e、-R^e-$S(O)_2$-R^e-或-R^e-N(R^a)$S(O)_2$-R^e-；

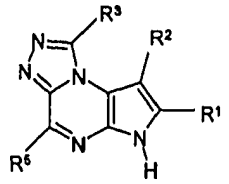
其中R^e在每次出現時獨立地為一鍵或視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基；且

G為-CN、視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡嗪、視情況經取代之噠嗪、視情況經取代之吡唑或視情況經取代之吡啶。

在第三十三實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中G為-CN、視情況經取代之環丙基或視情況經取代之環戊基。

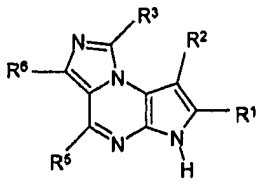
在第三十四實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中R^1、R^2、R^4、R^5及R^6各自獨立地為氫或視情況經取代之-(C_1-C_4)烷基。

在第三十五實施例中，本發明提供根據第一、第二、第四、第五、第七及第十六至第三十三實施例之化合物，其中該化合物為式(Ia)化合物：



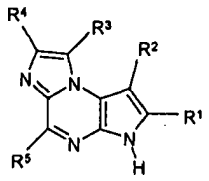
式(Ia)。

在第三十六實施例中，本發明提供根據第一、第四、第八及第十六至第三十三實施例之化合物，其中該化合物為式(Ib)化合物：



式(Ib)。

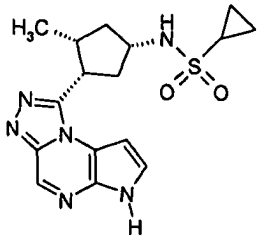
在第三十七實施例中，本發明提供根據第一、第四、第九及第十六至第三十三實施例之化合物，其中該化合物為式(Ic)化合物：



式(Ic)。

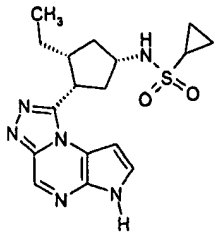
在第三十八實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中T為N，U為N，X為CR^3且Y為N。

在第三十九實施例中，本發明提供根據第一、第四、第五及第十六至第三十三實施例之化合物，其中該化合物為



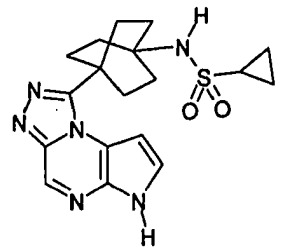
。

在第四十實施例中，本發明提供根據第一、第四、第五及第十六至第三十三實施例之化合物，其中該化合物為



。

在第四十一實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中該化合物為



。

在第四十二實施例中，本發明提供根據第一至第四十實施例之化合物，其中A為一鍵，D為視情況經取代之伸環戊基或視情況經取代之哌啶，E為-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-S(O)$_2$N(R^a)-R^e、-R^e-C(O)-R^e、-R^e-S(O)$_2$-R^e或-R^e-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-；且G為-CN、視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡嗪、視情況經取代之噠嗪、視情況經取代之吡唑或視情況經取代之吡啶。

在第四十三實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中T為CR^6。

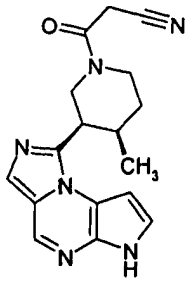
在第四十四實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中U為N。

在第四十五實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中X為CR^3。

在第四十六實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中Y為N。

在第四十七實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中T為CR^6，U為N，X為CR^3且Y為N。

在第四十八實施例中，本發明提供根據第一、第四、第八、第十六至第三十三、第三十六及第四十二至第四十七實施例之化合物，其中該化合物為



。

在第四十九實施例中，本發明提供根據前述實施例中任一者之化合物，其中G為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡嗪、視情況經取代之吡唑、視情況經取代之噠嗪或視情況經取代之吡啶。

在第五十實施例中，本發明提供根據第一至第十六實施例之化合物，其中R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)(R^b)$、$-C(O)R^a$、$-C(OH)R^aR^b$、$-N(R^a)S(O)_2-R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-CF_3$、$-OCF_3$、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基、視情況經取代之$-(C_3-C_6)$環烷基、視情況經取代之苯并(b)噻吩基、視情況經取代之苯并咪唑、視情況經取代之苯并呋喃、視情況經取代之苯并噁唑、視情況經取代之苯并噻唑、視情況經取代之苯并噻二唑、視情況經取代之呋喃、視情況經取代之咪唑、視情況經取代之吲哚啉、視情況經取代之吲哚、視情況經取代之吲唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之異吲哚啉、視情況經取代之嗎啉、視情況經取代之噁二唑、視情況經取代之苯基、視情況經取代之哌嗪、視情況經取代之哌啶、視情況經取代之哌喃、視情況經取代之吡唑、視情況經取代之吡唑并[3,4-*d*]嘧啶、視情況經取代之吡啶、視情況經取代之嘧啶、視情況經取代之吡咯啶、視情況經取代之吡咯、視情況經取代之吡咯并[2,3-*d*]嘧啶、視情況經取代之喹啉、視情況經取代之硫代嗎啉、視情況經取代之四氫哌喃、視情況經取代之四氫呋喃、視情況經取代之四氫吲哚、視情況經取代之噻唑或視情況經取代之噻吩基。

在第五十一實施例中，本發明提供根據第一至第十六及第四十

七實施例之化合物，其中R^1為視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基。

在第五十二實施例中，本發明提供根據第一至第十六、第四十七及第五十實施例之化合物，其中R^2為氫、鹵素、-CN、-C(O)NR^aR^b、-CF_3、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{12})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基。

在第五十三實施例中，本發明提供根據第一至第十五、第四十七及第四十九實施例之化合物，其中R^1為視情況經取代之氮雜吲哚、視情況經取代之苯并呋喃、視情況經取代之苯并噻唑、視情況經取代之苯并噁唑、視情況經取代之二氫吡咯并咪唑、視情況經取代之呋喃、視情況經取代之咪唑、視情況經取代之咪唑并噁唑、視情況經取代之咪唑并吡嗪、視情況經取代之咪唑并吡啶、視情況經取代之吲唑、視情況經取代之吲哚、視情況經取代之異喹啉、視情況經取代之異噻唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之噁二唑、視情況經取代之噁唑、視情況經取代之吡唑、視情況經取代之吡啶、視情況經取代之嘧啶、視情況經取代之吡唑并吡啶、視情況經取代之吡咯、視情況經取代之喹啉、視情況經取代之喹唑啉、視情況經取代之噻唑或視情況經取代之噻吩。

在第五十四實施例中，本發明提供根據第一至第十五及第四十七至第五十二實施例之化合物，其中R^5為氫、鹵素、NH_2或$N(R^a)(R^b)$。

在第五十五實施例中，本發明提供根據第一至第十五及第四十七至第五十三實施例之化合物，其中T為CH，U為N，Y為N且X為CR^3，其中R^3為(C_1-C_6)視情況經取代之烷基、(C_3-C_{12})視情況經取代之環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳

基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基。

在第五十六實施例中，本發明提供根據第一至第十五及第四十七至第五十四實施例之化合物，其中R^3為視情況經取代之吡咯啶、視情況經取代之哌啶、視情況經取代之哌嗪、視情況經取代之吖丁啶、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基。

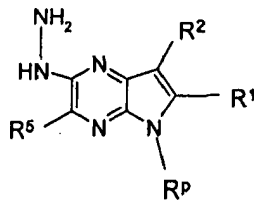
在第五十七實施例中，本發明提供根據第一至第十五及第四十七至第五十四實施例之化合物，其中T為CH，U為N，Y為C且X為NR^3，其中R^3為(C_1-C_6)視情況經取代之烷基、(C_3-C_{10})視情況經取代之環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基。

在第五十八實施例中，本發明提供根據第一至第十五及第四十八至第五十七實施例之化合物，其中R^3為視情況經取代之吡咯啶、視情況經取代之哌啶、視情況經取代之哌嗪、視情況經取代之吖丁啶、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基。

在第五十九實施例中，本發明提供根據第一至第十五及第四十八至第五十八實施例之化合物，其中T為N，U為N，Y為N且X為CR^3，其中R^3為(C_1-C_6)視情況經取代之烷基、(C_3-C_{12})視情況經取代之環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基。

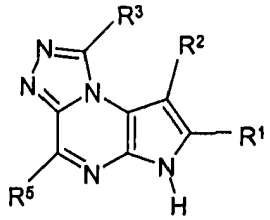
在第六十實施例中，本發明提供根據第一至第十五及第四十八至第五十九實施例之化合物，其中R^3為視情況經取代之吡咯啶、視情況經取代之哌啶、視情況經取代之哌嗪、視情況經取代之吖丁啶、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基。

在第六十一實施例中，本發明提供式2化合物之用途：



式2，

其用於形成式(Ia)化合物



式(Ia)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

R^p為氫、$-SO_2N(CH_3)_2$、$-SO_2$(2,4,6-三甲基苯基)、$-SO_2$苯基、$-SO_2$(4-丁基苯基)、$-SO_2$(4-甲基苯基)、$-SO_2$(4-甲氧基苯基)、$-C(O)OCH_2CCl_3$、$-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-C(O)OC(CH_3)_3$、$-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$、-C(O)O-1-金剛烷基、$-CH=CH_2$、$-CH_2CH_2Cl$、$-CH(OCH_2CH_3)CH_3$、$-CH_2CH_2$-2-吡啶基、$-CH_2CH_2$-4-吡啶基、$-Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$、$-Si(CH(CH_3)_2)_3$、$-CH_2$苯基、$-CH_2$(4-CH_3O-苯基)、$-CH_2$(3,4-二甲氧基苯基)、$-CH_2$(2-硝基苯基)、-(2,4-二硝基苯基)、$-CH_2C(O)$苯基、$-C(苯基)_3$、$-CH(苯基)_2$、$-C(苯基)_2$(4-吡啶基)、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH(OCH_2CH_3)_2$、$-CH_2OCH_2CH_2Cl$、$-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-CH_2OC(CH_3)_3$、$-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$、$-CH_2OCH_2$苯基、-(2-四氫哌喃基)、-C(O)H或$-P(S)(苯基)_2$；

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、-

$N(R^a)C(O)(R^b)$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(OH)R^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-CF_3$、$-OCF_3$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基；

其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^3為氫、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

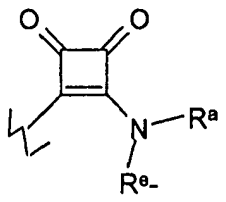
R^3為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵、$-C(O)-$、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、$-C(O)N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-O-R^e-$、$-N(R^a)-R^e-$、$-S-R^e-$、$-S(O)_2-R^e-$、$-S(O)R^e-$、$-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$、$-S(O)_2N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、$-R^e-$、$-R^e-C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)O-$

R^e-、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-$S(O)_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^eC(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)$S(O)_2$-R^e-或-R^e-$S(O)_2$N(R^a)-R^e-；或

E為 

；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-OC(O)N(R^a)、-N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$、-C(O-R^a)(R^b)$_2$、-C(O)R^a、-CF_3、-OCF_3、-N(R^a)$S(O)_2R^b$、-$S(O)_2$N(R^a)(R^b)、-$S(O)_2$N(R^a)C(O)R^b、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之-(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

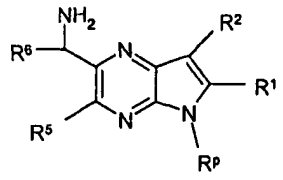
其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^a及R^b各自獨立地為氫、氘、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})炔基、視情況經

取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；且

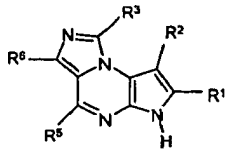
R^e在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基。

在第六十二實施例中，本發明提供式3化合物之用途：



式3，

其用於形成式(Ib)化合物



式(Ib)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

R^p為氫、-$SO_2N(CH_3)_2$、-SO_2(2,4,6-三甲基苯基)、-SO_2苯基、-SO_2(4-丁基苯基)、-SO_2(4-甲基苯基)、-SO_2(4-甲氧基苯基)、-

$C(O)OCH_2CCl_3$、$-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-C(O)OC(CH_3)_3$、$-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$、-C(O)O-1-金剛烷基、$-CH=CH_2$、$-CH_2CH_2Cl$、$-CH(OCH_2CH_3)CH_3$、$-CH_2CH_2$-2-吡啶基、$-CH_2CH_2$-4-吡啶基、$-Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$、$-Si(CH(CH_3)_2)_3$、$-CH_2$苯基、$-CH_2$(4-CH_3O-苯基)、$-CH_2$(3,4-二甲氧基苯基)、$-CH_2$(2-硝基苯基)、-(2,4-二硝基苯基)、$-CH_2C(O)$苯基、$-C(苯基)_3$、$-CH(苯基)_2$、$-C(苯基)_2$(4-吡啶基)、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH(OCH_2CH_3)_2$、$-CH_2OCH_2CH_2Cl$、$-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-CH_2OC(CH_3)_3$、$-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$、$-CH_2OCH_2$苯基、-(2-四氫哌喃基)、-C(O)H或$-P(S)(苯基)_2$；

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)(R^b)$、$-C(O)R^a$、$-C(OH)R^aR^b$、$-N(R^a)S(O)_2-R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-CF_3$、$-OCF_3$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基；

其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

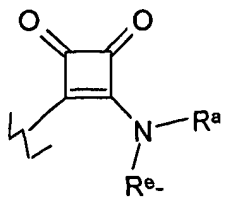
R^3為氫、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

R^3為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)$_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^eC(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-R^e-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-；或

E為 

；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)$_2R^a$、-NO_2、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-OC(O)N(R^a)、-N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$、-C(O-R^a)(R^b)$_2$、-C(O)R^a、-CF_3、-OCF_3、-N(R^a)S(O)$_2R^b$、-S(O)$_2$N(R^a)(R^b)、-

$S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$烷基、視情況經取代之-$(C_2$-$C_6)$烯基、視情況經取代之-$(C_2$-$C_6)$炔基、視情況經取代之-$(C_3$-$C_{10})$環烷基、視情況經取代之-$(C_1$-$C_{10})$雜芳基、視情況經取代之-$(C_1$-$C_{10})$雜環基、視情況經取代之-$(C_6$-$C_{10})$芳基、視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$伸烷基-$(C_3$-$C_{10})$環烷基、視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$伸烷基-$(C_6$-$C_{10})$芳基、視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$伸烷基-$(C_1$-$C_{10})$雜芳基或視情況經取代之-$(C_1$-$C_6)$伸烷基-$(C_1$-$C_{10})$雜環基；

其中在含有-$N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-$N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之$(C_2$-$C_{10})$雜環基或視情況經取代之$(C_1$-$C_{10})$雜芳基；

R^6為氫、鹵素、氘、視情況經取代之橋連$(C_5$-$C_{12})$環烷基、視情況經取代之橋連$(C_2$-$C_{10})$雜環基、視情況經取代之$(C_1$-$C_8)$烷基、視情況經取代之$(C_3$-$C_{10})$環烷基、視情況經取代之$(C_3$-$C_8)$環烯基、視情況經取代之$(C_6$-$C_{10})$芳基、視情況經取代之$(C_1$-$C_{10})$雜芳基、視情況經取代之$(C_2$-$C_{10})$雜環基或-J-L-M-Q；

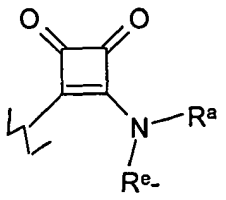
其中：

J為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之$(C_1$-$C_6)$伸烷基、視情況經取代之$(C_2$-$C_6)$伸烯基、視情況經取代之$(C_2$-$C_6)$伸炔基、視情況經取代之$(C_3$-$C_{12})$伸環烷基、視情況經取代之$(C_2$-$C_6)$伸雜環基、-$C(O)N(R^a)$-R^e-、-$N(R^a)C(O)$-R^e-、-O-R^e-、-$N(R^a)$-R^e-、-S-R^e-、-$S(O)_2$-R^e-、-$S(O)R^e$-、-$C(O\text{-}R^a)(R^b)$-R^e-、-$S(O)_2N(R^a)$-R^e-、-$N(R^a)S(O)_2$-R^e-或-$N(R^a)C(O)N(R^b)$-R^e-；

L為一鍵、視情況經取代之$(C_1$-$C_8)$伸烷基、視情況經取代之橋連$(C_5$-$C_{12})$伸環烷基、視情況經取代之$(C_3$-$C_{10})$伸環烷基、視情況經取代之橋連$(C_5$-$C_{10})$伸環烯基、視情況經取代之$(C_3$-$C_{10})$伸環烯基、視情況經取代之$(C_6$-$C_{10})$伸芳基、視情況經取代之$(C_1$-$C_{10})$伸雜芳基、視情況

經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

M為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-$S(O)_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)$S(O)_2$-R^e-或-R^e-$S(O)_2$N(R^a)-R^e-；或

M為 

；

其中在所有情況下，M均鍵聯於L中之碳或氮原子；

Q為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$、-C(O-R^a)(R^b)$_2$、-C(O)R^a、-CF_3、-OCF_3、-N(R^a)$S(O)_2R^b$、-$S(O)_2$N(R^a)(R^b)、-$S(O)_2$N(R^a)C(O)R^b、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

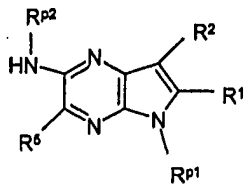
其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^a及R^b各自獨立地為氫、氘、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基、視

情況經取代之(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；且

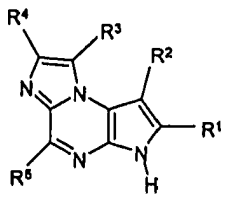
R^e在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基。

在第六十三實施例中，本發明提供式4化合物之用途：



式4，

其用於形成式(Ic)化合物



式(Ic)，

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

R^{p1}為氫、-$SO_2N(CH_3)_2$、-SO_2(2,4,6-三甲基苯基)、-SO_2苯基、-

SO_2(4-丁基苯基)、-SO_2(4-甲基苯基)、-SO_2(4-甲氧基苯基)、-$C(O)OCH_2CCl_3$、-$C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、-$C(O)OC(CH_3)_3$、-$C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$、-C(O)O-1-金剛烷基、-$CH=CH_2$、-CH_2CH_2Cl、-$CH(OCH_2CH_3)CH_3$、-CH_2CH_2-2-吡啶基、-CH_2CH_2-4-吡啶基、-$Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$、-$Si(CH(CH_3)_2)_3$、-CH_2苯基、-CH_2(4-CH_3O-苯基)、-CH_2(3,4-二甲氧基苯基)、-CH_2(2-硝基苯基)、-(2,4-二硝基苯基)、-$CH_2C(O)$苯基、-C(苯基)$_3$、-CH(苯基)$_2$、-C(苯基)$_2$(4-吡啶基)、-$N(CH_3)_2$、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH(OCH_2CH_3)_2$、-$CH_2OCH_2CH_2Cl$、-$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、-$CH_2OC(CH_3)_3$、-$CH_2OC(O)C(CH_3)_3$、-CH_2OCH_2苯基、-(2-四氫哌喃基)、-C(O)H或-P(S)(苯基)$_2$；

R^{p2}為氫、-$C(O)O$-$C(CH_3)_3$、-$C(O)OCH_2$-苯基、-C(O)O-茀-9-基、-$C(O)CH_3$、-$C(O)CF_3$、-C(O)-$CH(CH_3)_2$、-CH_2-苯基、-CH_2-(4-甲氧基苯基)、-$S(O)_2$-苯基或-$S(O)_2$-(4-甲基苯基)；

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、-$N(R^a)(R^b)$、鹵素、-OR^a、-SR^a、-$S(O)R^a$、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-$C(O)OR^a$、-CN、-$C(O)N(R^a)(R^b)$、-$N(R^a)C(O)(R^b)$、-$C(O)R^a$、-$C(OH)R^aR^b$、-$N(R^a)S(O)_2$-R^b、-$S(O)_2N(R^a)(R^b)$、-CF_3、-OCF_3、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基；

其中在含有-$N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-$N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^3為氫、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之

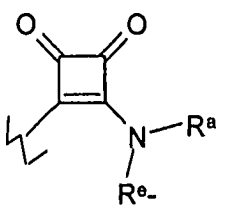
(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

R^3為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、$-C(O)N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-O-R^e-$、$-N(R^a)-R^e-$、$-S-R^e-$、$-S(O)_2-R^e-$、$-S(O)R^e-$、$-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$、$-S(O)_2N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、$-R^e-$、$-R^e-C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)O-R^e-$、$-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$、$-R^e-O-R^e-$、$-R^e-S(O)_2-R^e-$、$-R^e-S(O)-R^e-$、$-R^e-S-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-R^eC(O)N(R^a)R^e-$、$-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$、$-R^e-OC(O)-R^e$、$-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$；或

E為  ；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)R^b$、$-N(R^a)C(O)OR^b$、$-OC(O)N(R^a)$、$-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、$-C(O\text{-}R^a)(R^b)_2$、$-C(O)R^a$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-N(R^a)S(O)_2R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$-(C_2\text{-}C_6)$烯基、視情況經取代之$-(C_2\text{-}C_6)$炔基、視情況經取代之$-(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_{10})$雜環基、視情況經取代之$-(C_6\text{-}C_{10})$芳基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$伸烷基$-(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$伸烷基$-(C_6\text{-}C_{10})$芳基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$伸烷基$-(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基或視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$伸烷基$-(C_1\text{-}C_{10})$雜環基；

其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$雜環基或視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基；

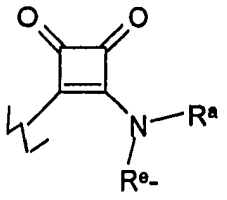
R^4為氫、鹵素、氘、視情況經取代之橋連$(C_5\text{-}C_{12})$環烷基、視情況經取代之橋連$(C_2\text{-}C_{10})$雜環基、視情況經取代之(C_1C_8)烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烯基、視情況經取代之$(C_6\text{-}C_{10})$芳基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$雜環基或-J-L-M-Q；

其中：

J為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$伸烷基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$伸烯基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$伸炔基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_{12})$伸環烷基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$伸雜環基、$-C(O)N(R^a)\text{-}R^e\text{-}$、$-N(R^a)C(O)\text{-}R^e\text{-}$、$-O\text{-}R^e\text{-}$、$-N(R^a)\text{-}R^e\text{-}$、$-S\text{-}R^e\text{-}$、$-S(O)_2\text{-}R^e\text{-}$、$-S(O)R^e\text{-}$、$-C(O\text{-}R^a)(R^b)\text{-}R^e\text{-}$、$-S(O)_2N(R^a)\text{-}R^e\text{-}$、$-N(R^a)S(O)_2\text{-}R^e\text{-}$或$-N(R^a)C(O)N(R^b)\text{-}R^e\text{-}$；

L為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

M為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-$S(O)_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)$S(O)_2$-R^e-或-R^e-$S(O)_2$N(R^a)-R^e-；或

M為 

；

其中在所有情況下，M均鍵聯於L中之碳或氮原子；

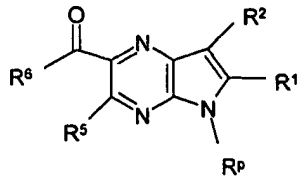
Q為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$、-C(O-R^a)(R^b)$_2$、-C(O)R^a、-CF_3、-OCF_3、-N(R^a)$S(O)_2R^b$、-$S(O)_2$N(R^a)(R^b)、-$S(O)_2$N(R^a)C(O)R^b、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^a及R^b各自獨立地為氫、氘、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；且

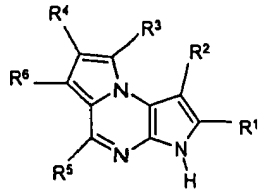
R^e在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基。

在第六十四實施例中，本發明提供式5化合物之用途：



式5，

其用於形成式(Id)化合物



式(Id)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

R^p為氫、$-SO_2N(CH_3)_2$、$-SO_2$(2,4,6-三甲基苯基)、$-SO_2$苯基、$-SO_2$(4-丁基苯基)、$-SO_2$(4-甲基苯基)、$-SO_2$(4-甲氧基苯基)、$-C(O)OCH_2CCl_3$、$-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-C(O)OC(CH_3)_3$、$-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$、-C(O)O-1-金剛烷基、$-CH=CH_2$、$-CH_2CH_2Cl$、$-CH(OCH_2CH_3)CH_3$、$-CH_2CH_2$-2-吡啶基、$-CH_2CH_2$-4-吡啶基、$-Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$、$-Si(CH(CH_3)_2)_3$、$-CH_2$-苯基、$-CH_2$(4-CH_3O-苯基)、$-CH_2$(3,4-二甲氧基苯基)、$-CH_2$(2-硝基苯基)、-(2,4-二硝基苯基)、$-CH_2C(O)$苯基、$-C(苯基)_3$、$-CH(苯基)_2$、$-C(苯基)_2$(4-吡啶基)、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH(OCH_2CH_3)_2$、$-CH_2OCH_2CH_2Cl$、$-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-CH_2OC(CH_3)_3$、$-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$、$-CH_2OCH_2$苯基、-(2-四氫哌喃基)、-C(O)H或$-P(S)(苯基)_2$；

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)(R^b)$、$-C(O)R^a$、$-C(OH)R^aR^b$、$-N(R^a)S(O)_2-R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-CF_3$、$-OCF_3$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基；

其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^3為氫、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之

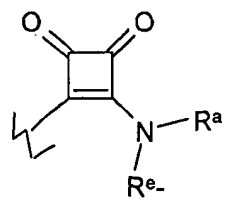
(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

R^3為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、$-C(O)N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-O-R^e-$、$-N(R^a)-R^e-$、$-S-R^e-$、$-S(O)_2-R^e-$、$-S(O)R^e-$、$-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$、$-S(O)_2N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、$-R^e-$、$-R^e-C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)O-R^e-$、$-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$、$-R^e-O-R^e-$、$-R^e-S(O)_2-R^e-$、$-R^e-S(O)-R^e-$、$-R^e-S-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-R^eC(O)N(R^a)R^e-$、$-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$、$-R^e-OC(O)-R^e$、$-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$；或

E為 

；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、-$N(R^a)(R^b)$、鹵素、-OR^a、-SR^a、-$S(O)R^a$、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-$C(O)OR^a$、-CN、-$C(O)N(R^a)(R^b)$、-$N(R^a)C(O)R^b$、-$N(R^a)C(O)OR^b$、-$OC(O)N(R^a)$、-$N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、-$C(O\text{-}R^a)(R^b)_2$、-$C(O)R^a$、-CF_3、-OCF_3、-$N(R^a)S(O)_2R^b$、-$S(O)_2N(R^a)(R^b)$、-$S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之-$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之-$(C_2\text{-}C_6)$烯基、視情況經取代之-$(C_2\text{-}C_6)$炔基、視情況經取代之-$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、視情況經取代之-$(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基、視情況經取代之-$(C_1\text{-}C_{10})$雜環基、視情況經取代之-$(C_6\text{-}C_{10})$芳基、視情況經取代之-$(C_1\text{-}C_6)$伸烷基-$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、視情況經取代之-$(C_1\text{-}C_6)$伸烷基-$(C_6\text{-}C_{10})$芳基、視情況經取代之-$(C_1\text{-}C_6)$伸烷基-$(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基或視情況經取代之-$(C_1\text{-}C_6)$烷基-$(C_1\text{-}C_{10})$雜環基；

其中在含有-$N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-$N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$雜環基或視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基；

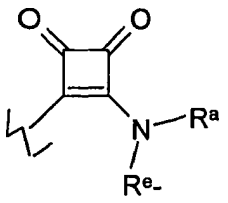
R^4及R^6各自獨立地為氫、鹵素、氘、視情況經取代之橋連$(C_5\text{-}C_{12})$環烷基、視情況經取代之橋連$(C_2\text{-}C_{10})$雜環基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_8)$烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烯基、視情況經取代之$(C_6\text{-}C_{10})$芳基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$雜環基或-J-L-M-Q；

其中：

J為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$伸烷基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$伸烯基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$伸炔基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_{12})$伸環烷基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$伸雜環基、-$C(O)N(R^a)\text{-}R^e$-、-$N(R^a)C(O)\text{-}R^e$-、-$O\text{-}R^e$-、-$N(R^a)\text{-}R^e$-、-$S\text{-}R^e$-、-$S(O)_2\text{-}R^e$-、-$S(O)R^e$-、-$C(O\text{-}R^a)(R^b)\text{-}R^e$-、-$S(O)_2N(R^a)\text{-}R^e$-、-$N(R^a)S(O)_2\text{-}R^e$-或-$N(R^a)C(O)N(R^b)\text{-}R^e$-；

L為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

M為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-$S(O)_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)$S(O)_2$-R^e-或-R^e-$S(O)_2$N(R^a)-R^e-；或

M為 

；

其中在所有情況下，M均鍵聯於L中之碳或氮原子；

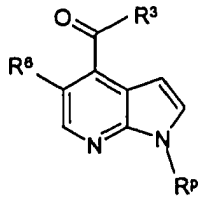
Q為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$、-C(O-R^a)(R^b)$_2$、-C(O)R^a、-CF_3、-OCF_3、-N(R^a)$S(O)_2R^b$、-$S(O)_2$N(R^a)(R^b)、-$S(O)_2$N(R^a)C(O)R^b、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^a及R^b各自獨立地為氫、氘、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；且

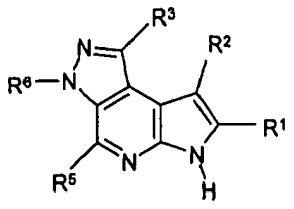
R^e在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基。

在第六十五實施例中，本發明提供式6化合物之用途：

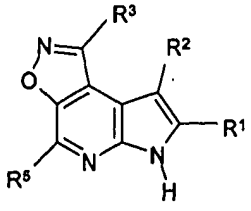


式6，

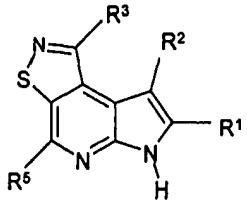
其用於製備式(Ig)或式(If)或式(Ii)之化合物



式(Ig)



式(If)



式(Ii)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

R^p為氫、$-SO_2N(CH_3)_2$、$-SO_2$(2,4,6-三甲基苯基)、$-SO_2$苯基、$-SO_2$(4-丁基苯基)、$-SO_2$(4-甲基苯基)、$-SO_2$(4-甲氧基苯基)、$-C(O)OCH_2CCl_3$、$-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-C(O)OC(CH_3)_3$、$-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$、-C(O)O-1-金剛烷基、$-CH=CH_2$、$-CH_2CH_2Cl$、$-CH(OCH_2CH_3)CH_3$、$-CH_2CH_2$-2-吡啶基、$-CH_2CH_2$-4-吡啶基、$-Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$、$-Si(CH(CH_3)_2)_3$、$-CH_2$苯基、$-CH_2$(4-CH_3O-苯基)、$-CH_2$(3,4-二甲氧基苯基)、$-CH_2$(2-硝基苯基)、-(2,4-二硝基苯基)、$-CH_2C(O)$苯基、-C(苯基)$_3$、-CH(苯基)$_2$、-C(苯基)$_2$(4-吡啶基)、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH(OCH_2CH_3)_2$、$-CH_2OCH_2CH_2Cl$、$-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-CH_2OC(CH_3)_3$、$-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$、$-CH_2OCH_2$苯基、-(2-四氫哌喃基)、-C(O)H或-P(S)(苯基)$_2$；

R^x為氫、氟、氯、溴、碘、$-OS(O)_2CH_3$、$-OS(O)_2CF_3$、$-OS(O)_2$苯基或$-OS(O)_2$(4-甲基苯基)；

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)(R^b)$、$-C(O)R^a$、$-C(OH)R^aR^b$、$-N(R^a)S(O)_2-R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-CF_3$、$-OCF_3$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基；

其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

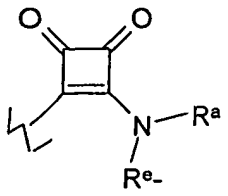
R^3為氫、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

R^3為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)$_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^eC(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-R^e-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-；或



E為 ；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、-$N(R^a)(R^b)$、鹵素、-OR^a、-SR^a、-$S(O)R^a$、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-$C(O)OR^a$、-CN、-$C(O)N(R^a)(R^b)$、-$N(R^a)C(O)R^b$、-$N(R^a)C(O)OR^b$、-$OC(O)N(R^a)$、-$N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、-$C(O\text{-}R^a)(R^b)_2$、-$C(O)R^a$、-CF_3、-OCF_3、-$N(R^a)S(O)_2R^b$、-$S(O)_2N(R^a)(R^b)$、-$S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之-(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

其中在含有-$N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-$N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^6為氫、鹵素、氘、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或-J-L-M-Q；

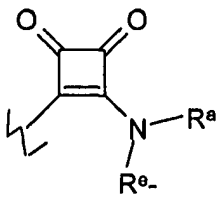
其中：

J為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之

(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、$-C(O)N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-O-R^e-$、$-N(R^a)-R^e-$、$-S-R^e-$、$-S(O)_2-R^e-$、$-S(O)R^e-$、$-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$、$-S(O)_2N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$；

L為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

M為一鍵、$-R^e-$、$-R^e-C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)O-R^e-$、$-R^e-OC(O)-R^e$、$-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$、$-R^e-O-R^e-$、$-R^e-S(O)_2-R^e-$、$-R^e-S(O)-R^e-$、$-R^e-S-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$、$-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$；或

M為 

；

其中在所有情況下，M均鍵聯於L中之碳或氮原子；

Q為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、$-CN$、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)R^b$、$-N(R^a)C(O)OR^b$、$-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、$-C(O-R^a)(R^b)_2$、$-C(O)R^a$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-N(R^a)S(O)_2R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之$(C_1-$

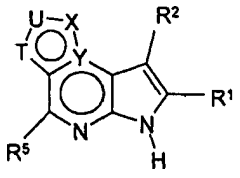
C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^a及R^b各自獨立地為氫、氘、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})炔基、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基-O-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；且

R^e在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基。

在第六十六實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含如技術方案1中所定義之式(I)化合物：



式(I)，

醫藥學上可接受之載劑及賦形劑及選自由以下各物組成之群的第二治療劑：細胞激素抑制性消炎藥、其他人類細胞激素或生長因子之抗體或拮抗劑、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、干擾素、EMAP-II、GM-CSF、FGF、PDGF、CTLA或其配位體(包括CD154)、HUMIRA™、REMICADE™、SIMPONI™(戈利木單抗(golimumab))、CIMZIA™、ACTEMRA™、CDP 571、可溶性p55或p75 TNF受體、ENBREL™、來那西普(Lenercept)、TNFα轉化酶抑制劑、IL-1抑制劑、介白素11、IL-18拮抗劑、IL-12拮抗劑、IL-12抗體、可溶性IL-12受體、IL-12結合蛋白、非消耗性抗CD4抑制劑FK506、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、來氟米特(leflunomide)、NSAID、布洛芬(ibuprofen)、皮質類固醇、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導性劑、IL-1β轉化酶抑制劑、T細胞信號轉導激酶抑制劑、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、6-巰基嘌呤、衍生物p75TNFRIgG、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、塞內昔布(celecoxib)、硫酸羥氯喹(hydroxychloroquine sulfate)、羅非考昔(rofecoxib)、英利昔單抗(infliximab)、萘普生(naproxen)、伐地考昔(valdecoxib)、柳氮磺胺吡啶、美儂西康(meloxicam)、乙酸鹽、硫代蘋果酸金鈉、阿司匹靈(aspirin)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、萘磺酸右丙氧芬(propoxyphene napsylate)/apap、葉酸鹽、萘丁美酮(nabumetone)、雙氯芬酸(diclofenac)、吡羅昔康(piroxicam)、依託度酸(etodolac)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、噁丙嗪(oxaprozin)、鹽酸羥考酮(oxycodone HCl)、氫可酮酒石酸氫鹽(hydrocodone bitartrate)/apap、雙氯芬酸鈉/米索前列醇(misoprostol)、芬太尼(fentanyl)、阿那白滯素(anakinra)、鹽酸曲馬多(tramadol HCl)、雙水楊酯、舒林酸

(sulindac)、氰鈷胺素(cyanocobalamin)/fa/吡哆醇(pyridoxine)、乙醯胺苯酚、阿侖膦酸鈉(alendronate sodium)、硫酸嗎啡、鹽酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)、吲哚美辛(indomethacin)、硫酸葡糖胺/軟骨素、鹽酸阿米替林(amitriptyline HCl)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、鹽酸羥考酮(oxycodone HCl)/乙醯胺苯酚、鹽酸奧洛他定米索前列醇(olopatadine HCl misoprostol)、萘普生鈉(naproxen sodium)、奧美拉唑(omeprazole)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、利妥昔單抗(rituximab)、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18 BP、抗IL-12、抗IL15、VX-740、羅氟司特(Roflumilast)、IC-485、CDC-801、S1P1促效劑、FTY720、PKC家族抑制劑、魯伯斯塔(Ruboxistaurin)、AEB-071、美索普蘭(Mesopram)、甲胺喋呤(methotrexate)、來氟米特、皮質類固醇、布替耐德(budenoside)、地塞米松(dexamethasone)、柳氮磺胺吡啶、5-胺基水楊酸、奧色拉秦(olsalazine)、IL-1β轉化酶抑制劑、IL-1ra、T細胞信號轉導抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、6-巰基嘌呤、IL-11、美沙胺(mesalamine)、潑尼松(prednisone)、硫唑嘌呤(azathioprine)、巰基嘌呤(mercaptopurine)、英利昔單抗、甲潑尼龍丁二酸鈉(methylprednisolone sodium succinate)、苯乙哌啶(diphenoxylate)/硫酸阿托品(atrop sulfate)、鹽酸洛哌丁胺(loperamide hydrochloride)、奧美拉唑、葉酸鹽、環丙沙星(ciprofloxacin)/右旋糖-水、氫可酮酒石酸氫鹽/apap、鹽酸四環素(tetracycline hydrochloride)、氟西奈德(fluocinonide)、甲硝噠唑(metronidazole)、硫柳汞(thimerosal)/硼酸、消膽胺(cholestyramine)/蔗糖、鹽酸環丙沙星(ciprofloxacin hydrochloride)、硫酸莨菪素(hyoscyamine sulfate)、鹽酸嘌啶(meperidine hydrochloride)、鹽酸咪達唑侖(midazolam hydrochloride)、鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚、鹽酸普敏太定(promethazine hydrochloride)、磷酸鈉、磺胺甲噁唑

(sulfamethoxazole)/三甲氧苄二胺嘧啶(trimethoprim)、聚卡波非(polycarbophil)、萘磺酸右丙氧芬、氫皮質酮(hydrocortisone)、綜合維生素(multivitamin)、巴柳氮二鈉(balsalazide disodium)、磷酸可待因(codeine phosphate)/apap、鹽酸考來維侖(colesevelam HCl)、氰鈷胺素、葉酸、左氧氟沙星(levofloxacin)、那他珠單抗(natalizumab)、干擾素-γ、甲潑尼龍、硫唑嘌呤、環磷醯胺、環孢素(cyclosporine)、甲胺喋呤、4-胺基吡啶、替紮尼定(tizanidine)、干擾素-β1a、AVONEX®、干擾素-β1b、BETASERON®、干擾素α-n3、干擾素-α、干擾素β1A-IF、聚乙二醇化干擾素(Peginterferon)α 2b、共聚物1、COPAXONE®、高壓氧(hyperbaric oxygen)、靜脈注射免疫球蛋白、克拉屈濱(cladribine)、環孢素、FK506、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、NSAID、皮質類固醇、潑尼龍(prednisolone)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導性劑、抗發炎性細胞激素、干擾素-β、IFNβ1a、IFNβ1b、克帕松(Copaxone)、皮質類固醇、卡斯蛋白酶(caspase)抑制劑、卡斯蛋白酶-1抑制劑、CD40配位體及CD80之抗體、阿來組單抗(alemtuzumab)、屈大麻酚(dronabinol)、達利珠單抗(daclizumab)、米托蒽醌(mitoxantrone)、鹽酸紮利羅登(xaliproden hydrochloride)、胺吡啶(fampridine)、乙酸格拉替美(glatiramer acetate)、那他珠單抗、辛納貝得(sinnabidol)、α-免疫調節蛋白(immunokine)NNSO3、ABR-215062、AnergiX.MS、趨化因子受體拮抗劑、BBR-2778、卡樂格靈(calagualine)、CPI-1189、脂質體囊封米托蒽醌、THC.CBD、大麻鹼促效劑、MBP-8298、美索普蘭、MNA-715、抗IL-6受體抗體、尼樂佛斯(neurovax)、吡非尼酮(pirfenidone)allotrap 1258(RDP-1258)、sTNF-R1、他侖帕奈(talampanel)、特立氟胺(teriflunomide)、TGF-β2、替利莫肽(tiplimotide)、VLA-4拮抗劑、干擾素γ拮抗劑、IL-4促效劑、雙氯芬

酸、米索前列醇、萘普生、美儂西康、吲哚美辛、雙氯芬酸、甲胺喋呤、硫唑嘌呤、二甲胺四環素(minocyclin)、潑尼松、依那西普(etanercept)、羅非考昔、柳氮磺胺吡啶、萘普生、來氟米特、乙酸甲潑尼龍、吲哚美辛、硫酸氫氯喹、潑尼松、舒林酸、加強型二丙酸倍他米松(betamethasone diprop augmented)、英利昔單抗、甲胺喋呤、葉酸鹽、曲安奈德、雙氯芬酸、二甲亞碸、吡羅昔康、雙氯芬酸鈉、酮基布洛芬(ketoprofen)、美儂西康、甲潑尼龍、萘丁美酮、托美丁鈉(tolmetin sodium)、鈣泊三醇(calcipotriene)、環孢素、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、氟西奈德、硫酸葡糖胺、硫代蘋果酸金鈉、氫可酮酒石酸氫鹽/apap、利塞膦酸鈉(risedronate sodium)、磺胺嘧啶、硫鳥嘌呤(thioguanine)、伐地考昔、阿法賽特(alefacept)及依法珠單抗(efalizumab)、雙氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡羅昔康、吲哚美辛、COX2抑制劑、羅非考昔、伐地考昔、羥氯喹、類固醇、潑尼龍、布替耐德、地塞米松、細胞毒素、硫唑嘌呤、環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯、PDE4抑制劑、嘌呤合成抑制劑、柳氮磺胺吡啶、5-胺基水楊酸、奧色拉秦、Imuran®、CTLA-4-IgG、抗B7家族抗體、抗PD-1家族抗體、抗細胞激素抗體、芳妥珠單抗(fonotolizumab)、抗IFNg抗體、抗受體受體抗體、抗IL-6受體抗體、B細胞表面分子之抗體、LJP 394、利妥昔單抗、抗CD20抗體及里福斯特-B(lymphostat-B)。

【實施方式】

蛋白激酶為一大類超過500種之不同的酶，其包括致癌基因、生長因子受體、信號轉導中間物、細胞凋亡相關激酶及細胞週期蛋白依賴性激酶。其負責將磷酸酯基轉移至特定酪胺酸、絲胺酸或蘇胺酸胺基酸殘基，且基於其受質特異性而大致分類為酪胺酸及絲胺酸/蘇胺酸激酶。

Jak家族激酶(Jak1、Jak2、Jak3及Tyk2)為與膜結合之細胞激素受

體相關之細胞質酪胺酸激酶。與受體結合之細胞激素經由轉磷酸化及自體磷酸化過程啟動Jak激酶之活化。經活化之Jak激酶使細胞激素受體上之殘基磷酸化，從而針對含有SH2域之蛋白質(諸如轉錄本之信號轉導活化物(STAT)因子及其他信號轉導調控因子，諸如SOCS蛋白及SHIP磷酸酯酶)產生磷酸酪胺酸結合位點。經由此過程活化STAT因子，會導致其二聚化、核易位及新mRNA轉錄，從而引起免疫細胞增生與存活因子及有助於細胞轉運(trafficking)之其他細胞激素、趨化因子及分子的表現(參見*Journal of Immunology,* 2007, 178，第2623頁)。Jak激酶針對許多不同的細胞激素家族轉導信號，且因此可能在具有迥然不同的病理之疾病中扮演某種角色，該等疾病包括(但不限於)以下實例。Jak1與Jak3皆控制所謂的常見γ鏈細胞激素(IL2、IL4、IL7、IL9、IL15及IL21)之信號轉導，因此可預測，同時抑制Jak1或Jak3時，經由阻斷IL2、IL7及IL15信號轉導而影響Th1介導之疾病，諸如類風濕關節炎。另一方面，近年來已顯示，IL2信號轉導為T調控細胞之發育及內穩衡所必需(Malek TR等人，*Immunity*, **2002**, *17*(2)，第167-78頁)。因此，根據遺傳學資料預測，僅阻斷IL2信號轉導會產生自體免疫性(Yamanouchi J等人，*Nat Genet.*, **2007**, *39*(3)，第329-37頁；及Willerford DM等人，*Immunity*, **1995**, *3*(4)，第521-30頁)。Th2經由IL4及IL9信號轉導阻斷來介導諸如哮喘或異位性皮炎之疾病。Jak1及Tyk2介導IL13之信號轉導(參見Int. Immunity, 2000, 12，第1499頁)。因此，亦可預測阻斷此等激酶對哮喘具有治療效應。亦認為此兩種激酶介導I型干擾素信號轉導；因此，可預測其阻斷會降低全身性紅斑狼瘡(SLE)之嚴重程度。Tyk2及Jak2介導IL12及IL23之信號轉導。事實上，使用單株抗體來阻斷此等細胞激素已有效用於治療牛皮癬。因此，可預測使用此等激酶之抑制劑阻斷此路徑亦對牛皮癬有效。總之，本發明描述抑制、調控及/或調節Jak家族激酶活性之小分

子化合物，該活性對於若干被認為對於自體免疫疾病之進展至關重要的機制較為關鍵，該等疾病包括(但不限於)類風濕性關節炎(RA)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、多發性硬化症(MS)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、牛皮癬及哮喘。

若干種病理學顯著之細胞激素僅經由Jak1進行信號轉導(Guschin D等人，*EMBOJ.* 1995年4月3日;14(7):1421-9；Parganas E等人，*Cell.* 1998年5月1日;93(3):385-95；Rodig S.J.等人，*Cell.* 1998年5月1日；93(3):373-83)。已顯示使用IL6R中和抗體來阻斷此等激素中之一者IL6會顯著改善人類類風濕性關節炎患者之疾病評分(Nishimoto N.等人，*Ann Rheum Dis.*, 2007, 66(9)，第1162-7頁)。類似地，使用中和單株抗體或標靶基因缺失來阻斷亦僅由Jak1介導之GCSF信號轉導將會保護小鼠免患實驗性關節炎(Lawlor K.E.等人，*Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 2004, 101(31)，第11398-403頁)。因此，鑑別抑制、調控及/或調節激酶(諸如Jak1)之信號轉導的小分子化合物為預防或治療自體免疫疾病或與異常Jak1功能有關之其他疾病的所需方法。

Jak2亦在多種人類癌症中活化，該等癌症諸如前列腺癌、結腸癌、卵巢癌及乳癌、黑色素瘤、白血病及其他造血惡性疾病。另外，已鑑別出Jak2基因之體細胞點突變與典型脊髓增生病症(MPD)高度相關且偶爾與其他骨髓病症相關。Jak2活性之組成性活化亦由造血惡性疾病之染色體易位引起。亦已顯示，抑制Jak/STAT路徑及尤其抑制Jak2活性主要由於抑制STAT之磷酸化而導致抗增生及促細胞凋亡效應。此外，Jak2活性之藥理學調節或抑制可藉由降低在細胞培養物及活體內人類腫瘤異種移植物中之STAT磷酸化而有效地阻斷腫瘤生長且誘發細胞凋亡。因此，鑑別抑制、調控及/或調節激酶(尤其Jak2)之信號轉導的小分子化合物需要作為治療或預防與癌症相關之疾病及病狀的方法。

Jak激酶亦傳遞調控可能無需進行抑制之必需生理學過程的信號。舉例而言，Jak2介導紅血球生成素(Epo)及粒細胞/單核細胞群落刺激因子之信號轉導。在此等信號轉導路徑中具有遺傳學、先天或後天缺陷之個體可能會發展危急生命之併發症，諸如貧血及嗜中性白血球功能異常。因此，本發明之一非限制性態樣亦係關於一種鑑別可能由於選擇性避免抑制Jak2而具有有利安全概況之化合物的方法。

蛋白激酶C家族為一組包含12種相關同功酶之絲胺酸/蘇胺酸激酶。其成員由不同基因編碼，且根據其活化要求對其進行再分類。經典酶(cPKC)之活化需要二醯基甘油(DAG)、磷脂醯絲胺酸(PS)及鈣。新穎PKC(nPKC)需要DAG及PS，但與鈣無關。非典型PKC(aPKC)不需要鈣或DAG。

PKCθ為nPKC亞家族之成員(Baier, G.等人，*J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 4997)。其具有限制性表現模式，主要見於T細胞及骨骼肌中(Mischak, H.等人，*FEBS Lett.*, 1993, 326，第51頁)，其中一些表現報導於肥大細胞(Liu, Y.等人，*J. Leukoc. Biol*, 2001, 69，第831頁)及內皮細胞(Mattila, P.等人，*Life Sci.*, 1994, 55，第1253頁)中。

T細胞活化後，隨即在T細胞與抗原呈現細胞(antigen presenting cell，APC)之間的接觸位點處形成超分子活化複合物(supramolecular activation complex，SMAC)。發現PKCθ為定位於SMAC處之唯一PKC同功異型物(Monks, C.等人，*Nature*, 1997, 385, 83)，因此將其置於接近介導T細胞活化過程之其他信號轉導酶處。

在另一研究(Baier-Bitterlich, G.等人，*Mol Cell Biol*, 1996, 16, 842)中，證實PKCθ在AP-1(活化IL-2基因之重要轉錄因子)活化中之作用。在未受刺激之T細胞中，組成性活性PKCθ刺激AP-1活性，而在具有顯性負性PKCθ之細胞中，在藉由PMA活化後並不誘發AP-1活性。

其他研究顯示PKCθ經由活化IκB激酶β來介導由T細胞受體/CD28

協同刺激誘發之NF-κB活化(N. Coudronniere等人，*Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 2000, 97，第3394頁；及Lin, X.等人，*Mol. Cell. Biol*, 2000, 20，第2933頁)。

回應T細胞受體(TCR)/CD28刺激，來自PKCθ基因剔除小鼠之周邊T細胞的增生與來自野生型小鼠之T細胞相比大大減弱。另外，自T細胞釋放之IL-2的量亦大量減少(Sun, Z.等人，*Nature*, 2000, 404，第402頁)。亦已顯示在Th2依賴性鼠類哮喘模型中，PKCθ缺陷型小鼠顯示肺部炎症異常及氣管過度反應(AHR)，而在病毒清除率及Th1依賴性細胞毒性T細胞功能方面並無缺陷(Berg-Brown, N.N.等人，*J. Exp. Med.*, 2004, 199，第743頁；Marsland, B.J.等人，*J. Exp. Med.*, 2004, 200，第181頁)。Th2細胞反應減弱導致IL-4及免疫球蛋白E(IgE)之含量減少，從而有助於AHR及發炎病理生理學。另外，PKCθ基因剔除小鼠似乎正常且可繁殖。

亦有跡象表明PKCθ參與肥大細胞之IgE受體(FcεRI)介導的反應(Liu, Y.等人，*J. Leukoc. Biol*, 2001, 69，第831頁)。在人類培養的肥大細胞(HCMC)中，已證實PKC激酶活性在FcεRI交聯後迅速定位於膜(Kimata, M.等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 257(3)，第895頁)。檢查源自野生型及PKCθ缺陷型小鼠之骨髓肥大細胞(BMMC)之活體外活性的最新研究顯示，在FcεRI交聯後，與來自野生型小鼠之BMMC相比，來自PKCθ缺陷型小鼠之BMMC減少IL-6、腫瘤壞死因子-α(TNFα)及IL-13之含量，從而暗示PKCθ除T細胞活化外亦可能在肥大細胞細胞激素產生中具有作用(Ciarletta, A.B.等人，2005年美國胸科學會國際大會(2005 American Thoracic Society International Conference)之海報展示)。

以上所引用之研究及其他研究證實PKCθ在T細胞活化及肥大細胞(MC)信號轉導中之關鍵作用。因此，PKCθ之抑制劑將對治療免疫病

症及由T細胞及MC信號轉導之不當活化介導之其他疾病具有治療益處。

已發現許多激酶(受體或非受體酪胺酸激酶或S/T激酶)與包括免疫調節、炎症或增生性病症(諸如癌症)之許多病原性病狀中所涉及的細胞信號轉導路徑有關。

許多自體免疫疾病及與慢性炎症相關之疾病以及急性反應與一或多種細胞激素之過量或不受調控的產生或活性有關。

本發明之化合物亦適用於治療心血管病症，諸如急性心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、慢性心力衰竭、心肌梗塞、動脈粥樣硬化、病毒性心肌炎、心臟同種異體移植排斥反應及與敗血症相關之心臟功能異常。此外，本發明之化合物亦適用於治療中樞神經系統病症，諸如腦膜炎球菌性腦膜炎(meningococcal meningitis)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)及帕金森氏病(Parkinson's disease)。

本發明之化合物亦適用於治療眼病、癌症、實體腫瘤、肉瘤、纖維肉瘤、骨瘤、黑色素瘤、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、畸胎癌、過敏性反應、過動性運動障礙、過敏性肺炎、高血壓、運動功能減退運動障礙、主動脈瘤及周邊動脈瘤、下丘腦-垂體-腎上腺軸評估、主動脈夾層、動脈高血壓、動脈硬化、動靜脈瘺、共濟失調、脊髓小腦變性症、鏈球菌性肌炎、小腦結構損傷、亞急性硬化泛腦炎、暈厥、心血管系統梅毒、全身性過敏反應、全身性發炎反應症候群、全身性發作青少年類風濕性關節炎、T細胞或FAB ALL、毛細血管擴張、血栓閉塞性細支氣管炎、移植、創傷/失血、III型過敏性反應、IV型過敏症、不穩定絞痛、尿毒癥、尿膿毒病、蕁麻疹、瓣膜心臟病、靜脈曲張、脈管炎、靜脈疾病、靜脈血栓形成、心室纖維性顫動、病毒及真菌感染、致命腦炎/無菌性腦膜炎、致命相關嗜血細胞症候群、魏尼凱氏症候群(Wernicke-

S

Korsakoff syndrome)、威爾森氏症(Wilson's disease)、任何器官或組織之異種移植排斥反應、心臟移植排斥反應、血色素沉著、血液透析、溶血尿毒性症候群/溶血栓血小板減少性紫癜、失血、特發性肺纖維化、抗體介導之細胞毒性、乏力、嬰兒脊髓性肌萎縮、主動脈炎症、A型流感、電離輻射曝露、虹膜睫狀體炎/葡萄膜炎/視神經炎、青少年脊髓性肌萎縮、淋巴瘤、骨髓瘤、白血病、惡性腹水、造血癌症、諸如胰島素依賴性糖尿病性青光眼、糖尿病性視網膜病或微血管病之糖尿病性病狀、鐮狀細胞貧血、慢性炎症、絲球體腎炎、移植排斥反應、萊姆病(Lyme disease)、逢希伯-林道病(von Hippel Lindau disease)、類天疱瘡、佩吉特氏病(Paget's disease)、纖維化、肉狀瘤病、肝硬化、甲狀腺炎、高黏性症候群、奧斯勒-韋伯-朗迪病(Osler-Weber-Rendu disease)、慢性阻塞性肺病、哮喘或灼傷、創傷、放射、中風、缺氧、缺血後水腫、卵巢過度刺激症候群、灌注後症候群、泵後症候群、MI心切開術後症候群、子癇前期、月經過多、子宮內膜異位症、肺循環血壓過高、嬰兒血管瘤或由單純疱疹、帶狀疱疹、人類免疫缺乏病毒、副痘病毒、原生動物或弓形蟲病引起之感染、進行性核上麻痺、原發性肺循環血壓過高、放射療法、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)、雷諾氏病(Raynaud's disease)、雷富孫氏病(Refsum's disease)、規則窄QRS心動過速、腎血管性高血壓、限制性心肌病、肉瘤、老年性舞蹈病、路易體型(Lewy body type)老年癡呆症、休克、皮膚同種異體移植、皮膚變化症候群、眼睛或黃斑水腫、眼睛新生血管疾病、鞏膜炎、放射狀角膜切開術、葡萄膜炎、玻璃體炎、近視、視窩、慢性視網膜剝離、雷射治療後併發症、結膜炎、斯塔加特氏病(Stargardt's disease)、伊爾斯病(Eales disease)、視網膜病、黃斑變性、再狹窄、缺血/再灌注損傷、缺血性中風、脈管阻塞、頸動脈阻塞性疾病、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病、糖尿病

(diabetes)、糖尿病(diabetes mellitus)、胰島素依賴性糖尿病、過敏性疾病、皮炎硬皮病、移植物抗宿主疾病、器官移植排斥反應(包括(但不限於)骨髓及實體器官排斥反應)、與器官移植相關之急性或慢性免疫疾病、肉狀瘤病、彌漫性血管內凝血、川崎氏病(Kawasaki's disease)、腎病症候群、慢性疲勞症候群、韋格納肉牙腫病(Wegener's granulomatosis)、亨偌-絲奇恩賴紫癜(Henoch-Schoenlein purpurea)、腎微血管炎、慢性活動性肝炎、敗血性休克、中毒性休克症候群、敗血症候群、惡病質、傳染病、寄生蟲病、後天免疫缺乏症候群、急性橫貫性脊髓炎(acute transverse myelitis)、亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)、中風、原發性膽汁性肝硬化、溶血性貧血、惡性疾病、阿狄森氏病(Addison's disease)、特發性阿狄森氏病、偶發性I型多腺缺乏及II型多腺缺乏、施密特氏症候群(Schmidt's syndrome)、成人(急性)呼吸窘迫症候群、脫髮、斑禿、血清陰性關節病、關節病、萊特爾氏病(Reiter's disease)、牛皮癬性關節病、潰瘍性結腸炎性關節病、腸病性滑膜炎、與衣原體(chlamydia)、耶爾森氏菌屬(yersinia)及沙門氏菌(salmonella)相關之關節病、動脈粥樣化病/動脈硬化、特異反應性過敏(atopic allergy)、自體免疫大皰病、尋常天疱瘡、葉型天疱瘡、類天疱瘡、線性IgA疾病、自體免疫溶血性貧血、庫姆陽性溶血性貧血(Coombs positive haemolytic anaemia)、後天惡性貧血、青少年惡性貧血、周邊血管性病症、腹膜炎、惡性貧血、肌痛性腦炎(myalgic encephalitis/Royal Free Disease)、慢性皮膚黏膜念珠菌病、巨細胞性動脈炎、原發性硬化性肝炎、隱發性自體免疫肝炎、後天免疫缺乏病症候群、後天免疫缺乏相關疾病、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、希氏束心律不整(His bundle arrythmias)、HIV感染/HIV神經病、常見變異型免疫缺乏(常見可變型低γ球蛋白血症)、擴張型心肌病、女性不育症、卵巢衰竭、卵巢功能早期衰退、纖維變性

肺病、慢性創口癒合、隱發性纖維化肺泡炎、發炎後間質性肺病、間質性肺炎、卡氏肺囊蟲病(Pneumocystis carinii pneumonia)、肺炎、結締組織病相關間質性肺病、混合性結締組織病相關肺病、全身性硬化相關間質性肺病、類風濕性關節炎相關間質性肺病、全身性紅斑狼瘡相關肺病、皮肌炎/多發性肌炎相關肺病、休格連氏病(Sjögren's disease)相關肺病、強直性脊椎炎相關肺病、脈管炎彌漫性肺病、血黃素沉著病相關肺病、藥物誘發性間質性肺病、放射性纖維化、阻塞性細支氣管炎、慢性嗜酸細胞性肺炎、淋巴細胞滲透性肺病、感染後間質性肺病、痛風性關節炎、自體免疫肝炎、1型自體免疫肝炎(典型自體免疫或狼瘡樣肝炎)、2型自體免疫肝炎(抗LKM抗體肝炎)、自體免疫介導性低血糖、B型抗胰島素症伴有黑棘皮病、甲狀旁腺機能減退、與器官移植相關之急性免疫疾病、與器官移植相關之慢性免疫疾病、骨關節炎、原發性硬化性膽管炎、1型牛皮癬、2型牛皮癬、特發性白血球減少症、自體免疫嗜中性球減少症、腎病NOS、絲球體腎炎、腎微血管炎、萊姆病、盤狀紅斑性狼瘡、特發性或NOS男性不育症、精子自體免疫、多發性硬化症(所有亞型)、交感性眼炎、結締組織病繼發性肺循環血壓過高、急性及慢性疼痛(各種形式之疼痛)、古德帕斯徹氏症候群(Goodpasture's syndrome)、多發性結節性動脈炎之肺表現、急性風濕熱、類風濕性脊椎炎、史提爾氏病(Still's disease)、全身性硬化、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、高安氏病(Takayasu's disease)/動脈炎、自體免疫血小板減少症、毒性、移植及與不當血管形成有關之疾病(例如，糖尿病性視網膜病、早產兒視網膜病、歸因於年齡相關黃斑變性之脈絡膜新血管生成及人類嬰兒血管瘤)。另外，該等化合物可適用於治療諸如腹水、滲出及滲出液之病症，包括(例如)黃斑水腫、腦水腫、急性肺損傷、成人呼吸窘迫症候群(ARDS)、增生性病症(諸如再狹窄)、纖維變性病症(諸如肝硬化

及動脈粥樣硬化)、系膜細胞增生性病症(諸如糖尿病性腎病)、惡性腎硬化、血栓性微血管病症候群及絲球體病、心肌血管生成、冠狀動脈及腦側支、缺血性肢體血管生成、缺血/再灌注損傷、消化性潰瘍螺旋桿菌(Helicobacter)相關疾病、病毒誘發性血管生成病症、子癇前期、月經過多、貓抓傷發熱、虹膜紅變、新生血管性青光眼及視網膜病(諸如與糖尿病性視網膜病、早產兒視網膜病或年齡相關黃斑變性相關之視網膜病)。另外，此等化合物可用作針對諸如甲狀腺增生(尤其格雷氏病(Grave's disease))及囊腫(諸如作為多囊性卵巢症候群(斯坦-利文撒爾症候群(Stein-Leventhal syndrome))之特徵之卵巢基質高血管性及多囊性腎病)之過度增生性病症的活性劑，因為該等疾病需要血管細胞增生以用於生長及/或轉移。

本發明之式(I)化合物可單獨使用或與另一藥劑(例如，治療劑)組合使用，該另一藥劑由熟習此項技術者出於其所欲目的進行選擇。舉例而言，另一藥劑可為此項技術公認適用於治療由本發明化合物治療之疾病或病狀的治療劑。另一藥劑亦可為賦予治療組合物有益性質之藥劑，例如影響組合物黏度之藥劑。

應進一步瞭解，本發明中欲包括之組合為彼等適用於其所欲目的之組合。以下所述藥劑僅出於說明性目的而不欲受到限制。作為本發明之一部分的組合可為本發明之化合物與至少一種選自以下清單之其他藥劑。若組合使得所形成之組合物可執行其所欲功能，則該組合亦可包括一種以上其他藥劑，例如兩種或三種其他藥劑。

較佳組合為非類固醇消炎藥，亦稱為NSAIDS，其包括類似布洛芬之藥物。其他較佳組合為包括潑尼龍之皮質類固醇；當與本發明之化合物組合治療患者時，可藉由逐漸減少所需之類固醇劑量來減少或甚至消除使用類固醇之熟知副作用。可與本發明之式(I)化合物組合的類風濕性關節炎之治療劑之非限制性實例包括以下各物：細胞激素抑

制性消炎藥(CSAID)；其他人類細胞激素或生長因子之抗體或拮抗劑，例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、干擾素、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF。本發明之化合物可與細胞表面分子之抗體組合，該等細胞表面分子諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80(B7.1)、CD86(B7.2)、CD90、CTLA或其配位體，包括CD154(gp39或CD40L)。

較佳之治療劑組合可在不同時刻干擾自體免疫及後續發炎級聯反應；較佳實例包括TNF拮抗劑，如嵌合、人類化或人類TNF抗體D2E7(美國專利6,090,382，HUMIRA™)、CA2(REMICADE™)、SIMPONI™(戈利木單抗)、CIMZIA™、ACTEMRA™、CDP 571及可溶性p55或p75 TNF受體、其衍生物(p75TNFRIgG(ENBREL™)或p55TNFRIgG(來那西普))，以及TNFα轉化酶(TACE)抑制劑；類似地，IL-1抑制劑(介白素-1轉化酶抑制劑、IL-1RA等)可同樣有效。其他較佳組合包括介白素11。其他較佳組合為可平行於、依賴於IL-18功能或與IL-18功能一致地起作用之自體免疫反應的其他關鍵參與者；尤其較佳為IL-12拮抗劑，包括IL-12抗體或可溶性IL-12受體或IL-12結合蛋白。已顯示，IL-12及IL-18具有重疊但不同之功能且兩者之拮抗劑的組合可為最有效的。另一較佳組合為非消耗性抗CD4抑制劑。其他較佳組合包括協同刺激路徑CD80(B7.1)或CD86(B7.2)之拮抗劑，包括抗體、可溶性受體或拮抗配位體。

本發明之式(I)化合物亦可與諸如以下各物之藥劑組合：甲胺喋呤、6-MP、硫唑嘌呤柳氮磺胺吡啶、美色拉秦(mesalazine)、奧色拉秦氯喹(chloroquinine)/羥氯喹、青黴胺(pencillamine)、硫代蘋果酸鈉(肌肉內及口服)、硫唑嘌呤、秋水仙鹼(cochicine)、皮質類固醇(口服、吸入及局部注射)、β-2腎上腺素激導性受體促效劑(舒喘寧

(salbutamol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeteral))、黃嘌呤(茶鹼(theophylline)、胺茶鹼(aminophylline))、色甘酸鹽、奈多羅米(nedocromil)、酮替芬(ketotifen)、異丙托銨(ipratropium)及氧托銨(oxitropium)、環孢素(cyclosporin)、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、NSAID(例如，布洛芬)、皮質類固醇(諸如潑尼龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導性劑、干擾前發炎性細胞激素(諸如TNFα或IL-1)之信號轉導的藥劑(例如，NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)、IL-1β轉化酶抑制劑、T細胞信號轉導抑制劑(諸如激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、6-巰基嘌呤、血管緊張素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如，可溶性p55或p75 TNF受體及衍生物p75TNFRIgG(Enbrel™)及p55TNFRIgG(來那西普)、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、抗發炎性細胞激素(例如，IL-4、IL-10、IL-11、IL-13及TGFβ)、塞內昔布、葉酸、硫酸羥氯喹、羅非考昔、依那西普、英利昔單抗、萘普生、伐地考昔、柳氮磺胺吡啶、甲潑尼龍、美儂西康、乙酸甲潑尼龍、硫代蘋果酸金鈉、阿司匹靈、曲安奈德、萘磺酸右丙氧芬/apap、葉酸鹽、萘丁美酮、雙氯芬酸、吡羅昔康、依託度酸、雙氯芬酸鈉、噁丙嗪、鹽酸羥考酮、氫可酮酒石酸氫鹽/apap、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、芬太尼、阿那白滯素、鹽酸曲馬多、雙水楊酯、舒林酸、氰鈷胺素/fa/吡哆醇、乙醯胺苯酚、阿侖膦酸鈉、潑尼龍、硫酸嗎啡、鹽酸利多卡因、吲哚美辛、硫酸葡糖胺/軟骨素、鹽酸阿米替林、磺胺嘧啶、鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚、鹽酸奧洛他定米索前列醇、萘普生鈉、奧美拉唑、環磷醯胺、利妥昔單抗、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18 BP、抗IL-12、抗IL15、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、羅氟司特、IC-485、CDC-801、S1P1促效劑(諸如FTY720)、PKC家族抑制劑(諸如魯伯斯

塔或AEB-071)及美索普蘭。較佳組合包括甲胺喋呤或來氟米特且在中度或重度類風濕性關節炎情況下包括如上所述之環孢素及抗TNF抗體。

可與本發明之式(I)化合物組合的發炎性腸病之治療劑之非限制性實例包括以下各物：布替耐德；表皮生長因子；皮質類固醇；環孢素；柳氮磺胺吡啶；胺基水楊酸鹽；6-巰基嘌呤；硫唑嘌呤；甲硝噠唑；脂肪加氧酶抑制劑；美沙胺；奧色拉秦；巴柳氮(balsalazide)；抗氧化劑；凝血脂素(thromboxane)抑制劑；IL-1受體拮抗劑；抗IL-1β單株抗體；抗IL-6單株抗體；生長因子；彈性蛋白酶抑制劑；吡啶基-咪唑化合物；其他人類細胞激素或生長因子之抗體或拮抗劑，例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF及PDGF；細胞表面分子，諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90或其配位體；甲胺喋呤；環孢素；FK506；雷帕黴素；黴酚酸嗎啉乙酯；來氟米特；NSAID，例如布洛芬；皮質類固醇，諸如潑尼龍；磷酸二酯酶抑制劑；腺苷促效劑；抗血栓劑；補體抑制劑；腎上腺素激導性劑；干擾前發炎性細胞激素(諸如TNFα或IL-1)之信號轉導的藥劑(例如，NIK、IKK或MAP激酶抑制劑)；IL-1β轉化酶抑制劑；TNFα轉化酶抑制劑；T細胞信號轉導抑制劑，諸如激酶抑制劑；金屬蛋白酶抑制劑；柳氮磺胺吡啶；硫唑嘌呤；6-巰基嘌呤；血管緊張素轉化酶抑制劑；可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如，可溶性p55或p75 TNF受體、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)及抗發炎性細胞激素(例如，IL-4、IL-10、IL-11、IL-13及TGFβ)。可與式(I)化合物組合的克羅恩氏病之治療劑之較佳實例包括以下各物：TNF拮抗劑，例如抗TNF抗體D2E7(美國專利6,090,382，HUMIRA™)、CA2(REMICADE™)、CDP 571、TNFR-Ig構築體、

p75TNFRIgG(ENBREL™)及p55TNFRIgG(LENERCEPT™)抑制劑及PDE4抑制劑。式(I)化合物可與以下各物組合：皮質類固醇，例如布替耐德及地塞米松；柳氮磺胺吡啶、5-胺基水楊酸；奧色拉秦；及干擾前發炎性細胞激素(諸如IL-1)之合成或作用的藥劑，例如IL-1β轉化酶抑制劑及IL-1ra；T細胞信號轉導抑制劑，例如酪胺酸激酶抑制劑、6-巰基嘌呤；IL-11；美沙胺；潑尼松；硫唑嘌呤；巰基嘌呤；英利昔單抗；甲潑尼龍丁二酸鈉；苯乙哌啶/硫酸阿托品；鹽酸洛哌丁胺；甲胺喋呤；奧美拉唑；葉酸鹽；環丙沙星/右旋糖-水；氫可酮酒石酸氫鹽/apap；鹽酸四環素；氟西奈德；甲硝噠唑；硫柳汞/硼酸；消膽胺/蔗糖；鹽酸環丙沙星；硫酸莨菪素；鹽酸嗎啶；鹽酸咪達唑侖；鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚；鹽酸普敏太定；磷酸鈉；磺胺甲噁唑/三甲氧苄二胺嘧啶；塞內昔布；聚卡波非；萘磺酸右丙氧芬；氫皮質酮；綜合維生素；巴柳氮二鈉；磷酸可待因/apap；鹽酸考來維侖；氰鈷胺素；葉酸；左氧氟沙星；甲潑尼龍；那他珠單抗及干擾素-γ。

可與式(I)化合物組合的多發性硬化症之治療劑之非限制性實例包括以下各物：皮質類固醇；潑尼龍；甲潑尼龍；硫唑嘌呤；環磷醯胺；環孢素；甲胺喋呤；4-胺基吡啶；替紮尼定；干擾素-β1a(AVONEX®；Biogen)；干擾素-β1b(BETASERON®；Chiron/Berlex)；干擾素α-n3(Interferon Sciences/Fujimoto)、干擾素-α(Alfa Wassermann/J&J)、干擾素β1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics)、聚二乙醇化干擾素α 2b(Enzon/Schering-Plough)、共聚物1(Cop-1；COPAXONE®；Teva Pharmaceutical Industries, Inc.)；高壓氧；靜脈注射免疫球蛋白；克拉屈濱；其他人類細胞激素或生長因子及其受體之抗體或拮抗劑，例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF及

PDGF。式(I)化合物可與細胞表面分子之抗體組合，該等細胞表面分子諸如CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90或其配位體。式(I)化合物亦可與諸如以下各物之藥劑組合：甲胺喋呤、環孢素、FK506、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、S1P1促效劑、NSAID(例如布洛芬)、皮質類固醇(諸如潑尼龍)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導性劑、干擾前發炎性細胞激素(諸如TNFα或IL-1)之信號轉導的藥劑(例如，NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制劑)、IL-1β轉化酶抑制劑、TACE抑制劑、T細胞信號轉導抑制劑(諸如激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、血管緊張素轉化酶抑制劑、可溶性細胞激素受體及其衍生物(例如，可溶性p55或p75 TNF受體、sIL-lRI、sIL-lRII、sIL-6R)及抗發炎性細胞激素(例如，IL-4、IL-10、IL-13及TGFβ)。

可與式(I)化合物組合的多發性硬化症之治療劑之較佳實例包括：干擾素-β，例如IFNβ1a及IFNβ1b；克帕松、皮質類固醇、卡斯蛋白酶抑制劑(例如，卡斯蛋白酶-1抑制劑)、IL-1抑制劑、TNF抑制劑及CD40配位體及CD80之抗體。

式(I)化合物亦可與諸如以下各物之藥劑組合：阿來組單抗、屈大麻酚、達利珠單抗、米托蒽醌、鹽酸紮利羅登、胺吡啶、乙酸格拉替美、那他珠單抗、辛納貝得(sinnabidol)、α-免疫調節蛋白NNSO3、ABR-215062、AnergiX.MS、趨化因子受體拮抗劑、BBR-2778、卡樂格靈(calagualine)、CPI-1189、LEM(脂質體囊封米托蒽醌)、THC.CBD(大麻鹼促效劑)、MBP-8298、美索普蘭(PDE4抑制劑)、MNA-715、抗IL-6受體抗體、尼樂佛斯(neurovax)、吡非尼酮allotrap 1258(RDP-1258)、sTNF-R1、他侖帕奈、特立氟胺、TGF-β2、替利莫

肽、VLA-4拮抗劑(例如，TR-14035、VLA4 Ultrahaler、Antegran-ELAN/Biogen)、干擾素γ拮抗劑及IL-4促效劑。

可與式(I)化合物組合的強直性脊椎炎之治療劑之非限制性實例包括以下各物：布洛芬、雙氯芬酸、米索前列醇、萘普生、美儂西康、吲哚美辛、雙氯芬酸、塞內昔布、羅非考昔、柳氮磺胺吡啶、甲胺喋呤、硫唑嘌呤、二甲胺四環素、潑尼松及抗TNF抗體、D2E7(美國專利6,090,382；HUMIRA™)、CA2(REMICADE™)、CDP 571、TNFR-Ig構築體、p75TNFRIgG(ENBREL™)及p55TNFRIgG(LENERCEPT™)。

可與式(I)化合物組合的哮喘之治療劑之非限制性實例包括以下各物：沙丁胺醇(albuterol)、沙美特羅(salmeterol)/氟替卡松(fluticasone)、孟魯司特鈉(montelukast sodium)、丙酸氟替卡松、布地奈德(budesonide)、潑尼松、羥萘甲酸沙美特羅(salmeterol xinafoate)、鹽酸左旋沙丁胺醇(levalbuterol HCl)、硫酸沙丁胺醇(albuterol sulfate)/異丙托銨、潑尼龍磷酸鈉(prednisolone sodium phosphate)、曲安奈德、丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)、阿奇黴素(azithromycin)、乙酸吡布特羅(pirbuterol acetate)、潑尼龍、無水茶鹼、甲潑尼龍丁二酸鈉、克拉黴素(clarithromycin)、紮魯司特(zafirlukast)、反丁烯二酸福莫特羅(formoterol fumarate)、流感病毒疫苗、阿莫西林三水合物(amoxicillin trihydrate)、氟尼縮松(flunisolide)、過敏注射液(allergy injection)、色甘酸鈉(cromolyn sodium)、鹽酸菲索特非那定(fexofenadine hydrochloride)、氟尼縮松/薄荷腦(menthol)、阿莫西林(amoxicillin)/棒酸鹽(clavulanate)、左氧氟沙星(levofloxacin)、吸入器輔助裝置、愈創甘油醚(guaifenesin)、地塞米松磷酸鈉(dexamethasone sodium phosphate)、鹽酸莫西沙星

(moxifloxacin HCl)、鹽酸多西環素(doxycycline hyclate)、愈創甘油醚/右美沙芬(d-methorphan)、p-麻黃素(p-ephedrine)/cod/氯苯那敏(chlorphenir)、加替沙星(gatifloxacin)、鹽酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride)、糠酸莫美他松(mometasone furoate)、萘甲酸沙美特羅、苯佐那酯(benzonatate)、頭孢力新(cephalexin)、pe/氫可酮/氯苯那敏、鹽酸西替利嗪/假麻黃素(pseudoephedrine)、苯腎上腺素/cod/普敏太定、可待因(codeine)/普敏太定、頭孢丙烯(cefprozil)、地塞米松、愈創甘油醚/假麻黃素、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)/氫可酮、奈多羅米鈉(nedocromil sodium)、硫酸特布他林(terbutaline sulfate)、腎上腺素、甲潑尼龍、抗IL-13抗體及硫酸間羥異丙腎上腺素(metaproterenol sulfate)。

可與式(I)化合物組合的COPD之治療劑之非限制性實例包括以下各物：硫酸沙丁胺醇/異丙托銨、異丙托溴銨、沙美特羅/氟替卡松、沙丁胺醇、萘甲酸沙美特羅、丙酸氟替卡松、潑尼松、無水茶鹼、甲潑尼龍丁二酸鈉、孟魯司特鈉、布地奈德、反丁烯二酸福莫特洛、曲安奈德、左氧氟沙星、愈創甘油醚、阿奇黴素、丙酸倍氯米松、鹽酸左旋沙丁胺醇、氟尼縮松、頭孢曲松鈉(ceftriaxone sodium)、阿莫西林三水合物、加替沙星、紮魯司特、阿莫西林/棒酸鹽、氟尼縮松/薄荷腦、氯芬尼拉明/氫可酮、硫酸間羥異丙腎上腺素、甲潑尼龍、糠酸莫美他松、p-麻黃素/cod/氯苯那敏、乙酸吡布特羅、p-麻黃素/洛拉他定(loratadine)、硫酸特布他林、噻托溴銨(tiotropium bromide)、(R,R)-福莫特羅(formoterol)、TgAAT、西洛司特(cilomilast)及羅氟司特。

可與式(I)化合物組合的HCV之治療劑之非限制性實例包括以下各物：干擾素-α-2α、干擾素-α-2β、干擾素-α con1、干擾素-α-n1、聚乙二醇化干擾素-α-2α、聚乙二醇化干擾素-α-2β、病毒唑(ribavirin)、

聚乙二醇化干擾素α-2b + 病毒唑、熊去氧膽酸(ursodeoxycholic acid)、甘草酸(glycyrrhizic acid)、胸腺法新(thymalfasin)、Maxamine、VX-497及任何用於經由干預以下標靶來治療HCV之化合物：HCV聚合酶、HCV蛋白酶、HCV解螺旋酶及HCV IRES(內部核糖體進入位點)。

可與式(I)化合物組合的特發性肺纖維化之治療劑之非限制性實例包括以下各物：潑尼松、硫唑嘌呤、沙丁胺醇、秋水仙鹼、硫酸沙丁胺醇、地高辛(digoxin)、γ干擾素、甲潑尼龍丁二酸鈉、勞拉西泮(lorazepam)、呋喃苯胺酸(furosemide)、賴諾普利(lisinopril)、硝化甘油、螺內酯(spironolactone)、環磷醯胺、異丙托溴銨、放線菌素d(actinomycin d)、阿替普酶(alteplase)、丙酸氟替卡松、左氧氟沙星、硫酸間羥異丙腎上腺素、硫酸嗎啡、鹽酸羥考酮、氯化鉀、曲安奈德、無水他克莫司(tacrolimus anhydrous)、鈣、干擾素-α、甲胺喋呤、黴酚酸嗎啉乙酯及干擾素-γ-1β。

可與式(I)化合物組合的心肌梗塞之治療劑之非限制性實例包括以下各物：阿司匹靈、硝化甘油、酒石酸美托洛爾(metoprolol tartrate)、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、肝素鈉(heparin sodium)、氯吡格雷硫酸氫鹽(clopidogrel bisulfate)、卡維地洛(carvedilol)、阿替洛爾(atenolol)、硫酸嗎啡、丁二酸美托洛爾(metoprolol succinate)、殺鼠靈鈉(warfarin sodium)、賴諾普利、單硝酸異山梨醇酯(isosorbide mononitrate)、地高辛、呋喃苯胺酸、辛伐他汀(simvastatin)、雷米普利(ramipril)、替奈普酶(tenecteplase)、順丁烯二酸依那普利(enalapril maleate)、托西邁(torsemide)、瑞替普酶(retavase)、洛沙坦鉀(losartan potassium)、鹽酸喹那普利(quinapril hydrochloride)/碳酸鎂、布美他尼(bumetanide)、阿替普酶、依那普利拉(enalaprilat)、鹽酸乙胺碘呋酮(amiodarone hydrochloride)、鹽酸替羅非班單水合物(tirofiban HCl

m-hydrate)、鹽酸地爾硫卓(diltiazem hydrochloride)、卡托普利(captopril)、伊貝沙坦(irbesartan)、纈沙坦(valsartan)、鹽酸普萘洛爾(propranolol hydrochloride)、福辛普利鈉(fosinopril sodium)、鹽酸利多卡因、埃替菲巴肽(eptifibatide)、頭孢唑林鈉(cefazolin sodium)、硫酸阿托品(atropine sulfate)、胺基己酸、螺內酯、干擾素、鹽酸索他洛爾(sotalol hydrochloride)、氯化鉀、多庫酯鈉(docusate sodium)、鹽酸多巴酚丁胺(dobutamine HCl)、阿普唑侖(alprazolam)、普伐他汀鈉(pravastatin sodium)、阿托伐他汀鈣(atorvastatin calcium)、鹽酸咪達唑侖、鹽酸嗎啶、二硝酸異山梨醇酯(isosorbide dinitrate)、腎上腺素、鹽酸多巴胺(dopamine hydrochloride)、比伐盧定(bivalirudin)、羅素他汀(rosuvastatin)、依澤替米貝(ezetimibe)/辛伐他汀、阿伐麥布(avasimibe)及卡立泊來德(cariporide)。

可與式(I)化合物組合的牛皮癬之治療劑之非限制性實例包括以下各物：鈣泊三醇、丙酸氯氟美松(clobetasol propionate)、曲安奈德、丙酸鹵倍他索(halobetasol propionate)、他紮羅汀(tazarotene)、甲胺喋呤、氟西奈德、加強型二丙酸倍他米松、丙酮化氟新龍(fluocinolone acetonide)、阿曲汀(acitretin)、柳樹洗髮精(tar shampoo)、戊酸倍他米松(betamethasone valerate)、糠酸莫美他松、酮康唑(ketoconazole)、普莫卡因(pramoxine)/氟輕鬆(fluocinolone)、戊酸氫皮質酮(hydrocortisone valerate)、氟氫縮松(flurandrenolide)、尿素、倍他米松(betamethasone)、丙酸氯氟美松/潤膚劑、丙酸氟替卡松、阿奇黴素、氫皮質酮、增濕配方、葉酸、地奈德(desonide)、吡美莫司(pimecrolimus)、煤焦油、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、葉酸依那西普(etanercept folate)、乳酸、甲氧沙林(methoxsalen)、hc/素加鉍鹽(bismuth subgal)/znox/resor、乙酸甲潑尼龍、潑尼松、防曬劑、哈西奈德(halcinonide)、水楊酸、蒽三酚

(anthralin)、特戊酸氯可托龍(clocortolone pivalate)、煤提取物(coal extract)、煤焦油/水楊酸、煤焦油/水楊酸/硫、去羥米松(desoximetasone)、安定(diazepam)、潤膚劑、氟西奈德/潤膚劑、礦物油/蓖麻油/na lact、礦物油/花生油、石油/十四烷酸異丙酯、補骨脂素(psoralen)、水楊酸、皂/三溴沙侖(tribromsalan)、硫柳汞/硼酸、塞內昔布、英利昔單抗、環孢素、阿法賽特、依法珠單抗、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司、PUVA、UVB、柳氮磺胺吡啶、ABT-874及優特克單抗(ustekinamab)。

可與式(I)化合物組合的牛皮癬性關節炎之治療劑之非限制性實例包括以下各物：甲胺喋呤、依那西普、羅非考昔、塞內昔布、葉酸、柳氮磺胺吡啶、萘普生、來氟米特、乙酸甲潑尼龍、吲哚美辛、硫酸羥氯喹、潑尼松、舒林酸、加強型二丙酸倍他米松、甲胺喋呤、葉酸鹽、曲安奈德、雙氯芬酸、二甲亞碸、吡羅昔康、雙氯芬酸鈉、酮基布洛芬、美儂西康、甲潑尼龍、萘丁美酮、托美丁鈉、鈣泊三醇、環孢素、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、氟西奈德、硫酸葡糖胺、硫代蘋果酸金鈉、氫可酮酒石酸氫鹽/apap、布洛芬、利塞膦酸鈉、磺胺嘧啶、硫鳥嘌呤、伐地考昔、阿法賽特、D2E7(美國專利6,090,382，HUMIRA™)及依法珠單抗。

可與式(I)化合物組合的再狹窄之治療劑之非限制性實例包括以下各物：西羅莫司(sirolimus)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、依維莫司(everolimus)、他克莫司、ABT-578及乙醯胺苯酚。

可與式(I)化合物組合的坐骨神經痛之治療劑之非限制性實例包括以下各物：氫可酮酒石酸氫鹽/apap、羅非考昔、鹽酸環苯紮平(cyclobenzaprine HCl)、甲潑尼龍、萘普生、布洛芬、鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚、塞內昔布、伐地考昔、乙酸甲潑尼龍、潑尼松、磷酸可待因/apap、鹽酸曲馬多/乙醯胺苯酚、美他沙酮(metaxalone)、美儂西

康、美索巴莫(methocarbamol)、鹽酸利多卡因、雙氯芬酸鈉、加巴噴丁(gabapentin)、地塞米松、肌安寧(carisoprodol)、酮咯酸緩血酸胺(ketorolac tromethamine)、吲哚美辛、乙醯胺苯酚、安定、萘丁美酮、鹽酸羥考酮、鹽酸替紮尼定(tizanidine HCl)、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、丙氧芬(propoxyphene n-pap)、asa/羥考酮/特羥考酮(oxycodone ter)、布洛芬/氫可酮酒石酸氫鹽、鹽酸曲馬多、依託度酸、鹽酸右丙氧芬(propoxyphene HCl)、鹽酸阿米替林、肌安寧/磷酸可待因/asa、硫酸嗎啡、綜合維生素、萘普生鈉(naproxen sodium)、檸檬酸奧芬那君(orphenadrine citrate)及替馬西泮(temazepam)。

可與式(I)化合物組合的SLE(狼瘡)之治療劑之較佳實例包括以下各物：NSAIDS，例如雙氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡羅昔康、吲哚美辛；COX2抑制劑，例如塞內昔布、羅非考昔、伐地考昔；抗瘧疾藥，例如羥氯喹；類固醇，例如潑尼松、潑尼龍、布替耐德、地塞米松；細胞毒素，例如硫唑嘌呤、環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯、甲胺喋呤；PDE4抑制劑或嘌呤合成抑制劑，例如Cellcept®。式(I)化合物亦可與諸如以下各物之藥劑組合：柳氮磺胺吡啶；5-胺基水楊酸；奧色拉秦；Imuran®；及干擾前發炎性細胞激素(諸如IL-1)之合成、產生或作用的藥劑，例如卡斯蛋白酶抑制劑，如IL-1β轉化酶抑制劑及IL-1ra。式(I)化合物亦可與以下各物一起使用：T細胞信號轉導抑制劑，例如酪胺酸激酶抑制劑；或靶向T細胞活化分子之分子，例如CTLA-4-IgG或抗B7家族抗體、抗PD-1家族抗體。式(I)化合物可與以下各物組合：IL-11或抗細胞激素抗體，例如芳妥珠單抗(抗IFNg抗體)；或抗受體受體抗體，例如抗IL-6受體抗體及B細胞表面分子之抗體。式(I)化合物亦可與以下各物一起使用：LJP 394(阿貝莫司(abetimus))、消耗B細胞或使B細胞失活之藥劑(例如，利妥昔單抗(抗CD20抗體))、里福斯特-B(抗BlyS抗體)、TNF拮抗劑(例如，抗TNF抗體)、D2E7(美國

專利6,090,382；HUMIRA™)、CA2(REMICADE™)、CDP 571、TNFR-Ig構築體、p75TNFRIgG(ENBREL™)及p55TNFRIgG(LENERCEPT™)。

在本發明中，可應用以下定義：

「治療有效量」為式(I)化合物或兩種或兩種以上此類化合物之組合完全或部分抑制病狀之進展或至少部分減輕該病狀之一或多種症狀的量。治療有效量亦可為預防有效量。治療有效量將視患者之體型及性別、欲治療之病狀、病狀之嚴重程度及所求結果而定。對於特定患者而言，治療有效量可藉由熟習此項技術者已知之方法來測定。

「醫藥學上可接受之鹽」係指彼等保留游離鹼之生物有效性及性質且藉由與以下酸反應而獲得之鹽：無機酸，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸及磷酸；或有機酸，諸如磺酸、羧酸、有機磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、丁二酸、苯甲酸、水楊酸、乳酸、酒石酸(例如，(+)或(-)-酒石酸或其混合物)、胺基酸(例如，(+)或(-)-胺基酸或其混合物)及其類似物。此等鹽可藉由熟習此項技術者已知之方法來製備。

具有酸性取代基之某些式(I)化合物可以與醫藥學上可接受之鹼形成的鹽形式存在。本發明包括該等鹽。該等鹽之實例包括鈉鹽、鉀鹽、離胺酸鹽及精胺酸鹽。此等鹽可藉由熟習此項技術者已知之方法來製備。

某些式(I)化合物及其鹽可以一種以上晶形存在且本發明包括各晶形及其混合物。

某些式(I)化合物及其鹽亦可以溶劑合物(例如，水合物)形式存在，且本發明包括各溶劑合物及其混合物。

某些式(I)化合物可含有一或多個對掌性中心且以不同光學活性形式存在。當式(I)化合物含有一個對掌性中心時，該等化合物以兩種

對映異構形式存在且本發明包括兩種對映異構體及對映異構體之混合物，諸如外消旋混合物。對映異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法進行解析，例如藉由以下方法進行解析：形成可例如藉由結晶分離之非對映異構鹽；形成可例如藉由結晶、氣相-液相或液相層析法分離之非對映異構衍生物或複合物；使一種對映異構體與對映異構體特異試劑進行選擇性反應，例如酶促酯化；或在對掌性環境下進行氣相-液相或液相層析法，例如在具有結合的對掌性配位體之對掌性載體(例如，矽石)上或在對掌性溶劑存在下進行層析法。應瞭解，在藉由上文所述之一分離程序將所需對映異構體轉化為另一化學實體之情況下，需要另一步驟來釋放所需對映異構形式。或者，可藉由使用光學活性試劑、受質、催化劑或溶劑進行不對稱合成，或藉由經由不對稱轉化將一種對映異構體轉化為另一種對映異構體來合成特定對映異構體。

當式(I)化合物含有一個以上對掌性中心時，其可以非對映異構形式存在。非對映異構化合物可藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，層析法或結晶)進行分離且個別對映異構體可如上文所述進行分離。本發明包括式(I)化合物之各非對映異構體及其混合物。

某些式(I)化合物可以不同互變異構形式或以不同幾何異構體形式存在，且本發明包括式(I)化合物之各互變異構體及/或幾何異構體及其混合物。

某些式(I)化合物可以可分離之不同的穩定構形形式存在。歸因於圍繞不對稱單鍵之限制性旋轉(例如，由於位阻或環應力)的扭轉不對稱可允許分離不同構象異構體。本發明包括式(I)化合物之各構形異構體及其混合物。

某些式(I)化合物可以兩性離子形式存在且本發明包括式(I)化合物之各兩性離子形式及其混合物。

如本文所用，術語「前藥」係指藉由某一生理化學過程在活體內轉化為母體藥物之藥劑(例如，將正達生理pH值之前藥轉化為所需藥物形式)。前藥通常為適用的，因為在一些情形下，其可能比母體藥物更易於投與。其可(例如)藉由經口投藥而為生物可利用，而母體藥物並不如此。前藥亦可具有在藥理學組合物中優於母體藥物之改良溶解性。前藥之一非限制性實例將為本發明化合物，其中該化合物以酯(「前藥」)形式投與以有助於傳遞穿過水溶性無益之細胞膜，但隨後在進入水溶性有益之細胞內部後其代謝水解為羧酸。

前藥具有許多適用性質。舉例而言，前藥可比最終藥物更具水溶性，藉此有助於藥物之靜脈內投藥。前藥亦可具有比最終藥物高之口服生物可用性程度。投藥後，前藥經酶促或化學裂解以將最終藥物傳遞至血液或組織中。

例示性前藥在裂解後釋放相應游離酸，且本發明化合物之該等可水解的成酯殘基包括(但不限於)羧酸取代基，其中游離氫經(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_{12})烷醯氧基甲基、(C_4-C_9)1-(烷醯氧基)乙基、具有5至10個碳原子之1-甲基-1-(烷醯氧基)-乙基、具有3至6個碳原子之烷氧羰基氧基甲基、具有4至7個碳原子之1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有5至8個碳原子之1-甲基-1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有3至9個碳原子之N-(烷氧羰基)胺基甲基、具有4至10個碳原子之1-(N-(烷氧羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸內酯基、γ-丁內酯-4-基、二-N,N-(C_1-C_2)烷基胺基(C_2-C_3)烷基(諸如β-二甲基胺基乙基)、胺甲醯基-(C_1-C_2)烷基、N,N-二(C_1-C_2)-烷基胺甲醯基-(C_1-C_2)烷基及N-哌啶基-、N-吡咯啶基-或N-嗎啉基(C_2-C_3)烷基置換。

其他例示性前藥釋放式(I)之醇，其中羥基取代基(例如，R^1含有羥基)之游離氫經(C_1-C_6)烷醯氧基甲基、1-((C_1-C_6)烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C_1-C_6)烷醯氧基)乙基、(C_1-C_{12})烷氧羰基氧基甲基、N-(C_1-

C_6)烷氧羰基胺基-甲基、丁二醯基、(C_1-C_6)烷醯基、α-胺基(C_1-C_4)烷醯基、芳基醯基及α-胺基醯基或α-胺基醯基-α-胺基醯基(其中該等α-胺基醯基部分獨立地為蛋白質中可見之任何天然存在的L-胺基酸)、$P(O)(OH)_2$、$-P(O)(O(C_1-C_6)烷基)_2$或糖基(由於碳水化合物之半縮醛的羥基分離而產生之基團)置換。

如本文所用，術語「橋連(C_5-C_{12})環烷基」意謂具有兩個或三個C_3-C_{10}環烷基環之飽和或不飽和、雙環或多環橋連烴基。不包括非橋連環烷基。橋連環烴可包括(諸如)雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[4.3.1]癸基、雙環[3.3.1]壬基、冰片基、冰片烯基、降冰片基、降冰片烯基、6,6-二甲基雙環[3.1.1]庚基、三環丁基及金剛烷基。

如本文所用，術語「橋連(C_2-C_{10})雜環基」意謂雙環或多環氮雜-橋連烴基團且可包括氮雜降冰片基、奎寧環基、異奎寧環基、莨菪烷基、氮雜雙環[3.2.1]辛基、氮雜雙環[2.2.1]庚基、2-氮雜雙環[3.2.1]辛基、氮雜雙環[3.2.1]辛基、氮雜雙環[3.2.2]壬基、氮雜雙環[3.3.0]壬基及氮雜雙環[3.3.1]壬基。

如本文所用，術語「雜環」、「雜環基」或「伸雜環基」包括可完全飽和或可含有一或多個不飽和單元(為了避免疑義，不飽和度並不產生芳環系統)之非芳環系統，包括(但不限於)單環、雙環、三環及螺環，且具有5至12個原子，包括至少一個雜原子，諸如氮、氧或硫。為進行例證，而不應視為限制本發明之範疇，以下為雜環之實例：氮呼基、吖丁啶基、吲哚啉基、異吲哚啉基、嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯啶基、奎寧環基、硫代嗎啉基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、四氫吲哚基、硫代嗎啉基及莨菪烷基。

如本文所用，術語「雜芳基」或「伸雜芳基」包括芳環系統，包括(但不限於)單環、雙環及三環，且具有5至12個原子，包括至少

一個雜原子，諸如氮、氧或硫。為進行例證，而不應視為限制本發明之範疇：氮雜吲哚基、苯并(b)噻吩基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、呋喃基、咪唑基、咪唑并吡啶基、吲哚基、吲唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、嘌呤基、哌喃基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-*d*]嘧啶基、吡唑并[3,4-*d*]嘧啶基、喹啉基、喹唑啉基、三唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、噻二唑基或噻吩基。

如本文所用，「雜環烷基」為藉由具有1至約8個碳原子之脂族基鍵聯於化合物之雜環基。舉例而言，雜環烷基為N-嗎啉基甲基。

如本文所用，「烷基」、「伸烷基」或諸如「(C_1-C_8)」之表示法包括完全飽和之直鏈或支鏈烴。烷基之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、戊基、己基及其異構體。如本文所用，「烯基」、「伸烯基」、「伸炔基」及「炔基」意謂C_2-C_8且包括含有一或多個不飽和單元、一或多個雙鍵(對於烯基而言)及一或多個參鍵(對於炔基而言)之直鏈或支鏈烴。

如本文所用，「芳族」基團(或「芳基」或「伸芳基」)包括芳族碳環系統(例如，苯基)及稠合多環芳環系統(例如，萘基、聯苯及1,2,3,4-四氫萘基)。

如本文所用，「環烷基」或「伸環烷基」意謂完全飽和或具有一或多個不飽和鍵、但並非芳族基之C_3-C_{12}單環或多環(例如，雙環、三環、螺環等)烴。環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基及環己烯基。

如本文所用，許多部分或取代基被稱為「經取代」或「視情況經取代」。當一部分由此等術語之一修飾時，除非另作說明，否則其表示該部分中熟習此項技術者已知可用於取代的任何部分均可經取代，其包括一或多個取代基，若取代基多於一個，則各取代基獨立地

經選擇。該等取代方法為此項技術所熟知且/或由本揭示案教示。為進行例證，而不應視為限制本發明之範疇，作為取代基之基團的一些實例為：(C_1-C_8)烷基、(C_2-C_8)烯基、(C_2-C_8)炔基、(C_3-C_{10})環烷基、鹵素(F、Cl、Br或I)、鹵化(C_1-C_8)烷基(例如，但不限於$-CF_3$)、$-O-(C_1-C_8)$烷基、-OH、$-S-(C_1-C_8)$烷基、-SH、$-NH(C_1-C_8)$烷基、$-N((C_1-C_8)$烷基$)_2$、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_1-C_8)$烷基、$-C(O)N((C_1-C_8)$烷基$)_2$、-NHC(O)H、$-NHC(O)(C_1-C_8)$烷基、$-NHC(O)(C_3-C_8)$環烷基、$-N((C_1-C_8)$烷基$)C(O)H$、$-N((C_1-C_8)$烷基$)C(O)(C_1-C_8)$烷基、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(O)NH(C_1-C_8)$烷基、$-N((C_1-C_8)$烷基$)C(O)NH_2$、$-NHC(O)N((C_1-C_8)$烷基$)_2$、$-N((C_1-C_8)$烷基$)C(O)N((C_1-C_8)$烷基$)_2$、$-N((C_1-C_8)$烷基$)C(O)NH((C_1-C_8)$烷基)、-C(O)H、$-C(O)(C_1-C_8)$烷基、-CN、$-NO_2$、$-S(O)(C_1-C_8)$烷基、$-S(O)_2(C_1-C_8)$烷基、$-S(O)_2N((C_1-C_8)$烷基$)_2$、$-S(O)_2NH(C_1-C_8)$烷基、$-S(O)_2NH(C_3-C_8)$環烷基、$-S(O)_2NH_2$、$-NHS(O)_2(C_1-C_8)$烷基、$-N((C_1-C_8)$烷基$)S(O)_2(C_1-C_8)$烷基、$-(C_1-C_8)$烷基-O-(C_1-C_8)烷基、-O-(C_1-C_8)烷基-O-(C_1-C_8)烷基、-C(O)OH、$-C(O)O(C_1-C_8)$烷基、NHOH、$NHO(C_1-C_8)$烷基、-O-鹵化(C_1-C_8)烷基(例如，但不限於$-OCF_3$)、$-S(O)_2$-鹵化(C_1-C_8)烷基(例如，但不限於$-S(O)_2CF_3$)、-S-鹵化(C_1-C_8)烷基(例如，但不限於$-SCF_3$)、$-(C_1-C_6)$雜環(例如，但不限於吡咯啶、四氫呋喃、哌喃或嗎啉)、$-(C_1-C_6)$雜芳基(例如，但不限於四唑、咪唑、呋喃、吡嗪或吡唑)、-苯基、$-NHC(O)O-(C_1-C_6)$烷基、$-N((C_1-C_6)$烷基$)C(O)O-(C_1-C_6)$烷基、$-C(=NH)-(C_1-C_6)$烷基、$-C(=NOH)-(C_1-C_6)$烷基或$-C(=N-O-(C_1-C_6)$烷基$)-(C_1-C_6)$烷基。

式(I)中之「◯」表示芳環。

本發明之一或多種化合物可單獨或以醫藥組合物形式投與人類患者，在該等醫藥組合物中，其以用於治療或改善如本文中所述之疾

病或病狀的劑量與生物學上合適之載劑或賦形劑混合。此等化合物之混合物亦可以簡單混合物或合適之經調配醫藥組合物形式投與患者。治療有效劑量係指足以預防或減弱如本文中所述之疾病或病狀之化合物的量。用於調配及投與本申請案之化合物的技術可見於一般技術者所熟知之參考文獻中，諸如最新版之"Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA。

合適之投藥途徑可(例如)包括經口、滴眼劑、經直腸、經黏膜、局部或經腸投藥；非經腸傳遞，包括肌肉內、皮下、髓內注射，以及鞘內、直接心室內、靜脈內、腹膜內、鼻內或眼內注射。

或者，可以局部而非全身性方式投與化合物，例如經由通常以儲槽或持續釋放調配物形式將化合物直接注入水腫部位來進行投與。

此外，可以靶向藥物傳遞系統，例如以塗有內皮細胞特異性抗體之脂質體形式投與藥物。

本發明之醫藥組合物可以本身已知之方式，例如藉助於習知混合、溶解、粒化、製造糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、覆埋或凍乾方法來製造。

因此，根據本發明使用之醫藥組合物可以習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑(包含賦形劑及助劑)進行調配，該等載劑有助於將活性化合物加工為醫藥學上可使用之製劑。合適之調配物視所選投藥途徑而定。

為進行注射，可在水溶液中，較佳在諸如亨克氏溶液(Hanks' solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理食鹽水緩衝液之生理相容性緩衝液中調配本發明之藥劑。對於經黏膜投藥而言，將適用於欲滲透之障壁的滲透劑用於調配物中。該等滲透劑一般為此項技術所已知。

對於經口投藥而言，可易於藉由將活性化合物與此項技術中熟

知之醫藥學上可接受之載劑組合來調配該等化合物。該等載劑致能將本發明化合物調配為錠劑、藥丸、糖衣藥丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿料、懸浮液及其類似物，以由欲治療之患者口服攝取。口服使用之醫藥製劑可藉由以下步驟獲得：將活性化合物與固體賦形劑組合，視情況研磨所得混合物，且必要時在添加合適助劑之後加工顆粒之混合物，以獲得錠劑或糖衣藥丸核心。合適之賦形劑尤其為填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基-纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啶酮(PVP)。必要時，可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂或海藻酸或其鹽(諸如海藻酸鈉)。

糖衣藥丸核心具有合適之塗層。為此，可使用濃縮糖溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石粉、聚乙烯吡咯啶酮、聚丙烯酸凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液(lacquer solution)及合適之有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣藥丸塗層中以用於鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之配合插入式膠囊，以及由明膠及增塑劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之軟密封膠囊。該等配合插入式膠囊可含有活性成份與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石粉或硬脂酸鎂之潤滑劑及視情況存在的穩定劑之混合物。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於合適之液體(諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇)中。另外，可添加穩定劑。所有用於經口投藥之調配物均應為適於該投藥之劑量。

對於經頰投藥而言，組合物可採用以習知方式調配之錠劑或口含劑之形式。

對於藉由吸入投藥而言，根據本發明使用之化合物便利地以自

加壓包或噴霧器提供的氣溶膠噴霧之形式，藉助於合適之推進劑(例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適之氣體)來傳遞。在加壓氣溶膠之情況下，可藉由提供閥門以傳遞計量之量來測定劑量單位。用於吸入器或吹入器之(例如)明膠之膠囊及藥筒可經調配成含有該化合物與合適的粉末狀基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末狀混合物。

該等化合物可經調配用於藉由注射(例如，快速注射或連續輸注)非經腸投藥。用於注射之調配物可以添加防腐劑之單位劑型提供，例如提供於安瓿或多劑量容器中。組合物可採用諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液的形式，且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。

用於非經腸投藥之醫藥調配物包括呈水溶性形式之活性化合物的水溶液。另外，可將活性化合物之懸浮液製備為適當油性注射懸浮液。合適之親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油；或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或三酸甘油酯；或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液之黏度的物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。懸浮液亦可視情況含有合適之穩定劑或增加化合物之溶解度的製劑，以便製備高濃度溶液。

或者，活性成份可呈粉末形式，以在使用之前用合適之媒劑(例如，無菌無熱原質水)復水。

亦可將該等化合物調配於諸如栓劑或保留灌腸劑之直腸組合物中，該等組合物例如含有習知栓劑基質，諸如可可脂或其他甘油酯。

除先前所述之調配物以外，亦可將該等化合物調配為儲槽式製劑。該等長效調配物可藉由植入(例如，皮下或肌肉內或藉由肌肉內注射)來投與。因此，舉例而言，可將該等化合物與合適之聚合或疏水性物質一起調配(例如，於可接受之油中的乳液)，或與離子交換樹

脂一起調配，或將其調配為難溶性衍生物，例如難溶性鹽。

用於本發明之疏水性化合物之醫藥載劑的實例為共溶劑系統，其包含苄醇、非極性界面活性劑、水可混溶性有機聚合物及水相。該共溶劑系統可為VPD共溶劑系統。VPD為3% w/v苄醇、8% w/v非極性界面活性劑聚山梨醇酯80及65% w/v聚乙二醇300之溶液，其以無水乙醇補足體積。VPD共溶劑系統(VPD:5W)係由用5%右旋糖水溶液依1:1稀釋之VPD所組成。此共溶劑系統對疏水性化合物具有良好溶解性，且在全身性投藥之後，本身產生低毒性。當然，可顯著改變共溶劑系統之比例，而不損壞其溶解性及毒性特徵。此外，可改變共溶劑組份之一致性：例如，可使用其他低毒性非極性界面活性劑來替代聚山梨醇酯80；可改變聚乙二醇之含量比例；可改用其他生物相容性聚合物替代聚乙二醇，例如聚乙烯吡咯啶酮；且可使用其他糖或多醣替代右旋糖。

或者，可使用用於疏水性醫藥化合物之其他傳遞系統。脂質體及乳液為用於疏水性藥物之傳遞媒劑或載劑之熟知實例。亦可使用諸如二甲亞碸之某些有機溶劑，但通常代價為毒性較高。另外，可使用持續釋放系統來傳遞該等化合物，諸如含有治療劑之固體疏水性聚合物之半通透性基質。各種持續釋放物質已經確定且為熟習此項技術者所熟知。持續釋放膠囊可視其化學性質而釋放化合物歷時數週至超過100天。視治療試劑之化學性質及生物穩定性而定，可使用用於蛋白質穩定之其他策略。

醫藥組合物亦可包含合適之固體或凝膠相載劑或賦形劑。該等載劑或賦形劑之實例包括(但不限於)碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠及諸如聚乙二醇之聚合物。

多種本發明化合物可以與醫藥相容性平衡離子形成之鹽形式提供。醫藥相容性鹽可由多種酸形成，該等酸包括(但不限於)鹽酸、硫

酸、乙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、丁二酸等。鹽比相應游離鹼形式更易溶於水性或其他質子性溶劑中。

適用於本發明之醫藥組合物包括含有有效量之活性成份以達成其所欲目的之組合物。更特定言之，治療有效量意謂有效預防所治療之個體之現有症狀的發展或減輕該等症狀之量。有效量之測定完全在熟習此項技術者之能力範圍內。

對於本發明之方法中所用的任何化合物而言，治療有效劑量最初可自細胞檢定來估算。舉例而言，可在細胞及動物模型中調配劑量以達到循環濃度範圍，該範圍包括如細胞檢定中所測定之IC_{50}(亦即，達成特定蛋白激酶活性之半最大抑制之測試化合物的濃度)。在一些情況下，適於在3%至5%血清白蛋白存在下測定IC_{50}，因為此類測定估計血漿蛋白對化合物之結合效應。該資訊可用於更精確地測定人類之適用劑量。此外，用於全身性投藥之最佳化合物以可在血漿中安全達成之含量有效地抑制完整細胞中之蛋白激酶信號轉導。

治療有效劑量係指使得患者之症狀改善之化合物的量。該等化合物之毒性及治療功效可在細胞培養物或實驗動物中藉由標準醫藥程序來測定，例如用於測定最大耐受劑量(MTD)及ED_{50}(實現50%最大反應之有效劑量)之程序。毒性與治療效應之間的劑量比率為治療指數且其可以MTD與ED_{50}之間的比率表示。展現高治療指數之化合物為較佳的。自此等細胞培養檢定及動物研究獲得之資料可用於調配用於人類之各種劑量。該等化合物之劑量較佳處於循環濃度範圍中，該等濃度包括ED_{50}而幾乎無毒性。劑量可在此範圍內變化，此視所用之劑型及所用之投藥途徑而定。精確調配物、投藥途徑及劑量可由個別醫師鑒於患者之病狀來選擇(參見例如Fingl等人，1975,「The Pharmacological Basis of Therapeutics」，第1章第1頁)。在治療危症時，可能需要投與接近MTD之短期大丸劑或輸注液以獲得快速反

應。

可個別地調整劑量之量及時間間隔以提供足以維持激酶調節效應或最小有效濃度(MEC)之血漿含量的活性部分。MEC將隨各化合物而變化，但可根據活體外資料估算；例如，使用本文所述之檢定達成蛋白激酶之50-90%抑制所必需的濃度。達成MEC所必需之劑量將視個體特徵及投藥途徑而定。然而，可使用HPLC檢定或生物檢定來測定血漿濃度。

亦可使用MEC值來測定劑量時間間隔。應使用使血漿含量維持高於MEC歷時10-90%之時間、較佳介於30-90%之間且最佳介於50-90%之間直至達成所需症狀改善之方案來投與化合物。在局部投藥或選擇性吸收之情況下，藥物之有效局部濃度可能與血漿濃度無關。

當然，所投與之組合物的量將視所治療之個體、個體體重、病痛之嚴重程度、投藥方式及處方醫師之判斷而定。

必要時，可在可能含有一或多個含有活性成份之單位劑型的包裝或分配裝置中提供組合物。該包裝可例如包含金屬或塑膠箔，諸如發泡包裝。該包裝或分配裝置可附有投藥說明書。亦可製備包含調配於相容性醫藥載劑中之本發明化合物的組合物，將其置於適當容器中，且加上關於治療指示病狀之標籤。

在一些調配物中，使用呈極小尺寸(例如，如藉由流體能研磨所獲得)之粒子形式之本發明化合物可為有益的。

藉由以下描述來說明本發明之化合物用於製造醫藥組合物之用途。在此描述中，術語「活性化合物」表示本發明之任何化合物，但尤其表示作為以下實例之一之最終產物的任何化合物。

a)膠囊

在製備膠囊時，可將10重量份之活性化合物及240重量份之乳糖去聚集且摻合。可將混合物填充至硬明膠膠囊中，各膠囊含有單位劑

量或單位劑量之一部分的活性化合物。

b)錠劑

可例如由以下成份製備錠劑。

重量份

活性化合物	10
乳糖	190
玉米澱粉	22
聚乙烯吡咯啶酮	10
硬脂酸鎂	3

可將活性化合物、乳糖及一些澱粉去聚集，摻合且可用聚乙烯吡咯啶酮之乙醇溶液將所得混合物粒化。可將乾顆粒與硬脂酸鎂及剩餘澱粉摻合。接著，在製錠機中壓縮混合物以產生各含有單位劑量或單位劑量之一部分的活性化合物之錠劑。

c)腸衣錠劑

可藉由以上(b)中所述之方法來製備錠劑。可以習知方式使用20%鄰苯二甲酸乙酸纖維素及3%鄰苯二甲酸二乙酯於乙醇:二氯甲烷(1:1)中之溶液對該等錠劑塗布腸衣。

d)栓劑

在製備栓劑時，例如，可將100重量份之活性化合物併入1300重量份之三酸甘油酯栓劑基質中且使混合物形成各含有治療有效量之活性成份的栓劑。

在本發明之組合物中，必要時可將活性化合物與其他相容性藥理活性成份結合。舉例而言，可將本發明之化合物與已知治療本文所述之疾病或病狀的另一治療劑組合投與。舉例而言，與一或多種抑制或預防產生VEGF或血管生成素、減弱對VEGF或血管生成素之細胞內反應、阻斷細胞內信號轉導、抑制血管滲透性過高、減少炎症或抑制

或預防形成水腫或新血管生成之其他藥劑組合投與。本發明之化合物可在其他藥劑之前、之後或同時投與，無論任何投藥過程均為適當的。其他藥劑包括(但不限於)消水腫類固醇、NSAIDS、ras抑制劑、抗TNF藥劑、抗IL1藥劑、抗組織胺、PAF拮抗劑、COX-1抑制劑、COX-2抑制劑、NO合成酶抑制劑、Akt/PTB抑制劑、IGF-1R抑制劑、PKC抑制劑、PI3激酶抑制劑、鈣調神經磷酸酶抑制劑及免疫抑制劑。本發明之化合物及其他藥劑輔助性或協同作用。因此，與單獨投與任一物質相比，投與抑制血管生成、血管滲透性過高且/或抑制水腫形成之物質的此類組合可使得過度增生性病症、血管生成、血管滲透性過高或水腫之不利影響減輕較多。在治療惡性病症時，與抗增生或細胞毒性化學療法或放射組合包括於本發明之範疇中。

本發明亦包含式(I)化合物作為藥物之用途。

本發明之另一態樣提供式(I)化合物或其鹽用於製造供治療哺乳動物(尤其人類)之血管滲透性過高、血管生成依賴性病症、增生性疾病及/或免疫系統病症之藥物的用途。

本發明亦提供一種治療血管滲透性過高、不當新血管生成、增生性疾病及/或免疫系統病症之方法，其包含對有需要之哺乳動物(尤其人類)投與治療有效量之式(I)化合物。

縮寫

aa	胺基酸
AcOH	冰乙酸
ATP	三磷酸腺苷
Boc	第三丁氧基羰基
t-BuOH	第三丁醇
BOP-Cl	雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯氯
BSA	牛血清白蛋白

BuOH	丁醇
Cbz	羧基苄基
CDI	1,1'-羰基二咪唑
CT	電腦斷層攝影術
CyPFt-Bu	1-二環己基膦基-2-二第三丁基膦基乙基二茂鐵
d	雙重峰
dba	二亞苄基丙酮
DCC	二環己基碳化二亞胺
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
dd	兩個雙重峰
DIBAL-H	氫化二異丁基鋁
DIEA	*N*,*N*-二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMAP	N,N-二甲基胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMEM	杜爾貝科氏改良依格培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)
DMF	*N*,*N*-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DNP-HSA	二硝基苯基-人類血清白蛋白
DTT	二硫蘇糖醇
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDC·HCl	*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EDTA	乙二胺四乙酸
equiv	當量

Et_2NH	二乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et_2O	乙醚
EtOH	乙醇
FBS	胎牛血清
FLAG	DYKDDDDK肽序列
g	公克
GST	麩胱甘肽S-轉移酶
h	小時
HATU	六氟磷酸*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基鎓
HEPES	*N*-2-羥基乙基哌嗪-*N*'-2-乙烷磺酸
HOBt	羥基苯并三唑
HPLC	高壓液相層析法
IBCF	氯甲酸異丁酯
i.d.	皮內
IFA	不完全弗氏佐劑(Incomplete Freunds Adjuvant)
IPA	異丙醇
LC/MS	液相層析法/質譜法
LDA	二異丙胺基鋰
LHMDS	雙(三甲基矽烷基)胺基鋰
m	多重峰
M	莫耳濃度
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分鐘

mmol	毫莫耳
MOPS	3-(*N*-嗎啉基)-2-羥基丙烷磺酸
MOPSO	3-(*N*-嗎啉基)-丙烷磺酸
MS	質譜法
n-	正(非支鏈)
N	正
NaO*t*-Bu	第三丁醇鈉
NH_4OAc	乙酸銨
NMM	*N*-甲基嗎啉
NMP	*N*-甲基吡咯啶酮
NMR	核磁共振
OD	光學密度
or	旋光性
PBS	磷酸鹽緩衝生理食鹽水
pH	$-\log[H^+]$
pNAG	硝基苯基-N-乙醯基-β-D-葡萄胺糖
ppm	百萬分率
PrOH	丙醇
psi	磅/平方吋
rcf	相對離心力
RP-HPLC	逆相高壓液相層析法
R_t	滯留時間
rt	室溫
s	單峰
SEM	2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基
SLM	標準公升/分鐘

t	三重峰
t-	第三
TBAF	氟化四正丁基銨
TEA	三乙胺
tert-	第三
TFA	三氟乙酸酯
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃
TIPS	三異丙基矽烷基
TLC	薄層層析法
TMS	三甲基矽烷基
USP	美國藥典(United States Pharmacopeia)
UV	紫外線
wt%	重量百分比

檢定

藉由均相時差式螢光(HTRF)量測之活體外Jak1激酶活性

在不同濃度之抑制劑下，將經純化之Jak1酶(aa 845-1142；以GST融合體形式表現於SF9細胞中且藉由麩胱甘肽親和層析法純化)與2 μM肽受質(生物素-TYR2，序列：生物素-(Ahx)-AEEEYFFLFA-醯胺)混合於以下反應緩衝液中：50 mM MOPSO(pH 6.5)、10 mM $MgCl_2$、2 mM $MnCl_2$、2.5 mM DTT、0.01% BSA、0.1 mM Na_3VO_4及0.001 mM ATP。於室溫下培育約60 min之後，藉由添加EDTA(最終濃度：100 mM)來中止反應且藉由添加顯色試劑(最終估計濃度：30 mM HEPES(pH 7.0)、0.06% BSA、0.006% Tween-20、0.24 M KF、80 ng/mL PT66K(銪標記之抗磷酸酪胺酸抗體，目錄號61T66KLB, Cisbio, Bedford, MA)及3.12 μg/mL SAXL(Phycolink抗生蛋白鏈菌素-

別藻藍蛋白受體，目錄號PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA)來顯影。在暗處將顯影反應於約4℃下培育約14 h或於室溫下培育約60 min，接著經由時差式螢光偵測器(Rubystar, BMG)，針對620 nm及665 nm之激發及發射波長使用337 nm雷射進行讀數。在檢定之線性範圍內，於620 nm與665 nm下觀察到之信號的比率直接與磷酸化產物有關且用於計算IC_{50}值。

使用類似方案來執行其他激酶檢定。其他經純化之酶Tyk2(具有N-末端組胺酸標籤及C-末端FLAG標籤之aa 880-1185；藉由固定金屬離子親和層析法在室內純化)、RET(具有N-末端組胺酸標籤之aa 711-1072；藉由固定金屬離子親和層析法純化)及KDR(具有N-末端組胺酸標籤之aa 792-1354；藉由固定金屬離子親和及離子交換層析法在室內純化)表現於SF9細胞中且Aurora 1/B(具有N-末端組胺酸標籤之aa1-344且藉由固定金屬離子親和層析法純化)表現於大腸桿菌(*E. coli*)中。所用之其他酶可獲自商業來源。在不同濃度之抑制劑下，將酶與生物素標記之受質混合於不同反應緩衝液中(參見**表1**)。於室溫下培育約60 min之後，藉由添加EDTA來中止反應且藉由添加顯色試劑(最終估計濃度：30 mM HEPES(pH 7.0)、0.06% BSA、0.006% Tween-20、0.24 M KF、可變量的供體銪標記之抗體及受體抗生蛋白鏈菌素標記之別藻藍蛋白(SAXL))來顯影。在暗處將顯影反應於約4℃下培育約14 h或於室溫下培育約60 min，接著在如上文所述之時差式螢光偵測器(Rubystar, BMG Labtech)中進行讀數。

表1.以下詳述用於各種酶之特定條件(每40 μL酶反應物)：

酶	構築體	受質	檢定緩衝液	酶濃度(奈克/孔)	受質濃度	ATP濃度(mM)	DMSO濃度(%)	反應時間(min)	偵測條件
Jak1	aa 845-1142	生物素-TYR2	MOPSO	5	2 μM	0.001	5	60	8奈克/孔PT66K、0.39微克/孔SAXL
Jak2	Millipore目錄號14-640	生物素-TYR1	MOPSO	2.5	2 μM	0.001	5	60	8奈克/孔PT66K、0.078微克/孔SAXL
Jak3	Millipore目錄號14-629	生物素-TYR2	MOPSO	1	2 μM	0.001	5	60	8奈克/孔PT66K、0.078微克/孔SAXL
Tyk2	aa880-1185	生物素-TYR1	MOPSO	9	2 μM	0.001	5	60	8奈克/孔PT66K、0.078微克/孔SAXL
Aurora 1/B	aa1-344	KinEASES2	MOPS	20	0.5 μM	0.1	5	60	15奈克/孔Eu-STK-Ab、0.34微克/孔SAXL
KDR	aa789-1354	生物素-TYR2	HEPES	10	2 μM	0.1	5	60	8奈克/孔PT66K、0.078微克/孔SAXL
JNK1	Millipore目錄號14-327	生物素-ATF2-pep	MOPS	10	1 μM	0.01	5	60	2.58奈克/孔抗pATF2-Eu、0.6微克/孔SAXL
JNK2	Millipore目錄號14-329	生物素-ATF2-pep	MOPS	5	0.5 μM	0.01	5	60	2.58奈克/孔抗pATF2-Eu、0.6微克/孔SAXL

酶	構築體	受質	檢定緩衝液	酶濃度(奈克/孔)	受質濃度	ATP濃度(mM)	DMSO濃度(%)	反應時間(min)	偵測條件
RET	aa711-1072	生物素-poly GluTyr	HEPES	4	10奈克/孔	0.01	5	60	8奈克/孔PT66K、0.078微克/孔SAXL
P70 S6激酶	Millipore目錄號14-486	KinEASES3	MOPS	0.5	0.25 μM	0.01	5	60	15奈克/孔Eu-STK-Ab、0.34微克/孔SAXL
PKN2	Invitrogen目錄號PV3879	KinEAS ES3	MOPS	0.7	0.5 μM	0.001	5	60	15奈克/孔Eu-STK-Ab、0.34微克/孔SAXL
Syk	Millipore目錄14-314	生物素-TYR1	MOPSO	3.8	4 μM	0.01	5	60	11.3奈克/孔PT66K、0.075微克/孔SAXL
CDK2/細胞週期蛋白A	Millipore目錄號14-448	生物素-MBP	MOPS	50	2 μM	0.1	5	60	15奈克/孔抗pMBP-Eu；0.34微克/孔SAXL

反應緩衝液：

MOPSO緩衝液含有：50 mM MOPSO(pH 6.5)、10 mM $MgCl_2$、2 mM $MnCl_2$、2.5 mM DTT、0.01% BSA及0.1 mM Na_3VO_4。

HEPES緩衝液含有：50 mM HEPES(pH 7.1)、2.5 mM DTT、10 mM $MgCl_2$、2 mM $MnCl_2$、0.01% BSA及0.1 mM Na_3VO_4。

MOPS緩衝液含有：20 mM MOPS(pH 7.2)、10 mM $MgCl_2$、5 mM EGTA、5 mM β-磷酸甘油、1 mM Na_3VO_4、0.01% Triton-X-100及1 mM DTT。

受質：

生物素-ATF2-肽序列：生物素-(Ahx)-AGAGDQTPTPTRFLKRPR-

醯胺。

生物素-TYR1-肽序列：生物素-(Ahx)-GAEEEIYAAFFA-COOH。

生物素-TYR2-肽序列：生物素-(Ahx)-AEEEYFFLFA-醯胺。

生物素-MBP-肽序列：生物素-(Ahx)-VHFFKNIVTPRTPPPSQGKGAEGQR-醯胺。

生物素-polyGluTyr肽係購自Cisbio(目錄號61GT0BLA，Bedford, MA)。

KinEASE S2及S3肽係購自Cisbio(目錄號62ST0PEB，Bedford, MA)。

偵測試劑：

抗pATF2-Eu由Cisbio(Bedford, MA)定製標記。

抗pMBP-Eu由Cisbio(Bedford, MA)定製標記。

PT66K係購自Cisbio(目錄號61T66KLB，Bedford, MA)。

SAXL係購自Prozyme(目錄號PJ25S，San Leandro, CA)。

藉由均相時差式螢光(HTRF)量測之活體外Syk激酶活性

在不同濃度之抑制劑下，將1 nM經純化之全長Syk酶(購自Millipore, Billerica, MA, 目錄號14-314)與0.1 μM肽受質(生物素-TYR1，序列：生物素-(Ahx)-GAEEEIYAAFFA-COOH)混合於以下反應緩衝液中：50 mM MOPSO(pH 6.5)、10 mM $MgCl_2$、2 mM $MnCl_2$、2.5 mM DTT、0.01% BSA、0.1 mM Na_3VO_4及0.01 mM ATP。於室溫下培育約60 min之後，藉由添加EDTA(最終濃度：100 mM)來中止反應且藉由添加顯色試劑(最終估計濃度：30 mM HEPES(pH 7.0)、0.06% BSA、0.006% Tween-20、0.24 M KF、90 ng/mL PT66K(銪標記之抗磷酸酪胺酸抗體，目錄號61T66KLB, Cisbio, Bedford, MA)及0.6 μg/mL SAXL(Phycolink抗生蛋白鏈菌素-別藻藍蛋白受體，目錄號PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA)來顯影。在暗處將顯影反應於約4℃

下培育約14 h或於室溫下培育約60 min，接著經由時差式螢光偵測器(Rubystar, BMG)，針對620 nm及665 nm之激發及發射波長使用337 nm雷射進行讀數。在檢定之線性範圍內，於620 nm與665 nm下觀察到之信號的比率直接與磷酸化產物有關且用於計算IC_{50}值。

人類T-胚細胞IL-2 pSTAT5細胞檢定

材料：

由購自Biological Specialty Corporation, Colmar, PA 18915之Leukopacks製備植物血凝素(Phytohemaglutinin)T-胚細胞，且在檢定之前將其低溫保存於5% DMSO/培養基中。

對於此檢定而言，在具有以下組成之檢定培養基中使細胞解凍：具有2 mM L-麩胺醯胺(Gibco 25030-081)、10 mM HEPES(Gibco 15630-080)、100 μg/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122)及10%熱滅活FBS(Gibco 10438026)之RPMI 1640培養基(Gibco 11875093)。用於檢定中之其他材料：DMSO(Sigma D2650)、96孔稀釋培養盤(聚丙烯)(Corning 3365)、96孔檢定培養盤(白色，½面積，96孔)(Corning 3642)、D-PBS(Gibco 14040133)、IL-2(R&D 202-IL-10(10 μg))、Alphascreen pSTAT5套組(Perkin Elmer TGRS5S10K)及Alphascreen蛋白A套組(Perkin Elmer 6760617M)。

方法：

在檢定之前，使T-胚細胞解凍且在無IL-2之情況下培養約24 h。將測試化合物或對照組溶解且連續稀釋於100% DMSO中。隨後，將DMSO儲備液以1:50稀釋於細胞培養基中以形成4×化合物儲備液(含有2% DMSO)。使用Corning白色96孔、½面積培養盤，將細胞以2×10^5個/10微升/孔塗於10 μL培養基中，隨後雙重複添加5 μL 4×測試化合物。在約37℃下將細胞與化合物一起培育約0.5 h。隨後，以20 ng/mL最終濃度添加5 μL IL-2儲備液。如製造商所規定，將IL-2以4 μg/mL

儲備溶液之等分試樣形式儲存於約-20℃下且在即將使用之前以1:50稀釋於檢定培養基中(至80 ng/mL)。藉由小心地輕敲培養盤之側面若干次來混合各孔之內含物，隨後於約37℃下培育約15 min。藉由添加5 μL 5× AlphaScreen溶解緩衝液且於室溫下於回轉式震盪器上震盪約10 min來終止檢定。根據Perkin Elmer之方案使Alphascreen受體珠粒混合物復水。添加30微升/孔之復水Alphascreen受體珠粒混合物，用箔覆蓋，接著於回轉式震盪器上高頻震盪約2 min，隨後低頻震盪約2 h。根據Perkin Elmer之AlphaScreen方案使供體珠粒混合物復水；添加12微升/孔，用箔覆蓋，接著高頻震盪約2 min且低頻震盪約2 h。根據Perkin Elmer之AlphaScreen方案說明書，於EnVision讀取器上對培養盤進行讀數。

TF-1 IL-6 pSTAT3細胞檢定

材料：

TF-1細胞(ATCC #CRL-2003)。培養基：DMEM培養基(Gibco 11960-044)及2 mM L-麩胺醯胺(Gibco 25030-081)、10 mM HEPES(Gibco 15630-080)、100 μg/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122)、1.5 g/L碳酸氫鈉(Gibco 25080-094)、1 mM丙酮酸鈉(Gibco 11360-070)、10%熱滅活FBS(Gibco 10437-028)及2 ng/mL GM-CSF(R&D 215-GM-010)。用於此檢定中之其他材料：DMSO(Sigma D2650)、96孔稀釋培養盤(聚丙烯)(Corning 3365)、96孔檢定培養盤(白色，½面積，96孔)(Corning 3642)、D-PBS(Gibco 14040133)、IL-2(R&D 206-IL/CF-050(50 μg))、Alphascreen pSTAT3套組(Perkin Elmer TGRS5S10K)及Alphascreen蛋白A套組(Perkin Elmer 6760617M)。

方法：

在檢定之前，將細胞在無GM-CSF之培養基中培養約18 h。將測試化合物或對照組溶解且連續稀釋於100% DMSO中。隨後，將

DMSO儲備液以1:50稀釋於細胞培養基中以形成4×化合物儲備液(含有2% DMSO)。使用Corning白色96孔、½面積培養盤，將細胞以2×10^7個/10微升/孔塗於10 μL培養基中，隨後雙重複添加5 μL 4×測試化合物儲備液。在約37℃下將細胞與化合物一起培育約0.5 h，隨後添加5 μL 400 ng/mL IL-6。使用無內毒素之D-PBS(0.1% BSA)，將IL-6以10 μg/mL等分試樣形式儲存於約-20℃下。在檢定之前，在培養基中將IL-6稀釋至400 ng/mL且塗覆(5微升/孔)於所有孔中，但添加5微升培養基/孔之陰性對照孔除外。藉由輕敲培養盤之側面若干次來小心地混合各孔之內含物。將培養盤於約37℃下培育約30 min。藉由將5 μL 5× AlphaScreen細胞溶解緩衝液添加至所有孔中來溶解細胞，於室溫下震盪約10 min，接著進行檢定。或者，可將檢定培養盤冷凍於下約-80℃下且稍後於室溫下解凍。使用pSTAT3 SureFire檢定套組(Perkin Elmer #TGRS3S10K)，根據Perkin Elmer之AlphaScreen方案說明書使受體珠粒混合物復水。每孔添加30 μL，接著用箔覆蓋培養盤且於室溫下於回轉式震盪器上高頻震盪約2 min，接著低頻震盪約2 h。根據Perkin Elmer之AlphaScreen方案說明書，使供體珠粒混合物復水。每孔添加12 μL，接著用箔覆蓋且於約37℃下於回轉式震盪器上高頻震盪約2 min，接著低頻震盪約2 h。根據Perkin Elmer之AlphaScreen方案說明書，在室溫下於EnVision讀取器上對培養盤進行讀數。

UT7/EPO pSTAT5細胞檢定

材料：

用紅血球生成素(EPO)使UT7/EPO細胞繼代，每週分裂兩次且解凍新鮮培養基並在分裂時添加。培養基：DMEM培養基(Gibco 11960-044)及2 mM L-麩胺醯胺(Gibco 25030-081)、10 mM HEPES(Gibco 15630-080)、100 U/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122)、10%熱滅活FBS(Gibco 10437-028)、EPO(5 μL/mL=每毫升培養基7.1 μL之7 μg/mL

儲備液)。檢定培養基：DMEM、2 mM L-麩胺醯胺、5% FBS、10 mM HEPES。用於檢定中之其他材料：DMSO(Sigma D2650)、96孔稀釋培養盤(聚丙烯)(Corning 3365)、96孔檢定培養盤(白色，½面積，96孔)(Corning 3642)、D-PBS(Gibco 14040133)、IL-2(R&D 202-IL-10(10 μg))、Alphascreen pSTAT5套組(Perkin Elmer TGRS5S10K)及Alphascreen蛋白A套組(Perkin Elmer 6760617M)。

方法：

在執行檢定之前，在無EPO之情況下將細胞培養約16 h。將測試化合物或對照組溶解且連續稀釋於100% DMSO中。隨後，將DMSO儲備液以1:50稀釋於細胞培養基中以形成4×化合物儲備液(含有2% DMSO)。使用Corning白色96孔、½面積培養盤，將細胞以2×10^5個/10微升/孔塗於10 μL培養基中，隨後雙重複添加5 μL 4×測試化合物儲備液。在約37℃下將細胞與化合物一起培育約0.5 h。培育之後，添加5 μL EPO以得到最終濃度為1 nM之EPO。藉由小心地輕敲培養盤之側面若干次來混合各孔之內含物，隨後於約37℃下培育約20 min。添加5 μL 5× AlphaScreen溶解緩衝液，隨後於室溫下於回轉式震盪器上震盪約10 min。在根據Perkin Elmer之AlphaScreen方案復水之後，添加30微升/孔之受體珠粒，用箔覆蓋且於回轉式震盪器上高頻震盪約2 min，接著低頻震盪約2 h。根據Perkin Elmer之AlphaScreen方案說明書使供體珠粒復水，隨後添加12微升/孔，用箔覆蓋且於回轉式震盪器上高頻震盪約2 min，低頻震盪約2 h。根據Perkin Elmer之AlphaScreen方案說明書，於EnVision讀取器上對培養盤進行讀數。

RBL-2H3細胞之抗原誘發性去顆粒：

在T75燒瓶中將RBL-2H3細胞維持於約37℃及5% CO_2下且每隔3-4天使其繼代。為收集細胞，使用20 mL PBS沖洗燒瓶一次且接著添加3 mL胰蛋白酶-EDTA，並於約37℃下培育約2 min。將細胞轉移至具

有20 mL培養基之試管中，於室溫下以1000 RPM旋轉約5 min且以1×10^6個細胞/毫升再懸浮。藉由添加DNP特異性小鼠IgE直至0.1 μg/mL之最終濃度使細胞致敏。將50 μL細胞添加至96孔平底培養盤之各孔中(50×10^3個細胞/孔)且於約37℃、5% CO_2下培育隔夜。次日，於100% DMSO中製備10 mM化合物。接著，將各化合物以1:4連續稀釋於100% DMSO中6次。隨後以1:20且接著以1:25稀釋各化合物稀釋液，兩次稀釋皆於台氏緩衝液(Tyrode's buffer)中進行。自細胞培養盤吸出培養基且用100 μL台氏緩衝液(預溫至約37℃)沖洗細胞兩次。將50 μL稀釋於台氏緩衝液中之化合物添加至各孔中且於約37℃、5% CO_2下將培養盤培育約15 min。接著，將50 μL於台氏緩衝液中之0.2 μg/mL DNP-HSA添加至各孔中且於約37℃、5% CO_2下將培養盤培育約30 min。培育混合物中之各種組份的最終濃度為0.002-10 μM化合物、0.1% DMSO及0.1 μg/mL DNP-HSA。作為一個對照組，將於台氏緩衝液中之0.2% DMSO(無化合物)添加至一組孔中以測定最大刺激釋放。作為第二對照組，將無DNP-HSA之台氏緩衝液添加至一組含有0.2% DMSO而無化合物之孔中以測定未刺激之釋放。在三個重複孔中設置各條件(化合物及對照組)。在30 min培育結束時，將50 μL上清液轉移至新的96孔培養盤中。吸出細胞培養盤中之剩餘上清液且用50 μL於台氏緩衝液中之0.1% Triton X-100替換以溶解細胞。接著，將50 μL新鮮製備之1.8 mM 4-硝基苯基N-乙醯基-β-D-葡萄胺糖(pNAG)添加至各孔之上清液及細胞溶解物中且於約37℃、5% CO_2下將培養盤培育約60 min。將100 μL 7.5 mg/mL碳酸氫鈉添加至各孔中以終止反應。接著，在Molecular Devices SpectraMax 250平板讀取器上於405 nm下對培養盤進行讀數。

結果之計算

1) 含有上清液或溶解物之各孔的OD_{405}讀數減去自含有台氏緩衝

液及pNAG(無上清液或溶解物)之孔獲得的培養盤背景OD_{405}。

2) 孔之釋放係以彼孔之總釋放百分數表示，其中總釋放為上清液中之釋放加細胞溶解物中之釋放的兩倍。此計算修正各孔中之可變細胞數目。

3) 大反應為含有DNP-HSA但不含化合物之孔的平均反應。

4) 小反應為不含DNP-HSA及化合物之孔的平均反應。

5) 化合物孔中之反應係以最大反應之百分數(以對照組%表示)計算，其中最大反應為100%且最小反應為0%。

6) 生各化合物之劑量反應曲線且使用Prism GraphPad軟體及非線性最小平方回歸分析來計算曲線之IC_{50}。

使用以下方法來量測化合物對JAK之抑制作用的短期活體內量測：

路易斯大鼠(Lewis Rat)體內之刀豆球蛋白A(Con A)誘發性細胞激素產生

將測試化合物以所需濃度調配於惰性媒劑(例如，但不限於0.5%羥丙基甲基纖維素(Sigma，目錄號H3785)/0.02% Tween 80(Sigma，目錄號4780)水溶液)中以達到在0.01-100 mg/kg範圍內之劑量。於零(0 min)時，對6週齡雄性路易斯大鼠(125 g-150 g)(Charles River Laboratories)經口給與該化合物。約30 min後，對大鼠靜脈內(i.v.)注射10 mg/kg溶解於PBS(Invitrogen，目錄號14190)中之刀豆球蛋白A(Con A，AmershamBioscience，目錄號17-0450-01)。約4 h後，對大鼠心臟放血且分析其血漿之IL-2(ELISA套組：R&D Systems，目錄號R2000)及IFN-γ(ELISA套組：R&D Systems，目錄號RIF00)含量。

使用以下方法來量測化合物之Fcγ受體信號轉導抑制作用的短期活體內量測：

反向被動阿瑟氏模型(Reverse Passive Arthus Model)

在第0天，藉由輕輕搖動直至形成溶液而於PBS中形成濃度為17.5 mg/mL之OVA。接著添加2%伊文思藍溶液(Evans Blue solution)(Sigma Aldrich，目錄號E2129)以使體積加倍，從而獲得最終濃度為8.75 mg/mL之OVA及1%伊文思藍染料。使抗OVA抗體(Abazyme)(儲備液濃度10 mg/mL)解凍且用PBS製備400 μg/100 μL溶液。添加媒劑(0.5% HPMC及0.02% Tween80)，且渦旋約15秒，隨後以28,000 rpm均質化最少約2 min直至存在無化合物結塊之精細微粒懸浮液，藉此形成化合物。對大鼠進行稱重且根據藥物動力學研究於預定t-max時給與化合物。接著用5%異氟烷及氧氣混合物使動物全身麻醉且剃毛。使用1/2 mL胰島素注射器，皮內注射兩個部位，1個部位注射100 μL 400 μg/100 μL抗OVA抗體且1個部位注射100 μL無菌PBS。接著，用永久性標記圈出各部位以便稍後用作外植體。皮內注射後立刻使用1/2 mL胰島素注射器在動物靜脈內注射200 μL OVA(10 mg/kg)/伊文思藍混合物。注射後約4小時，使動物安樂死，經由心臟穿刺放血且使用血漿分離管收集血液。將血樣儲存於冰上直至離心(在約2 h收集期間)。用拋棄式活組織檢查鑽孔(Acuderm Acu-Punch拋棄式，12 mm)移除各注射部位，切成4片且置於預標記之2 mL艾本德(eppendorf)管中。將1 mL DMF添加至各活組織檢查管中且置於約50℃之加熱套中歷時約24 h。培育後約24 h，將100 μL各樣品添加至96孔平底培養盤中。在平板讀取器上，於620 nm下，使用Softmax軟體對樣品進行讀數。對於各個別動物而言，藉由自抗OVA注射部位之OD減去PBS注射部位之OD來移除背景。

將血漿樣品在微量離心機中於16.1 rcf下離心約5 min。將200 μL血漿置於1.7 mL艾本德管中以進行藥物含量量測且將管儲存於-80℃下直至進行評估。

使用以下方法來量測化合物對anc關節炎疾病模型之長期活體內

效應：

路易斯大鼠體內之佐劑誘發性關節炎(AIA)

在右後腳墊處，用100 μL含有200 μg結核分枝桿菌(*M. tuberculosis*)H37RA(Difco，目錄號231141)之礦物油(Sigma，目錄號M5905)懸浮液經皮內(i.d.)使雌性路易斯大鼠(6週齡，體重125 g-150 g，來自Charles River Laboratories)免疫。初始免疫後7天，對側(左側)後爪出現炎症。免疫後7天，將化合物調配於惰性媒劑(例如，但不限於0.5%羥丙基甲基纖維素(Sigma，目錄號H3785)/0.02% Tween 80(Sigma，目錄號4780)水溶液)中且每天經口給藥一或兩次歷時至少10天。在第0天，使用排水體積描記器(Vgo Basile North America Inc. PA 19473，型號7140)獲得基線爪體積。用吸入麻醉劑(異氟烷)使大鼠輕微麻醉且將對側(左側)後爪浸入體積描記器中且記錄爪體積。每隔一天對大鼠進行計分直至免疫後第17天。在免疫後第17天，藉由於異氟烷麻醉下進行心臟穿刺來對所有大鼠進行抽血，且收集左後爪以使用微CT掃描(SCANCO Medical, Southeastern, PA，型號μCT 40)以18 μm之體元尺寸、400之臨限值、sigma-gauss 0.8、support-gauss 1.0來評估對骨侵蝕之影響。測定包圍爪之跗骨部分的360 μm(200切片)縱剖面之骨體積及密度。自蹠骨底部至脛骨頂部分析360 μm剖面，其中將較低參照點定為脛距接合點。使用LC/MS來測定血漿中之藥物暴露。

或：

路易斯大鼠體內之膠原蛋白誘發性關節炎(CIA)

在第1天，稱量來自牛鼻中隔之可溶性II型膠原蛋白(CII)(Elastin Products，目錄號CN276)以達到600微克/大鼠之劑量，添加0.01 M乙酸(150 μL HOAc USP級。J.T.Baker，序號9522-03，及250 mL Milli Q水)以達到4 mg/mL之濃度。用鋁箔覆蓋小瓶且於約4℃下置於搖盪器

上隔夜。在第0天，使用玻璃漢彌爾頓羅口注射器(Hamilton luer lock syringe)(SGE Syringe Perfection VWR，目錄號007230)，用不完全弗氏佐劑(Incomplete Freunds adjuvant，IFA)(Difco labs，目錄號263910)以1:1稀釋膠原蛋白儲備溶液，最終濃度為2 mg/mL。在麻醉室中使用異氟烷(5%)及氧氣使在免疫時馴化7天之重約150 g的雌性路易斯大鼠(Charles River Laboratories)麻醉。使大鼠完全麻醉後，將其轉移至鼻錐以在注射期間維持麻醉。在大鼠尾巴根部剃毛，在大鼠臀部經皮內注射300 μL膠原蛋白，每組n=9。用500 μL羅口注射器及27 g針在3個部位注射100 μL。以相同方式注射IFA對照組大鼠(n=6)。IFA為具有0.01 M乙酸之1:1乳液。於研究之第6天進行加強注射。當天不進行剃毛且以與免疫相同之方式進行注射。初始免疫後10天，兩個後爪皆出現炎症。免疫後10天，將化合物調配於惰性媒劑(例如，但不限於0.5%羥丙基甲基纖維素(Sigma，目錄號H3785)/0.02% Tween 80(Sigma，目錄號4780)水溶液)中且每天經口給藥一或兩次歷時至少9天。在第7天，使用排水描記器(Vgo Basile North America Inc. PA 19473，型號7140)獲得基線爪體積。用吸入麻醉劑(異氟烷)使大鼠輕微麻醉且將兩個後爪浸入體積描記器中且記錄爪體積。每週對大鼠進行計分2至3次直至免疫後第18天。免疫後第18天，藉由於異氟烷麻醉下進行心臟穿刺來對所有大鼠進行抽血，且收集後爪以使用微CT掃描(SCANCO Medical, Southeastern, PA，型號μCT 40)以18 μm之體元尺寸、400之臨限值、sigma-gauss 0.8、support-gauss 1.0來評估對骨侵蝕之影響。測定包圍爪之跗骨部分的360 μm(200切片)縱剖面之骨體積及密度。自蹠骨底部至脛骨頂部分析360 μm剖面，其中將較低參照點定為脛距接合點。使用LC/MS來測定血漿之藥物暴露。

包括期刊文章、專利及公開專利申請案之所有參考文獻之教示均以全文引用的方式併入本文中。

以下實例僅用於說明性目的且不應理解為限制本發明之範疇。

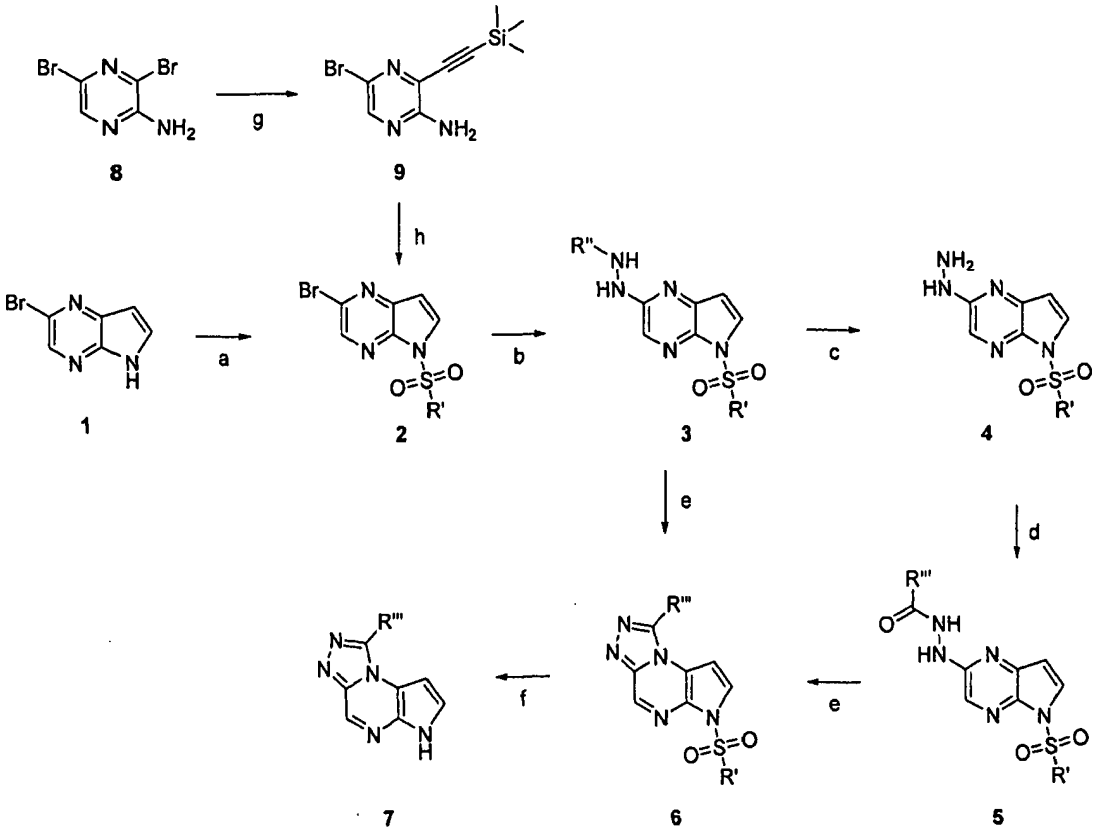
通用合成流程

本發明之化合物可使用流程I-XII中所說明之合成轉化來製備。起始物質可為市售的，可藉由本文所述之程序、藉由文獻程序或藉由熟習有機化學技術者所熟知之程序來製備。流程I中說明製備本發明之吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪化合物的方法。在流程1步驟a中，使用諸如製備1中所述之條件的條件或藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，Larock, R.C.「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations，第2版」，1999, Wiley-VCH，或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.「Protective Groups in Organic Synthesis，第3版」，1999, Wiley-Interscience)將市售2-溴-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(亦稱為5-溴-4,7-二氮雜吲哚，來自Ark Pharm, Inc)保護為磺醯胺形式。或者，經保護之吡咯并[2,3-*b*]吡嗪**2**可經由薗頭交叉偶合(Sonogashira cross coupling)由市售3,5-二溴吡嗪-2-胺製備(流程1，步驟g)以產生炔烴**9**，可使用熟習此項技術者已知之方法(例如製備7，方法B)使炔烴**9**環化(流程1，步驟h)以提供吡咯并吡嗪**2**。在流程I步驟b中，藉由於布-哈二氏胺化(Buchwald-Hartwig amination)條件下與吡咯并吡嗪**2**反應來引入經取代之肼(例如，製備2或*Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346,* 1599-1626)以產生吡咯并吡嗪**3**。若R"使得吡咯并吡嗪**3**含有醯肼(R"=-C(O)R"')或腙(R"=-=-R"')，則可使用諸如通用程序**C**、實例1之初始步驟、通用程序**G**中所述之條件的條件或藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, 77(12), 3373-3377或*Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, 33(9), 2326-34)將該物質直接環化為吡咯并三唑并吡嗪**6**。在一些情況下，吡咯并三唑并吡嗪**6**可當場反應以產生吡咯并三唑并吡嗪**7**(例如，實例1或通用程序**B**及**E**)。如通用程序**D**及**F**中所

見，亦可在不分離初始吡咯并三唑并吡嗪**6**或**7**下進行其他反應。若R''為保護基，則可使用諸如通用程序**I**、通用程序**J**或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.「Protective Groups in Organic Synthesis，第3版」，1999, Wiley-Interscience中所述之條件的條件使化合物**3**去保護以得到肼基吡咯并吡嗪**4**。舉例而言，可使用諸如製備3、通用程序**I**中所述之條件的條件或藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，來自上文所參考之Larock, R.C.或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.的書本)用酸移除諸如第三丁氧基羰基之保護基。或者，可如上文所述，使吡咯并吡嗪**2**與肼於布-哈二氏胺化條件下反應，從而直接產生肼基吡咯并吡嗪**4**。由肼基吡咯并吡嗪**4**形成醯肼**5**(流程**I**，步驟d)可藉由熟習此項技術者已知之各種方法來完成，該等方法包括諸如實例1、通用程序**A**中所述之條件的當場反應條件或諸如上文所參考之Larock, R.C.中所見之方法的標準肽偶合方法。可使用諸如實例1、通用程序**C**中所述之條件的條件或藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, 77(12), 3373-3377或*Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, 53(9), 2326-34)使醯肼**5**環化為吡咯并三唑并吡嗪**6**。必要時，可使用熟習此項技術者已知之反應(例如，上文所參考之Larock, R.C.)來執行吡咯并三唑并吡嗪**6**之進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺或雜芳基胺之形成可由含有一級胺或二級胺之吡咯并三唑并吡嗪**6**製備(例如，實例3及4或通用程序**L**、**M**、**N**或**O**)。又，可使用諸如上文所參考之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或通用程序**I**或**J**中所述之條件的條件來執行吡咯并三唑并吡嗪**6**之去保護。舉例而言，可自經保護之胺移除諸如苄氧基羰基之保護基以得到未經保護之胺(例如，實例2)且接著可如上文所述使去保護之化合物**6**進一步反應。可使用諸如實例1、通用程序**H**中所述之條件的條件或藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，來自上文所參考之

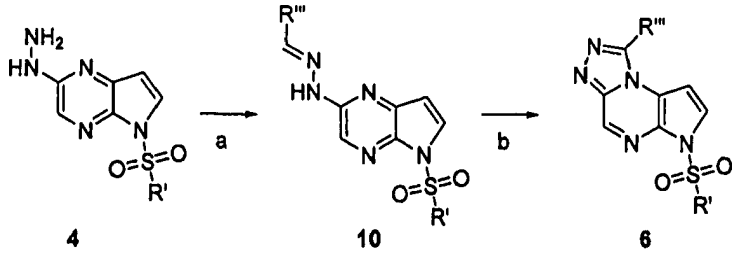
Larock, R.C.或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.的書本)來完成吡咯并三唑并吡嗪**6**之磺醯胺保護基的移除以產生吡咯并三唑并吡嗪**7**(流程**I**，步驟f)。必要時，可使用熟習此項技術者已知之反應(例如，上文所參考之Larock, R.C.)來執行吡咯并三唑并吡嗪**7**中R'''基團之進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺或雜芳基胺之形成可由具有含有一級胺或二級胺之R'''的吡咯并三唑并吡嗪**7**製備(例如，實例3及4或通用程序**L**、**M**、**N**或**O**)。又，可使用諸如上文所參考之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或通用程序**I**或**J**中所述之條件的條件使吡咯并三唑并吡嗪**7**中之R'''基團去保護以得到未經保護之化合物。舉例而言，可自經保護之胺移除諸如苄氧基羰基之保護基以得到未經保護之胺(例如，實例2或通用程序**J**)且接著可如上文所述使去保護之化合物**7**進一步反應。

流程I：



可藉由熟習此項技術者已知之各種方法由肼基吡咯并吡嗪4形成腙**10**(流程II，步驟a)，該等方法包括諸如通用程序**G**中所述之條件的當場反應條件。可使用諸如通用程序**G**中所述之條件的條件或藉由熟習此項技術者已知之方法使腙**10**環化為吡咯并三唑并吡嗪**6**。必要時，可使用熟習此項技術者已知之反應(例如，上文所參考之Larock, R.C.)來執行吡咯并三唑并吡嗪**6**之進一步官能化。上文描述吡咯并三唑并吡嗪**6**之進一步官能化，包括磺醯胺水解，以產生吡咯并三唑并吡嗪**7**(流程I，步驟f)。

流程II：

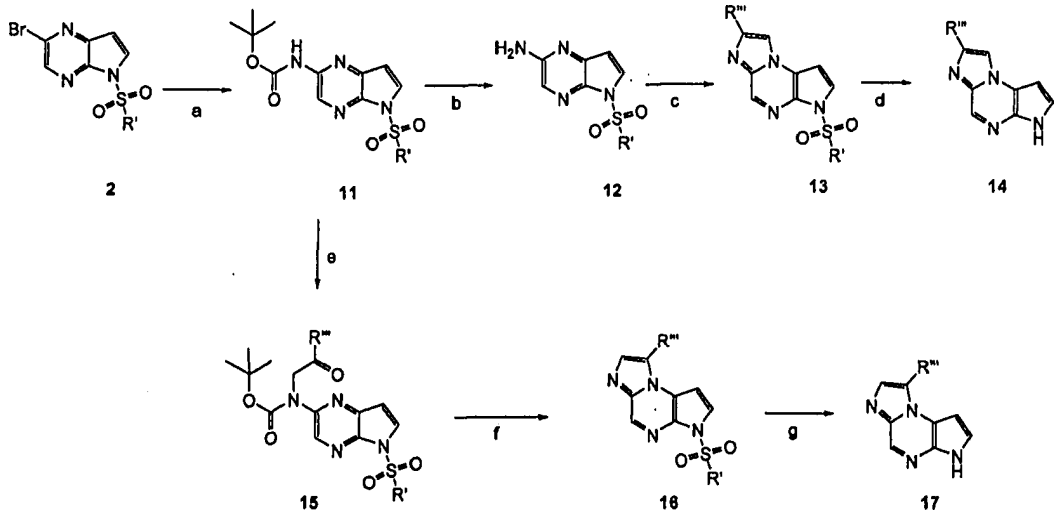


流程III中說明製備本發明之咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪化合物的方法。在步驟a中，藉由使吡咯并吡嗪**2**與胺基甲酸第三丁酯於布-哈二氏胺化條件下反應而引入胺基甲酸酯(例如，實例8，步驟A；製備2，或*Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346,* 1599-1626)以產生吡咯并吡嗪-2-基胺基甲酸酯**11**。可使用諸如實例8步驟B、通用程序**I**或 Greene, T.W. 及 Wuts, P.G.M.「Protective Groups in Organic Synthesis，第3版」，1999, Wiley-Interscience中所述之條件的條件使化合物**11**去保護以得到2-胺基吡咯并吡嗪磺醯胺**12**。可藉由依熟習此項技術者已知之方法(例如，*Journal of Medicinal Chemistry,* **1987**, *30*(11), 2031-2046或實例8步驟C)，使2-胺基吡咯并吡嗪磺醯胺**12**與適當經取代之2-鹵甲基酮反應而形成7位經取代之咪唑并吡咯并吡嗪**13**。必要時，可使用熟習此項技術者已知之反應(例如，上文所參考之Larock, R.C.)來執行咪唑并吡咯并吡嗪**13**之進一步官能化。舉例而

言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺或雜芳基胺之形成可由含有一級胺或二級胺之咪唑并吡咯并吡嗪**13**製備(例如，實例3及4或通用程序**L**、**M**、**N**或**O**)。又，可使用諸如上文所參考之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或通用程序**I**或**J**中所述之條件的條件使咪唑并吡咯并吡嗪**13**去保護且接著可如上文所述使去保護之化合物**13**進一步反應。可使用諸如實例8步驟D、通用程序**H**中所述之條件的條件，或藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，來自上文所參考之Larock, R.C.或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.的書本)來完成咪唑并吡咯并吡嗪**13**之磺醯胺保護基的移除以產生咪唑并吡咯并吡嗪**14**。或者，藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，實例9，步驟A；*Tetrahedron Letters,* **2006**, *47*(34), 6113-6115；或*Journal of Medicinal Chemistry,* **2005**, *48*(14), 4535-4546)，用適當經取代之2-鹵甲基酮使吡咯并吡嗪-2-基胺基甲酸酯**11**烷基化，從而產生吡咯并吡嗪**15**。可藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，實例9，步驟B；*European Journal of Medicinal Chemistry,* **2001**, *36*(3), 255-264；或*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,* **2007**, *17*(5), 1233-1237)使吡咯并吡嗪**15**環化為咪唑并吡咯并吡嗪**16**。必要時，可使用熟習此項技術者已知之反應(例如，上文所參考之Larock, R.C.)來執行咪唑并吡咯并吡嗪**16**中之R'''基團的進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺或雜芳基胺之形成可由具有含有一級胺或二級胺之R'''基團的咪唑并吡咯并吡嗪**16**製備(例如，實例3及4或通用程序**L**、**M**、**N**或**O**)。又，可使用諸如上文所參考之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或通用程序**I**或**J**中所述之條件的條件使咪唑并吡咯并吡嗪**16**中之R'''基團去保護以得到未經保護之化合物**17**且接著可如上文所述使去保護之化合物**17**進一步反應。可使用諸如實例9步驟C、通用程序**H**中所述之條件的條件，或藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，來自上文所參考之Larock, R.C.或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.的書

本)來完成咪唑并吡咯并吡嗪**16**之磺醯胺保護基的移除以產生咪唑并吡咯并吡嗪**17**。

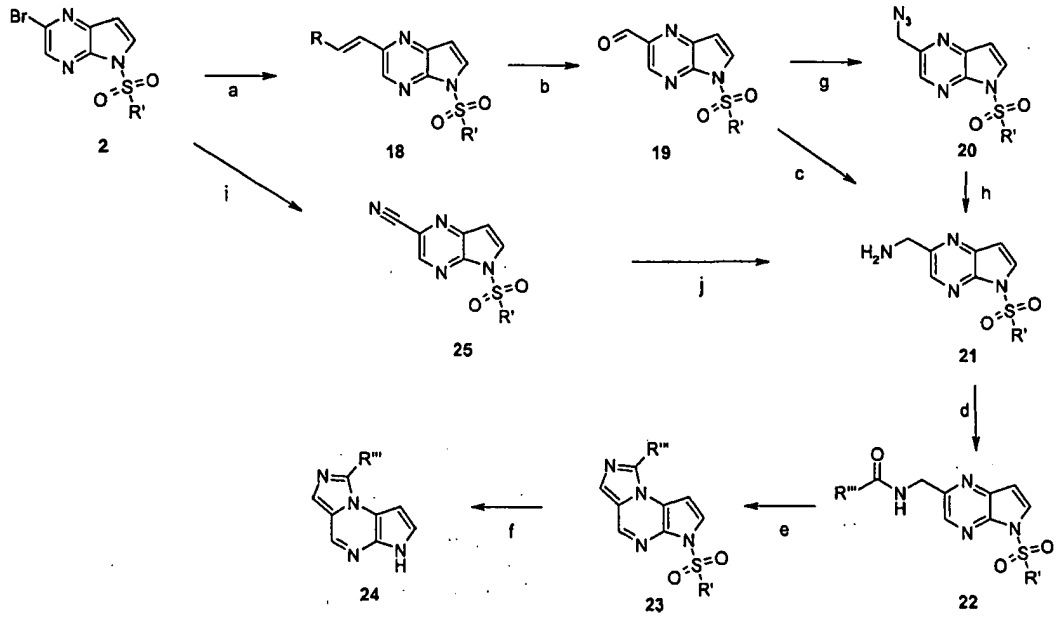
流程III



流程IV中說明製備本發明之咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪化合物的方法。在步驟a中，藉由使吡咯并吡嗪**2**與硼酸於鈴木交叉偶合(Suzuki cross coupling)條件下反應而引入乙烯基(例如，實例10，步驟A)。烯烴**18**之氧化裂解提供醛**19**(例如，實例10，步驟B)。首先使醛**19**與羥胺縮合，隨後用鋅還原，從而提供胺**21**，藉此可轉化為相應一級胺(例如，實例10，步驟C)。或者，可藉由將醛**19**還原為相應醇(例如，實例13，步驟D)、使醇轉化為氯離子且用疊氮化物置換以提供疊氮化物**20**(例如，實例13，步驟E)來製備胺**21**。疊氮化物之還原提供胺**21**(例如，實例13，步驟F)。或者，可藉由將溴化物**2**轉化為相應腈**25**(例如，製備28)，隨後將其還原為胺**21**(例如，製備28)來製備胺**21**。胺**21**與酸之偶合提供醯胺**22**(例如，實例10，步驟C)。將醯胺**22**轉化為硫醯胺，隨後用活化劑(諸如汞鹽、銀鹽或銅鹽)處理，從而提供咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪**23**，藉此可使醯胺**22**環化(例如，實例10，步驟D)。可使用諸如Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.「Protective Groups in Organic Synthesis，第3版」，1999, Wiley-Interscience、通用

程序**H**或實例10步驟E中所述之條件的條件使化合物**23**去保護以得到咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪**24**。必要時，可使用熟習此項技術者已知之反應(例如，上文所參考之Larock, R.C.)來執行咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪**23**或咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪**24**中之R'''基團的進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺或雜芳基胺之形成可由具有含有一級胺或二級胺之R'''基團的化合物**23**或**24**製備(例如，通用程序**L**、**M**、**N**或**O**)。又，可使用諸如上文所參考之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或通用程序**I**或**J**中所述之條件的條件使化合物**23**或**24**中之R'''基團去保護以得到未經保護之化合物且接著可如上文所述使去保護之化合物進一步反應。

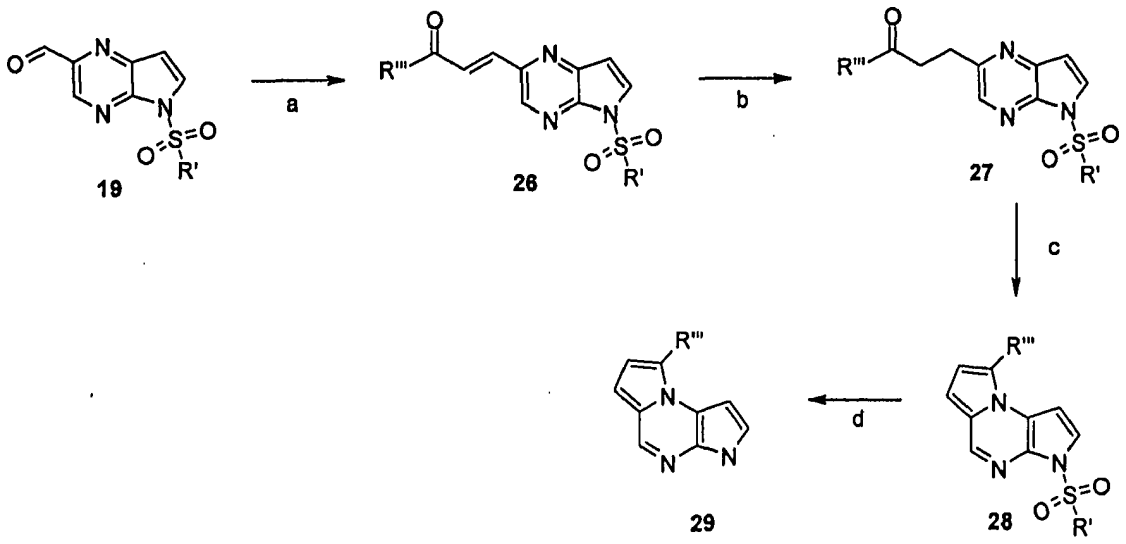
流程IV



流程V中說明製備本發明之3*H*-二吡咯并[1,2-*a*:2',3'-*e*]吡嗪化合物的方法。在步驟a中，使醛**19**於霍納-埃蒙斯條件(Horner-Emmons condition)下反應以提供α,β-不飽和酮**26**(例如，實例11，步驟A)。雙鍵之還原提供飽和酮**27**(例如，實例11，步驟B)。可藉由依熟習此項技術者已知之方法(例如，實例11，步驟C)，用活化劑處理**27**而將其環化為三環**28**。可使用諸如Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.「Protective

Groups in Organic Synthesis，第3版」，1999；通用程序**H**或實例11步驟D中所述之條件的條件使化合物**28**去保護以得到3*H*-二吡咯并[1,2-*a*:2',3'-*e*]吡嗪**29**。必要時，可使用熟習此項技術者已知之反應(例如，上文所參考之Larock, R.C.)來執行3*H*-二吡咯并[1,2-*a*:2',3'-*e*]吡嗪**28**或**29**中之R'''基團的進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺或雜芳基胺之形成可由具有含有一級胺或二級胺之R'''基團的化合物**28**或**29**製備(例如，通用程序**L**、**M**、**N**或**O**)。又，可使用諸如上文所參考之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或通用程序**I**或**J**中所述之條件的條件使化合物**28**或**29**中之R'''基團去保護以得到未經保護之化合物且接著可如上文所述使去保護之化合物進一步反應。

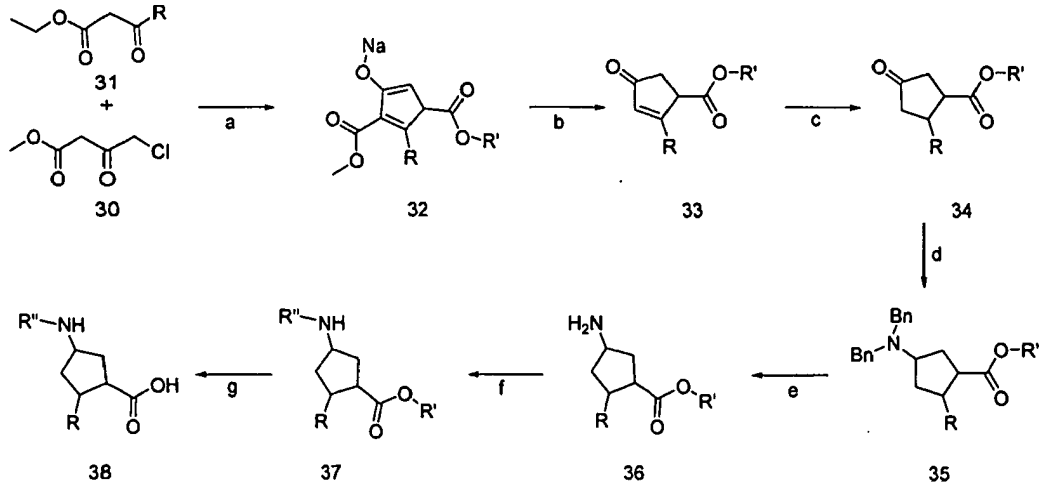
流程V



流程VI中說明製備用於製備本發明化合物的經取代之環戊基甲酸**38**之方法。在步驟a中，可使β-酮酯**31**與4-氯乙醯乙酸甲酯**30**縮合以產生環狀β-酮酯烯醇鹽**32**(例如，通用程序**BB**)。藉由熟習此項技術者已知之標準方法(例如，通用程序**CC**)使化合物**32**去羧基以產生α,β-不飽和酮**33**。如步驟c中所示，α,β-不飽和酮**33**之氫化提供飽和酮**34**(例如，通用程序**DD**)。使用諸如通用程序**EE**中所述之條件的條件，用二苄基胺使酮**34**還原胺化以產生化合物**35**。可經由如通用程序

FF中所述之氫化使化合物**35**去苄基以產生胺**36**。可使用替代性條件由酮**34**得到胺**36**，例如，如Larock, R.C.「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations，第2版」，1999, Wiley-VCH中所述。使用熟習此項技術者已知之反應(例如，上文所參考之Larock, R.C.)，胺**36**可經受進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺或雜芳基胺之形成可由胺**36**製備(例如，通用程序**L**、**M**、**N**或**O**)以產生化合物**37**。可使化合物**37**之酯於水性鹼或酸條件下水解以產生所需羧酸**38**(例如，通用程序**GG**或上文所參考之Larock, R.C.)。必要時，可使用熟習此項技術者已知之方法，諸如對掌性製備型HPLC來進行化合物**33**、**34**、**35**、**36**、**37**或**38**之對掌性分離(例如，通用程序**II**)。

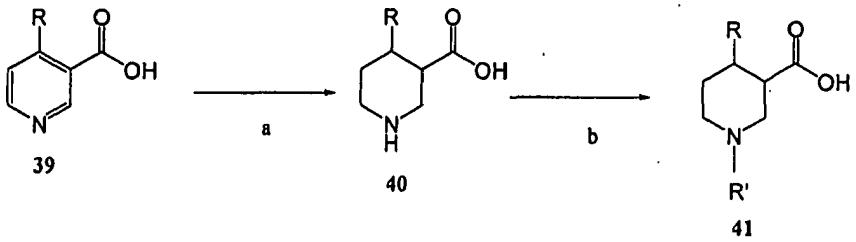
流程VI



流程VII中說明製備本發明之4-經取代之哌啶-3-甲酸化合物的方法。在步驟a中，可使用熟習此項技術者已知之方法(例如，實例13，步驟G)使4-經取代或未經取代之菸鹼酸**39**完全飽和。可用合適之胺保護基保護所得哌啶甲酸**40**以產生哌啶甲酸**41**，該保護基諸如Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.「Protective Groups in Organic Synthesis，第3版」，1999, Wiley-Interscience；Larock, R.C.「Comprehensive Organic

Transformations: A Guide to Functional Group Preparations，第2版」，1999, Wiley-VCH；或實例13步驟G中所述之保護基。

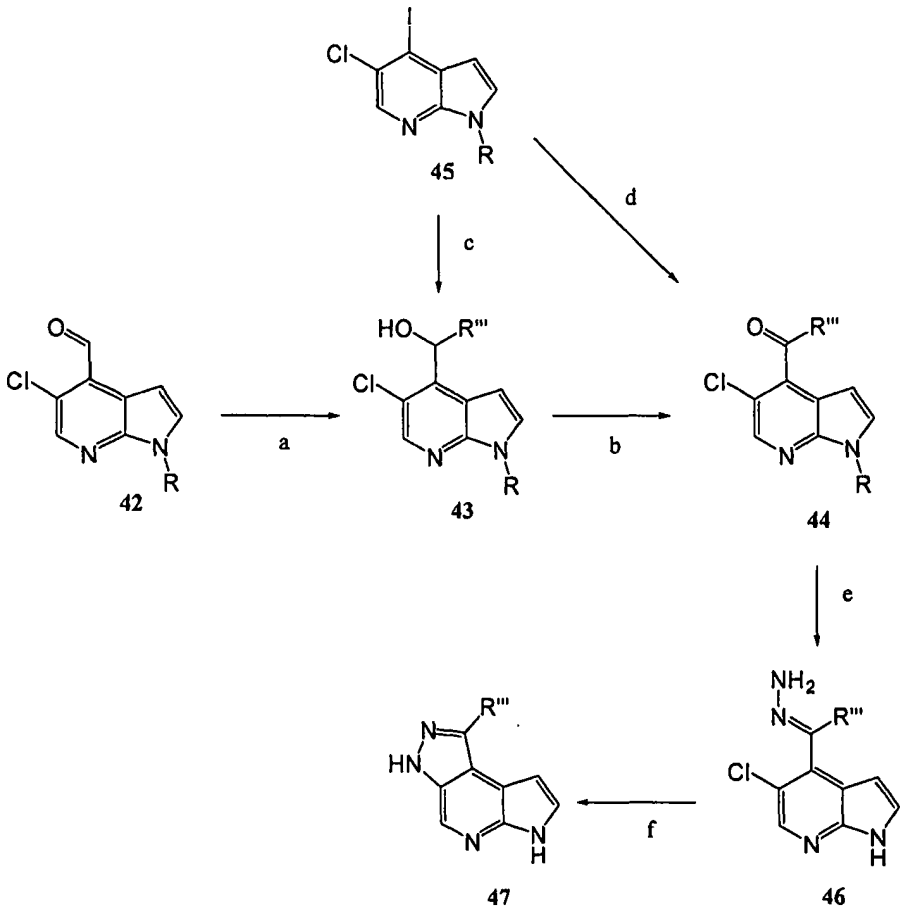
流程VII



流程VIII中說明製備本發明之二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶化合物的方法。在步驟a中，使用熟習此項技術者已知之方法(例如，實例23，步驟A)，使醛**42**與格林納試劑(Grignard reagent)反應以提供醇**43**。可藉由依熟習此項技術者已知之方法(例如，實例23，步驟B)，用氧化劑處理醇**43**來製備酮**44**(步驟b)。或者，可藉由使雜芳基碘化物**45**與醛反應(步驟c)以提供醇**43**(例如，實例24，步驟A)，隨後如先前所述進行氧化來製備酮**44**。可藉由依熟習此項技術者已知之方法(諸如*Heterocycles*, **2003**, *59*(1), 369-385)，使雜芳基碘化物**45**與適當經取代之酸氯化物反應來直接製備酮**44**。接著，可使用諸如實例24步驟C中所述之條件的條件，經由與肼反應而將酮**44**轉化為腙**46**。可經由分子內布-哈二氏環化(例如，實例24步驟B或*Organic Letters*, **2008**, *10*(18), 4109-4112)使腙**46**環化以提供二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶**47**。必要時，可使用熟習此項技術者已知之反應(例如，上文所參考之Larock, R.C.)來執行二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶**47**中之R'''基團的進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺或雜芳基胺之形成可由具有含有一級胺或二級胺之R'''基團的化合物**47**製備(例如，通用程序**L**、**M**、**N**或**O**)。又，可使用諸如上文所參考之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或通用程序**I**或**J**中所述之條件的條件使化合物**47**中之R'''基團去保護以得到未經保護之化合物且接著

可如上文所述使去保護之化合物進一步反應。

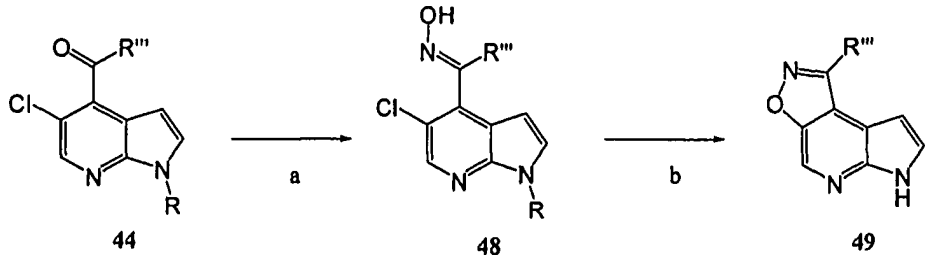
流程VIII



流程IX中描述製備本發明之異噁唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶化合物的方法。可藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，實例28，步驟A)使酮**44**與羥胺鹽酸鹽反應(步驟a)以提供肟**48**。使用熟習此項技術者已知之方法(例如，實例28步驟B或*Tetrahedron*, **2007**, *63*(12), 2695-2711使肟**48**環化以提供所需異噁唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶**49**(步驟b)。必要時，可使用熟習此項技術者已知之反應(例如，上文所參考之Larock, R.C.)來執行異噁唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶**49**中之R'''基團的進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺或雜芳基胺之形成可由具有含有一級胺或二級胺之R'''基團的化合物**49**製備(例如，通用程序**L**、**M**、**N**或**O**)。又，可使用諸如上文所參考之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或通用程序**I**或**J**中所述之條件的條件使

化合物**49**中之R'''基團去保護以得到未經保護之化合物且接著可如上文所述使去保護之化合物進一步反應。

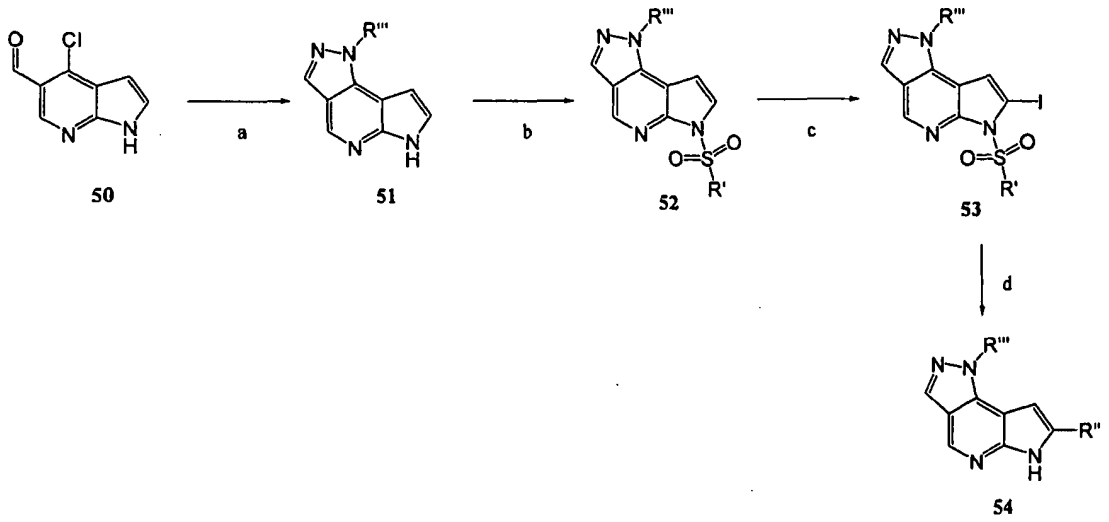
流程IX



流程X中描述製備本發明之1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶化合物的方法。藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，實例27)，使市售4-氯-1*H*-吡咯并-[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛**50**與適當經取代之肼或肼鹽酸鹽反應(流程X，步驟a)以提供所需1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶**51**。另外，可使用諸如製備1中所述之條件的條件或藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，Larock, R.C.「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations，第2版」，1999, Wiley-VCH或Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.「Protective Groups in Organic Synthesis，第3版」，1999, Wiley-Interscience)將1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶**51**保護為磺醯胺形式(流程X，步驟b)。可藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，實例42，步驟C)使經保護之化合物**52**碘化。使鹵化三環**53**與適當經取代之硼酸或酯於鈴木交叉偶合條件下反應，隨後使用諸如實例42步驟D中所述之條件的條件進行去保護以得到二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶**54**。必要時，可使用熟習此項技術者已知之反應(例如，上文所參考之Larock, R.C.)來執行二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶**54**中之R'''基團的進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺或雜芳基胺之形成可由具有含有一級胺或二級胺之R'''基團的化合物**54**製備(例如，通用程序**L**、**M**、**N**或**O**)。又，可使用諸如上文所參考之Greene, T.W.及

Wuts, P.G.M.或通用程序**I**或**J**中所述之條件的條件使化合物**54**中之R'''基團去保護以得到未經保護之化合物且接著可如上文所述使去保護之化合物進一步反應。

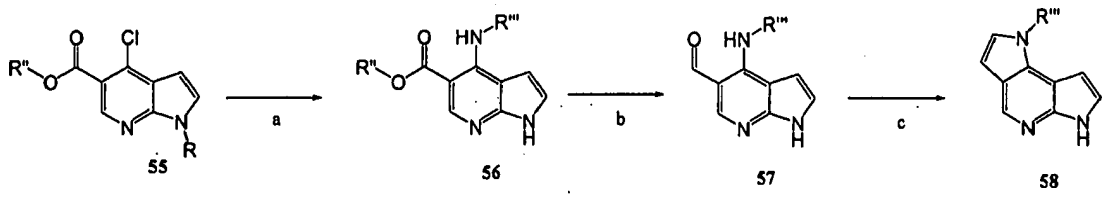
流程X



流程XI中描述製備本發明之1,6-二氫二吡咯并[2,3-*b*:2',3'-*d*]吡啶化合物的方法。如步驟a中所示，使用諸如Larock, R.C.「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations，第2版」，1999, Wiley-VCH中所述之方法的方法，使雜芳基氯化物**55**與適當經取代之胺反應以在伴隨去保護之情況下產生酯**56**。可使酯**56**轉化為相應醛**57**(步驟b)且接著使用熟習此項技術者已知之方法(例如，上文所參考之Larock, R.C.)使醛**57**環化以產生所需1,6-二氫二吡咯并[2,3-*b*:2',3'-*d*]吡啶**58**。必要時，可使用熟習此項技術者已知之反應(例如，上文所參考之Larock, R.C.)來執行1,6-二氫二吡咯并[2,3-*b*:2',3'-*d*]吡啶**58**中之R'''基團的進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺或雜芳基胺之形成可由具有含有一級胺或二級胺之R'''基團的化合物**58**製備(例如，通用程序**L**、**M**、**N**或**O**)。又，可使用諸如上文所參考之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或通用程序**I**或**J**中所述之條件的條件使化合物**58**中之R'''基團去保護以得到

未經保護之化合物且接著可如上文所述使去保護之化合物進一步反應。

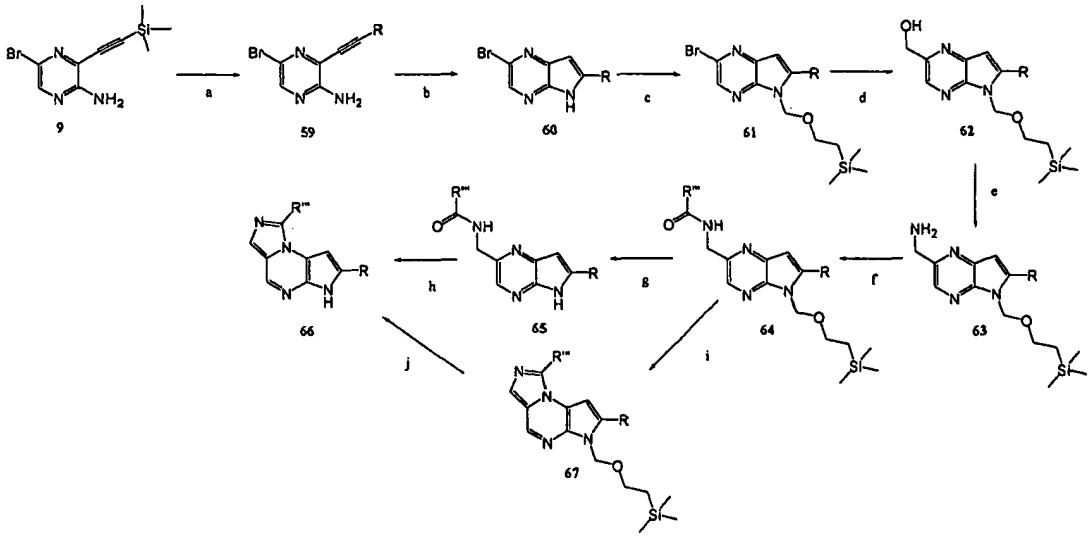
流程XI



流程XII中說明製備本發明之咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪**66**的方法。可藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，實例20，步驟B)使5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺**9**與適當經官能化之鹵化物反應以產生經取代之炔烴**59**(流程XII，步驟a)。可使炔烴**59**於鹼性條件下反應以產生吡咯并[2,3-*b*]吡嗪**60**(如實例20，步驟C中)。可藉由熟習此項技術者已知之方法(例如，Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.「Protective Groups in Organic Synthesis，第3版」，1999, Wiley-Interscience或實例20，步驟D)，用諸如(2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基之適當保護基使吡咯并[2,3-*b*]吡嗪**60**官能化。經由使用熟習此項技術者已知之方法(例如，Larock, R.C.「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations，第2版」，1999, Wiley-VCH或實例20，步驟E)使中間物醛發生鈴木交叉偶合、隨後氧化裂解及還原來引入烯烴，藉此將吡咯并[2,3-*b*]吡嗪**61**轉化為相應羥甲基衍生物**62**。可藉由使用熟習此項技術者已知之方法(例如，上文所參考之Larock, R.C.或實例20，步驟G)將羥甲基化合物**62**轉化為疊氮化物(例如，實例20，步驟F)，隨後進行施陶丁格還原(Staudinger reduction)來製備甲胺**63**(步驟e)。可使用熟習此項技術者已知之方法(例如，實例20，步驟H)將甲胺**63**轉化為適當經官能化之醯胺**64**。可使用熟習此項技術者已知之方法(例如，上文所參考之

Greene, T.W.及Wuts或實例20，步驟I)使醯胺**64**去保護以提供經官能化之吡咯并[2,3-*b*]吡嗪**65**(步驟g)。在流程XII步驟h中，可藉由將醯胺**65**轉化為硫醯胺，隨後用活化劑處理，從而提供咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪**66**而使醯胺**65**環化(例如，實例20，步驟J)。或者，可使用上文所述之條件(流程XII，步驟i)(例如，實例22，步驟B)，隨後使用熟習此項技術者已知之方法(例如，Greene, T.W.及Wuts或實例22，步驟C)使咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪**67**去保護(流程XII，步驟j)來完成醯胺**64**之環化。必要時，可使用熟習此項技術者已知之反應(例如，上文所參考之Larock, R.C.)來執行咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪**66**或**67**中之R'''基團的進一步官能化。舉例而言，醯胺、脲、磺醯胺、芳基胺或雜芳基胺之形成可由具有含有一級胺或二級胺之R'''基團的化合物**66**或**67**製備(例如，通用程序**L**、**M**、**N**或**O**)。又，可使用諸如上文所參考之Greene, T.W.及Wuts, P.G.M.或通用程序**I**或**J**中所述之條件的條件使化合物**66**或**67**中之R'''基團去保護以得到未經保護之化合物且接著可如上文所述使去保護之化合物進一步反應。

流程XII

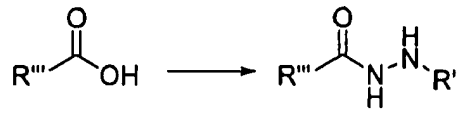


通用程序及實例

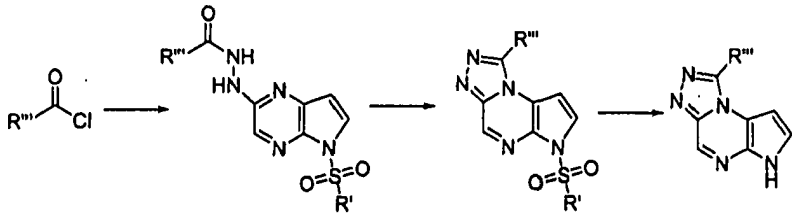
用於建構本申請案中所揭示之大部分化合物的通用合成流程係

描述於以下流程1-39中。此等流程僅為達成說明性目的而提供且不應理解為限制本發明之範疇。

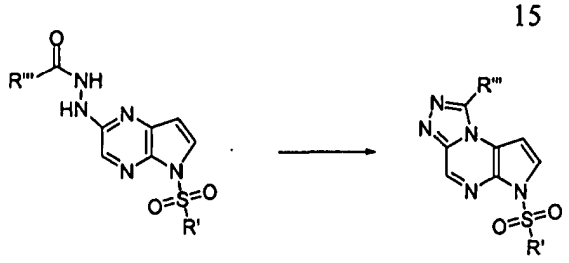
流程1.由羧酸形成醯肼(通用程序**A**)



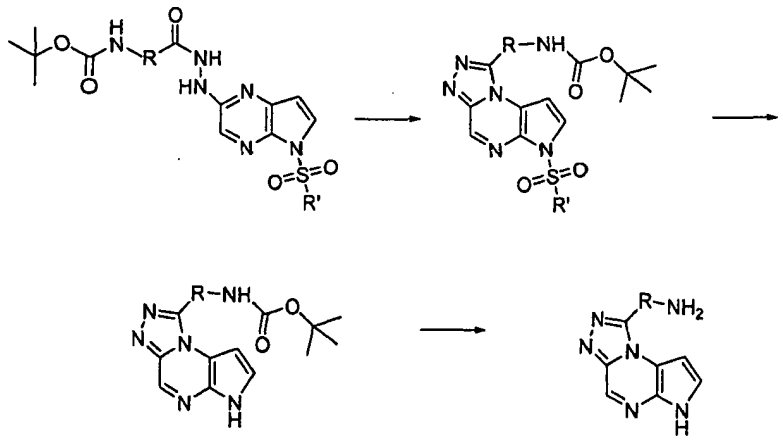
流程2.由酸氯化物形成醯肼，隨後進行環化及磺醯胺水解(通用程序**B**)



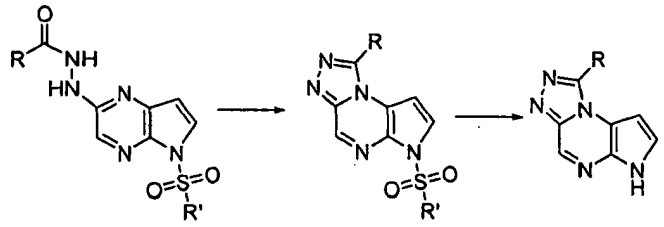
流程3.使醯肼環化(通用程序**C**)



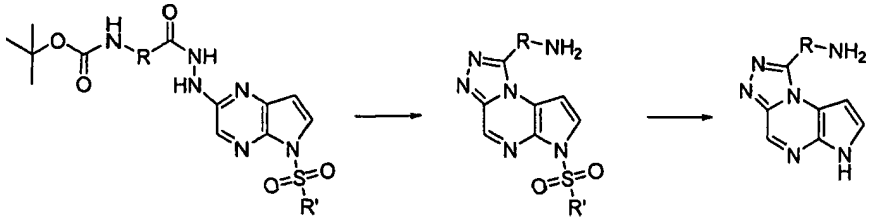
流程4.使醯肼環化，隨後進行磺醯胺水解及Boc去保護(通用程序**D**)



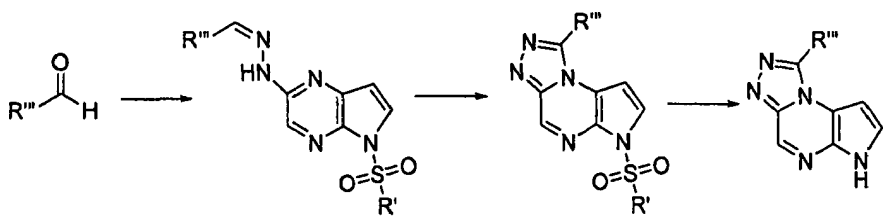
流程5.使醯肼環化，隨後進行磺醯胺水解(通用程序E)



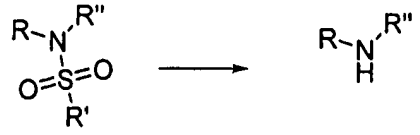
流程6.使醯肼環化，同時失去Boc保護基，隨後進行磺醯胺水解(通用程序F)



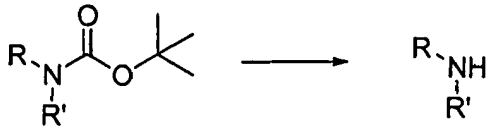
流程7.形成腙，隨後進行環化及磺醯胺水解(通用程序G)



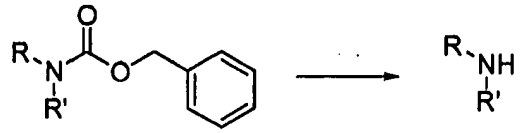
流程8.使磺醯胺水解(通用程序H)



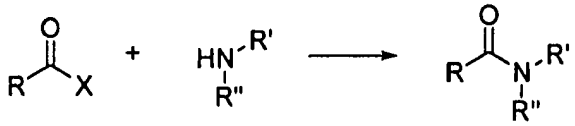
流程9.使經Boc保護之胺酸性裂解(通用程序I)



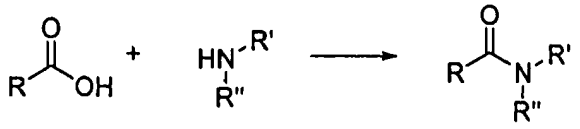
流程10.使經Cbz保護之胺去保護(通用程序J)



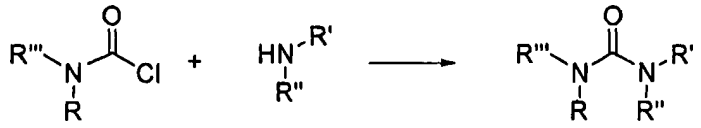
流程11.由活化酸及胺形成醯胺(通用程序K)



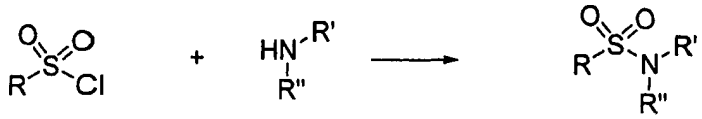
流程12.由羧酸及胺形成醯胺(通用程序L)



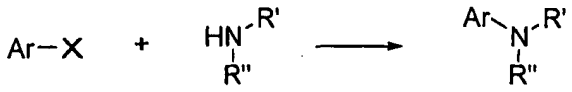
流程13.由胺及胺甲醯氯形成脲(通用程序M)



流程14.由胺形成磺醯胺(通用程序N)



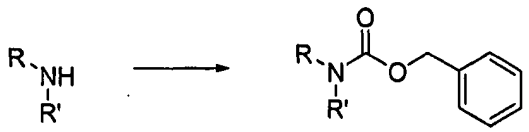
流程15.用胺置換芳基或雜芳基鹵化物(通用程序O及O.1)



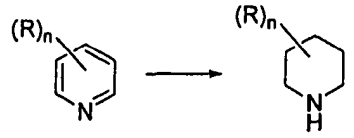
流程16.胺之Boc保護(通用程序P)



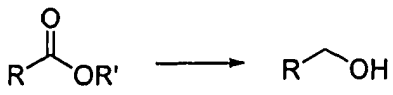
流程17.胺之Cbz保護(通用程序Q)



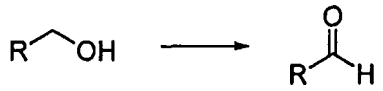
流程18.使吡啶還原(通用程序R)



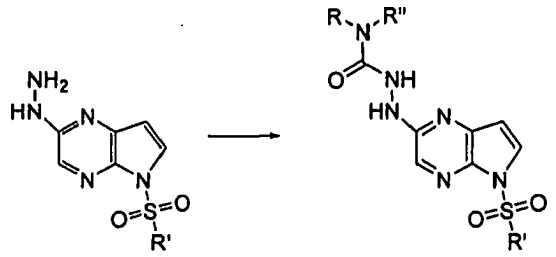
流程19.將酯還原為醇(通用程序S)



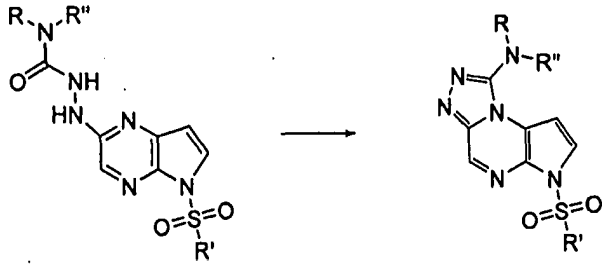
流程20.將醇氧化為醛(通用程序T)



流程21.形成半卡肼(通用程序U)



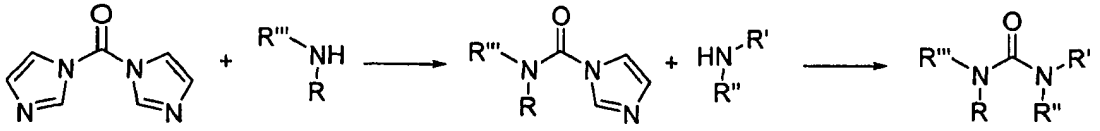
流程22.使半卡肼環化(通用程序V)



流程23.形成酸氯化物(通用程序W)



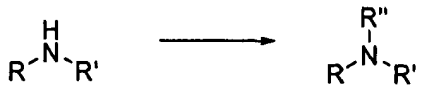
流程24.使用CDI形成脲(通用程序X)



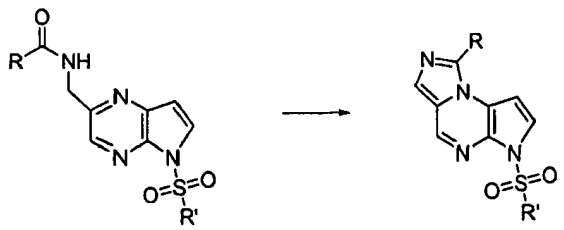
流程25.由羧酸形成酯(通用程序Y)



流程26.使用烷基鹵化物或α-鹵基酮進行N-烷基化(通用程序Z)

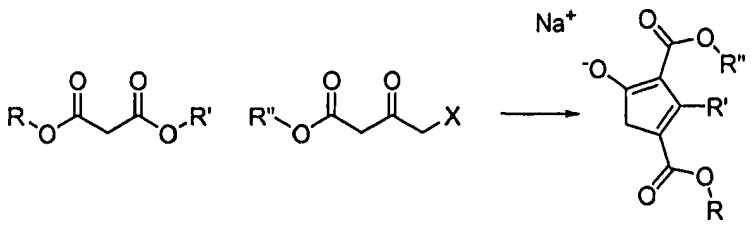


流程27：使用二硫雜磷雜環丁烷試劑使醯胺環化(通用程序AA)

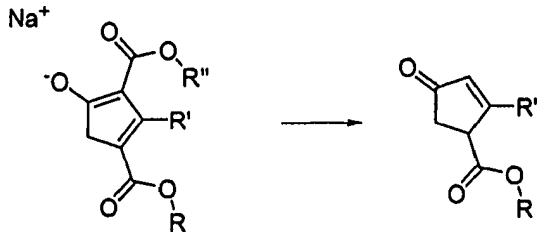


流程28：進行克諾維納蓋爾縮合(Knoevenagel condensation)以

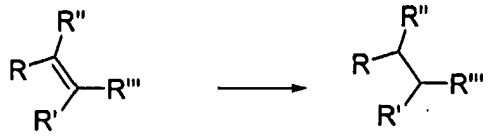
形成經取代之環戊二烯(通用程序**BB**)



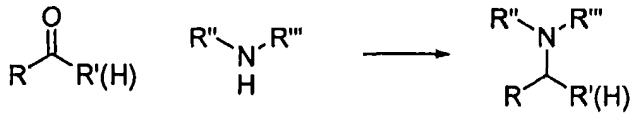
流程**29**：使β-酮酯烯醇鹽去羧基(通用程序**CC**)



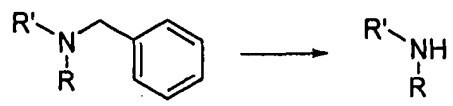
流程**30**：使烯烴氫化(通用程序**DD**)



流程**31**：使酮或醛還原胺化(通用程序**EE**)



流程**32**：使胺去苄基(通用程序**FF**)



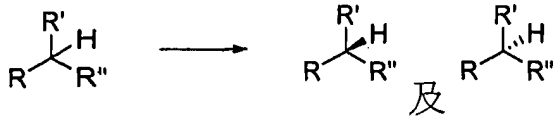
流程33：將酯水解為羧酸(通用程序GG)



流程34：使醯胺脫水生成腈(通用程序HH)



流程35：立體異構體之對掌性製備型HPLC分離(通用程序II)



流程36：使經乙醯基保護之胺酸性水解(通用程序JJ)



流程37：使用氯碘甲烷進行環丙烷化(通用程序KK)



流程38：由酸氯化物形成溴甲基酮(通用程序LL)



流程39：將α,β-不飽和酮還原為烯丙醇(通用程序**MM**)



通用程序清單

通用程序**A**由羧酸形成醯肼

通用程序**B**由酸氯化物形成醯肼，隨後進行環化及磺醯胺水解

通用程序**C**使醯肼環化

通用程序**D**使醯肼環化，隨後進行磺醯胺水解及Boc去保護

通用程序**E**使醯肼環化，隨後進行磺醯胺水解

通用程序**F**使醯肼環化，同時失去Boc保護基，隨後進行磺醯胺水解

通用程序**G**形成腙，隨後進行環化及磺醯胺水解

通用程序**H**使磺醯胺水解

通用程序**I**使經Boc保護之胺酸性裂解

通用程序**J**使經Cbz保護之胺去保護

通用程序**K**由活化酸及胺形成醯胺

通用程序**L**由羧酸及胺形成醯胺

通用程序**M**由胺及胺甲醯氯形成脲

通用程序**N**由胺形成磺醯胺

通用程序**O**用胺置換芳基或雜芳基鹵化物

通用程序**P**胺之Boc保護

通用程序**Q**胺之Cbz保護

通用程序**R**使吡啶還原

通用程序**S**將酯還原為醇

通用程序**T**將醇氧化為醛

通用程序**U**形成半卡肼

通用程序**V**使半卡肼環化

通用程序**W**形成酸氯化物

通用程序**X**使用CDI形成脲

通用程序**Y**由羧酸形成酯

通用程序**Z**使用烷基鹵化物或α-鹵基酮進行N-烷基化

通用程序**AA**使用二硫雜磷雜環丁烷試劑使醯胺環化

通用程序**BB**進行克諾維納蓋爾縮合以形成經取代之環戊二烯

通用程序**CC**使β-酮酯烯醇鹽去羧基

通用程序**DD**使烯烴氫化

通用程序**EE**使酮或醛還原胺化

通用程序**FF**使胺去苄基

通用程序**GG**將酯水解為羧酸

通用程序**HH**使醯胺脫水生成腈

通用程序**II**立體異構體之對掌性製備型HPLC分離

通用程序**JJ**使經乙醯基保護之胺酸性水解

通用程序**KK**使用氯碘甲烷進行環丙烷化

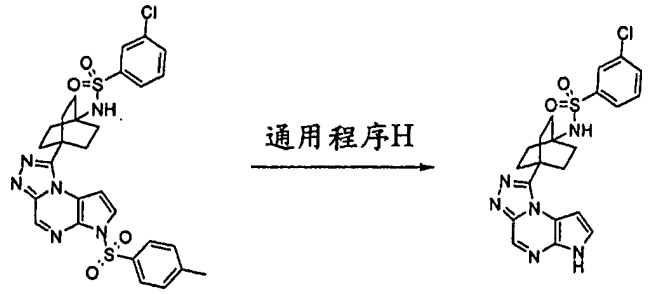
通用程序**LL**由酸氯化物形成溴甲基酮

通用程序**MM**將α,β-不飽和酮還原為烯丙醇

以下實例係根據用於其製備之最終通用程序來定製。任何新穎中間物之合成途徑均藉由依序在其名稱後之括號中列出通用程序(字母代碼)及適當時列出其他反應物或試劑進行詳細描述。此方案之一

實施例係使用實例H.1.1作為非限制性說明如下給出。實例H.1.1為*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-3-氯苯磺醯胺，其係使用如流程A中所示之通用程序H，由3-氯-*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯磺醯胺製備。

流程A

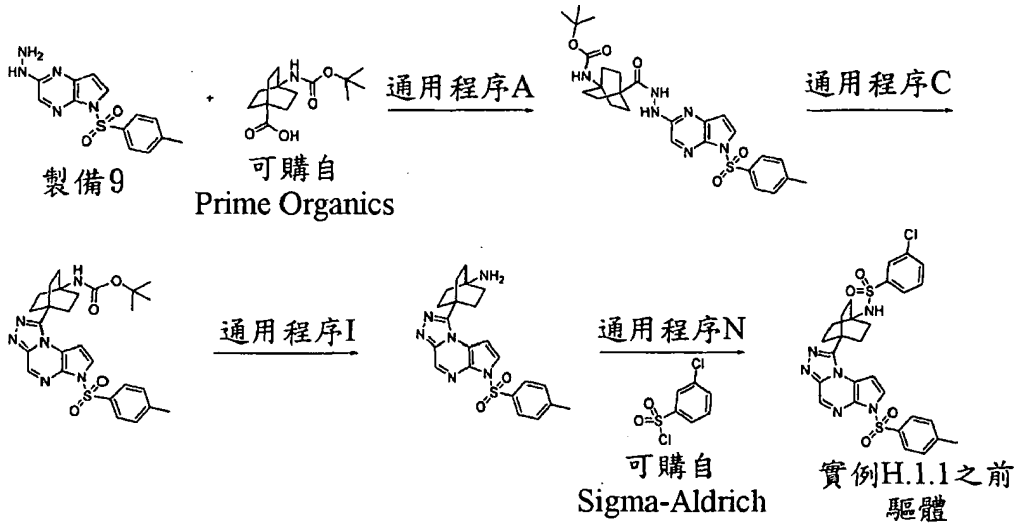


實例H.1.1之前驅體　　實例H.1.1

實例H.1.1之前驅體3-氯-*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯磺醯胺係如流程B中所示來製備。在通用程序**A**中所給出之條件下使2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(製備9)與4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環-[2.2.2]辛烷-1-甲酸反應，以產生4-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)雙環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯。使用通用程序**C**中所給出之條件使此醯肼環化以生成4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯。使用通用程序**I**使此胺基甲酸酯去保護以生成4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-胺。使用通用程序**N**中所述之條件使此胺磺醯化以產生實例H.1.1之前驅體。在製備及實例部分將以上所詳述之反應次序解釋為「使用**A**由製備9及4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環-[2.2.2]辛烷-1-甲酸[Prime Organics]開始反應，使用**C**利用TEA，使用**I**，使用**N**，由3-氯苯磺醯

氯進行製備」。

流程B



分析方法

分析資料包括在以下程序、通用程序之說明或實例之表格中。除非另有規定，否則所有^{1}H NMR資料均於Varian Mercury Plus 400 MHz或Varian Inova 600 MHz儀器上進行收集且化學位移以百萬分率(ppm)標出。LC/MS及HPLC資料係參考使用表2中所提供之小寫方法字母之LC/MS及HPLC條件的表格。

表2. LC/MS及HPLC方法

方法	條件
a	LC/MS：梯度為在1.5 min內5-60% B，接著60-95% B至2.5 min，於95% B下保持1.2 min(1.3 mL/min流動速率)。移動相A為10 mM NH_4OAc，移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為4.6×50 mm MAC-MOD Halo C8管柱(2.7 μm粒子)。偵測方法為二極體陣列(DAD)及蒸發光散射(ELSD)偵測以及正/負離子電噴霧電離。
b	HPLC：梯度為在40 min內10-60% B(25 mL/min流動速率)。移動相A為50 mM NH_4OAc(pH 4.5)且移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=254 nm。

方法	條件
c	HPLC：梯度為在40 min內10-100% B，於100% B下保持5 min，經2 min返回10% B，於10% B下保持4 min(21 mL/min流動速率)。移動相A為50 mM NH_4OAc(pH 4.5)且移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=344 nm。
d	LC/MS：梯度為在0.75 min內5-60% B，接著60-95% B至1.15 min，於95% B下保持0.75 min(1.3 mL/min流動速率)。移動相A為10 mM NH_4OAc，移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為4.6×50 mm MAC-MOD Halo C8管柱(2.7 μm粒子)。偵測方法為二極體陣列(DAD)及蒸發光散射(ELSD)偵測以及正/負離子電噴霧電離。
e	HPLC：梯度為在20 min內5-95% B(21 mL/min流動速率)。移動相A為50 mM NH_4OAc(pH 4.5)且移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=254 nm。
f	HPLC：梯度為在20 min內0-30% B(21 mL/min流動速率)。移動相A為50 mM NH_4OAc(pH 4.5)且移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=254 nm。
g	HPLC：梯度為在20 min內0-50% B(21 mL/min流動速率)。移動相A為50 mM NH_4OAc(pH 4.5)且移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=254 nm。
h	HPLC：梯度為在40 min內20-60% B(81 mL/min流動速率)，移動相A為50 mM NH_4OAc(pH 4.5)且移動相B為HPLC級MeCN，用於層析法之管柱為25×250 mm Hypersil C18 HS管柱(10 μm粒子)，偵測方法為UV，λ=315 nm。
i	HPLC：梯度為在9 min內10-80% B，接著在0.10 min內80-100% B，於100% B下保持1.50 min(22.5 mL/min流動速率)。移動相A為50 mM NH_4OAc(pH 4.5)且移動相B為HPLC級MeCN，用於層析法之管柱為19×50 mm Waters Atlantis T3 OBD C18管柱(5 μm粒子)，偵測方法為光電二極體陣列DAD及Waters ZQ 2000質譜儀。
j	HPLC：梯度為在30 min內0-40% B(21 mL/min流動速率)。移動相A為50 mM NH_4OAc(pH 4.5)且移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=254 nm。
k	HPLC：梯度為在25 min內25-100% B(21 mL/min流動速率)。移動相A為50 mM NH_4OAc(pH 4.5)且移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為21.2×250 mm Hypersil HS C18管柱(8 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=380 nm。

方法	條件
I	LC/MS：梯度為於10% B下0.1 min，在2.5 min內10-100% B，於100% B下保持0.3 min，接著在0.1 min內達10% B。移動相A為0.1% TFA水溶液且移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為2.1 mm×30 mm Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2)(5 μM粒子)。偵測方法為Waters 996二極體-陣列偵測器及Sedere Sedex-75 ELSD。ZMD質譜儀係於正離子APCI電離條件下操作。
m	HPLC：梯度為在50 min內10-100% B(21 mL/min流動速率)。移動相A為50 mM NH_4OAc(pH 4.5)且移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=341 nm。
n	LC/MS：梯度為在1.50 min內30-60% B，接著60-95% B至2.5 min，於95% B下保持1.2 min(1.3 mL/min流動速率)。移動相A為10 mM乙酸銨，移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為4.6×50 mm MAC-MOD Halo C8管柱(2.7 μm粒子)。偵測方法為二極體陣列(DAD)及蒸發光散射(ELSD)偵測以及正/負離子電噴霧電離。
o	LC/MS：梯度為在1.5 min內5-60% B，接著60-95% B至2.5 min，於95% B下保持1.2 min(1.3 mL/min流動速率)。移動相A為10 mM乙酸銨，移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為4.6×30 mm Vydac Genesis C8管柱(4 μm粒子)。偵測方法為二極體陣列(DAD)以及正/負離子電噴霧電離及根據正離子掃描(45 eV碰撞能量)之MS^2資料依賴性掃描。
p	HPLC：用於層析法之管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm粒子)。梯度為在50 min內5-95% B(21 mL/min流動速率)。移動相A為0.05 N水性乙酸銨緩衝液(pH 4.5)且移動相B為HPLC級MeCN。偵測方法為UV，λ=254 nm。
q	HPLC：梯度為在40 min內10%至50% B(81 mL/min流動速率)。移動相A為50 mM乙酸銨水溶液，移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為Microsorb C18、100 Å、5 μm、46×250 mm管柱。偵測方法為UV，λ=310 nm。
r	HPLC：梯度為在40 min內30%至70% B(81 mL/min流動速率)。移動相A為50 mM乙酸銨水溶液，移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為Microsorb C18、100 Å、5 μm、46×250 mm管柱。偵測方法為UV，λ=254 nm。.
s	HPLC：梯度為在50 min內10-40% B，在3 min內40-100%，於100% B下保持5 min，經2 min返回10% B，於10% B下保持3 min(21 mL/min流動速率)。移動相A為50 mM NH_4OAc(pH 4.5)且移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=326 nm。

方法	條件
t	HPLC：用於層析法之管柱為19×50 mm Waters Atlantis T-3管柱(5 μm粒子)。梯度為在3.0 min內20-25% B，接著25-95% B至9.00 min，於95% B下保持0.10 min(25 mL/min流動速率)。移動相A為50 mM乙酸銨，移動相B為HPLC級乙腈。偵測方法為Waters 2996 PDA且質譜儀為Waters ZQ 2000。質譜偵測使用於APCI電離下之正/負離子轉換。
u	HPLC：梯度為在20 min內5-100% B(21 mL/min流動速率)。移動相A為50 mM NH_4OAc(pH 4.5)且移動相B為HPLC級MeCN。用於層析法之管柱為21.2×250 mm Hypersil C18 HS管柱(8 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=254 nm。

表3.對掌性HPLC方法

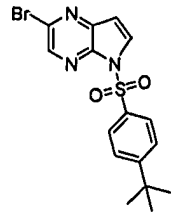
方法	條件
1	梯度為在19 min內5-60% A，於60% A下保持2 min(20 mL/min流動速率)。移動相A為乙醇(200標準酒度)，移動相B為添加有0.1%二乙胺之HPLC級庚烷。用於層析法之管柱為Daicel IC、20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光性。
2	梯度為在12 min內30-58% A(20 mL/min流動速率)。移動相A為HPLC級異丙醇，移動相B為HPLC級庚烷。用於層析法之管柱為Daicel IA、20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=280 nm，蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光性。
3	等度30% A歷時25 min(20 mL/min流動速率)。移動相A為乙醇(200標準酒度)，移動相B為添加有0.1%二乙胺之HPLC級庚烷。用於層析法之管柱為Daicel IA、20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光性。
4	等度20% A歷時40 min(20 mL/min流動速率)。移動相A為乙醇(200標準酒度)，移動相B為添加有0.1%二乙胺之HPLC級庚烷。用於層析法之管柱為Daicel IA、20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光性。
5	梯度為在18 min內30-65% A(20 mL/min流動速率)。移動相A為HPLC級異丙醇，移動相B為添加有0.1%二乙胺之HPLC級庚烷。用於層析法之管柱為Daicel IA、20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=280 nm，蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光性。

方法	條件
6	梯度為在19 min內10-55% A，於55%下保持0.5 min(20 mL/min流動速率)。移動相A為HPLC級甲醇與乙醇(200標準酒度)之50:50混合物，移動相B為添加有0.1%二乙胺之HPLC級庚烷。用於層析法之管柱為Daicel IA、20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光性。
7	梯度為在18 min內30-70% A(20 mL/min流動速率)。移動相A為乙醇(200標準酒度)，移動相B為添加有0.1%二乙胺之HPLC級庚烷。用於層析法之管柱為Daicel IC、20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為UV，λ=280 nm，蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光性。
8	等度20% A歷時30 min(20 mL/min流動速率)。移動相A為HPLC級異丙醇，移動相B為添加有0.1%二乙胺之HPLC級庚烷。用於層析法之管柱為Daicel IA、20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光性。
9	等度50% A歷時25 min(20 mL/min流動速率)。移動相A為HPLC級甲醇與乙醇(200標準酒度)之50:50混合物，移動相B為添加有0.1%二乙胺之HPLC級庚烷。用於層析法之管柱為Daicel IA、20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光性。
10	等度70% A歷時25 min(20 mL/min流動速率)。移動相A為乙醇(200標準酒度)，移動相B為添加有0.1%二乙胺之HPLC級庚烷。用於層析法之管柱為Daicel IA、20×250 mm管柱(5 μm粒子)。偵測方法為蒸發光散射(ELSD)偵測以及旋光性。

製備及實例

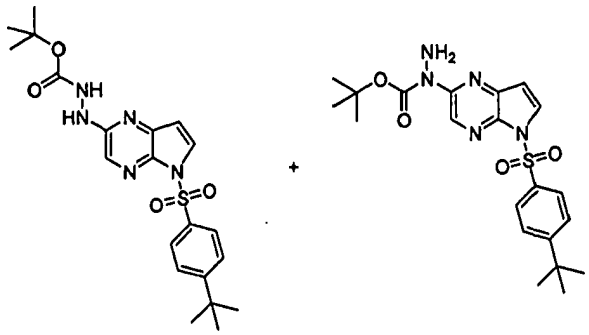
以下為各通用程序中所用之通用合成方法且包括使用指定通用程序合成之化合物的說明。本文中所述之特定條件及試劑均不應視為限制本發明之範疇且僅為達成說明性目的而提供。除非化學名稱後另作說明，否則所有起始物質均可購自Sigma-Aldrich(包括Fluka及Discovery CPR)。給定之試劑/反應物名稱係如市售瓶子上所命名或如根據IUPAC慣例、CambridgeSoft® Chemdraw Ultra 9.0.7或AutoNom 2000所產生。以鹽(例如鹽酸鹽、乙酸鹽)表示之化合物可含有超過1莫耳當量之鹽。

製備1：2-溴-5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



將2-溴-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(5.00 g，25.2 mmol，Ark Pharm)於DMF(150 mL)中之溶液於冰浴中冷卻至約0℃且接著添加NaH(於礦物油中之60%分散液，1.21 g，30.3 mmol)。約15 min後，添加4-第三丁基苯-1-磺醯氯(6.46 g，27.8 mmol)。使反應維持在約0-10℃之間歷時約2 h。接著，用水(200 mL)稀釋反應物以產生黃色懸浮液。藉由真空過濾收集固體，同時再用水(100 mL)洗滌且在真空烘箱中於約70℃下乾燥以產生*2-溴-5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(9.05 g，91%)：LC/MS(表2，方法a)R_t=3.05 min；MS *m/z:* 394/396 $(M+H)^+$。

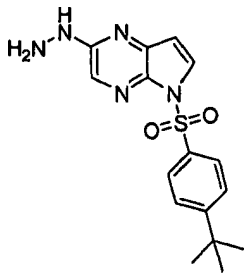
製備2：2-(5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯及1-(5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯



向燒瓶中添加$Pd_2(dba)_3$(5.06 g，5.53 mmol)、二第三丁基-(2',4',6'-三異丙基-聯苯-2-基)-膦(4.70 g，11.06 mmol)及1,4-二噁烷(350 mL)。經由真空/氮氣淨化使催化劑-配位體混合物脫氣(3次)且於約80℃下加熱約10 min。自油浴簡單移出反應混合物，接著添加2-溴-5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(21.8 g，55.3

mmol，製備1)、肼甲酸第三丁酯(36.5 g，276 mmol)及NaO*t*-Bu(7.97 g，83 mmol)。再進行真空/氮氣淨化之後，將反應物於約80℃下加熱約5.5 h。將反應物冷卻至周圍溫度且經由Celite®過濾，同時用EtOAc(500 mL)洗滌。用飽和NH_4Cl水溶液(3×500 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌濾液，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且接著於減壓下濃縮以產生約55 g粗棕色油狀物。使該棕色油狀物吸附於矽石上且藉由矽膠層析法用10-50% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來進行純化以產生*2-(5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯*(4.51 g，18%產率)及4.68 g *2-(5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯*[主要區位異構體]與*1-(5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯*[次要區位異構體]之混合物：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.68 min；MS *m/z:* 446 $(M+H)^+$ [主要區位異構體]；R_t=2.77 min；MS *m/z:* 446 $(M+H)^+$ [次要區位異構體]。

製備3：5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-2-肼基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



向2-(5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯與1-(5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯(11.24 g，25.2 mmol，製備2)於1,4-二噁烷(125 mL)中之混合物中添加HCl(4 M於1,4-二噁烷中，125 mL，500 mmol)。將反應混合物於約60℃下加熱約1 h且接著將反應混合物冷卻至周圍溫度。過濾混合物，同時用Et_2O(150 mL)洗滌且使固體在

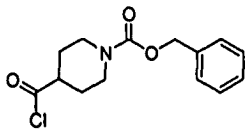
EtOAc(500 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(500 mL)之間分溶。分離各層且用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水(各200 mL)洗滌有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，於減壓下濃縮且在真空烘箱中於約70℃下乾燥以產生呈淺棕色固體狀之*5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-2-肼基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(7.54 g，87%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.20 min；MS *m/z:* 346 $(M+H)^+$。

製備4：2-甲基環己烷羰基氯

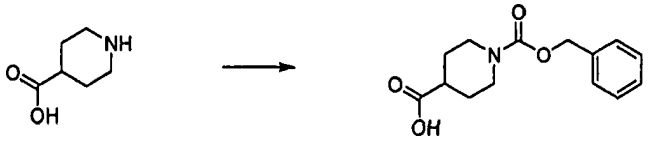


向2-甲基環己烷甲酸(6.00 mL，42.6 mmol，順式與反式之混合物)於DCM(60 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(4.80 mL，55.3 mmol)，隨後添加DMF(0.03 mL，0.4 mmol)。於周圍溫度下攪拌反應混合物約4 h，隨後於減壓下濃縮至恆重以生成呈黃色油狀物之*2-甲基環己烷羰基氯*(非對映異構體之混合物)(7.0 g，97%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.98-2.94 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 3H)。

製備5：4-(氯羰基)哌啶-1-甲酸苄酯

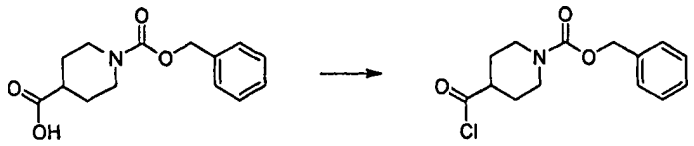


步驟A：1-(苄氧基羰基)哌啶-4-甲酸



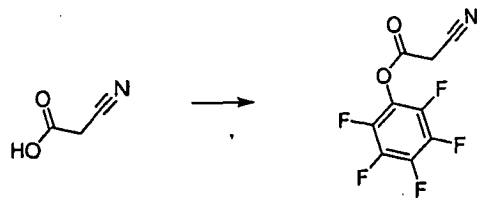
向哌啶-4-甲酸(10.0 g，77.4 mmol)及Na_2CO_3(8.21 g，77.4 mmol)於水(100 mL)中之溶液中添加碳酸苄酯2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(19.3 g，77.4 mmol)於MeCN(100 mL)中之溶液。於周圍溫度下攪拌反應物約16 h且接著於減壓下濃縮。用NH_4Cl使所得水溶液中止反應且接著用EtOAc(2×100 mL)萃取。經無水Na_2SO_4乾燥經合併之有機萃取物且於減壓下濃縮以產生呈白色固體狀之*1-(苄氧基羰基)哌啶-4-甲酸*(4.56 g，22%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.93 min；MS *m/z*: 262 $(M-H)^-$。

步驟B：4-(氯羰基)哌啶-1-甲酸苄酯



於周圍溫度下向1-(苄氧基羰基)哌啶-4-甲酸(4.50 g，17.1 mmol，製備5，步驟A)於DCM(40 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(3.00 mL，34.2 mmol)，隨後添加DMF(0.10 mL，1.3 mmol)。約3 h後，將反應物於減壓下濃縮至恆重以生成呈黃色油狀物之*4-(氯羰基)哌啶-1-甲酸苄酯*(3.88 g，81%)：^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.44-7.35 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.03-2.89 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H)。

製備6：2-氰基乙酸全氟苯酯

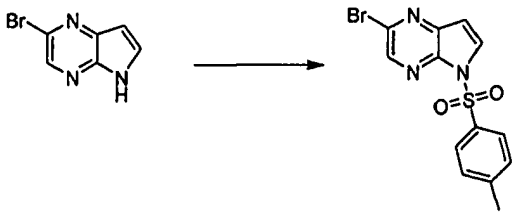


向2,3,4,5,6-五氟苯酚(1.08 g，5.88 mmol)及2-氰基乙酸(0.50 g，5.9 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加DCC(1.21 g，5.88 mmol)。

於周圍溫度下攪拌約4 h後，於減壓下濃縮反應物且接著經由矽膠(20 g)使用DCM作為溶離劑來純化以生成呈白色固體狀之*2-氰基乙酸全氟苯酯*(1.39 g，94%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.85 (s, 2H)。

製備7：2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪

(方法A)

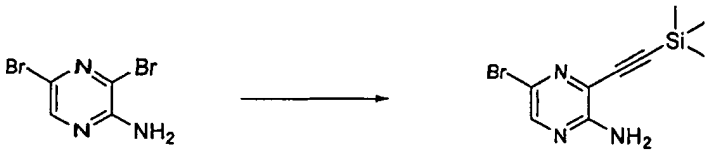


在約0-5℃下，經約60 min將2-溴-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(78.0 g，394 mmol，Ark Pharm)於無水DMF(272 mL)中之溶液逐滴添加至NaH(12.8 g，532 mmol)於無水DMF(543 mL)中之攪拌懸浮液中。於約0-5℃下攪拌棕色反應溶液約30 min，接著於約0-5℃下經約60 min逐滴添加對甲苯磺醯氯(94.0 g，492 mmol)於無水DMF(272 mL)中之溶液。於約0-5℃下攪拌反應混合物約1 h，接著使其溫至周圍溫度且於周圍溫度下攪拌約18 h。將反應混合物緩慢傾入冰水(6 L)中，隨後添加2.5 N NaOH水溶液(50.0 mL，125 mmol)。藉由過濾收集沈澱物且將其與冷水(3×200 mL)一起攪拌。藉由過濾收集固體且在真空烘箱中於約55℃下乾燥至恆重以生成呈淡米色固體狀之*2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(134.6 g，97%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.58 min；MS *m/z:* 352/354 $(M+H)^+$。

製備7：2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪

(方法B)

步驟A：5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



向3,5-二溴吡嗪-2-胺(40.0 g，158 mmol)、TEA(66.1 mL，475 mmol)及碘化亞銅(I)(0.301 g，1.58 mmol)於THF(1172 ml)中之溶液中添加$PdCl_2(PPh_3)_2$(1.11 g，1.58 mmol)。於約0℃下冷卻反應混合物且逐滴添加(三甲基矽烷基)乙炔(20.8 mL，150 mmol)於THF(146 mL)中之溶液。於約0-10℃下攪拌反應混合物約7 h且接著於減壓下濃縮。將深棕色殘餘物溶解於DCM(600 mL)中且經由Celite®墊(3 cm高×9 cm直徑)過濾，同時用DCM(300 mL)溶離。用水(2×500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌濾液，經無水$MgSO_4$乾燥，經由Florisil®墊(1 cm高×9 cm直徑)過濾，同時用DCM/MeOH(9:1，200 mL)洗滌且於減壓下濃縮以產生棕色固體。濕磨固體且與溫熱石油醚(沸點30-60℃，250 mL)一起進行超音波處理，冷卻且收集，用石油醚(沸點30-60℃；2×100 mL)洗滌，並在真空烘箱中於約70℃下乾燥以產生*5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺*(34.6 g，70%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.59 min；MS *m/z:* 272 $(M+H)^+$。

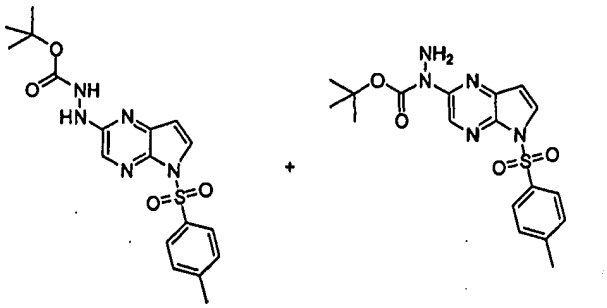
步驟B：2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



於約0℃下，向5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.00 g，11.1 mmol)於DMF(60 mL)中之溶液中分三份添加NaH(於礦物油中之60%分散液，0.577 g，14.4 mmol)。約15 min後，添加對甲苯磺醯氯(2.75 g，14.4 mmol)且使反應物緩慢溫至周圍溫度。約16 h後，將

反應混合物傾於冰冷水(120 mL)上且藉由真空過濾收集沈澱物。將粗固體溶解於DCM(15 mL)中且藉由矽膠層析法用DCM溶離來純化。於減壓下濃縮含有產物之溶離份以產生*2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(2.16 g，52%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.58 min；MS *m/z:* 352/354 $(M+H)^+$。

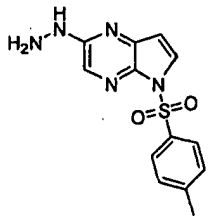
製備8：2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯及1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯



向燒瓶中添加$Pd_2(dba)_3$(3.90 g，4.26 mmol)、二第三丁基-(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(3.62 g，8.52 mmol)及無水1,4-二噁烷(453 mL)。經由真空/氮氣淨化使催化劑-配位體混合物脫氣(3次)且於約80℃下加熱約10 min。自油浴簡單移出反應混合物，接著添加2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(30.0 g，85 mmol，製備7)、肼甲酸第三丁酯(16.9 g，128 mmol)及NaO*t*-Bu(12.28 g，128 mmol)。再進行真空/氮氣淨化之後，於約80℃下加熱反應物。約50 min後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且經由頂部具有Celite®(1 cm高×6 cm直徑)之矽膠墊(6 cm高×6 cm直徑)過濾，同時用EtOAc(3×150 mL)洗滌。將水(300 mL)添加至濾液中且分離有機層。再用EtOAc(3×200 mL)萃取水層。用飽和NH_4Cl水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水(各400 mL)洗滌經合併之有機萃取物，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生深棕色油狀物(45 g)。將該棕色油狀物溶解於DCM(250 mL)中，

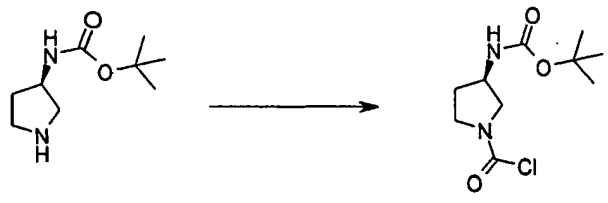
添加矽膠(200 g)且於減壓下濃縮混合物。使用矽膠層析法，用25-65% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化所得矽石混合物以產生*2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯*[主要區位異構體]與*1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯*[次要區位異構體]之混合物(18.8 g，50%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.47 min；MS *m/z:* 404 $(M+H)^+$。

製備9：2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



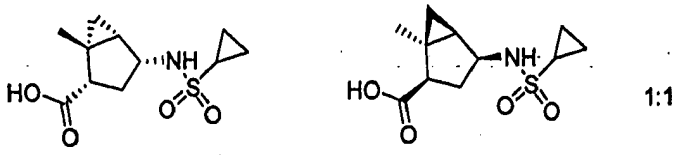
向2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯及1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯(18.8 g，46.6 mmol，製備8)於1,4-二噁烷(239 mL)中之混合物中添加HCl(4 M於1,4-二噁烷中，86 mL，345 mmol)。將反應物於約60℃下加熱約1 h且接著冷卻至約15-20℃。藉由真空過濾收集固體，用冷1,4-二噁烷(2×20 mL)洗滌且接著與飽和$NaHCO_3$及水(1:1，150 mL)之溶液一起攪拌。約1 h後，起泡已平息且藉由真空過濾收集固體，用冰冷水(3×20 mL)洗滌且在真空烘箱中乾燥至恆重以生成呈淡黃棕色固體狀之*2-肼基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(8.01 g，50%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.28 min；MS *m/z:* 304 $(M+H)^+$。

製備10：(*R*)-1-(氯羰基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

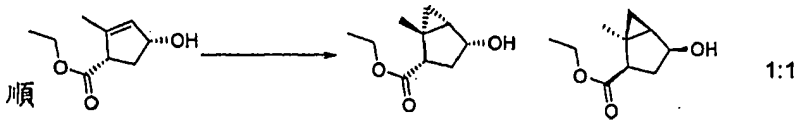


向燒瓶中饋入於DCM(15 mL)中之(*R*)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(1.0 g，5.4 mmol，Lancaster)以產生無色溶液。添加吡啶(0.89 mL，10.8 mmol)且將溶液冷卻至約0℃，隨後添加三光氣(0.64 g，2.1 mmol)。攪拌混合物約1 h，同時緩慢溫至周圍溫度。向反應溶液中添加DCM(50 mL)且用水(20 mL)及HCl(1 N，10 mL)洗滌溶液。分離有機部分，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮至乾以產生呈黃色油狀物之*(R)-1-(氯羰基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯*(1.3 g，98%)：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.28 (s, 1 H), 4.03 (m, 1 H), 3.73-3.20 (m, 4 H), 2.05 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H)。

製備11：(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸及(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸



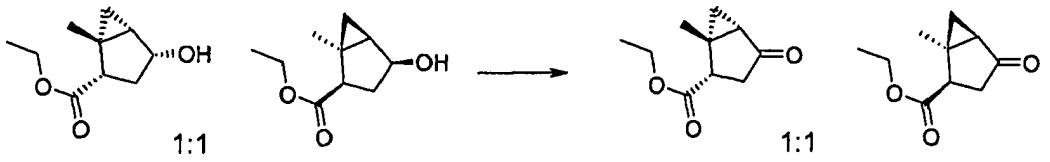
步驟A：(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-羥基-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯及(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-羥基-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯



根據通用程序**KK**，使順4-羥基-2-甲基環戊-2-烯甲酸乙酯(0.96 g，5.64 mmol，製備MM.1)與氯碘甲烷(4.97 g，28.2 mmol)反應以在藉由急驟矽膠層析法用30-60% EtOAc/庚烷之梯度溶離來純化之後產生(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-羥基-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯及(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-羥基-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯(0.59 g，57%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.60-4.51 (m, 1H), 4.23-4.10 (m, 2H), 2.74 (dd, *J*=8.0, 10.9 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.46-

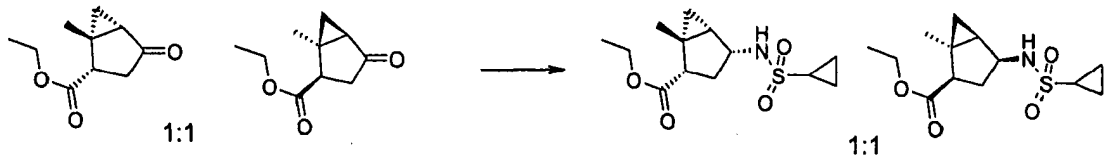
1.40 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 1H), 1.28 (m, 6H), 1.09-1.04 (m, 1H), 0.37 (dd, *J*=5.7, 7.9 Hz, 1H)。

步驟B：(1*R*,2*S*,5*S*)-1-甲基-4-側氧基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯及(1*S*,2*R*,5*R*)-1-甲基-4-側氧基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯



使(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-羥基-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯與(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-羥基-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯之混合物(0.59 g，3.2 mmol)經受通用程序**T**以在藉由矽膠層析法用20-50% EtOAc/戊烷之梯度溶離來純化之後產生(1*R*,2*S*,5*S*)-1-甲基-4-側氧基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯及(1*S*,2*R*,5*R*)-1-甲基-4-側氧基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯(0.38 g，65%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.35-4.15 (m, 2H), 3.12 (t, *J*=9.3 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J*=9.2, 18.3 Hz, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.68 (dd, *J*=3.4, 9.2 Hz, 1H),1.48 (s, 3H), 1.41 (dd, *J*=3.4, 5.2 Hz, 1H), 1.34 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.14 (dd, *J*=5.3, 9.2 Hz, 1H)。

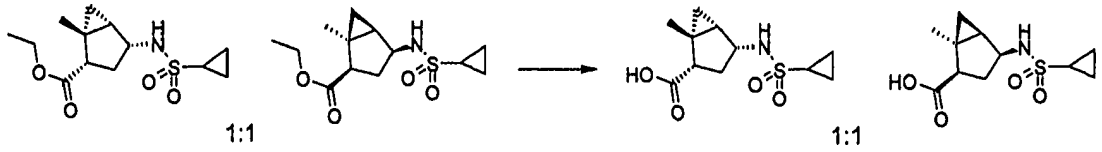
步驟C：(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯及(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯



向含有(1*R*,2*S*,5*S*)-1-甲基-4-側氧基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯及(1*S*,2*R*,5*R*)-1-甲基-4-側氧基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯(0.305 g，1.67 mmol)之小瓶中添加氨溶液(2 N於EtOH中)，隨後添加異丙醇鈦

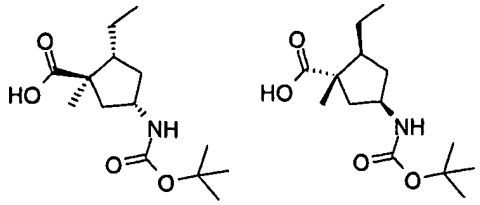
(IV)(0.54 mL，1.8 mmol)。對該小瓶加蓋且於室溫下攪拌反應物隔夜。添加硼氫化鈉(0.095 g，2.5 mmol)且攪拌反應混合物約5 h。添加濃NH_4OH(5 mL)且攪拌所得混合物約5 min。過濾所得懸浮液且用EtOAc(60 mL)洗滌濾餅。使濾液分溶且用EtOAc(30 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮以生成*(1R,2S,4R,5S)-4-胺基-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯及(1S,2R,4S,5R)-4-胺基-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯*(0.21 g，69%)。使用通用程序**N**，使此胺(0.212 g，1.16 mmol)與環丙烷磺醯氯(0.244 g，1.74 mmol)反應以產生(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯及(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯(0.11 g，33%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.06 min；MS *m/z:* 286 $(M-H)^-$。

步驟D：(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸及(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸

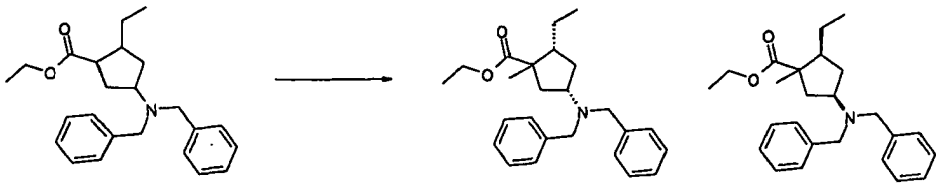


使用通用程序**GG**，使(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯與(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-1-甲基-雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸乙酯之混合物(0.109 g，0.379 mmol)水解以產生(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-1-甲基-雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸及(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-1-甲基雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸(0.113 g，100%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.57 min；MS *m/z:* 258 $(M-H)^-$。

製備12：(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸及(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸



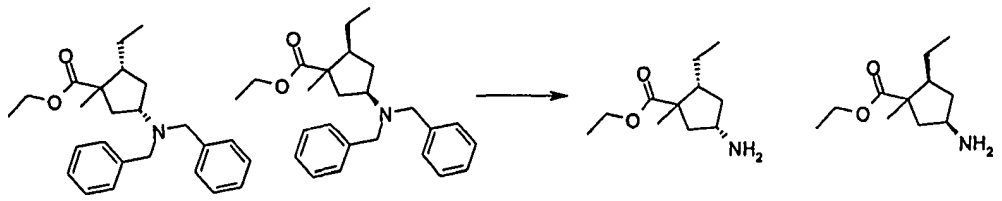
步驟A：(2*R*,4*S*)-4-(二苄基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯及(2*S*,4*R*)-4-(二苄基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯



1:1

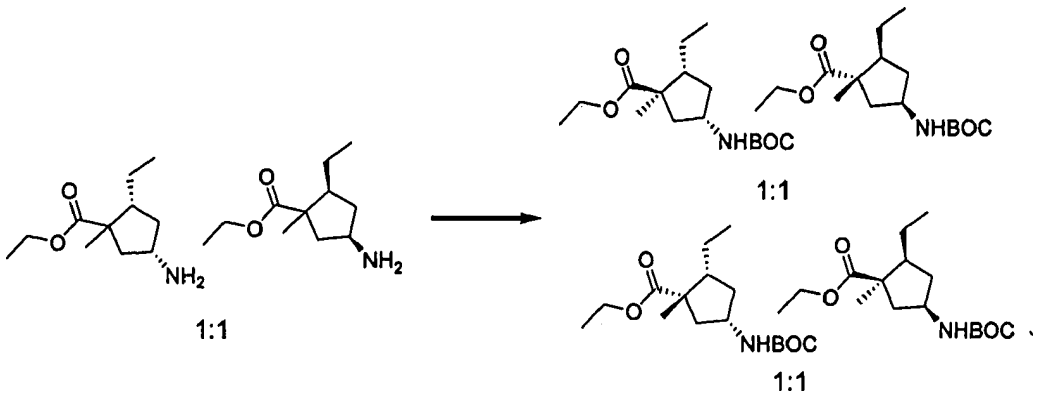
在約-78℃下，向LDA(1.8 M於THF中，3.04 mL，5.47 mmol)及THF(40 mL)之溶液中添加4-(二苄基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(1.0 g，2.7 mmol，製備EE.1)。於約-78℃下攪拌反應混合物約1 h。添加MeI(2.57 mL，41.0 mmol)且於約-78℃下攪拌反應混合物約1 h，並接著將其溫至約-40℃。添加DCM(150 mL)，隨後添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)。分離各層且用DCM(2×30 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮至乾。藉由急驟矽膠層析法用0-10% EtOAc於DCM中之梯度溶離來純化殘餘物以產生*(2R,4S)-4-(二苄基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯及(2S,4R)-4-(二苄基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯*(0.864 g，84%)。LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.25 min；MS *m/z*: 380 $(M+H)^+$。

步驟B：(2*R*,4*S*)-4-胺基-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯及(2*S*,4*R*)-4-胺基-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯



使用通用程序**FF**，使(2*R*,4*S*)-4-(二苄基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯與(2*S*,4*R*)-4-(二苄基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯之混合物(0.864 g，2.28 mmol)去苄基以產生(2*R*,4*S*)-4-胺基-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯及(2*S*,4*R*)-4-胺基-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯(0.45 g，100%)。LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.55 min；MS *m/z:* 200 $(M+H)^+$。

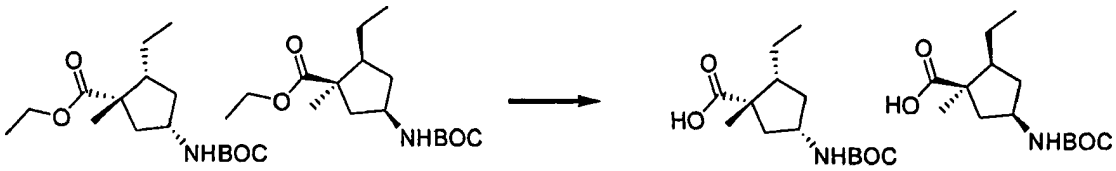
步驟C：(1*S*,2*R*,4*S*)及(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯、(1*R*,2*R*,4*S*)及(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯



使用通用程序**P**來保護(2*R*,4*S*)-4-胺基-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯與(2*S*,4*R*)-4-胺基-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯之混合物(0.454 g，2.28 mmol)。藉由矽膠層析法用0-25% EtOAc/庚烷之梯度溶離來純化粗反應混合物以生成*(1S,2R,4S)及(1R,2S,4R)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯*(0.180 g，26%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.46 (s, 1H), 4.12 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.07-3.93 (m, 1H), 2.65 (dd, *J*=9.2, 13.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.24-2.08 (m, 1H), 1.57 (m,

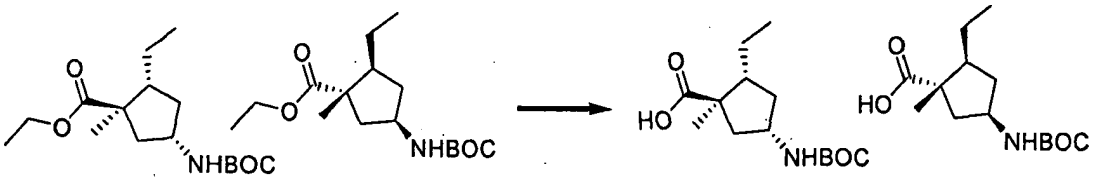
1H), 1.54-1.39 (m, 10H), 1.34-1.17 (m, 4H), 1.17-1.05 (m, 4H), 0.87 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)，*(1R,2R,4S)及(1S,2S,4R)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯*(0.430 g，63%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.18 (s, 1H), 4.24-4.04 (m, 3H), 2.46-2.33 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 9H), 1.3-1.17 (m, 7H), 1.04-0.92 (m, 1H), 0.89 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟D：(1*R*,2*R*,4*S*)及(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸



根據通用程序**GG**，使(1*S*,2*R*,4*S*)及(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯之混合物(0.430 g，1.44 mmol)水解以產生*(1R,2R,4S)及(1S,2S,4R)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸*(0.256 g，86%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.22 min；MS *m/z:* 270 $(M-H)^-$。

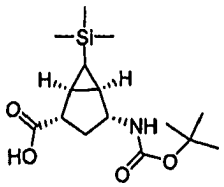
製備13：(1*S*,2*R*,4*S*)及(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸



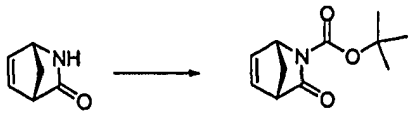
根據通用程序**GG**，使(1*S*,2*R*,4*S*)及(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸乙酯之混合物(0.180 g，0.600 mmol)

水解以產生(1S,2R,4S)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基-1-甲基環戊烷甲酸及(1S,2R,4S)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基-1-甲基-環戊烷甲酸(0.083 g，51%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.23 min；MS *m/z:* 270 $(M-H)^-$。

製備14：(1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-6-(三甲基矽烷基)雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸



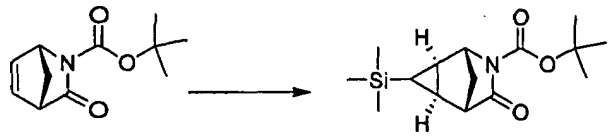
步驟A：(1*R*,4*S*)-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸第三丁酯



向(1*R*,4*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(1.50 g，13.7 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中添加TEA(1.90 mL，13.7 mmol)及DMAP(0.27 g，2.2 mmol)。於約0℃下攪拌混合物約5 min，隨後添加於THF(15 mL)中之二碳酸二第三丁酯(3.40 mL，14.4 mmol)。於周圍溫度下攪拌反應物約24 h。於減壓下移除溶劑且將粗殘餘物溶解於DCM(50 mL)中，並用水(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。經無水$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用0-30% EtOAc/庚烷之梯度溶離來純化粗物質以生成呈白色固體狀之*(1R,4S)-3-側氧基-2-氮雜雙環[2,2.1]庚-5-烯-2-甲酸第三丁酯*(2.7 g，93%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26-6.86 (dd, 1H), 6.86-6.64 (m, 1H), 5.08-4.78 (d, 1H), 3.52-3.21 (dd, 1H), 2.32-2.24 (d, 1H), 2.09-2.02 (d, 1H), 1.05-1.36 (s,

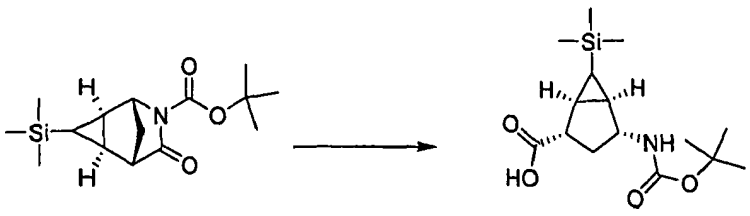
9H)。

步驟B：(1*S*,2*R*,4*R*,5*R*)-7-側氧基-3-三甲基矽烷基-6-氮雜-三環[3.2.1.0(2,4)]辛烷-6-甲酸第三丁酯



在周圍溫度下，經約1 h向(1*R*,4*S*)-3-側氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-甲酸第三丁酯(1.3 g，6.2 mmol)及乙酸鈀(II)(0.070 g，0.31 mmol)於Et_2O(62 mL)中之溶液中逐滴添加三甲基矽烷基二氮雜甲烷(2 M於己烷中，3.00 mL，11.5 mmol)。於周圍溫度下攪拌混合物約18 h且經由Celite®過濾。用Et_2O(50 mL)洗滌Celite®墊且於減壓下濃縮濾液。藉由矽膠層析法用0-30% EtOAc/庚烷之梯度溶離來純化粗物質以生成*(1S,2R,4R,5R)-7-側氧基-3-三甲基矽烷基-6-氮雜-三環[3.2.1.0(2,4)]辛烷-6-甲酸第三丁酯*(1.7 g，92%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.37 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 1.45 (m, 10H), 1.23 (t, 1H), 0.76 (t, 1H), 0.10 (s, 2H), -0.03 (s, 9H)。

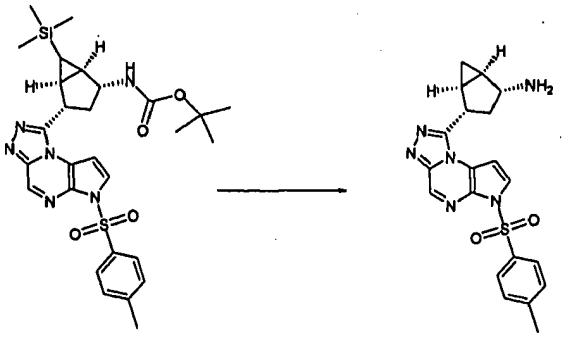
步驟C：(1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-6-(三甲基矽烷基)雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸



將(1*S*,2*R*,4*R*,5*R*)-7-側氧基-3-三甲基矽烷基-6-氮雜-三環[3.2.1.0(2,4)]辛烷-6-甲酸第三丁酯(1.7 g，5.7 mmol)及氟化鉀/氧化鋁(2.10 g，14.1 mmol)於THF(38 mL)中之混合物加熱至約60℃歷時約18 h。將混合物冷卻至周圍溫度且經由Celite®過濾。用EtOAc(50 mL)沖

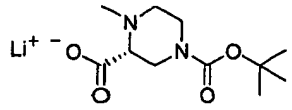
洗Celite®墊且於減壓下濃縮濾液以生成*(1R,2S,4R,5R)-4-(第三丁氧基羰基胺基)-6-(三甲基矽烷基)雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸*(1.82 g，100%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.62 min；MS *m/z:* 312 $(M-H)^-$。

製備15：(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[3.1.0]己-2-胺



向(1*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-6-(三甲基矽烷基)雙環[3.1.0]己-2-基胺基甲酸第三丁酯(0.780 g，1.34 mmol，使用**A**由製備物9及製備物14利用HATU，使用**C**利用TEA製備)於DCM(20 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸(0.48 mL，5.4 mmol)。於周圍溫度下攪拌約18 h之後，再添加三氟甲烷磺酸(0.48 mL，5.4 mmol)且再攪拌混合物18 h。用DCM(40 mL)稀釋反應混合物且將其緩慢傾入劇烈攪拌之冰水漿料(30 mL)中。約5 min後，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和反應混合物。分離各層且用DCM(40 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以生成呈淡棕色固體狀之*(1R,2R,4S,5S)-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)雙環[3.1.0]己-2-胺*(0.55 g，87%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.75 min；MS *m/z:* 409 $(M+H)^+$。

製備16：(*R*)-4-(第三丁氧基羰基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸鋰

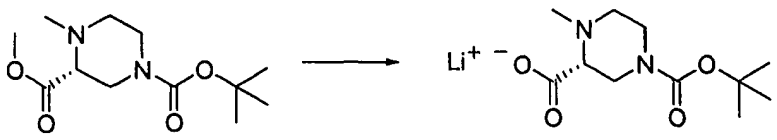


步驟A：(*R*)-4-甲基哌嗪-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯



向於MeCN及MeOH(1:1，100 mL)中之(*R*)-哌嗪-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯(1.2 g，4.9 mmol，ASW Med Chem Inc)中添加甲醛(37%水溶液，13.2 mL，177 mmol)，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5.20 g，24.5 mmol)。於周圍溫度下攪拌混合物約15 min。逐滴添加AcOH(5.6 mL，98 mmol)且攪拌混合物約1 h。於減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於DCM(100 mL)中，並使用2 N NaOH水溶液中和。添加飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)且分離各層。用鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用20-80% EtOAc/庚烷之梯度溶離來純化粗物質以生成*(R)-4-甲基哌嗪-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯*(1.1 g，85%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.91 min；MS *m/z:* 259 $(M+H)^+$。

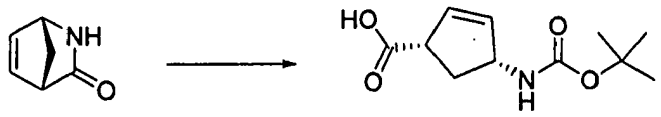
步驟B：(*R*)-4-(第三丁氧基羰基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸鋰



向(*R*)-4-甲基哌嗪-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯(1.2 g，4.6 mmol)於1,4-二噁烷(18 mL)及水(18 mL)中之溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(0.290 g，6.91 mmol)。於約80℃下加熱約1 h之後，將反應混合物冷卻至室溫且於減壓下移除溶劑。在真空烘箱中於約65℃下乾燥固體歷時約18 h以生成*(R)-4-(第三丁氧基羰基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸鋰*(1.46 g，定量)：

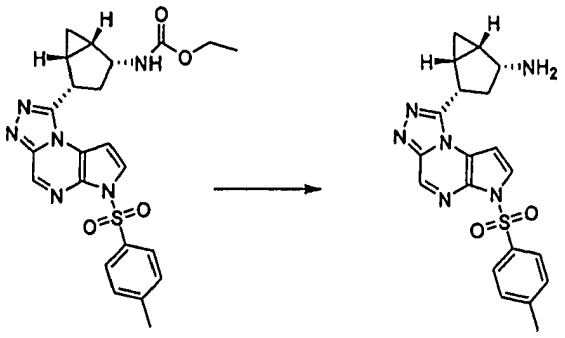
LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.17 min；MS *m/z:* 245 $(M+H)^+$。

製備17：(1*S*,4*R*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)環戊-2-烯甲酸



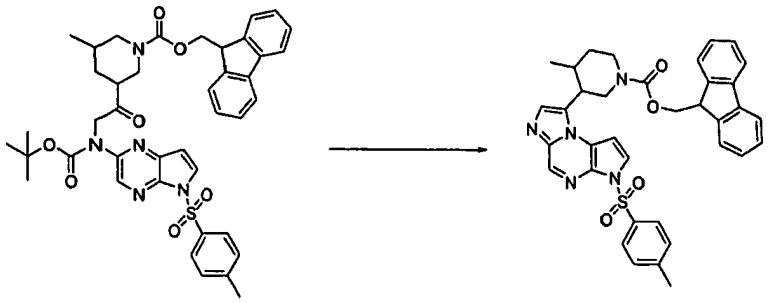
向(1*R*,4*S*)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(5.0 g，46 mmol)於水(30.5 mL)中之溶液中添加HCl水溶液(2 M，23.0 mL，46.0 mmol)。於約80℃下加熱約2 h之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且於減壓下移除溶劑。在真空烘箱中於約70℃下乾燥固體且不經進一步純化即使用。在約0℃下，向(1*S*,4*R*)-胺基環戊-2-烯甲酸鹽酸鹽(9.20 g，45.8 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)及水(18.3 mL)中之溶液中添加DIEA(32.0 mL，183 mmol)。攪拌約5 min之後，添加二碳酸二第三丁酯(11.7 mL，50.4 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液。將反應混合物溫至周圍溫度且攪拌約18 h。於減壓下移除溶劑且在真空烘箱中於約65℃下乾燥粗油狀物歷時約3 h。藉由矽膠層析法用80-100% EtOAc/庚烷之梯度溶離來純化粗產物以生成*(1S,4R)-4-(第三丁氧基羰基胺基)環戊-2-烯甲酸*(5.2 g，50%，經2個步驟)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.81 min；MS *m/z:* 226 $(M-H)^-$。

製備18：(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[3.1.0]己-2-胺



向(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[3.1.0]己-2-基胺基甲酸乙酯(0.16 g，0.34 mmol，使用**GG**由製備物KK.1，使用**A**由製備物9利用HATU及TEA，使用**C**利用TEA製備)於DCM(2.3 mL)中之溶液中添加三甲基矽烷基碘化物(0.11 mL，0.75 mmol)。於周圍溫度下攪拌約24 h之後，再添加三甲基矽烷基碘化物(0.11 mL，0.75 mmol)且將反應混合物加熱至約40℃歷時約4天。將反應混合物冷卻至周圍溫度，隨後添加飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)。攪拌混合物約5 min且分離各層。進一步用DCM(20 mL)萃取水層。用鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以生成含有1莫耳當量的DCM之*(1S,2R,4S,5R)-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)雙環[3.1.0]己-2-胺*(0.17 g，100%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.76 min；MS *m/z:* 409 $(M+H)^+$。

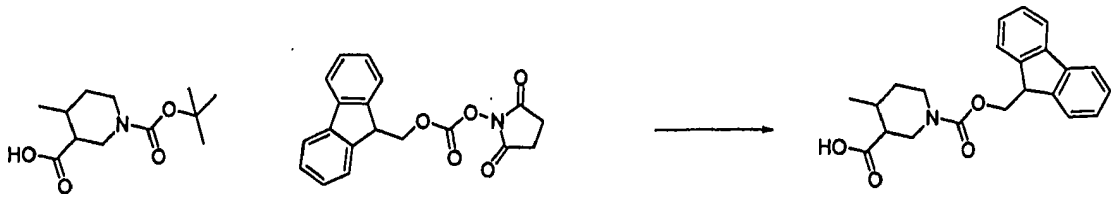
製備19：4-甲基-3-(3-甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯



向3-(2-(第三丁氧基羰基(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胺基)乙醯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯(0.627 g，0.836 mmol，使用**W**由製備物20，使用**LL**，使用**Z**由實例8步驟A製備)於DCM(10 mL)中之溶液中添加TFA(1.50 mL，19.5 mmol)，且在周圍溫度下於氮氣下攪拌所得混合物約1 h。濃縮溶液且使殘餘物在飽和$NaHCO_3$水溶液(25 mL)與EtOAc(25 mL)之間分溶。用鹽水(20 mL)洗

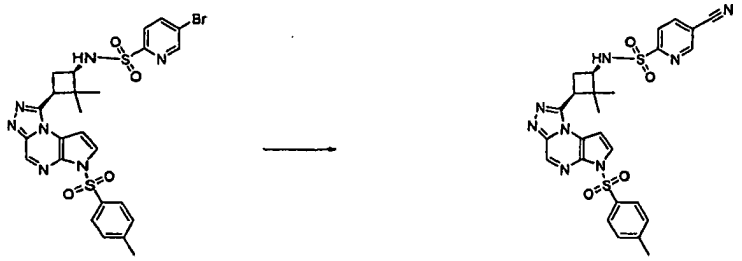
滌有機相，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮以生成呈非晶形棕色固體狀之粗產物*4-甲基-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基)乙醯基)-哌啶-1-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯*。將該粗物質添加至1,4-二噁烷(5 mL)中，添加拉爾森試劑(Lawesson's reagent)(0.203 g，0.502 mmol)且將所得懸浮液於約80℃下加熱約20 min。於減壓下移除溶劑且藉由矽膠層析法用0至1.5% MeOH/DCM之梯度溶離來純化殘餘物以產生呈灰白色固體狀之*4-甲基-3-(3-甲苯磺醯基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯*(0.21 g，40%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.68 min；MS *m/z:* 632 $(M+H)^+$。

製備20：1-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸



向1-(第三丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸(1.50 g，6.17 mmol，實例13，步驟G)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加HCl水溶液(4 N於1,4-二噁烷中，4.62 mL，18.5 mmol)。將反應混合物於約60℃下加熱約16 h，隨後使其冷卻至周圍溫度。向混合物中添加$NaHCO_3$(2.07 g，24.7 mmol)及水(10.0 mL)，隨後添加碳酸(9*H*-芴-9-基)甲酯2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(4.16 g，12.3 mmol)。於約25℃下攪拌反應物約16 h。用1 N HCl水溶液使反應物酸化至約pH 1且用EtOAc(75 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(40 g管柱)用1-5% MeOH於DCM中之梯度溶離來純化產物以產生呈透明油狀物之*1-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸*(0.72 g，31%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.44 min；MS m/z: 366 $(M+H)^+$。

製備21：5-氰基-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)吡啶-2-磺醯胺



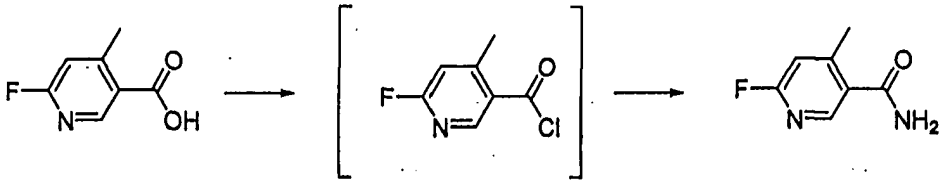
向5-溴-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)吡啶-2-磺醯胺(0.69 g，1.1 mmol，使用**A**由(1*S*,3*R*)-3-乙醯胺基-2,2-二甲基環丁烷甲酸[*Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 302-308]及製備物9利用EDC，使用**C**利用DIEA，使用**JJ**，使用**N**由5-溴吡啶-2-磺醯氯[Chem Impex]製備)於脫氣DMF(1.5 mL)中之溶液中添加氰化鋅(0.321 g，2.74 mmol)，隨後添加$Pd(Ph_3P)_4$(0.063 g，0.055 mmol，Strem)。在氮氣氛圍下將反應物於約80℃下加熱約16 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度，隨後用NaOH水溶液(1 N，10 mL)稀釋且用EtOAc(25 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(12 g)用1-10% MeOH於DCM中之梯度溶離來純化產物以產生呈淺棕色固體狀之*5-氰基-N-((1R,3S)-2,2-二甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環丁基)吡啶-2-磺醯胺*(0.09 g，14%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.14 min；MS m/z: 577 $(M+H)^+$。

製備22：2-乙醯胺基-5-羧基金剛烷



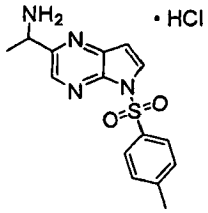
向於1,4-二噁烷(15 mL)中之*E*-2-胺基-5-羧基金剛烷甲酯鹽酸鹽(1.0 g，4.1 mmol，如*Org. Process Res. Dev.*, **2008**, *12* (6), 1114-1118中所製備)及DIEA(2.13 mL，12.2 mmol)中添加Ac_2O(0.576 mL，6.10 mmol)。於約25℃攪拌反應物約3 h，隨後添加NaOH水溶液(2 N，8.14 mL，16.3 mmol)。於約25℃下攪拌反應物約16 h，隨後使其在EtOAc(100 mL)與1 N HCl水溶液(50 mL)之間分溶。用鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生呈白色固體狀之*2-乙醯胺基-5-羧基金剛烷*(0.47 g，49%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.43 min；MS m/z: 236 $(M-H)^-$。

製備23：6-氟-4-甲基菸鹼醯胺

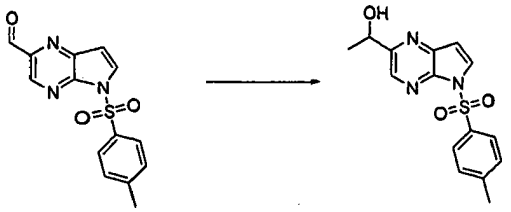


向圓底燒瓶中饋入6-氟-4-甲基菸鹼酸(1.13 g，7.28 mmol，Frontier)及DCM(73 mL)以產生澄清溶液。逐滴添加亞硫醯氯(5.32 mL，72.8 mmol)且於室溫下攪拌混合物隔夜。將反應混合物於減壓下濃縮至乾且將殘餘物溶解於EtOAc(10 mL)中，並將其逐滴添加至EtOAc(40 mL)與濃NH_4OH水溶液(36.9 ml，947 mmol)之迅速攪拌混合物中。攪拌混合物約1 h且分離各層。進一步用EtOAc(50 mL)萃取水層且用鹽水洗滌經合併之萃取物，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮至乾以產生呈白色固體狀之*6-氟-4-甲基菸鹼醯胺*(0.69 g，61%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.03 min；MS *m/z* 153 $(M-H)^-$。

製備24：1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)乙胺鹽酸鹽

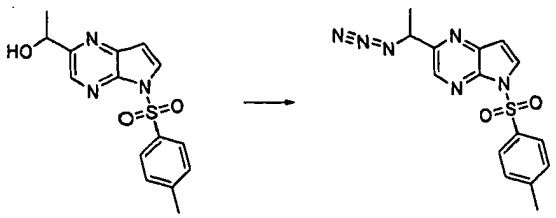


步驟A：1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)乙醇



在約-78℃下，向氯化甲基鎂(0.232 mL，0.697 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲醛(0.210 g，0.697 mmol，實例10，步驟B)於DCM(10.0 mL)中之溶液。約10 min後，將飽和NH_4Cl水溶液添加至反應混合物中。在溫至室溫之後，將EtOAc(30 mL)添加至反應混合物中且分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用20-80% EtOAc/庚烷溶離來純化粗物質以提供呈黃色油狀物之*1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)乙醇*(0.050 g，23%)。LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.04 min；MS *m/z:* 318$(M+H)^+$。

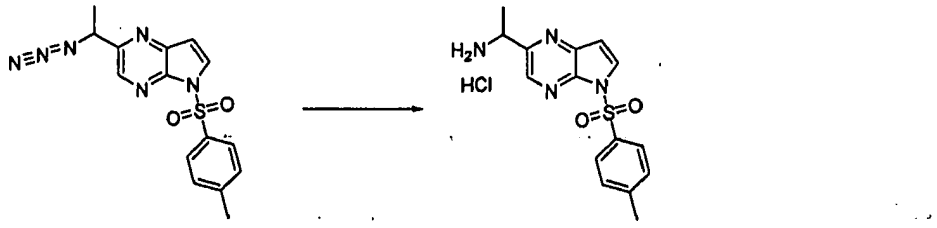
步驟B：2-(1-疊氮基乙基)-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在周圍溫度下，向1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)乙醇(0.600 g，1.89 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$(0.690 mL，9.45 mmol)。約4 h後，用EtOAc(50 mL)稀釋反應混合物且將飽

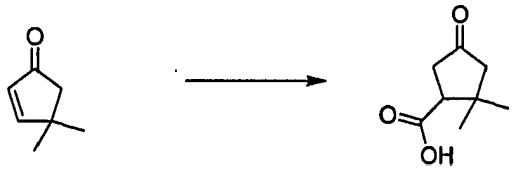
和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)添加至反應混合物中。在氣體析出停止之後，分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMF(10 mL)中且將疊氮化鈉(0.615 g，9.45 mmol)添加至反應混合物中。約15 h後，將EtOAc(50 mL)及水(50 mL)添加至反應混合物中。分離有機層，於減壓下濃縮且藉由矽膠層析法用20-80% EtOAc/庚烷溶離來純化以提供呈無色固體狀之*2-(1-疊氮基乙基)-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(0.65 g，100%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.67 min；MS *m/z:* 343 $(M+H)^+$。

步驟C：1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)乙胺鹽酸鹽



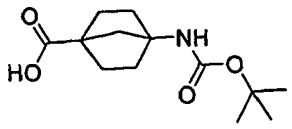
向2-(1-疊氮基乙基)-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.65 g，1.9 mmol)於THF(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加三苯膦(0.598 g，2.28 mmol)。將反應混合物加熱至約45℃且在約12 h之後，將反應混合物冷卻至室溫並於減壓下濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc(40 mL)中且使HCl氣體通過溶液直至pH值為1。緩慢添加Et_2O(40 mL)且自所得固體傾析出溶劑。於真空下乾燥固體以提供呈淺棕色固體狀之*1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)乙胺鹽酸鹽*(0.65 g，97%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.56 min；MS *m/z:* 317 $(M+H)^+$。

製備25：2,2-二甲基-4-側氧基環戊烷甲酸

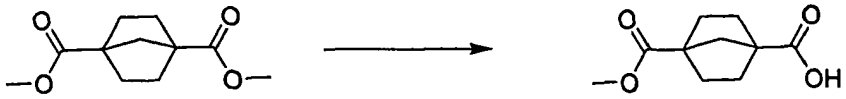


向4,4-二甲基環戊-2-烯酮(2.0 g，18 mmol)於EtOH(50 mL)、水(7.5 mL)及AcOH(1.5 mL)中之溶液中添加氰化鉀(2.36 g，36.3 mmol)。將反應混合物加熱至約40℃且在約15 h之後，於減壓下濃縮反應混合物。用EtOAc(50 mL)稀釋殘餘物且用鹽水洗滌。分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於HCl水溶液(6 N，50 mL)中且加熱至回流。約3天後，將反應混合物冷卻至室溫且於減壓下濃縮以提供*2,2-二甲基-4-側氧基環戊烷甲酸*(3.7 g，90%，根據^{1}H NMR為約70%純度)，其不經另外純化而繼續反應：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.30 min；MS *m/z:* 155 $(M-H)^-$。

製備26：4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸



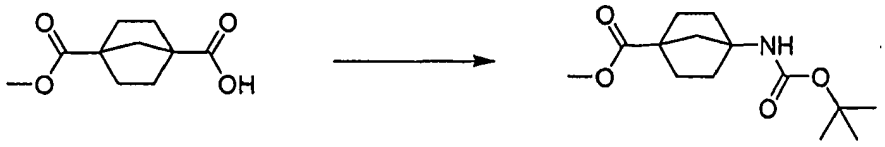
步驟A：4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸



向雙環[2.2.1]庚烷-1,4-二甲酸二甲酯(2.00 g，9.44 mmol，如*Aust. J. Chem.*, **1985,** *38,* 1705-18中所製備)於MeOH(47 mL)中之溶液中添加KOH(0.475 g，8.46 mmol)及水(2.5 mL)。於回流下攪拌反應物約16 h且接著冷卻至室溫，並於減壓下濃縮至乾。將水(25 mL)添加至剩餘殘餘物中且用Et_2O(2×25 mL)萃取混合物。使用6 N HCl水溶液使水層酸化至約pH 4且用DCM(3×20 mL)萃取。經無水$MgSO_4$乾燥經合併之DCM萃取物，過濾且濃縮以提供呈灰白色固體狀之*4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸*(1.19 g，71%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 12.19 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.92 (d, J=6.6 Hz, 4H), 1.76 (s,2H), 1.65-1.54 (m,4H)。

步驟B：4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯



向4-(甲氧基羰基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸(2.01 g，10.1 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加二苯基磷醯基疊氮化物(2.20 mL，10.2 mmol)及TEA(1.60 mL，11.5 mmol)。於室溫下攪拌混合物約1 h，隨後於約50℃下加熱約3 h且進一步於約70℃下加熱約2 h。將反應物冷卻至室溫且於減壓下濃縮至乾。將殘餘物稀釋於第三丁醇(10.0 mL，105 mmol)中且將混合物於約80℃下加熱約16 h。將反應混合物冷卻至室溫且溶解於Et_2O(50 mL)中。用水、1 M NaOH水溶液、水及鹽水(各25 mL)洗滌有機層。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮以提供呈灰白色固體狀之*4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.1]-庚烷-1-甲酸甲酯*(2.22 g，81%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.03 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.95-1.74 (m, 6H), 1.60 (s, 4H), 1.37 (s, 9H)。

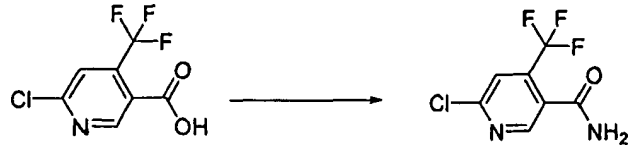
步驟C：4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸



向4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸甲酯(2.21 g，8.20 mmol)於THF(27 mL)及MeOH(14 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(1 N，20.0 mL，20.0 mmol)。於室溫下攪拌混合物約16 h且於減壓下濃縮至乾。將水(25 mL)添加至剩餘殘餘物中且用Et_2O(2×25 mL)萃

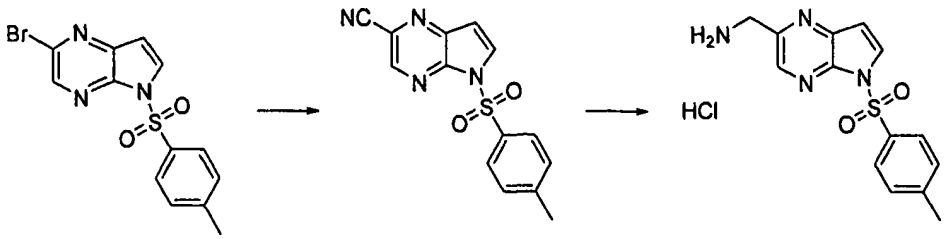
取混合物，並棄去Et_2O萃取物。使用6 N HCl水溶液使水層酸化至約pH 4且用Et_2O(3×10 mL)萃取。經無水$MgSO_4$乾燥經合併之有機層，過濾且於減壓下濃縮至乾以提供呈灰白色固體狀之*4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸*(1.69 g，81%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.00-1.69 (m, 6H), 1.67-1.45 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。

製備27：6-氯-4-(三氟甲基)菸鹼醯胺



將6-氯-4-(三氟甲基)菸鹼酸(1.0 g，4.4 mmol，Oakwood)溶解於DCM(44 mL)中以產生澄清溶液。逐滴添加$SOCl_2$(3.2 mL，44 mmol)且於室溫下攪拌反應混合物隔夜，並接著於回流下攪拌約16 h。於減壓下濃縮混合物以產生黃色油狀物，將該油狀物溶解於EtOAc(10 mL)中。將溶液逐滴添加至EtOAc(20 mL)與濃NH_4OH水溶液(22 mL，580 mmol)之迅速攪拌混合物中。攪拌所得混濁混合物約2 h且進行分離。進一步用EtOAc(30 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機萃取物，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生呈灰白色固體狀之*6-氯-4-(三氟甲基)菸鹼醯胺*(0.85 g，85%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.62 min；MS *m/z:* 223 $(M+H)^+$。

製備28：(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽



向5 L反應器中饋入2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(98.8 g，281 mmol，製備7)、鋅粉(3.50 g，53.3 mmol)、三氟乙酸鈀(II)(4.0 g，12 mmol)及外消旋2-(二第三丁基膦基)-1,1'-聯萘(9.8 g，24.7 mmol)。該燒瓶配備有粉末添加裝置，將氰化鋅(10.0 g，157 mmol)置於其中以在下一步驟進行添加。用氬氣淨化容器不超過約30 min且接著將以氬氣充氣之DMA(2 L)添加至反應器中。攪拌混合物且將其加熱至約50℃，同時維持氬氣充氣。將所得深棕色溶液進一步加熱至約95℃，同時經約15 min逐份添加來自粉末添加裝置之氰化鋅。在達到約95℃之後，再攪拌棕色混合物約16 h。將反應混合物冷卻至室溫，從而引起鹽沈澱。經由含有過濾助劑之布氏漏斗(Buchner funnel)過濾混合物且用DMA(20 mL)洗滌濾餅。將粗產物於DMA中之溶液添加至冷(小於10℃)水(16 L)中且攪拌約30 min。過濾所得懸浮液且再次用水(1 L)沖洗濾餅。在真空烘箱中於約50℃下乾燥所得濕濾餅。將粗固體溶解於DCM(1.5 L)中且進一步經無水$MgSO_4$乾燥。過濾之後，使溶液通過矽石墊(140 g)，再用溶劑洗滌直至僅偵測到主要雜質溶離出該墊。移除溶劑且於周圍溫度下用MeOH/DCM(4:1，每公克粗固體10體積溶劑)濕磨粗固體約5 h。過濾固體且用MeOH(300 mL)洗滌。在真空烘箱中乾燥產物以提供呈無色固體狀之*5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲腈*(58.8 g，70%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)。向2 L 316-不鏽鋼壓力反應器中饋入5% Pd/C(15.4 g之63.6 wt%水濕物質，5.6 g乾基，Johnson Matthey A503032-5)、5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲腈(55 g，184 mmol)、THF(1.1 L)、去離子水(165 mL)、HCl水溶液(37 wt%，30 mL，369 mmol)及喹啉(1.1 mL，9.0 mmol)。淨化容器，加壓且用由高壓儲集器供應之氫氣維持於40 psi

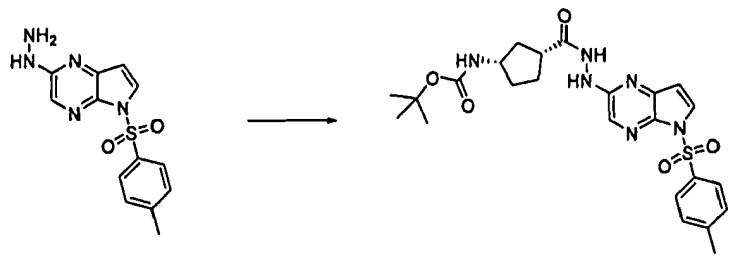
下。於約25℃下劇烈攪拌混合物。約5 h後，使反應器通氣且用氮氣淨化以移除大部分溶解之氫氣且過濾反應混合物以移除催化劑。用THF:H_2O(1:1，2×40 mL)沖洗反應器及催化劑餅。濃縮經合併之濾液及沖洗液且添加EtOH(500 mL)。再用EtOH(2×500 mL)進行兩次溶劑交換之後，濃縮粗殘餘物以產生殘餘物(76 g)，使其懸浮於EtOH(550 mL)中且於周圍溫度下攪拌約4 h。藉由過濾收集固體且用冷EtOH(50 mL)洗滌。在真空烘箱中乾燥濕濾餅以提供呈無色固體狀之*(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽*(51.2 g，82%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.44 min；MS *m/z*: 303 $(M+H)^+$。

通用程序A：由羧酸形成醯胺

向2-胂基吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(較佳1當量)及羧酸(1-2當量，較佳1.1-1.3當量)於諸如DCM或THF(較佳DCM)之溶劑中之混合物中添加諸如EDC·HCl或HATU之偶合劑(1.0-2.0當量，較佳1.2-1.6當量)，同時添加或不添加諸如TEA或DIEA之有機鹼(2-5當量，較佳3-4當量)。於約20-60℃(較佳約室溫)下約1-72 h(較佳2-6 h)後，使用以下方法之一處理反應物。方法1：添加水且分離各層。視情況，可在分離各層之前經由Celite®過濾混合物。接著，用諸如EtOAc或DCM之有機溶劑萃取水層。視情況用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，過濾或傾析且於減壓下濃縮。方法2：用諸如EtOAc或DCM之有機溶劑稀釋反應物且用水或鹽水或兩者洗滌。視情況，進一步用諸如EtOAc或DCM之有機溶劑萃取水層。接著，視情況用鹽水洗滌有機層或經合併之有機層，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，過濾或傾析且於減壓下濃縮。方法3：用諸如EtOAc或DCM之有機溶劑稀釋反應物且添加水。分離各層且直接藉由層析法來純化有機層。在所有情況下，視情況藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序A之說明

製備A.1：(1*S*,3*R*)-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯



向2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(2.50 g，8.24 mmol，製備9)及(1*R*,3*S*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸(2.08 g，9.07 mmol，Peptech)於DCM(30 mL)中之混合物中添加EDC·HCl(1.90 g，9.89 mmol)。於周圍溫度下約4.5 h之後，添加水(30 mL)且分離各層。接著，用EtOAc(15 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。將粗物質溶解於DCM(15 mL)中且藉由矽膠層析法用40-100% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來進行純化以產生*(1S,3R)-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯*(4.20 g，97%)：LC/MS(表2，方法a)$R_{t=}$2.27 min；MS *m/z:* 515 $(M+H)^+$。

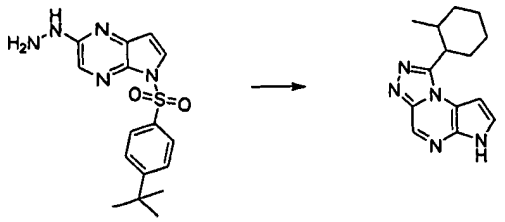
通用程序B：由酸氯化物形成醯肼，隨後進行環化及磺醯胺水解

在約0-25℃(較佳周圍溫度)下，向5-磺醯基-2-肼基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(較佳1當量)及TEA或DIEA(1-10當量，較佳4當量)於1,4-二噁烷中之溶液中添加酸氯化物(1-1.5當量，較佳1當量)。若最初冷卻反應物，則在完成添加之後使反應物溫至周圍溫度。約0.5-2 h(較佳約1 h)後，添加$SOCl_2$(1-10當量，較佳3當量)且將反應物於約60-100℃(較佳約80-90℃)下加熱約0.25-8 h(較佳約1 h)。使反應物冷卻至周圍溫度且接著添加鹼水溶液(諸如Na_2CO_3水溶液或NaOH水溶液，較佳

NaOH水溶液)，隨後視情況(但非較佳)添加MeOH(反應物體積之5-50%，較佳50%)。將反應物於約50-90℃下加熱約1-96 h(若使用NaOH水溶液，則較佳於約60℃下加熱約3 h，或若使用Na_2CO_3水溶液，則於約90℃下加熱約3天)。於減壓下濃縮反應物且接著使其在有機溶劑(諸如EtOAc或DCM，較佳EtOAc)與水、飽和$NaHCO_3$水溶液及/或鹽水(較佳飽和$NaHCO_3$水溶液)之間分溶。分離有機層且視情況用水及/或鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，過濾或傾析且於減壓下濃縮。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序B之說明

實例B.1.1：1-(2-甲基環己基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



在約0℃下，向5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-2-肼基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.40 g，1.2 mmol，製備3)及DIEA(0.20 mL，1.2 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)中之溶液中添加2-甲基環己烷羰基氯(0.19 g，1.2 mmol，製備4)。在完成添加之後，移除冰浴且使反應物溫至周圍溫度。約1 h後，添加$SOCl_2$(0.42 mL，5.8 mmol)且將反應物於約90℃下加熱約1 h。使反應物冷卻至周圍溫度且接著添加2 M Na_2CO_3水溶液(2 N，11.6 mL，23.2 mmol)及MeOH(12 mL)。將反應物於約90℃下加熱約3天。於減壓下濃縮反應物且接著使其在EtOAc(50 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(40 mL)之間分溶。分離有機層且經無水Na_2SO_4乾燥，

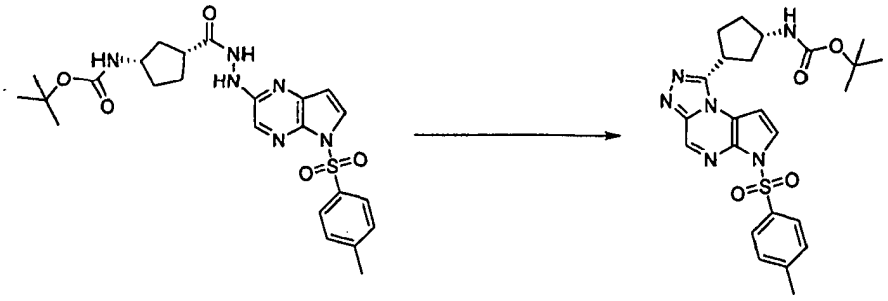
過濾且於減壓下濃縮溶劑。經由矽膠(12 g)使用EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物且接著進一步藉由RP-HPLC純化(表2，方法**b**)。於減壓下濃縮經合併之含有產物的溶離份以移除MeCN且藉由真空過濾收集所得沈澱物以生成呈白色固體狀之*1-(2-甲基環己基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪*(0.10 g，35%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.84 min；MS *m/z:* 256 $(M+H)^+$。

通用程序C：使醯肼環化

向2-肼基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(較佳1當量)於有機溶劑(例如1,4-二噁烷)中之溶液中添加諸如TEA或DIEA之鹼(1-5當量，較佳2-4當量)及$SOCl_2$(1-5當量，較佳1-2當量)。將混合物於約60-100℃(較佳約80℃)下加熱約1-16 h(較佳約1-2 h)。將反應混合物冷卻至周圍溫度且使用以下方法之一進行處理。方法1：添加有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)及水。分離各層且視情況再用有機溶劑萃取水層。可視情況用鹼水溶液(諸如$NaHCO_3$)及/或鹽水洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，接著傾析或過濾，隨後於減壓下濃縮。方法2：添加有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)且視情況用鹽水或水洗滌有機層，經無水$MgSO_4$或Na_2SO_4乾燥，過濾或傾析且於減壓下濃縮。方法3：使反應混合物在有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)與飽和$NaHCO_3$水溶液或鹽水之間分溶，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，接著傾析或過濾，隨後於減壓下濃縮。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序C之說明

製備C.1：(1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯



向(1*S*,3*R*)-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯(9.30 g，18.1 mmol，製備A.1)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加TEA(10.0 mL，72.3 mmol)及$SOCl_2$(2.11 mL，28.9 mmol)。將混合物於約80℃下加熱約1.5 h。將反應混合物冷卻至周圍溫度，添加EtOAc及水(各200 mL)且分離各層。用EtOAc(2×100 mL)萃取水溶液且用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水(各100 mL)洗滌經合併之有機層。經無水Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用25-100% EtOAc於DCM中之梯度溶離來純化粗物質以產生*(1S,3R)-3-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯*(7.65 g，85%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.37 min；MS *m/z:* 497 $(M+H)^+$。

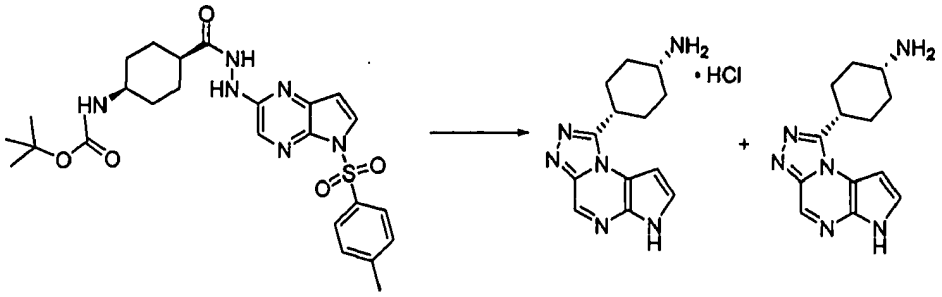
通用程序D：使醯肼環化，隨後進行磺醯胺水解及Boc去保護

向圓底燒瓶中饋入5-磺醯基-2-肼基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(較佳1當量)、有機溶劑(諸如1,4-二噁烷或THF，較佳1,4-二噁烷)、$SOCl_2$(2-5當量，較佳2當量)及諸如DIEA或TEA之有機鹼(0-5當量，較佳3當量)。於約25-120℃(較佳約90℃)下攪拌所得混合物約0.25-5 h(較佳約1 h)且接著使其冷卻至周圍溫度。向反應混合物中添加鹼水溶液(諸如Na_2CO_3水溶液或NaOH水溶液，1-30當量，對於NaOH水溶液較佳1-2當量，對於Na_2CO_3水溶液較佳15-20當量)且將所得混合物於約60-120℃(較佳約90℃)下加熱約1-10 h(較佳約5 h)，接著使其冷卻至周圍溫度。將MeOH(反應物體積之5-50%，較佳20-30%)添加至反應混合物

中且將所得溶液於約60-120℃(較佳約90℃)下加熱約5-24 h(較佳約16 h)，並接著使其冷卻至周圍溫度。分離各層且於減壓下濃縮有機溶劑。向殘餘物中添加有機溶劑(諸如1,4-二噁烷或THF，較佳1,4-二噁烷)，隨後添加HCl(諸如4 M HCl)於1,4-二噁烷中之溶液(20-40當量，較佳25當量)。於約20-80℃(較佳約60℃)下攪拌所得懸浮液約1-16 h(較佳約1 h)且接著使其冷卻至周圍溫度。藉由真空過濾收集固體，用有機溶劑(諸如1,4-二噁烷、EtOAc及/或Et_2O，較佳1,4-二噁烷，隨後為Et_2O)洗滌以生成呈HCl鹽之粗產物。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶或濕磨或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序D之說明

實例D.1.1：順4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己胺鹽酸鹽及順4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己胺



向圓底燒瓶中饋入順4-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環己基胺基甲酸第三丁酯(0.415 g，0.785 mmol，使用**A**由順4-(第三丁氧基羰基胺基)環己烷甲酸[AMRI]及製備物9製備)、1,4-二噁烷(9 mL)及$SOCl_2$(0.115 mL，1.57 mmol)。將所得混合物於約90℃下加熱約1 h且接著使其冷卻至周圍溫度。向反應混合物中添加Na_2CO_3水溶液(5 N，7.85 mL，15.7 mmol)且將反應混合物於約90℃下加熱約5 h。將MeOH(5 mL)添加至反應混合物中且將所得混合物於約

90℃下加熱約16 h，並接著使其冷卻至周圍溫度。分離各層且於減壓下濃縮有機層。向殘餘物中添加1,4-二噁烷(10 mL)，隨後添加HCl(4 M於1,4-二噁烷中，5 mL，20.0 mmol)。將所得懸浮液於約60℃下加熱約1 h且接著使其冷卻至周圍溫度。藉由真空過濾收集固體，首先用1,4-二噁烷(1 mL)、隨後用Et_2O(50 mL)洗滌以生成粗產物*順4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環己胺鹽酸鹽*(0.42 g，98%，84%純度)。進一步藉由RP-HPLC純化一部分粗HCl鹽(0.075 g)(表2，方法**g**)以產生具有3當量NH_4OAc作為賦形劑之*順4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環己胺*(0.044 g)。LC/MS(表2，方法**a**)R_t=0.92 min；MS *m/z*: 257 $(M+H)^+$。

表D.1使用通用程序D製備之實例：

醯肼	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(1*R*,3*S*)-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯(使用**A**由(1*S*,3*R*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸[PepTech]及製備物9製備)	(1*R*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽	D.1.2	0.47 (**d**)	243
反4-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環己基胺基甲酸第三丁酯(使用**A**由反4-(第三丁氧基羰基胺基)環己烷甲酸[AMRI]及製備物9製備)	反4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己胺鹽酸鹽	D.1.3	0.44 (**d**)	257
(1*R*,3*R*)-3-(2-(5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯(使用**A**由(1*S*,3*S*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸[Acros]及製備物3製備)	(1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽	D.1.4	0.46 (**d**)	243

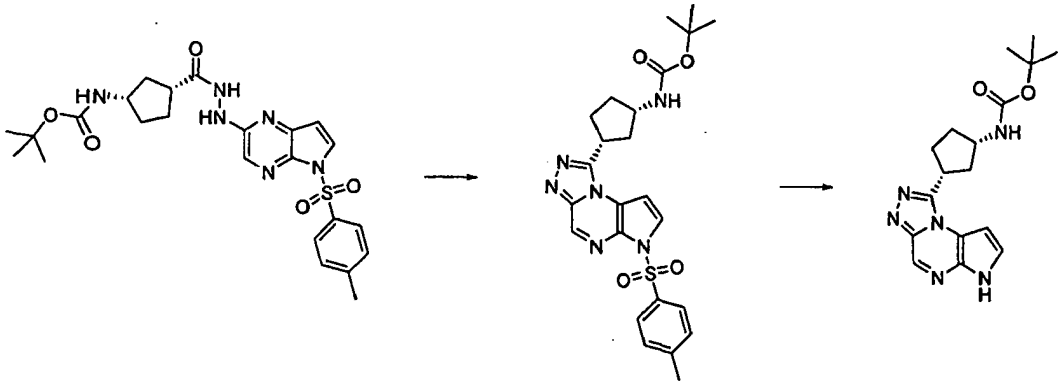
通用程序E：使醯肼環化，隨後進行磺醯胺水解

向5-磺醯基-2-肼基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(較佳1當量)於諸如1,4-二噁烷之溶劑中之溶液中添加$SOCl_2$(1-5當量，較佳1-2當量)。視情況，添加諸如TEA或DIEA之有機鹼(1-5當量，較佳2-4當量)，隨後添加$SOCl_2$(尤其對於經Boc保護之基質)。於約60-100℃(較佳約80℃)下加熱反應物。約0.5-6 h(較佳約1-2 h)後，添加鹼水溶液(諸如Na_2CO_3水溶液或NaOH水溶液，1-90當量，對於Na_2CO_3水溶液較佳15-20當量或對於NaOH水溶液較佳1-2當量)且於約60-90℃(較佳約80℃)下繼續加熱約1-72 h(較佳約1-16 h)。視情況(但非較佳)，將反應物冷卻至周圍溫度歷時一段時間(5 min-72 h)，在此期間可添加MeOH及/或再添加鹼水溶液(諸如飽和Na_2CO_3或1 N NaOH)，且視情況於約60-90℃(較佳約80℃)下繼續加熱約1-72 h(較佳約1-16 h)。此視情況冷卻至周圍溫度及添加鹼之循環可進行多達4次。使用以下方法之一處理反應物。方法1：添加諸如EtOAc或DCM之有機溶劑，視情況添加水、鹽水或飽和NH_4Cl水溶液(較佳為水)，且分離各層。接著，視情況再用諸如EtOAc或DCM之有機溶劑萃取水層。視情況用鹽水或水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$或Na_2SO_4乾燥，過濾或傾析且於減壓下濃縮。方法2：傾析反應混合物且用諸如EtOAc之有機溶劑洗滌不溶性物質。於減壓下濃縮經合併之有機層。方法3：於減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。添加水且用諸如EtOAc或DCM之有機溶劑萃取水層。視情況用鹽水或水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$或Na_2SO_4乾燥，過濾或傾析且於減壓下濃縮。方法4：可過濾含有沈澱物之反應混合物以收集目標化合物，同時視情況用水洗滌。可視情況濃縮濾液且純化以生成另一目標化合物。方法5：在添加合適之酸水溶液(諸如HCl水溶液)下將反應混合物調整至中性pH值，隨後用諸如EtOAc或DCM之有機溶劑萃取。視情況用鹽水或水洗滌經合併之有機層，經

無水$MgSO_4$或Na_2SO_4乾燥，過濾或傾析且於減壓下濃縮。在所有情況下，視情況藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序E之說明

實例E.1：(1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯



向(1*S*,3*R*)-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯(4.73 g，9.19 mmol，製備A.1)於1,4-二噁烷(50 mL)中之溶液中添加TEA(5.10 mL，36.8 mmol)及$SOCl_2$(1.34 mL，18.4 mmol)。於約80℃下加熱反應混合物。約1.5 h後，添加飽和Na_2CO_3水溶液(100 mL)且於約80℃下繼續加熱約6 h。將反應物冷卻至周圍溫度歷時約3天且接著於約80℃下加熱約16 h。添加水及EtOAc(各100 mL)且分離各層。接著再用EtOAc(2×100 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。用石油醚(沸點30-60℃；30 mL)濕磨粗固體且藉由真空過濾收集，同時再用石油醚(沸點30-60℃；20 mL)洗滌，以產生呈淡棕色固體狀之*(1S,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯*(2.86 g，86%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.75

min；MS *m/z*: 343 $(M+H)^+$。

表E.1使用通用程序E製備之實例

醯肼	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
金剛烷-2-甲酸*N'*-[5-(4-第三丁基-苯磺醯基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基]-醯肼(使用A由製備物3及金剛烷-2-甲酸[Enamine]製備)	1-金剛烷-2-基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	E.1.1	2.09 (a)	294
金剛烷-1-甲酸*N'*-[5-(4-第三丁基-苯磺醯基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基]-醯肼(使用A由製備物3及金剛烷-1-甲酸、EDC·HCl及TEA製備)	1-金剛烷-1-基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	E.1.2	2.01 (a)	294
(1*S*,3*S*)-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環丁基胺基甲酸苄酯(使用Q由3-胺基環丁烷甲酸鹽酸鹽(Enamine)及使用A由製備物9製備)	(1*S*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基胺基甲酸苄酯	E.1.3	1.85(a)	363
4-甲氧基-*N'*-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)環己烷卡肼(使用A由4-甲氧基環己烷甲酸及製備物9製備)	1-(4-甲氧基環己基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	E.1.4	1.56(a)	272

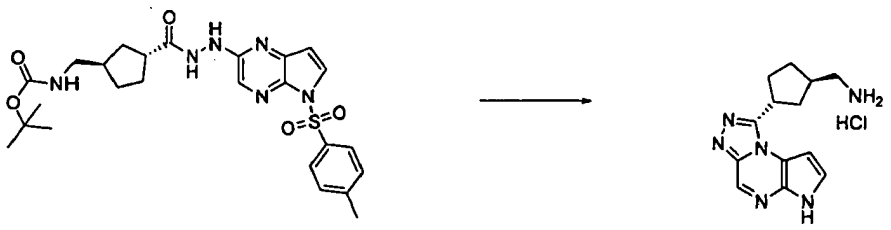
通用程序F：使醯肼環化，同時失去Boc保護基，隨後進行磺醯胺水解

向5-磺醯基-2-肼基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(較佳1當量)及TEA或DIEA(0-6當量，較佳1當量)於1,4-二噁烷中之溶液中添加$SOCl_2$(2.0-6.0當量，較佳3當量)。將反應物於約60-120℃(較佳約80-90℃)下加熱約1-8 h(較佳約1-4 h)。使反應物冷卻至周圍溫度，接著視情況(但非較佳)用反應物體積之5-50%(較佳50%)的共溶劑(諸如MeOH或EtOH，較佳MeOH)稀釋。添加鹼水溶液(諸如Na_2CO_3水溶液或NaOH水溶液，1-30當量，對於NaOH水溶液較佳1-2當量，對於Na_2CO_3水溶液較佳

15-20當量)且將反應物於約40-90℃(較佳約60℃)下加熱約1-24 h(較佳約2 h)，隨後將其於減壓下濃縮。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、藉由形成鹽沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序F之說明

實例F.1.1 ((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲胺鹽酸鹽



向((1*R*,3*R*)-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基)甲基胺基甲酸第三丁酯(0.60 g，1.1 mmol，使用**A**由(1*R*,3*R*)-3-((第三丁氧基羰基胺基)甲基)環戊烷甲酸[AFID]及製備物9製備)及DIEA(0.79 mL，4.5 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$(0.166 mL，2.27 mmol)。將反應混合物於約80℃下加熱約1 h，隨後使其冷卻至周圍溫度。將NaOH水溶液(2 N，4 mL，8 mmol)添加至反應混合物中且於約60℃下加熱約2 h。使反應混合物冷卻至周圍溫度，隨後於減壓下濃縮。向殘餘物中添加HCl(4 N於1,4-二噁烷中，20 mL)。自所得沈澱物傾析出有機溶液以生成呈黃色固體狀之*((1R,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)甲胺鹽酸鹽*(0.11 g，33%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.01 min；MS *m/z:* 257 $(M+H)^+$。

表F.1使用通用程序F製備之實例

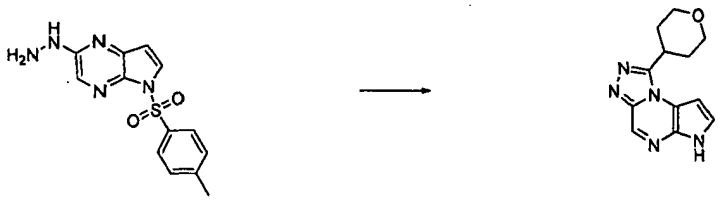
醯肼	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
反3-(2-(5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環己基胺基甲酸第三丁酯(使用A由製備物3及反3-(第三丁氧基羰基胺基)環己烷甲酸[AMRI]、EDC·HCl及TEA製備)	反3-(6*H*-吡咯并[2,3-][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己胺乙酸酯	F.1.2	1.07(a)	257
順3-(2-(5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環己基胺基甲酸第三丁酯(使用A由製備物3及順3-(第三丁氧基羰基胺基)環己烷甲酸[AMRI]、EDC·HCl及TEA製備)	順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己胺鹽酸鹽	F.1.3	1.18(a)	257

通用程序G：形成腙，隨後進行環化及磺醯胺水解

向2-肼基-5-磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(較佳1當量)於諸如MeOH或MeOH/DCM(較佳MeOH)之有機溶劑中之溶液中添加醛(1.0-1.3當量，較佳1.0當量)於諸如DCM之有機溶劑中之溶液。於約15-30℃(較佳周圍溫度)下攪拌反應混合物約1-8 h(較佳約2 h)，隨後添加碘苯二乙酸酯(1-3當量，較佳1當量)。於約15-30℃(較佳周圍溫度)下攪拌反應物約15-60 min(較佳約30 min)，隨後將其濃縮至恆重。向殘餘物中添加諸如1,4-二噁烷、THF、MeOH或EtOH(較佳1,4-二噁烷)之有機溶劑，隨後添加諸如Na_2CO_3水溶液或NaOH水溶液(2-50當量)、較佳NaOH水溶液(2當量)之鹼水溶液。於約40-80℃(較佳約60℃)下加熱反應物約1-24 h(較佳約2 h)。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗產物以產生目標化合物。

通用程序G之說明

實例G.1.1：1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



向2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.100 g，0.330 mmol，製備9)於MeOH(2 mL)中之溶液中添加於DCM(1 mL)中之四氫-2*H*-哌喃-4-甲醛(0.038 g，0.330 mmol，J&W PharmLab)。於周圍溫度下攪拌反應混合物約2 h，隨後添加碘苯二乙酸酯(0.106 g，0.330 mmol)。於周圍溫度下攪拌反應混合物約15 min，隨後將其濃縮至恆重。向殘餘物中添加MeOH(2 mL)，隨後添加NaOH水溶液(2 N，0.330 mL，0.659 mmol)。將反應混合物於約60℃下加熱約1 h。藉由RP-HPLC純化粗反應混合物(表2，方法**f**)。於減壓下濃縮經合併之含有產物的溶離份以移除MeCN且接著凍乾以生成呈白色固體狀之*1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪*(0.028 g，35%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.25 min；MS *m/z:* 244 $(M+H)^+$。

表G.1使用通用程序G由2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(製備物9)製備之實例

醛	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2,6-二甲基環己-2-烯甲醛	1-(2,6-二甲基環己-2-烯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	G.1.2	1.97(a)	268
4-(4-羥基-4-甲基戊基)環己-3-烯甲醛	5-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己-1-烯基)-2-甲基戊-2-醇	G.1.3	1.82(a)	340
雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-甲醛	1-(雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	G.1.4	1.72(a)	252
環辛烷甲醛(Oakwood)	1-環辛基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	G.1.5	2.02 (a)	270
4-鄰甲苯基四氫-2*H*-哌喃-4-甲醛(ASDI)	1-(3-鄰甲苯基四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	G.1.6	1.84(a)	334
苯甲醛	1-苯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	G.1.7	1.83(a)	236
6-甲基環己-3-烯甲醛(ASDI)	1-(6-甲基環己-3-烯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	G.1.8	1.83(a)	254
4-(噻吩-2-基)四氫-2*H*-哌喃-4-甲醛(ASDI)	1-(4-(噻吩-2-基)四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	G.1.9	1.31(a)	326
2-(吡啶-4-基)環丙烷甲醛(ASDI)	1-(2-(吡啶-4-基)環丙基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	G.1.10	1.04(d)	277
對甲苯甲醛	1-對甲苯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.11	1.28(d)	250
環庚烷甲醛	1-環庚基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.12	1.32(d)	256

醛	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-環丙基乙醛	1-(環丙基甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.13	1.19(**d**)	214
2-環戊基乙醛	1-(環戊基甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.14	1.29(**d**)	242
環戊烷甲醛	1-環戊基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.15	1.24(**d**)	228
3-(三氟甲氧基)苯甲醛	1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-α]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.16	1.34(**d**)	320
3,5-雙(三氟甲基)苯甲醛	1-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.17	1.73(**l**)	372
鄰甲苯甲醛	1-鄰甲苯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.18	1.26(**d**)	250
2-喹啉甲醛	1-(喹啉-2-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪雙三氟乙酸酯	G.1.19	1.41(**l**)	287
5-甲基-2-噻吩甲醛	1-(5-甲基噻吩-2-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.20	1.27(**d**)	256
4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醛	1-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.21	1.31(**d**)	322
3,4-二甲基苯甲醛	1-(3,4-二甲基苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.22	1.31(**d**)	264
4-*N*-丁氧基苯甲醛	1-(4-丁氧基苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.23	1.40(**d**)	308

醛	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-甲氧基苯甲醛	1-(3-甲氧基苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.24	1.25(**d**)	266
三甲基乙醛	1-第三丁基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.25	1.22(**d**)	216
4-甲氧基苯甲醛	1-(4-甲氧基苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.26	1.24(**d**)	266
4-苄氧基苯甲醛	1-(4-(苄氧基)苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.27	1.38(**d**)	342
4-(三氟甲基)苯甲醛	1-(4-(三氟甲基)苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.28	1.34(**d**)	304
4-苯氧基苯甲醛	1-(4-苯氧基苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.29	1.38(**d**)	328
間甲苯甲醛	1-間甲苯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.30	1.28(**d**)	250
4-乙氧基苯甲醛	1-(4-乙氧基苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.31	1.29(**d**)	280
4-*N*-丙氧基苯甲醛	1-(4-丙氧基苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.32	1.35(**d**)	294
4-異丙基苯甲醛	1-(4-異丙基苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.33	1.56(**l**)	278
4-乙醯胺基苯甲醛	*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)苯基)乙醯胺三氟乙酸酯	G.1.34	1.16(**d**)	293
3-(三氟甲基)苯甲醛	1-(3-(三氟甲基)苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.35	1.33(**d**)	304

醛	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-甲基噻吩-2-甲醛	1-(3-甲基噻吩-2-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.36	1.24(**d**)	256
環丙基甲醛	1-環丙基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.37	1.17(**d**)	200
3,3-二甲基丁醛	1-新戊基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.38	1.26(**l**)	230
2,3-二甲基苯甲醛	1-(2,3-二甲基苯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪三氟乙酸酯	G.1.39	1.29(**d**)	264

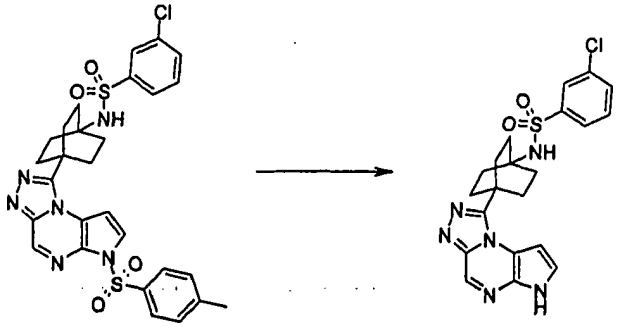
通用程序H：使磺醯胺水解

向含有於有機溶劑(諸如1,4-二噁烷、MeOH或THF/MeOH，較佳1,4-二噁烷)中之磺醯胺(例如，經磺醯基保護之吡咯)(較佳1當量)的燒瓶中添加鹼水溶液(諸如Na_2CO_3水溶液或NaOH水溶液，1-30當量，對於NaOH水溶液較佳1-2當量，對於Na_2CO_3水溶液較佳15-20當量)。於約25-100℃ (較佳約60℃)下攪拌混合物約1-72 h(較佳約1-16 h)。在如藉由TLC、LC/MS或HPLC所監測發現反應並未完成之情況下，再添加鹼水溶液(諸如10-20當量、較佳10當量之Na_2CO_3水溶液或1-5當量、較佳1-2當量之NaOH水溶液)且於約25-100℃(較佳約60℃)下繼續反應約0.25-3 h(較佳約1-2 h)。使用以下方法之一處理反應物。方法1.視情況於減壓下移除有機溶劑且在添加合適之酸水溶液(諸如HCl水溶液)下中和水溶液。添加合適之有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)及水，分離各層且經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥有機溶液，過濾且於減壓下濃縮至乾以產生目標化合物。方法2.視情況於減壓下移除有機溶劑，添加合適之有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)及水，分離各層且經無水Na_2SO_4

或$MgSO_4$乾燥有機溶液，過濾且於減壓下濃縮至乾以產生目標化合物。方法3.濃縮反應混合物且直接藉由後續方法之一來純化。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化自前述任一方法所獲得的粗物質以產生目標化合物。

通用程序H之說明

實例H.1.1：*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-3-氯苯磺醯胺



向100 mL圓底燒瓶中饋入3-氯-*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯磺醯胺(0.14 g，0.22 mmol，使用**A**由製備物9及4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環-[2.2.2]辛烷-1-甲酸[Prime Organics]，使用**C**利用TEA，使用**I**，及使用**N**由3-氯苯磺醯氯製備)及1,4-二噁烷(5 mL)以產生淺棕色懸浮液且接著添加NaOH水溶液(1 N，0.45 mL，0.45 mmol，J.T. Baker)。將懸浮液於約60℃下加熱約3 h。將反應混合物冷卻至周圍溫度且於減壓下移除溶劑。在添加NH_4OAc(50 mM水性緩衝溶液)之後，隨即藉由真空過濾收集固體沈澱物，用水洗滌且乾燥以產生呈白色固體狀之*N*-*(4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-3-氯苯磺醯胺*(0.088 g，86%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.88 min；MS *m/z:* 457 $(M+H)^+$。

表H.1使用通用程序H製備之實例

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-(哌啶-1-基)-6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(製備物V.1)	1-(哌啶-1-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	H.1.2	1.64(a)	243
N-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯磺醯胺(使用A由製備物9、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(Prime Organics)、HATU及TEA；使用C利用TEA；使用I；及使用N利用苯磺醯氯及TEA製備)	*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯磺醯胺	H.1.3	1.73(a)	423
2-氰基-*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)乙醯胺(使用A由製備物9、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(Prime Organics)、HATU及TEA；使用C利用TEA；使用I；及使用L利用2-氰基乙酸、HATU及TEA製備)	*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-2-氰基乙醯胺	H.1.4	1.40(a)	350
1-氰基-*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷甲醯胺(使用A由製備物9、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(Prime Organics)、HATU及TEA；使用C利用TEA；使用I；及使用L利用1-氰基環丙烷甲酸、HATU及TEA製備)	*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-1-氰基環丙烷甲醯胺	H.1.5	1.60(a)	376

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷甲醯胺(使用A由製備物9、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(Prime Organics)、HATU及TEA；使用C利用TEA；使用I；及使用K利用環丙烷羰基氯及TEA製備)	*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷甲醯胺	H.1.6	1.52(a)	351
N-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲烷磺醯胺(使用A由製備物9、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(Prime Organics)、HATU及TEA；使用C利用TEA；使用I；及使用N利用甲烷磺醯氯及TEA製備)	*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)甲烷磺醯胺	H.1.7	1.44 (a)	361
3-氰基-*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯磺醯胺(使用A由製備物9、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(Prime Organics)、HATU及TEA；使用C利用TEA；使用I；使用N利用3-氰基苯-1-磺醯氯及TEA製備)	*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-3-氰基-苯磺醯胺	H.1.8	1.71 (a)	448
N-(((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)-環丙烷磺醯胺(使用A由製備物9、製備物P.1及EDC·HCl；使用C利用TEA；使用I；使用N利用環丙烷磺醯氯[Matrix]製備)	*N*-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)環丙烷磺醯胺	H.1.9	1.56(a)	361

S

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-(((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基-胺基)菸鹼腈(使用**A**由製備物9、製備物P.1及EDC·HCl，使用**C**利用TEA；使用**I**；及使用**O**利用6-氯菸鹼腈製備)	6-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基胺基)菸鹼腈	H.1.10	1.72(a)	359
6-((1*R*,3*S*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-菸鹼腈(使用**A**由製備物9、(1*S*,3*R*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸[Peptech]及EDC·HCl，使用**C**利用TEA，使用**I**，及使用**O**利用6-氯菸鹼腈)製備)	6-((1*R*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈	H.1.11	1.67(a)	345
6-(((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基胺基)菸鹼腈(使用**A**由製備物9、(1*S*,3*R*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸[Peptech]及EDC·HCl，使用**C**利用TEA，使用**I**，及使用**M**利用吡咯啶-1-羰基氯製備)	*N*-((1*R*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)吡咯啶-1-甲醯胺	H.1.12	1.51 (a)	340
4-氯-*N*-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯磺醯胺(使用**A**由製備物9、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸[Prime Organics]、HATU及TEA，使用**C**利用TEA，使用**I**利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用**N**利用4-氯苯-1-磺醯氯及TEA製備)	*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-4-氯苯磺醯胺	H.1.13	1.87(a)	457

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
4-氰基-*N*-(-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯磺醯胺(使用A由製備物9、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸[Prime Organics]、HATU及TEA，使用C利用TEA，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用N利用4-氰基苯-1-磺醯氯[Maybridge]及TEA製備)	*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-4-氰基苯磺醯胺	H.1.14	1.73(a)	448
3-氯-4-氟-*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯磺醯胺(使用A由製備物9、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸[Prime Organics]、HATU及TEA，使用C利用TEA，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用N利用3-氯-4-氟苯-1-磺醯氯[Lancaster]及TEA製備)	*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-3-氯-4-氟苯磺醯胺	H.1.15	1.90(a)	475
3,4-二氟-*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯磺醯胺(使用A由製備物9、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸[Prime Organics]、HATU及TEA，使用C利用TEA，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用N利用3,4-二氟苯-1-磺醯氯[Maybridge]及TEA製備)	*N*-(4-(6H吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-3,4-二氟苯磺醯胺	H.1.16	1.83(a)	459

S

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[*c*][1,2,5]噁二唑-4-磺醯胺(使用**A**由製備物9、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸[Prime Organics]、HATU及TEA，使用**C**利用TEA，使用**I**利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用**N**利用苯并[*c*][1,2,5]噁二唑-4-磺醯氯[Maybridge]及TEA製備)	*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[*c*][1,2,5]噁二唑-4-磺醯胺	H.1.17	1.78(**a**)	465
N-甲基-*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺(使用**A**由製備物9、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸[Prime Organics]、HATU及TEA，使用**C**利用TEA，使用**I**利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用**N**利用環丙烷磺醯氯[Matrix]及TEA，使用**Z**利用碘代甲烷製備)	*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)-*N*-甲基環丙烷磺醯胺	H.1.18	1.70(**a**)	401
N-(3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丁烷磺醯胺(使用**N**由製備物FF.1及環丁烷磺醯氯[Hande]，使用**GG**利用NaOH，使用**A**利用製備物9、HATU及TEA，使用**C**利用TEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丁烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丁烷磺醯胺(1:1)	H.1.19	1.75(**a**)	389

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環戊烷磺醯胺(使用**N**由製備物FF.1及環戊烷磺醯氯，使用**GG**利用NaOH，使用**A**利用製備物9、HATU及TEA，使用**C**利用TEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環戊烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環戊烷磺醯胺(1:1)	H.1.20	1.82(a)	403
6-(-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈(使用**P**由製備物FF.1及二碳酸二第三丁酯，使用**GG**利用NaOH，使用**A**利用製備物9、HATU及TEA，使用**C**利用TEA，使用**I**利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用**O**利用6-氟菸鹼腈[Matrix]製備)	6-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈及6-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈(1:1)	H.1.21	1.85(a)	373
N-(3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丁烷磺醯胺(使用**N**由製備物FF.1及環丁烷磺醯氯[Hande]，使用**GG**利用NaOH，使用**A**利用製備物9、HATU及TEA，使用**C**利用TEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丁烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丁烷磺醯胺(1:1)	H.1.22	1.75(a)	*389*

S

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-(-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈(使用**P**由製備物FF.1及二碳酸二第三丁酯，使用**GG**利用NaOH，使用**A**利用製備物9、HATU及TEA，使用**C**利用TEA，使用**I**利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用**O**利用6-氟菸鹼腈[Matrix]製備)	6-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈及6-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈(1:1)	H.1.23	1.79(a)	373
5-氯-6-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈(使用**C**由製備物A.1利用TEA，使用**I**利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用**O**利用5,6-二氯菸鹼腈製備)	6-((1*S*,3*R*)-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-5-氯菸鹼腈	H.1.24	1.96 (a)	379
6-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-4-(三氟甲基)菸鹼腈(使用**C**由製備物A.1，使用**I**利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用**O**利用製備物HH.1製備)	6-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-4-(三氟甲基)菸鹼腈	H.1.25	2.05 (a)	413

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[3.1.0]己-2-基)環丙烷磺醯胺苯磺醯胺及*N*-((1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-5-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[3.1.0]己-2-基)環丙烷磺醯胺苯磺醯胺(使用**A**由製備物9及製備物11、HATU及TEA，使用**C**利用TEA製備)	*N*-((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[3.1.0]己-2-基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-5-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[3.1.0]己-2-基)環丙烷磺醯胺	H.1.26	1.51(a)	373
N-((1*S*,3*S*,4*R*)-4-乙基-3-甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-4-乙基-3-甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺苯磺醯胺(使用**A**由製備物9及製備物13、HATU及TEA，使用**C**利用TEA製備)	*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-4-乙基-3-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-4-乙基-3-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺	H.1.27	1.74(a)	387

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-甲氧基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用A由製備物9、(1*R*,3*S*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸[Chem-Impex]、EDC-HCl，使用C利用TEA，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用N利用4-甲氧基苯-1-磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-甲氧基苯磺醯胺	H.1.28	1.75(a)	413
4-甲基-*N*-((1*S*,3*R*)-2-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用A由製備物9、(1*R*,3*S*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸[Chem-Impex]、EDC-HCl，使用C利用TEA，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用N利用4-甲基苯-1-磺醯氯及DIEA)製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-甲基苯磺醯胺	H.1.29	1.82(a)	397
2-氯-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用A由製備物9、(1*R*,3*S*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸[Chem-Impex]、EDC·HCl，使用C利用TEA，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用N利用2-氯苯-1-磺醯氯[Lancaster]及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-氯苯磺醯胺	H.1.30	1.82(a)	417

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2,3-二氯-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用A由製備物9、(1*R*,3*S*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸[Chem-Impex]及EDC·HCl，使用C利用TEA，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用N利用2,3-二氯苯-1-磺醯氯[Lancaster]及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2,3-二氯苯磺醯胺	H.1.31	1.93(a)	450
1-氰基-*N*-(((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)環丙烷甲醯胺(使用A由製備物9、製備物P.1及EDC·HCl，使用C利用TEA，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用L利用1-氰基環丙烷甲酸及DIEA製備)	*N*-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)-1-氰基環丙烷甲醯胺	H.1.32	1.57(a)	350
3-氰基-4-氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用A由製備物9、(1*R*,3*S*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸[Chem-Impex]、EDC·HCl，使用C利用TEA，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用N利用3-氰基-4-氟苯-1-磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3-氰基-4-氟苯磺醯胺	H.1.33	1.84(a)	426

S

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3,4-二氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用**A**由製備物9、(1*R*,3*S*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸[Chem-Impex]、EDC·HCl，使用**C**利用TEA，使用**I**利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用**N**利用3,4-二氟苯-1-磺醯氯[Maybridge]及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3,4-二氟苯磺醯胺	H.1.34	1.86(**a**)	419
5-(-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈(使用**O**由實例18步驟M及5-氯吡嗪-2-甲腈[Ark Pharm]製備)	5-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈及5-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈	H.1.35	1.76(**a**)	374
N-甲基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用**A**由製備物9、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸[Prime Organics]、HATU及TEA，使用**C**利用TEA，使用**I**利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，及使用**N**利用環丙烷磺醯氯[Matrix]及TEA，使用**Z**利用碘代甲烷製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-*N*-甲基環丙烷磺醯胺	H.1.36	1.64(**a**)	361

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.1]庚-1-基)環丙烷磺醯胺(使用A由製備物9、製備物26及HATU，使用C利用TEA，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用N利用環丙烷磺醯氯[Matrix]及TEA製備)	*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.1]庚-1-基)環丙烷磺醯胺	H.1.37	1.56(a)	373
6-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)菸鹼腈(使用A由製備物9、製備物26及HATU，使用C利用TEA，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用O利用6-氟菸鹼腈[Matrix]及DIEA製備)	6-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.1]庚-1-基胺基)菸鹼腈	H.1.38	1.86(a)	371
N-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[*d*]噁唑-2-胺(使用O由實例7步驟B及2-氯苯并[*d*]噁唑[TCI]製備)	*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[*d*]噁唑-2-胺	H.1.39	1.82 (a)	400
N-((1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[3.1.0]己-2-基)環丙烷磺醯胺(使用N由製備物15利用環丙基磺醯氯及TEA製備)	*N*-((1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[3.1.0]己-2-基)環丙烷磺醯胺	H.1.40	1.72(a)	359

S

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[3.1.0]己-2-基)環丙烷磺醯胺(使用**N**由製備物18利用環丙基磺醯氯及TEA製備)	*N*-((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[3.1.0]己-2-基)環丙烷磺醯胺	H.1.41	1.58(a)	359
3,4-二氯-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用**C**由實例6步驟A利用TEA，使用**I**利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用N由3,4-二氯苯-1-磺醯氯製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3,4-二氯苯磺醯胺	H.1.42	2.00 (a)	451
3,5-二氯-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用**C**由實例6步驟A利用TEA，使用**I**利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用N由3,5-二氯苯-1-磺醯氯製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3,5-二氯苯磺醯胺	H.1.43	2.03 (a)	451
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)哌啶-1-磺醯胺(使用**C**由實例6步驟A利用TEA，使用**I**利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用N由哌啶-1-磺醯氯製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)哌啶-1-磺醯胺	H.1.44	1.75(a)	390
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)嗎啉-4-磺醯胺(使用**C**由實例6步驟A利用TEA，使用**I**利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用N由嗎啉-4-磺醯氯製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)嗎啉-4-磺醯胺	H.1.45	1.53(a)	392

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*R*,3*S*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈(使用**C**由實例6步驟A利用TEA，使用**I**利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl，使用**O**由5-氰基-2-氟吡啶[Matrix]製備)	*N*-((1*R*,3*S*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈	H.1.46	1.82(a)	344
N-(順3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環戊烷磺醯胺(使用**GG**由實例14步驟E，使用**P**，使用**A**由製備物9及HATU，使用**C**利用TEA，使用**N**利用環戊烷磺醯氯[Matrix]及DIEA製備)	*N*-(順3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環戊烷磺醯胺	H.1.47	1.75(a)	389
5(順3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)氰基吡啶(使用**GG**由實例14步驟E，使用**P**，使用**A**由製備物9及HATU，使用**C**利用TEA，使用**O**利用5-氟氰基吡啶及DIEA製備)	5-(順3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)氰基吡啶	H.1.48	1.73(a)	359
N-(順3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丁烷磺醯胺(使用**GG**由實例14步驟E，使用**P**，使用**A**由製備物9及HATU，使用**C**利用TEA，使用**N**利用環丁烷磺醯氯[Hande]及DIEA製備)	*N*-(順3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丁烷磺醯胺	H.1.49	1.67(a)	375

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
5-(順3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈(使用**GG**由實例14步驟E，使用**P**，使用**A**由製備物9及HATU，使用**C**利用TEA，使用**O**利用5-氯吡嗪-2-甲腈及DIEA製備)	5-(順3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈	H.1.50	1.74(a)	360
N-(3*a*-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)八氫并環戊二烯-2-基)環丙烷磺醯胺(使用**EE**由2-側氧基八氫并環戊二烯-3*a*-甲酸乙酯(*Tetrahedron Letters* (**1995**), *36*(41), 7375-8)，使用**FF**，使用**K**利用乙酸酐，使用**GG**，使用**A**由製備物9及HATU，使用**C**利用TEA，使用**JJ**用6 N HCl，使用**N**利用環丙烷磺醯氯[Matrix]及DIEA製備)	*N*-(3*a*-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)八氫并環戊二烯-2-基)環丙烷磺醯胺	H.1.51	1.60(a)	387
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,2*S*,4*R*)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(1:1)(使用**GG**由實例14步驟F利用LiOH，使用**A**利用製備物9、HATU及TEA，使用**C**利用TEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(1:1)	H.1.52	1.65(a)	361

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-3,3-二甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用**EE**由製備物25利用*N,N*-二苄基胺，使用**Y**利用EtOH，使用**FF**，使用**N**利用環丙基磺醯氯，使用**GG**利用LiOH，使用**A**利用製備物9、HATU及TEA，使用**C**利用TEA製備)	*N*-((1*R*,4*S*)-3,3-二甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*S*,4*R*)-3,3-二甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(1:1)	H.1.53	1.76(a)	375
N-3,3-二甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用**EE**由製備物25利用*N,N*-二苄基胺，使用**Y**利用EtOH，使用**FF**，使用**N**利用環丙基磺醯氯，使用**GG**利用LiOH，使用**A**利用製備物9、HATU及TEA，使用**C**利用TEA製備)	*N*-((1*R*,4*R*)-3,3-二甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*S*,4*S*)-3,3-二甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(1:1)	H.1.54	1.65(a)	375
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(1:1)(使用**GG**由實例15步驟F利用LiOH，使用**A**利用製備物9、HATU及TEA，使用**C**利用TEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(1:1)	H.1.55	1.75(a)	375

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(1:1)(使用GG由實例14步驟F利用LiOH，使用L利用實例13步驟F、HATU及TEA，使用C利用TEA製備)	*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺(1:1)	H.1.56	1.83(a)	360
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(1:1)(使用GG由實例15步驟F利用LiOH，使用L利用實例13步驟F、HATU及TEA，使用AA利用貝羅試劑(Belleau's reagent)製備)	*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-乙基環戊基)環丙烷磺醯胺(1:1)	H.1.57	1.93(a)	374

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-3-異丙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用**BB**由4-甲基-3-側氧基戊酸乙酯利用4-氯-3-側氧基丁酸甲酯，使用**CC**利用碘化鈉，使用**DD**，使用**EE**利用*N,N*-二苄基胺，使用**FF**，使用**N**利用環丙基磺醯氯，使用**GG**利用LiOH，使用**A**利用製備物9、HATU及TEA，使用**C**利用TEA製備)	*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-異丙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-異丙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(1:1)	H.1.58	1.79(**a**)	389
N-3-異丙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用**BB**由4-甲基-3-側氧基戊酸乙酯利用4-氯-3-側氧基丁酸甲酯，使用**CC**利用碘化鈉，使用**DD**，使用**EE**利用*N,N*-二苄基胺，使用**FF**，使用**N**利用環丙基磺醯氯，使用**GG**利用LiOH，使用**A**利用製備物9、HATU及TEA，使用**C**利用TEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-異丙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-異丙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(1:1)	H.1.59	1.87(**a**)	389

S

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-3-異丙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(使用**BB**由4-甲基-3-側氧基戊酸乙酯利用4-氯-3-側氧基丁酸甲酯，使用**CC**利用碘化鈉，使用**DD**，使用**EE**利用*N*,*N*-二苄基胺，使用**FF**，使用**N**利用環丙基磺醯氯，使用**GG**利用LiOH，使用**A**利用製備物9、HATU及TEA，使用**C**利用TEA製備)	*N*-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-異丙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-異丙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺	H.1.60	1.90(a)	389
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-甲基-6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(3-甲基-6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(1:1)(使用**N**由製備物FF.1及環丙基磺醯氯利用TEA，使用**GG**利用LiOH，使用**L**利用製備物24、HATU及TEA，使用**AA**利用拉爾森試劑製備)	*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-甲基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(3-甲基-6H-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(1:1)	H.161	1.93(a)	188
環丙烷磺酸{(3*R*,7*S*)-5-[6-(甲苯磺醯基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基]-金剛烷-2-基}-醯胺(使用**A**由製備物9及製備物22，使用**C**利用DIEA，使用**JJ**，使用**N**利用環丙基磺醯氯[Matrix]及DIEA製備)	環丙烷磺酸[(3*R*,7*S*)-5-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)-金剛烷-2-基]-醯胺	H.1.62	1.70(a)	413

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-氰基-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)苯磺醯胺(使用**A**由(1*S*,3*R*)-3-乙醯胺基-2,2-二甲基環丁烷甲酸[如*Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 302-308中所述而製備]及製備物9利用EDC，使用**C**利用DIEA，使用**JJ**，使用**N**利用4-氰基苯-1-磺醯氯[Maybridge]及DIEA製備)	4-(*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)胺磺醯基)苄醯胺	H.1.63	1.57(**a**)	440
5-氰基-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)吡啶-2-磺醯胺(製備物21)	6-(*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)胺磺醯基)菸鹼醯胺	H.1.64	1.45(**a**)	441
5-氰基-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)吡啶-2-磺醯胺(製備物21)	5-氰基-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)吡啶-2-磺醯胺	H.1.65	1.81 (**a**)	423
2-氰基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用**I**由製備物C.1，使用**N**利用2-氰基苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-氰基苯磺醯胺	H.1.66	1.24(**d**)	408

S

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-(二氟甲氧基)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用3-(二氟甲氧基)苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3-(二氟甲氧基)苯磺醯胺	H.1.67	1.32(d)	449
3,4,5-三氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用3,4,5-三氟苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*1]吡嗪-1-基)環戊基)-3,4,5-三氟苯磺醯胺	H.1.68	1.34(d)	437
5-氯-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)噻吩-2-磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用5-氯噻吩-2-磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-5-氯噻吩-2-磺醯胺	H.1.69	1.33(d)	423
5-(二甲基胺基)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)萘-1-磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用丹醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-5-(二甲基胺基)萘-1-磺醯胺	H.1.70	1.36(d)	476
2,2,4,6,7-五甲基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-磺醯胺	H.1.71	1.41 (d)	495

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-(二氟甲氧基)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用4-(二氟甲氧基)苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-(二氟甲氧基)苯磺醯胺	H.1.72	1.32(d)	449
4-溴-3-氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺 (使用I由製備物C.1，使用N利用4-溴-3-氟苯磺醯氯及DIEA 製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-溴-3-氟苯磺醯胺	H.1.73	1.33(d)	479
3-氯-2-氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用3-氯-2-氟苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3-氯-2-氟苯磺醯胺	H.1.74	1.31(d)	435
3-甲氧基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺 (使用I由製備物C.1，使用N利用3-甲氧基苯磺醯氯及DIEA 製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3-甲氧基苯磺醯胺	H.1.75	1.29(d)	413
4-乙醯基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用4-乙醯基苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-乙醯基苯磺醯胺	H.1.76	1.26(d)	425

S

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-甲基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用**I**由製備物C.1，使用**N**利用間甲苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3-甲基苯磺醯胺	H.1.77	1.30(**d**)	397
3,5-二氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用**I**由製備物C.1，使用**N**利用3,5-二氟苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3,5-二氟苯磺醯胺	H.1.78	1.31(**d**)	419
3-氯-2-甲基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用**I**由製備物C.1，使用**N**利用3-氯-2-甲基苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3-氯-2-甲基苯磺醯胺	H.1.79	1.35(**d**)	431
3,5-二甲基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用**I**由製備物C.1，使用**N**利用3,5-二甲基苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3,5-二甲基苯磺醯胺	H.1.80	1.31(**d**)	411
3-氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用**I**由製備物C.1，使用**N**利用3-氟苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3-氟苯磺醯胺	H.1.81	1.29(**d**)	401

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	m/z ESI+ $(M+H)^+$
3-氯-4-甲基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用**I**由製備物C.1，使用**N**利用3-氯-4-甲基苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3-氯-4-甲基苯磺醯胺	H.1.82	1.34(**d**)	431
2,4-二氯-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用**I**由製備物C.1，使用**N**利用2,4-二氯苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2,4-二氯苯磺醯胺	H.1.83	1.35(**d**)	451
2,5-二氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用**I**由製備物C.1，使用**N**利用2,5-二氟苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2,5-二氟苯磺醯胺	H.1.84	1.29(**d**)	419
4-溴-3-甲基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用**I**由製備物C.1，使用**N**利用4-溴-3-甲基苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-溴-3-甲基苯磺醯胺	H.1.85	1.36(**d**)	475
2,3,4-三氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用**I**由製備物C.1，使用**N**利用2,3,4-三氟苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2,3,4-三氟苯磺醯胺	H.1.86	1.31(**d**)	437

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2,6-二氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用2,6-二氟苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2,6-二氟苯磺醯胺	H.1.87	1.28(d)	419
4-(甲基磺醯基)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用4-(甲基磺醯基)苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-(甲基磺醯基)苯磺醯胺	H.1.88	1.23(d)	461
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙烷磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用乙烷磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)乙烷磺醯胺	H.1.89	1.20(d)	335
2,4-二氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-i][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用2,4-二氟苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2,4-二氟苯磺醯胺	H.1.90	1.30(d)	419
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)丙烷-1-磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用1-丙烷磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)丙烷-1-磺醯胺	H.1.91	1.23(d)	349

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2,5-二氯-*N*-((1*R*,3*S*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用2,5-二氯苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2,5-二氯苯磺醯胺	H.1.92	1.35(d)	451
1-苯基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲烷磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用α-甲苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-1-苯基甲烷磺醯胺	H.1.93	1.28(d)	397
4-氯-3-硝基-*N*-(1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用4-氯-3-硝基苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-氯-3-硝基苯磺醯胺	H.1.94	1.33(d)	462
4-硝基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用4-硝基苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-硝基苯磺醯胺	H.1.95	1.32(d)	428
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)噻吩-2-磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用噻吩-2-磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)噻吩-2-磺醯胺	H.1.96	1.26(d)	389

S

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
5-氟-2-甲基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用5-氟-2-甲基苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,2*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-5-氟-2-甲基苯磺醯胺	H.1.97	1.32(d)	415
3-硝基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用3-硝基苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3-硝基苯磺醯胺	H.1.98	1.29(d)	428
N-(4-(N-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)胺磺醯基)苯基)乙醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用N-乙醯基對胺苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-(4-(*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)胺磺醯基)苯基)乙醯胺	H.1.99	1.19(d)	440
2-氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用2-氟苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-氟苯磺醯胺	H.1.100	1.25(d)	401
5-氯-2-氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用5-氯-2-氟苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-5-氯-2-氟苯磺醯胺	H.1.101	1.31(d)	435

磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-氟-4-甲基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用3-氟-4-甲基苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3-氟-4-甲基苯磺醯胺	H.1.102	1.30(d)	415
4-氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用4-氟苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-氟苯磺醯胺	H.1.103	1.27(d)	401
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)萘-1-磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用1-萘磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)萘-1-磺醯胺	H.1.104	1.30(d)	433
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)萘-2-磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用2-萘磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)萘-2-磺醯胺	H.1.105	1.31(d)	433
4-氯-2-氟-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用4-氯-2-氟苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-氯-2-氟苯磺醯胺	H.1.106	1.31(d)	435

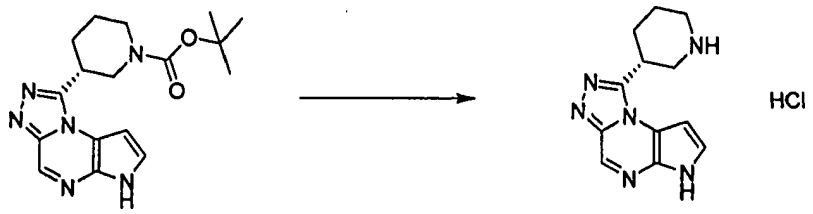
磺醯胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-氟-2-甲基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用4-氟-2-甲基苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-氟-2-甲基苯磺醯胺	H.1.107	1.29(d)	415
2-氟-5-甲基-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用2-氟-5-甲基苯磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-氟-5-甲基苯磺醯胺	H.1.108	1.28(d)	41 5
2,5-二氯-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)噻吩-3-磺醯胺(使用I由製備物C.1，使用N利用2,5-二氯噻吩-3-磺醯氯及DIEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2,5-二氯噻吩-3-磺醯胺	H.1.109	1.34(d)	457

通用程序I：使經Boc保護之胺酸性裂解

向經Boc保護之胺(較佳1當量)於有機溶劑(諸如DCM、1,4-二噁烷或MeOH)中之溶液中添加TFA或HCl(較佳於1,4-二噁烷中之4 N HCl溶液，2-35當量，較佳2-15當量)。於約20-100℃(較佳周圍溫度至約60℃)下攪拌反應物約1-24 h (較佳約1-6 h)。在如藉由TLC、LC/MS或HPLC所監測發現反應並未完成之情況下，可視情況再將TFA或HCl(較佳於1,4-二噁烷中之4 N HCl溶液，2-35當量，較佳2-15當量)添加至反應混合物中。接著，於周圍溫度下繼續反應或視情況加熱至約100℃(較佳於約60℃下加熱)歷時約1-24 h(較佳約1-6 h)。若反應混合物中存在固體，則可過濾反應混合物且用諸如1,4-二噁烷或Et_2O之有機溶劑洗滌固體。接著，視情況於減壓下乾燥所得固體。或者，可使

經過濾之物質在有機溶劑(諸如EtOAc、DCM或1,4-二噁烷)與鹼水溶液(諸如飽和$NaHCO_3$水溶液或飽和Na_2CO_3水溶液，較佳飽和$NaHCO_3$水溶液)之間分溶。攪拌混合物約1-5 h(較佳約1 h)。藉由過濾收集任何不溶性物質且可用合適之溶劑(諸如冷水及/或Et_2O)洗滌，接著可視情況於減壓下乾燥。可視情況用鹽水洗滌有機層，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，接著傾析或過濾，隨後於減壓下濃縮以產生目標化合物。或者，使反應物在鹼性水溶液(諸如Na_2CO_3、$NaHCO_3$或NaOH，較佳NaOH)與有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)之間分溶。接著，視情況再用諸如EtOAc或DCM之有機溶劑萃取水層。可視情況用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，接著傾析或過濾，隨後於減壓下濃縮以產生目標化合物。視情況，藉由層析法，用適當溶劑濕磨，或自一或多種溶劑結晶來純化粗物質以產生目標化合物。

實例I.1.1 (*R*)-1-(哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽



向圓底燒瓶中饋入(*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.92 g，2.68 mmol；使用A由製備物9、(*R*)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸[CNH Technologies]、EDC及TEA，及使用E利用$SOCl_2$、TEA及飽和Na_2CO_3水溶液製備)、HCl(4 N於1,4-二噁烷中，2.9 mL，11.5 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)。將反應混合物於約60℃下加熱約3 h。將反應混合物冷卻至周圍溫度，接著

於真空下過濾且用Et_2O(35 mL)洗滌。接著，在加熱之真空烘箱中(於約70℃下)乾燥固體約16 h以產生呈棕色固體狀之*(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪鹽酸鹽*(0.69 g，82%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=0.45 min；MS *m/z* 243 $(M+H)^+$。

表I.1使用通用程序I製備之實例

經Boc保護之胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(1*S*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯(使用**A**由(1*S*,3*S*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸[Acros]及製備物9，使用**E**製備)	(1*S*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽	I.1.2	0.50 (**d**)	243
(*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(使用**A**由製備物3及(*S*)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸、EDC·HCl及TEA，使用**C**利用DIEA及使用**H**製備)	(*S*)-1-(哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	I.1.3	0.86 (**a**)	243
反3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基胺基甲酸第三丁酯(使用**A**由3-(第三丁氧基羰基胺基)環丁烷甲酸[AMRI]及製備物9，使用**E**製備)	反3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁胺鹽 酸鹽	I.1.4	0.70 (**a**)	229
(*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(使用**A**由(*R*)-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-3-甲酸[Astatech]及製備物9，使用**E**製備)	(*R*)-1-(吡咯啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽	I.1.5	0.67 (**a**)	229

經Boc保護之胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(使用**Y**由4-甲基菸鹼酸，使用**R**，使用**P**，使用**S**，使用**T**及使用**G**由製備物9製備)	1-(4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽	I.1.6	1.01(**a**)	257
(*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(使用**A**由製備物9、(S)-1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-3-甲酸[CHEM-IMPEX]及EDC·HCl，使用**E**利用TEA及NaOH製備)	(*S*)-1-(吡咯啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽	I.1.7	0.85 (**a**)	227
2-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)乙基胺基甲酸第三丁酯(使用**L**由實例13步驟F及3-(第三丁氧基羰基胺基)丙酸利用HATU及TEA，使用**AA**利用貝羅試劑，使用**H**，使用**I**用HCl(氣體)製備)	2-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)乙胺鹽酸鹽	I.1.8	0.84 (**d**)	202
2-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(使用**R**由2-甲基菸鹼酸乙酯，使用**P**，使用**S**，使用**T**，使用**G**由製備物9製備)	1-(2-甲基哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽	I.1.9	0.81 (**a**)	257
3-甲基-5-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(使用**R**由5-甲基菸鹼酸甲酯[Alfa]，使用**P**，使用**S**，使用**T**，使用**G**由製備物9製備)	1-(5-甲基哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽	I.1.10	1.05(**a**)	257

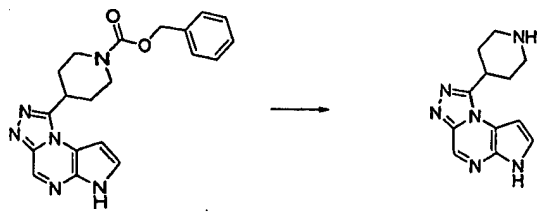
通用程序J：使經Cbz保護之胺去保護

在周圍溫度下，於約15-100 psi(較佳約60 psi)氫氣下將*O*-苄基胺

基甲酸酯(較佳1當量)及10%鈀/碳(0.05-0.30當量，較佳0.10當量)於質子性溶劑(諸如MeOH、EtOH、乙酸，較佳EtOH)中之混合物震盪或攪拌約4-48 h(較佳約4-16 h)。經由Celite®過濾反應物且於減壓下濃縮至乾。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序J之說明

實例J.1.1：1-(哌啶-4-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



在周圍溫度下，於約60 psi氫氣下將於MeOH(30 mL)中之4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(0.34 g，0.90 mmol，實例2，步驟A)及10%鈀/碳(0.10 g，0.09 mmol)震盪約5 h。經由Celite®過濾反應物且於減壓下濃縮至恆重以生成呈黃色固體狀之*1-(哌啶-4-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪*(0.18 g，77%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=0.70 min；MS *m/z:* 243 $(M+H)^+$。

表J.1使用通用程序J製備之實例

經Cbz保護之胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(使用**R**由4-甲基菸鹼酸，使用**Q**，使用**W**及使用**B**由製備物3製備)	1-(4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪[主要產物]	J.1.2	1.03(a)	257
4-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(使用**R**由4-甲基菸鹼酸，使用**Q**，使用**W**及使用**B**由製備物3製備)	1-(1,3-二甲基哌啶-4-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪乙酸酯[次要產物]	J.1.3	0.71 (a)	271
順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基胺基甲酸苄酯(使用**Q**由3-胺基環丁烷甲酸鹽酸鹽[Enamine]，使用**A**由製備物9，使用**E**製備)	順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁胺	J.1.4	0.56 (a)	229

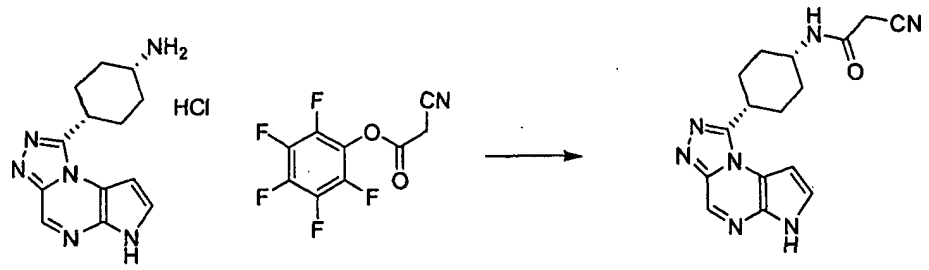
通用程序K：由活化酸及胺形成醯胺

向含有於有機溶劑(諸如DCM、DMF或1,4-二噁烷，較佳DCM或DMF)中之胺或胺鹽(較佳1當量)的圓底燒瓶中添加諸如DIEA或TEA之有機鹼(0-5當量，較佳3當量)。視情況藉由加熱或超音波處理(較佳藉由超音波處理)使反應混合物均質化。向反應混合物中添加活化酸(諸如全氟苯酯衍生物或酸氯化物)。於周圍溫度下攪拌所得混合物約1-24 h(較佳約16 h)。可直接藉由層析法來純化反應混合物。或者，於減壓下濃縮溶劑或添加合適之有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)且用水或鹽水洗滌溶液。分離各層且視情況經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥有機溶液，過濾或傾析且於減壓下濃縮至乾。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合

物。

通用程序K之說明

實例K.1.1：*N*-(順4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)-2-氰基乙醯胺



向順4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己胺鹽酸鹽(0.106 g，0.206 mmol，實例D.1.1)於DCM(4 mL)中之懸浮液中添加TEA(0.086 mL，0.62 mmol)。超音波處理反應混合物直至反應物為均質的。向反應溶液中添加2-氰基乙酸全氟苯酯(0.078 g，0.31 mmol，製備6)。於周圍溫度下攪拌所得溶液約16 h。藉由矽膠層析法(40 g)用0-20% EtOAc於DCM中之梯度溶離來純化粗反應混合物且接著進一步藉由RP-HPLC(表2，方法**e**)純化以產生具有3當量NH_4OAc作為賦形劑之*N-(順4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環己基)-2-氰基乙醯胺*(0.025 g，22%)。LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.33 min；MS *m/z:* 324 $(M+H)^+$。

表K.1使用通用程序K由2-氰基乙酸全氟苯酯(製備物6)製備之實例

胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(1*R*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(實例D.1.2)	*N*-((1*R*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-氰基乙醯胺	K.1.2	1.27(a)	310
反4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己胺鹽酸鹽(實例D.1.3)	*N*-(反4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)-2-氰基乙醯胺	K.1.3	1.35(a)	324
(1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(實例D.1.4)	*N*-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-氰基乙醯胺	K.1.4	1.39(a)	310
((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(實例6，步驟C)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-氰基乙醯胺	K.1.5	1.38(a)	310
(1*S*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(實例 I.1.2)	*N*-((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-2-氰基乙醯胺	K.1.6	1.05(d)	310

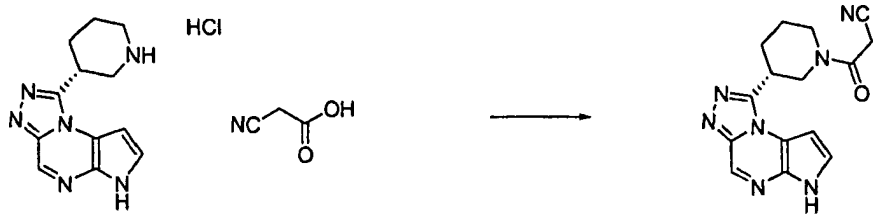
通用程序L：由羧酸及胺形成醯胺

向羧酸(1-5當量，較佳1.5當量)及胺(1-5當量，較佳1當量)於有機溶劑(諸如DCM、DCE、THF或1,4-二噁烷，較佳DCM)中之溶液或懸浮液中添加肽偶合試劑(諸如BOP-Cl、IBCF、HATU或EDC·HCl，較佳EDC·HCl，1-10當量，較佳1-10當量)、鹼(諸如TEA、DIEA或吡啶，較佳TEA，0-20當量，較佳2當量)及HOBt(0-5當量，當使用EDC·HCl時較佳為0-1當量)。接著，於周圍溫度下攪拌反應混合物約

15 min至24 h(較佳約16 h)。接著，使用以下方法之一處理反應混合物。方法1：用水或飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋反應混合物。分離各層。視情況再用諸如EtOAc或DCM之有機溶劑萃取水層。視情況用水、飽和$NaHCO_3$水溶液及/或鹽水洗滌有機層(或經合併之層)，經無水$MgSO_4$或Na_2SO_4乾燥，過濾或傾析且於減壓下濃縮。方法2：經由矽膠墊過濾粗反應混合物，用合適之溶劑(諸如EtOAc、MeOH或DCM，較佳MeOH)洗滌且於減壓下濃縮。方法3：不經處理直接藉由層析法來純化粗反應混合物。在所有情況下，視情況進一步藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序L之說明

實例L.1.1：(*R*)-3-(3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈



向(*R*)-1-(哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(0.074 g，0.265 mmol；實例I.1.1)及2-氰基乙酸(0.034 g，0.398 mmol)於DMF(3 mL)中之懸浮液中添加HOBt(0.041 g，0.265 mmol)、EDC·HCl(0.051 g，0.265 mmol)及DIEA(0.093 mL，0.531 mmol)。於周圍溫度下攪拌反應混合物約16 h。藉由RP-HPLC純化粗反應混合物(表2，方法**f**)。於真空中濃縮適當溶離份且凍乾以生成呈白色固體狀之*(R)-3-(3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈*(0.052 g，63%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.30 min；

MS *m/z*: 310 $(M+H)^+$。

表L.1使用通用程序L由(*R*)-1-(哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(實例I.1.1)製備之實例

羧酸	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3,3,3-三氟丙酸	(*R*)-1-(3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮	L.1.2	1.53(a)	353
1-氰基環丙烷甲酸	(*R*)-1-(3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)環丙烷甲腈	L.1.3	1.48(a)	336
(*R*)-2-側氧基噻唑啶-4-甲酸	(*R*)-4-((*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)噻唑啶-2-酮	L.1.4	1.33(a)	372
4-氰基苯甲酸	(*R*)-4-(3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲腈	L.1.5	1.53(a)	372

表L.2使用通用程序L由順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己胺乙酸酯(使用A由製備物3及順3-(第三丁氧基羰基胺基)環己烷甲酸[AMRI]；使用F製備)製備之實例

羧酸	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-氰基乙酸	*N*-(順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)-2-氰基乙醯胺	L.2.1	1.40(a)	324
乙酸	*N*-(順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)乙醯胺	L.2.2	1.32(a)	299

表L.3使用通用程序L由2-氰基乙酸製備之其他實例

胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(*S*)-1-(哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(實例I.1.3)	(*S*)-3-(3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈	L.3.1	1.34(a)	310
1-(4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(實例J.1.2)	3-(4-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈	L.3.2	1.42(a)	342
順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁胺(實例J.1.4)	*N*-(順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)-2-氰基乙醯胺	L.3.3	1.23(a)	296
反3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁胺鹽酸鹽(實例I.1.4)	*N*-(反3-(6*H*-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)-2-氰基乙醯胺	L.3.4	1.05(a)	296
(*R*)-1-(吡咯啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(實例I.1.5)	(*R*)-3-(3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙腈	L.3.5	1.00(a)	296
(*S*)-1-(吡咯啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(實例I.1.7)	(*S*)-3-(3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)吡咯啶-1-基)-3-側氧基丙腈	L.3.6	1.19(a)	296
(*R*)-1-(哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(使用L由實例13步驟F及(*R*)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸、HATU及TEA，使用AA利用貝羅試劑，使用H，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl製備)	(*R*)-1-(3-(6H-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)環丙烷甲腈	L.3.7	1.61 (a)	335

胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)乙胺鹽酸鹽(實例I.1.8)	*N*-(2-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)乙基)-1-氰基環丙烷甲醯胺	L.3.8	1.39(a)	295
1-(5-甲基哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(實例I.1.10)	3-(3-甲基-5-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈	L.3.9	1.52(a)	324
1-(4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(實例13，步驟K)	3-(3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈	L.3.10	1.42(a)	323

表L.4使用通用程序L由1-氰基環丙烷甲酸製備之實例

胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲胺鹽酸鹽(實例F.1.1)	*N*-(((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)-1-氰基環丙烷甲醯胺	L.4.1	1.56(a)	350
1-(4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(實例I.1.6)	1-((3*S*,4*S*)-4-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)環丙烷-甲腈	L.4.2	1.61 (a)	350
1-(4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(實例I.1.6)	1-((3*R*,4*R*)-4-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)環丙烷-甲腈	L.4.3	1.61 (a)	350

胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-(4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(實例I.1.6)	1-((3*S*,4*R*)-4-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)環丙烷-甲腈	L.4.4	1.61(a)	350
1-(4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(實例I.1.6)	1-((3*R*,4*S*)-4-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)環丙烷-甲腈	L.4.5	1.61(a)	350
8-((3*S*,4*S*)-4-甲基哌啶-3-基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪及8-((3*R*,4*R*)-4-甲基哌啶-3-基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(使用**H**由製備物19製備)	3-((3*S*,4*S*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈及-((3*R*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈	L.4.6	1.35(a)	323
1-(2-甲基哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(實例I.1.9)	1-(2-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-羰基)環丙烷甲腈	L.4.7	1.57(a)	350

表L.5使用通用程序L由反3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己胺乙酸酯(實例F.1.2)製備之實例

羧酸	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-氰基乙酸	*N*-(反3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)-2-氰基乙醯胺	L.5.1	1.42(a)	324
乙酸	*N*-(反3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)乙醯胺	L.5.2	1.33(a)	299

表L.6使用通用程序L由(R)-1-(1-甲基哌嗪-2-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪鹽酸鹽(使用A由製備物9及製備物16，使用C利用TEA，使用H，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl製備)製備之實例

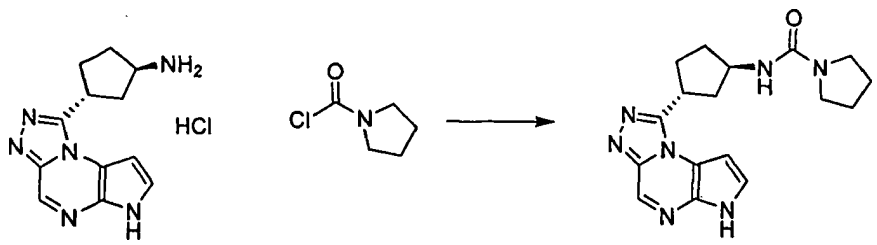
羧酸	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-氰基乙酸	(*R*)-3-(4-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙腈	L.6.1	1.30(a)	325

通用程序M：由胺及胺甲醯氯形成脲

向含有於有機溶劑(諸如THF或1,4-二噁烷，較佳THF)中之胺或胺鹽(1當量)的燒瓶中添加鹼(諸如DIEA或TEA，較佳TEA，3-5當量，較佳3當量)且於周圍溫度下攪拌約0-30 min(較佳約5 min)，接著添加胺甲醯氯(0.5-2當量，較佳0.75當量)。於約0-90℃(較佳約60-65℃)下攪拌混合物約2-24 h(較佳約16 h)。使反應混合物達到周圍溫度。視情況於減壓下移除有機溶劑。可使粗物質在有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)與水、鹼水溶液(諸如飽和$NaHCO_3$水溶液)或鹽水之間分溶。分離各層且視情況用水、鹼水溶液(諸如飽和$NaHCO_3$水溶液)及/或鹽水洗滌有機層，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生目標化合物。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶或濕磨或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序M之說明

實例M.1.1：*N*-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)吡咯啶-1-甲醯胺



向圓底燒瓶中饋入於THF(5.7 mL)中之(1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(0.150 g，0.62 mmol，實例D.1.4)及TEA(0.26 mL，1.9 mmol)。於周圍溫度下攪拌反應混合物約5 min，隨後添加吡咯啶-1-羰基氯(0.052 mL，0.46 mmol)。將反應物於約60℃下加熱約16 h，冷卻至周圍溫度且於減壓下濃縮。將粗產物溶解於DCM(40 mL)中且用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由RP-HPLC純化物質(表2，方法**i**)。合併適當溶離份，於減壓下移除大部分溶劑且過濾固體，並藉助凍乾法來乾燥以產生*N-((1R,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)吡咯啶-1-甲醯胺*(0.018 g，8%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.40 min；MS *m/z* 340 $(M+H)^+$。

表M.1使用通用程序M由吡咯啶-1-羰基氯製備之實例

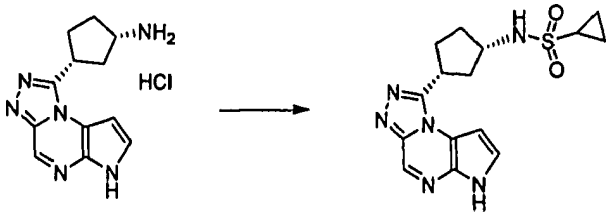
胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(*R*)-1-(哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(實例I.1.1)	(*R*)-(3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)(吡咯啶-1-基)甲酮	M.1.2	1.44(**a**)	340
(1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺 鹽酸鹽(實例6，步驟C)	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)吡咯啶-1-甲醯胺	M.1.3	1.47(**a**)	340

通用程序N：由胺形成磺醯胺

向胺或胺鹽(較佳1當量)於諸如THF、DCM或DMF(較佳DMF)之溶劑中的混合物或溶液(較佳溶液)中添加諸如TEA或DIEA之有機鹼(1-10當量，較佳2-4當量)或諸如飽和$NaHCO_3$水溶液之鹼水溶液(5-20當量，較佳5-10當量)(較佳有機鹼)及磺醯氯(0.85-3當量，較佳1-1.5當量)。於-10-80℃下(較佳於周圍溫度下)攪拌反應物約0.5-72 h(較佳約1-2 h)。視情況，可在反應時間內之任何時刻再添加鹼(1-10當量)及/或磺醯氯(0.4-2當量)。使用以下方法之一處理反應物。方法1：用水稀釋反應物且用諸如DCM或EtOAc之有機溶劑萃取。視情況用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，過濾或傾析且於減壓下濃縮。方法2：直接藉由製備型HPLC純化粗反應混合物，或在首先於減壓下濃縮混合物或不濃縮混合物下添加諸如MeOH或DMF之有機溶劑或諸如50 mM NH_4OAc之水性緩衝液後進行純化。方法3：用諸如DCM或EtOAc之有機溶劑稀釋反應物且用水及/或鹽水洗滌。視情況經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥有機層，過濾或傾析且於減壓下濃縮。方法4：用水稀釋反應物且藉由真空過濾收集所得固體。在所有情況下，視情況藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序N之說明

實例N.1.1：*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



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

戊胺鹽酸鹽(0.300 g，0.952 mmol，實例6，步驟C)於DMF(9 mL)中之混合物中添加TEA(0.462 mL，3.33 mmol)及環丙烷磺醯氯(0.097 mL，0.95 mmol)。於周圍溫度下約1.5 h後，用水(10 mL)稀釋反應物且用DCM(3×15 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。向粗物質中添加MeOH(約50 mL)且藉由過濾移除少量不溶性物質(小於0.01 g)。將矽膠(2 g)添加至濾液中且於減壓下濃縮混合物。藉由矽膠層析法用DCM/MeOH/NH_4OH 990:9:1至980:18:2之逐步梯度溶離來純化混合物以產生灰白色固體，在真空烘箱中於約70℃下乾燥該固體。將固體溶解於熱MeOH中，趁熱過濾以移除微粒且接著超音波處理濾液，同時冷卻以提供微懸浮液，於減壓下濃縮該懸浮液且在真空烘箱中於約100℃下乾燥以產生*N-((1S,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺*(0.21 g，64%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.51 min；MS *m/z:* 347 $(M+H)^+$。

表N.1使用通用程序N利用環丙基磺醯氯製備之實例

胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(*R*)-1-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)吡咯啶-3-胺(使用**U**由製備9及製備物10，使用**V**，使用**H**製備)	(*R*)-*N*-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)吡咯啶-3-基)環丙烷-磺醯胺	N.1.2	1.42(a)	348
反4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己胺鹽酸鹽(實例D.1.3)	*N*-(反4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)環丙烷磺醯胺	N.1.3	1.24(a)	361

胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
順 4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己胺鹽酸鹽(實例D.1.1)	*N*-(順4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)環丙烷磺醯胺	N.1.4	1.54(a)	361
(1*R*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(實例D.1.2)	*N*-((1*R*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-fl]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺	N.1.5	1.20(a)	347
(1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺 鹽酸鹽(實例D.1.4)	*N*-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺	N.1.6	1.48(a)	347
(1*S*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(實例I.1.2)	*N*-((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺	N.1.7	1.11(d)	347
反 3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己胺乙酸酯(實例F.1.2)	*N*-(反3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)環丙烷磺醯胺	N.1.8	1.34(a)	361
(*R*)-1-(哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(實例I.1.1)	(*R*)-1-(1-(環丙基磺醯基)哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	N.1.9	1.51(a)	347
1-(4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(實例J.1.2)	1-(1-(環丙基磺醯基)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	N.1.10	1.62(a)	361
順 3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁胺(實例J.1.4)	*N*-(順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)環丙烷磺醯胺	N.1.11	1.43(a)	333
反 3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁胺鹽酸鹽(實例I.1.4)	*N*-(反3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)環丙烷磺醯胺	N.1.12	1.25(a)	333

胺	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(*R*)-1-(吡咯啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(實例I.1.5)	(*R*)-1-(1-(環丙基磺醯基)吡咯啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	N.1.13	1.37(a)	333
((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲胺鹽酸鹽(實例F.1.1)	*N*-(((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)甲基)環丙烷磺醯胺	N.1.14	1.59(a)	361
(*S*)-1-(吡咯啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(實例I.1.7)	(*S*)-1-(1-(環丙基磺醯基)吡咯啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	N.1.15	1.49(a)	333
(1*S*,3*R*,4*R*)-4-乙基-3-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺及(1*R*,3*S*,4*S*)-4-乙基-3-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺(使用A由製備物9及製備物12、HATU及TEA，使用F利用TEA製備)	*N*-((1*S*,3*R*,4*R*)-4-乙基-3-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺及*N*-((1*R*,3*S*,4*S*)-4-乙基-3-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺	N.1.16	1.68(a)	389
(*R*)-1-(1-甲基哌嗪-2-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(使用A由製備物9及製備物16、HATU、TEA，使用C利用TEA，使用H，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl製備)	(*R*)-1-(4-(環丙基磺醯基)-1-甲基哌嗪-2-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	N.1.17	1.55(a)	362
(*S*)-1-(哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(實例I.1.3)	(*S*)-1-(1-(環丙基磺醯基)哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	N.1.18	1.57(a)	347

表N.2使用通用程序N由(1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(實例6，步驟C)製備之實例

磺醯氯	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丁烷磺醯氯[Hande]	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丁烷磺醯胺	N.2.1	1.68(a)	361
環戊烷磺醯氯	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環戊烷磺醯胺	N.2.2	1.65(a)	375
4-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯[Lancaster]	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-(三氟甲基)苯-磺醯胺	N.2.3	1.95(a)	451
3-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3-(三氟甲基)苯-磺醯胺	N.2.4	1.93(a)	451
4-氯苯磺氯化物	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-氯-苯磺醯胺	N.2.5	1.88(a)	417
3-氯苯磺氯化物	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3-氯-苯磺醯胺	N.2.6	1.85(a)	417
苯磺醯氯	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)苯磺醯胺	N.2.7	1.71(a)	383
環己烷磺醯氯	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環己烷磺醯胺	N.2.8	1.28(d)	389
4-氰基苯-1-磺醯氯[Maybridge]	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-4-氰基苯磺醯胺	N.2.9	1.78(a)	408
3-氰基苯-1-磺醯氯[Maybridge]	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3-氰基苯磺醯胺	N.2.10	1.74(a)	408
3-氯-4-氟苯-1-磺醯氯[Lancaster]	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-3-氯-4-氟苯-磺醯胺	N.2.11	1.91(a)	435

表N.3使用通用程序N由(*S*)-1-(哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(使用A由製備物3及(*S*)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸、EDC·HCl及TEA，使用C，使用H，及使用I製備)製備之實例

磺醯氯	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
丙烷-1-磺醯氯	(*S*)-1-(1-(丙基磺醯基)哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	N.3.1	1.61 (a)	349
苯磺醯氯	(*S*)-1-(1-(苯基磺醯基)哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	N.3.2	1.76(a)	383
4-氰基苯-1-磺醯基氯	(*S*)-4-(3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基磺醯基)苯甲腈	N.3.3	1.78(a)	408
乙烷磺醯氯	(*S*)-1-(1-(乙基磺醯基)哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	N.3.4	1.49(a)	335
甲烷磺醯氯	(*S*)-1-(1-(甲基磺醯基)哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	N.3.5	1.43(a)	321

表N.4使用通用程序N由順3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環己胺鹽酸鹽(實例F.1.3)製備之實例

磺醯氯	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
環丙烷磺醯氯	*N*-(順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)環丙烷磺醯胺	N.4.1	1.45(a)	361
苯磺醯氯	*N*-(順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)苯磺醯胺	N.4.2	1.68(a)	397

磺醯氯	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-氰基苯-1-磺醯基氯	*N*-(順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)-4-氰基苯磺醯胺	N.4.3	1.70(a)	422
乙烷磺醯氯	*N*-(順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)乙烷磺醯胺	N.4.4	1.47(a)	349
丙烷-1-磺醯氯	*N*-(順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)丙烷-1-磺醯胺	N.4.5	1.51(a)	363
甲烷磺醯氯	*N*-(順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)甲烷磺醯胺	N.4.6	1.41 (a)	335

表N.5使用通用程序N由順3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環丁胺(實例J.1.4)製備之實例

磺醯氯	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-氰基苯-1-磺醯氯[Maybridge]	*N*-((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)-4-氰基-苯磺醯胺	N.5.1	1.76(a)	394

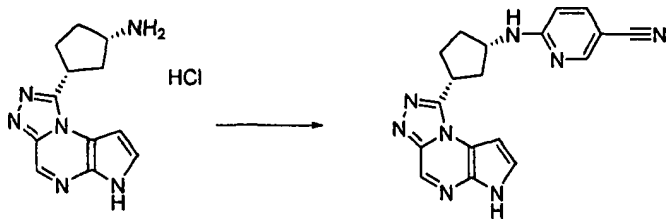
通用程序O：用胺置換芳基或雜芳基鹵化物

向微波容器中添加胺或胺鹽(較佳1當量)、芳基或雜芳基鹵化物(1-10當量，較佳1.5當量)、諸如MeCN、*n*-PrOH、*n*-BuOH、甲苯、DMSO或EtOH(較佳EtOH)之溶劑及諸如K_2CO_3、Na_2CO_3、TEA或DIEA(較佳TEA或DIEA)之鹼(1-5當量，較佳2-4當量)。使反應混合物於約100-200℃(較佳約130-150℃)下經受微波加熱歷時約0.5-8 h(較佳約1-2 h)。在如藉由TLC、LC/MS或HPLC所監測發現反應並未完成之情況下，可使反應物於約120-200℃(較佳約130-150℃)下再經受微波

歷時另外約1-8 h(較佳約1-2 h)，同時視情況再添加芳基或雜芳基鹵化物(1-10當量，較佳1.5當量)及/或諸如K_2CO_3、Na_2CO_3、TEA或DIEA(較佳TEA或DIEA)之鹼(1-5當量，較佳2-4當量)。重複此過程直至反應不再進行。在冷卻至周圍溫度之後，使用以下方法之一處理反應物。方法1：於減壓下濃縮反應物。方法2：可過濾含有沈澱物之反應混合物以收集目標化合物，同時視情況用諸如Et_2O、DCM及/或石油醚之有機溶劑洗滌。方法3：用諸如MeOH之有機溶劑稀釋反應混合物，添加矽膠且於減壓下濃縮混合物以準備藉由層析法進行分離。方法4：於減壓下濃縮反應混合物，隨後添加諸如EtOAc或DCM之有機溶劑且接著視情況用水及/或鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，過濾或傾析且於減壓下濃縮。方法5：添加諸如EtOAc或DCM之有機溶劑，同時視情況添加水或鹽水，且分離各層。接著，視情況再用諸如EtOAc或DCM之有機溶劑萃取水層。視情況用鹽水或水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$或Na_2SO_4乾燥，過濾或傾析且於減壓下濃縮。在所有情況下，視情況藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序O之說明

實例O.1.1：6-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈



向微波容器中添加(1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-

a]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(0.0979 g，0.311 mmol，實例6，步驟C)、EtOH(2 mL)、6-氯菸鹼腈(0.057 g，0.41 mmol)及TEA(0.130 mL，0.932 mmol)。將反應混合物在CEM™微波爐中於約130℃下加熱約1 h(250 psi最大壓力，5 min最大勻變，最大300瓦特)。在冷卻至周圍溫度之後，於減壓下濃縮反應物且藉由矽膠層析法用DCM/MeOH/Et_2NH(970:27:3)溶離來純化以產生*6-((1S,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈*(0.027 g，25%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.24 min；MS *m/z*: 345$(M+H)^+$。

表O.1使用通用程序O由(1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(實例6，步驟C)製備之實例

芳基或雜芳基鹵化物	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-氯噻嗪-3-甲腈 (Ark Pharm)	6-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-噻嗪-3-甲腈	O.1.2	1.56(**a**)	346
4-氟苯甲腈	4-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-苯甲腈	O.1.3	1.79(**a**)	344
2-氯喹唑啉	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)喹唑啉-2-胺	O.1.4	1.72(**a**)	371
2-氯-5-(三氟甲基)吡啶	*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺	O.1.5	1.98(**a**)	388
6-氯-5-氟菸鹼腈	6-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-5-氟菸鹼腈	O.1.6	1.88(**a**)	363
6-氯-5-甲基菸鹼腈	6-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-5-甲基菸鹼腈	O.1.7	1.78(**a**)	359

表O.2使用通用程序O由(R)-1-(哌啶-3-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪鹽酸鹽(實例I.1.1)及雜芳基鹵化物製備之實例

芳基或雜芳基鹵化物	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-氯菸鹼腈	(*R*)-6-(3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)菸鹼腈	O.2.1	1.76(a)	345
6-氯噠嗪-3-甲腈[Ark Pharm]	(*R*)-6-(3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)噠嗪-3-甲腈	O.2.2	1.57(a)	346
2-氯-5-(三氟甲基)吡啶	(*R*)-1-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-3-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪	O.2.3	2.04 (a)	388

表O.3使用通用程序O由(1R,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(實例D.1.4)製備之實例

芳基或雜芳基鹵化物	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-氯菸鹼腈	6-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈	O.3.1	1.65(a)	345
6-氯噠嗪-3-甲腈	6-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)噠嗪-3-甲腈	O.3.2	1.53(a)	346
4-氟苯甲腈	4-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)苯甲腈	O.3.3	1.81(a)	344

表O.4使用通用程序O由順3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環己胺鹽酸鹽(實例F.1.3)製備之實例

雜芳基鹵化物	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-氯-5-(三氟甲基)吡啶	*N*-(順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺	O.4.1	1.66(a)	402

表O.5使用通用程序O由4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-胺(使用A由製備物9、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸[Prime Organics]、HATU及TEA，使用C利用TEA，及使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl製備)及雜芳基鹵化物製備之實例

雜芳基鹵化物	產物	實例編號	R_t min (方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-氟菸鹼腈[Matrix]	6-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)菸鹼腈	O.5.1	1.48(a)	385

表O.6使用通用程序O由(1S,3R)-3-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(使用C由製備物A.1利用TEA，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl製備)製備之實例

芳基或雜芳基鹵化物	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-氟-4-甲基菸鹼腈(使用HH由製備物23製備)	6-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)-4-甲基菸鹼腈	O.6.1	1.81 (a)	359

表O.7使用通用程序O由(1R,4S)-3,3-二甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽及(1S,4R)-3,3-二甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(使用EE由製備物25及N,N-二苄基胺，使用Y利用MeOH，使用FF，使用P，使用GG利用LiOH，使用A由製備物9利用HATU及TEA，使用C利用TEA，使用H，使用I利用於1,4-二噁烷中之4 N HCl製備)製備之實例

芳基或雜芳基鹵化物	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
5-氯吡嗪-2-甲腈	(1*R*,4*S*)-3,3-二甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺及(1S,4R)-3,3-二甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺	O.7.1	**0.92 (d)**	271

表O.8使用通用程序O由(*R*)-1-(1-甲基哌嗪-2-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪鹽酸鹽(使用A由製備物9及製備物16，使用C，使用H，使用I製備)製備之實例

雜芳基鹵化物	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-氯菸鹼腈	(*R*)-6-(4-甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌嗪-1-基)菸鹼腈	O.8.1	1.70(a)	360

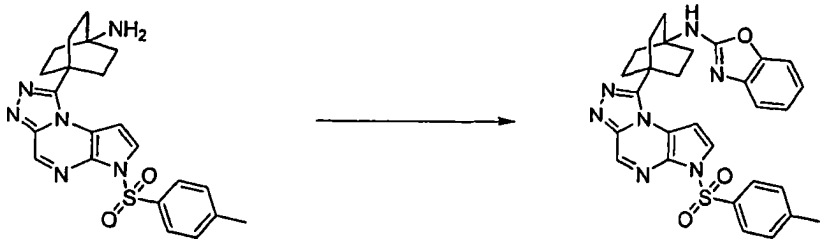
通用程序O.1：用胺置換芳基或雜芳基鹵化物(於熱條件下)

向圓底燒瓶中饋入胺或胺鹽(較佳1當量)、芳基或雜芳基鹵化物(1-10當量，較佳1.5當量)、諸如MeCN、甲苯、DMSO、EtOH或

DMF(較佳DMF)之溶劑及諸如K_2CO_3、Na_2CO_3、TEA或DIEA(較佳TEA或K_2CO_3)之鹼(1-5當量，較佳2-4當量)的混合物。將反應混合物於約40-220℃(較佳約65℃)下加熱約0.5-16 h(較佳約8.5 h)。在如藉由TLC、LC/MS或HPLC所監測發現反應並未完成之情況下，可使反應物於約40-220℃(較佳約65℃)下再經受加熱歷時另外約1-12 h(較佳約1-2 h)，同時視情況再添加芳基或雜芳基鹵化物(1-10當量，較佳1.5當量)及/或諸如K_2CO_3、Na_2CO_3、TEA或DIEA(較佳TEA或K_2CO_3)之鹼(1-5當量，較佳2-4當量)。重複此過程直至反應不再進行。在冷卻至周圍溫度之後，使反應混合物經受以下方法之一。方法1：將反應物於減壓下濃縮至乾。方法2：可過濾含有沈澱物之反應混合物以收集目標化合物，同時視情況用諸如Et_2O、DCM及/或石油醚之有機溶劑洗滌。方法3：用有機溶劑(諸如MeOH)稀釋反應混合物，添加矽膠且於減壓下濃縮混合物以準備藉由層析法進行分離。方法4：於減壓下濃縮反應混合物，隨後添加諸如EtOAc或DCM之有機溶劑且接著視情況用水及/或鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，過濾或傾析且於減壓下濃縮。方法5：添加諸如EtOAc或DCM之有機溶劑，同時視情況添加水或鹽水，且分離各層。接著，視情況再用諸如EtOAc或DCM之有機溶劑萃取水層。視情況用鹽水或水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$或Na_2SO_4乾燥，過濾或傾析且於減壓下濃縮。在所有情況下，視情況藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序O.1之說明

製備O.1.1：*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[*d*]噁唑-2-胺



向梨形燒瓶中饋入於DMF(5.0 mL)中之4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-胺(0.20 g，0.46 mmol，實例7，步驟B)及2-氯苯并[*d*]噁唑(0.18 g，1.1 mmol，TCI)。向懸浮液中添加K_2CO_3(0.16 g，1.1 mmol)且將混合物加熱至約65℃歷時約8.5 h。將混合物冷卻至室溫且於減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc(25 mL)中且用水及鹽水(各25 mL)洗滌。經無水$MgSO_4$乾燥有機溶液，過濾且於減壓下濃縮至乾以產生*N-(4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)苯并[d]噁唑-2-胺*(0.26 g，95%，根據ELSD為95%純度)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.48 min；MS *m/z*: 554 $(M+H)^+$。

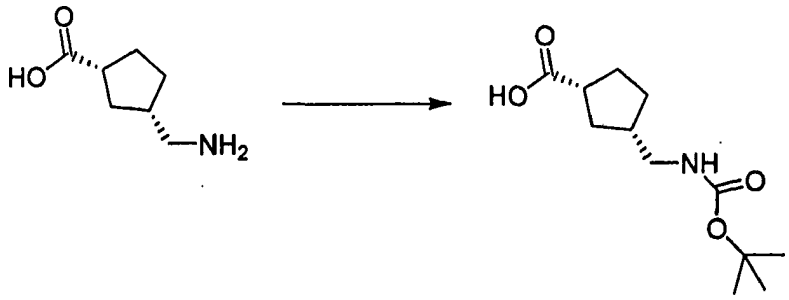
通用程序P：胺之Boc保護

視情況向胺(較佳1當量)於有機溶劑(例如，MeCN、1,4-二噁烷或THF，較佳THF)中之溶液中添加諸如Na_2CO_3、NaOH、K_2CO_3或$NaHCO_3$之鹼水溶液(2-20當量，較佳10當量Na_2CO_3)或諸如TEA或DIEA之有機鹼(1-5當量，較佳1-2當量)，隨後添加二碳酸二第三丁酯(1-1.5當量，較佳1.2當量)。於約10-40℃(較佳周圍溫度)下攪拌反應物約2-24 h(較佳約2-6 h)且使用以下方法之一處理。方法1：添加有機溶劑(諸如Et_2O、EtOAc或DCM)及水且分離各層。再用有機溶劑萃取水層且可視情況用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥且接著傾析或過濾，隨後於減壓下濃縮。方法2：使反應混合物在有機溶劑(諸如Et_2O、EtOAc或DCM)與酸水溶液(諸如HCl)之間分

溶。再用有機溶劑萃取酸性層且可視情況用鹽水洗滌經合併之有機層。視情況經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥有機層且接著傾析或過濾，隨後於減壓下濃縮。方法3：添加有機溶劑(諸如Et_2O、EtOAc或DCM)及水且分離各層。使用酸(諸如AcOH)使水層酸化，從而形成沈澱物，接著可傾析或過濾該沈澱物，視情況用過量水洗滌。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序P之說明

製備P.1：(1*R*,3*S*)-3-((第三丁氧基羰基胺基)甲基)環戊烷甲酸



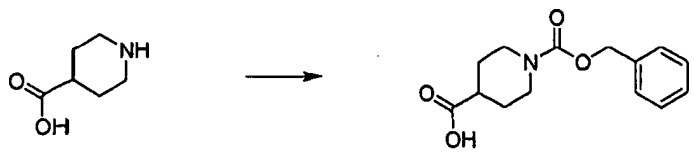
向(1*R*,3*S*)-3-(胺基甲基)環戊烷甲酸(0.500 g，3.49 mmol，AFID)於THF(4 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3(1.11 g，10.5 mmol)及二碳酸二第三丁酯(0.915 g，4.19 mmol)。於周圍溫度下攪拌反應物約4 h。添加EtOAc(15 mL)及HCl水溶液(1 N，15 mL)且分離各層。用EtOAc(2×10 mL)萃取水層且用鹽水(10 mL)洗滌經合併之有機層。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮以產生*(1R,3S)-3-((第三丁氧基羰基胺基)甲基)環戊烷甲酸*(0.300 g，35%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.87 (t, *J*=6.4, 2H), 2.73-2.58 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.34-1.19 (m, 2H)。

通用程序Q：胺之Cbz保護

向胺(較佳1當量)及鹼(例如Na_2CO_3，1-3當量，較佳3當量)於水或水性有機溶劑(例如，水/MeCN)中之溶液中添加碳酸苄酯2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(1-2當量，較佳1.3當量)於諸如MeCN之有機溶劑中之溶液。於周圍溫度下攪拌反應物約8-24 h(較佳約16 h)且接著於減壓下濃縮。藉由添加諸如NH_4Cl或HCl水溶液之酸使所得水溶液酸化且接著用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)萃取。視情況用水及/或鹽水洗滌經合併之有機萃取物，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，過濾或傾析且於減壓下濃縮。視情況，進一步藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序Q之說明

製備Q.1：1-(苄氧基羰基)哌啶-4-甲酸



向哌啶-4-甲酸(10.0 g，77.4 mmol)及Na_2CO_3(8.21 g，77.4 mmol)於水(100 mL)中之溶液中添加碳酸苄酯2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(19.3 g，77.4 mmol)於MeCN(100 mL)中之溶液。於周圍溫度下攪拌反應物約16 h且接著於減壓下濃縮。用NH_4Cl水溶液使所得水溶液中止反應且接著用EtOAc(2×100 mL)萃取。經無水Na_2SO_4乾燥經合併之有機萃取物，過濾且於減壓下濃縮以產生呈白色固體狀之*1-(苄氧基羰基)哌啶-4-甲酸*(4.56 g，22%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.93 min；MS *m/z:* 262 $(M-H)^-$。

通用程序R：使吡啶還原

在約15-90 psi(較佳約60 psi)氫氣下，將於AcOH中之經取代吡啶(較佳1當量)及氧化鉑(IV)(0.05-0.20當量，較佳0.09當量)震盪約1-10天(較佳約3-5天)。經由Celite®過濾反應物，接著於減壓下濃縮且視情況進一步藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化以產生目標化合物。

通用程序R之說明

製備R.1：4-甲基哌啶-3-甲酸乙酸鹽



在約60 psi氫氣下，將於AcOH(70 mL)中之4-甲基菸鹼酸(2.00 g，14.6 mmol)及氧化鉑(IV)(0.30 g，1.3 mmol)震盪約3天。經由Celite®過濾反應物，接著於減壓下濃縮以生成呈油狀物之*4-甲基哌啶-3-甲酸乙酸鹽*(2.9 g，98%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=0.55 min；MS *m/z:* 144 $(M+H)^+$。

通用程序S：將酯還原為醇

在約0-25℃(較佳約0℃)下，將還原劑(2.0-2.5當量，較佳2.1當量)(諸如DIBAL-H之溶液)逐滴添加至酯(較佳1當量)於有機溶劑(諸如THF或Et_2O，較佳THF)中之溶液中。攪拌反應物約1-3 h(較佳約1 h)，隨後用10%酒石酸鈉鉀水溶液中止反應。將反應物攪拌約1 h，隨後於減壓下濃縮。用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM，較佳EtOAc)使殘餘物分溶且接著用鹽水洗滌。經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且濃縮至恆重。視情況，進一步藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序S之說明

製備S.1：3-(羥基甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯



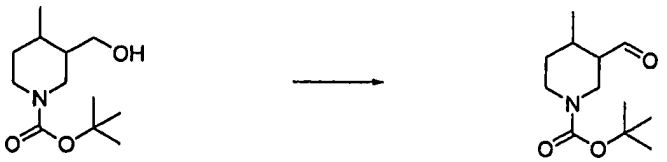
在約0℃下，將DIBAL-H(1 M於甲苯中，27.3 mL，27.3 mmol)逐滴添加至4-甲基哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯(3.35 g，13.02 mmol，使用**R**由製備物Y.1及使用**P**製備)於THF(40 mL)中之溶液中。攪拌反應混合物約1 h，隨後用10%酒石酸鈉鉀水溶液(50 mL)中止反應。將反應混合物攪拌約1 h，隨後於減壓下濃縮。用EtOAc(200 mL)及鹽水(3×100 mL)使殘餘物分溶。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮至恆重以生成呈透明油狀物之*3-(羥基甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯*(2.58 g，86%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.10 min；MS *m/z:* 230 $(M+H)^+$。

通用程序T：將醇氧化為醛

向醇(較佳1當量)於DCM中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(1.0-1.5當量，較佳1.2當量)。於周圍溫度下攪拌反應物約4-24 h(較佳約8-16 h)。使反應物在諸如EtOAc或DCM之有機溶劑(較佳EtOAc)與諸如飽和$NaHCO_3$或Na_2CO_3水溶液(較佳Na_2CO_3水溶液)之鹼水溶液之間分溶。分離有機層，經由Celite®過濾且用諸如飽和$NaHCO_3$或Na_2CO_3水溶液(較佳Na_2CO_3水溶液)之鹼水溶液洗滌。經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮至恆重。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序T之說明

製備T.1：3-甲醯基-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯



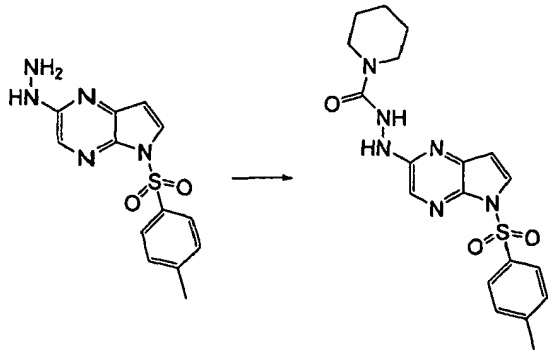
向3-(羥基甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.58 g，11.2 mmol，製備S.1)於DCM(50 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(5.73 g，13.5 mmol)。於周圍溫度下攪拌反應物約16 h，隨後使其在EtOAc(150 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(150 mL)之間分溶。經由Celite®過濾有機層，接著用飽和Na_2CO_3水溶液(2×150 mL)洗滌。分離有機層且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮至恆重以生成呈透明油狀物之*3-甲醯基-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯*(1.49 g，58%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.39 min；MS *m/z:* 228 $(M+H)^+$。

通用程序U：形成半卡肼

向含有於有機溶劑(諸如$CHCl_3$、THF或DCM，較佳$CHCl_3$)中之肼(較佳1當量)的燒瓶中添加諸如TEA、DIEA、NMM或吡啶(較佳TEA)之有機鹼(1-3當量，較佳1當量)。視情況將反應混合物冷卻至約-10至10℃(較佳約0℃)且添加胺甲醯氯(純的或於如上文所列之合適有機溶劑中的溶液，較佳於合適有機溶劑中的溶液)(1-2當量，較佳1.2當量)。於約0-60℃(較佳約45℃)下攪拌反應混合物約1-24 h(較佳約16 h)。添加合適之有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)且用水及鹽水洗滌溶液。使各層分溶且經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥有機溶液，過濾且於減壓下濃縮至乾以產生目標化合物。視情況，進一步藉由自適當溶劑沈澱、結晶或濕磨或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序U之說明

製備U.1：*N'*-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)哌啶-1-卡肼



向25 mL圓底燒瓶中饋入於$CHCl_3$(1.2 mL)中之2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.075 g，0.25 mmol，製備9)及TEA(0.041 mL，0.29 mmol)以產生棕色懸浮液。添加哌啶-1-羰基氯(0.040 g，0.27 mmol)且於周圍溫度下攪拌反應物約3 h。將反應混合物加熱至約45℃歷時約16 h。將混合物冷卻至周圍溫度，添加DCM(25 mL)且用水及鹽水(各約5 mL)洗滌溶液。分離各層且經無水$MgSO_4$乾燥有機溶液，過濾且於減壓下濃縮至乾以產生*N'-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)哌啶-1-卡肼*(0.11 g，100%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.09 min；MS *m/z:* 415 $(M+H)^+$。

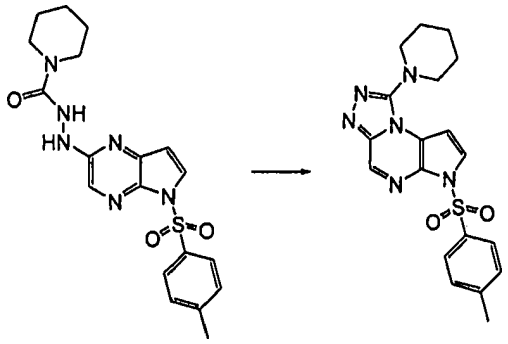
通用程序V：使半卡肼環化

向含有半卡肼(較佳1當量)之燒瓶中添加$POCl_3$(10-100當量，較佳50當量)。於約25-120℃(較佳約70-100℃)下攪拌反應混合物約1-10 h(較佳約2-4 h)。視情況，於周圍溫度下攪拌反應混合物約1-48 h(較佳約24-36 h)。若已於高溫下加熱混合物，則將其冷卻至周圍溫度，隨後傾於冰或冰水上。將合適之有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)及鹼水溶液(諸如Na_2CO_3、$NaHCO_3$或NaOH)添加至混合物中且分離有機層。視情況，進一步用合適之有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)萃取水溶液。

經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥經合併之有機萃取物，過濾且於減壓下濃縮至乾以產生目標化合物。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶或濕磨或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序V之說明

製備V.1：1-(哌啶-1-基)-6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



向燒瓶中饋入*N'*-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)哌啶-1-卡肼(0.18 g，0.43 mmol，製備U.1)，隨後添加$POCl_3$(2.0 mL，21.5 mmol)。將混合物加熱至約100℃歷時約2 h。將反應混合物冷卻至周圍溫度且於周圍溫度下攪拌約36 h。將混合物緩慢傾於冰(約15 g)上，隨後將DCM(50 mL)及飽和Na_2CO_3水溶液(25 mL)添加至所得懸浮液中。分離各層且經無水$MgSO_4$乾燥有機溶液，過濾且於減壓下濃縮至乾以產生呈棕色固體狀之*1-(哌啶-1-基)-6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪*(0.11 g，63%)：LC/MS(表2，方法a)R_t=2.36 min；MS *m/z:* 397 $(M+H)^+$。

通用程序W：形成酸氯化物

向羧酸(較佳1當量)於有機溶劑(較佳DCM)中之溶液中添加乙二醯氯(1.2-2.0當量，較佳2當量)，隨後添加DMF(0.01-0.10當量，較佳約0.05當量)。於約0-40℃(較佳周圍溫度)下攪拌反應物約3-6 h(較佳約4 h)，隨後將其於減壓下濃縮至恆重以產生目標化合物。

通用程序W之說明

製備W.1：2-甲基環己烷羰基氯



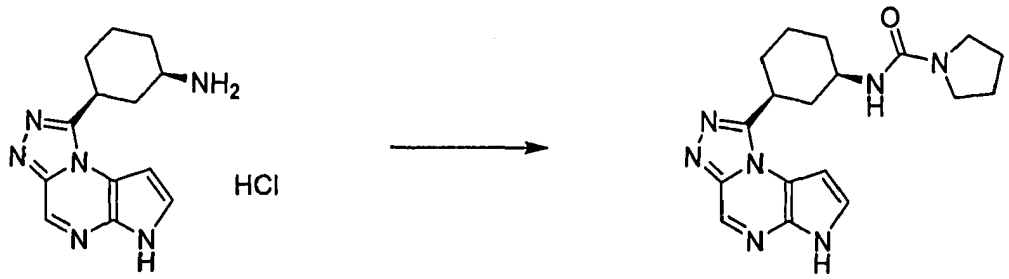
向2-甲基環己烷甲酸(6.00 mL，42.6 mmol，順式與反式之混合物)於DCM(60 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(4.80 mL，55.3 mmol)，隨後添加DMF(0.03 mL，0.4 mmol)。於周圍溫度下攪拌反應物約4 h，隨後將其於減壓下濃縮至恆重以生成呈黃色油狀物之*2-甲基環己烷羰基氯*(非對映異構體之混合物)(7.0 g，97%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.98-2.94 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 3H)。

通用程序X：使用CDI形成脲

向含有胺或胺鹽(較佳1當量)之燒瓶中添加CDI(1-2當量，較佳1.10當量)及有機溶劑(諸如1,4-二噁烷、THF、DCM、DMF或吡啶，較佳吡啶)。若使用胺鹽，則使用吡啶作為溶劑。於周圍溫度下攪拌反應混合物約2-24 h(較佳約16 h)。接著，將二級胺(1-3當量，較佳1.10當量)添加至混合物中，於周圍溫度下攪拌約2-24 h(較佳約16 h)。視情況於減壓下移除有機溶劑。可使粗物質在有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)與水、鹼水溶液(諸如飽和$NaHCO_3$水溶液)或鹽水之間分溶。分離各層且視情況用水、鹼水溶液(諸如飽和$NaHCO_3$水溶液)及/或鹽水洗滌有機溶液，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生目標化合物。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶或濕磨或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序X之說明

實例X.1.1：*N*-(順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己基)吡咯啶-1-甲醯胺



向含有順3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環己胺鹽酸鹽(0.050 g，0.171 mmol，實例F.1.3)之燒瓶中添加CDI(0.030 g，0.188 mmol)及吡啶(2 mL)。於周圍溫度下攪拌反應混合物約16 h。將吡咯啶(0.016 mL，0.188 mmol)添加至反應混合物中且攪拌約16 h。於減壓下移除溶劑且藉由RP-HPLC純化粗物質(表2，方法**j**)。合併適當溶離份，於減壓下移除大部分溶劑且過濾固體，並藉助凍乾法來乾燥以產生*N-(順3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環己基)吡咯啶-1-甲醯胺*(0.010 g，16%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.45 min；MS *m/z* 354 $(M+H)^+$。

通用程序Y：由羧酸形成酯

在約0-80℃(當使用H_2SO_4時較佳約60℃，或當使用HCl時較佳為周圍溫度)下，將羧酸(較佳1當量)及無機酸(諸如H_2SO_4或HCl，較佳0.2-3當量之H_2SO_4，較佳HCl於醇(諸如MeOH或EtOH，較佳MeOH)中之飽和溶液)之溶液攪拌約8-24 h(較佳約16 h)。於減壓下濃縮反應物且接著用EtOAc或DCM(較佳EtOAc)及飽和$NaHCO_3$水溶液使其分溶。經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮至恆重。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化

粗物質以產生目標化合物。

通用程序Y之說明

製備Y.1 4-甲基菸鹼酸甲酯



將4-甲基菸鹼酸(2.00 g，14.6 mmol)及濃H_2SO_4(4.66 mL，87.6 mmol)於MeOH(50 mL)中之溶液在約60℃下加熱約16 h。於減壓下濃縮反應物，接著用EtOAc(150 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(200 mL)使其分溶。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮至恆重以生成呈澄清液體狀之*4-甲基菸鹼酸甲酯*(2.30 g，94%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.67 min；MS *m/z:* 152 $(M+H)^+$。

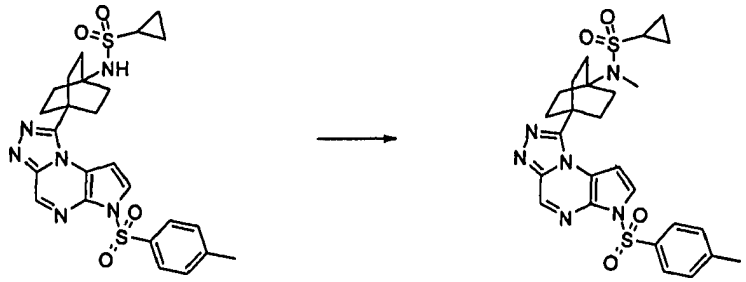
通用程序Z：使用烷基鹵化物或α-鹵基酮進行N-烷基化

向圓底燒瓶中饋入鹼(諸如NaH(於礦物油中之60%分散液)、K_2CO_3或Cs_2CO_3，較佳NaH(於礦物油中之60%分散液)，1-1.5當量，較佳1.2當量)及有機溶劑(諸如DMF或NMP，較佳DMF)。將混合物冷卻至約-10-10℃(較佳約0℃)且添加適當經取代之胺(較佳1當量)於有機溶劑(諸如DMF)中之溶液。於約-10℃-周圍溫度(較佳約0℃)下攪拌反應混合物約5-90 min(較佳約15 min)，隨後添加烷基鹵化物或α-鹵基酮(1-2當量，較佳1.5當量)。於約-10℃-周圍溫度(較佳約0℃)下攪拌反應混合物約0.5-2 h(較佳約0.5 h)且接著將其溫至室溫(若已在整個反應持續時間內冷卻混合物)。於室溫下攪拌反應混合物約1-20 h(較佳約2 h)。於減壓下移除有機溶劑且可藉由以下方法之一純化混合物。方法1)可用水及有機溶劑(例如，EtOAc或DCM)稀釋混合物。分離各層且用有機溶劑(諸如EtOAc及/或DCM)萃取水溶液。視情況用鹽水洗

滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮至乾。方法2)視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序Z之說明

製備Z.1 *N*-甲基-*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺



向圓底燒瓶中饋入氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，0.013 g，0.33 mmol)及DMF(1 mL)以產生白色懸浮液。將懸浮液冷卻至約0℃，隨後添加*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺(0.15 g，0.27 mmol，實例7，步驟C)於DMF(2 mL)中之溶液。攪拌反應混合物約15 min且添加碘代甲烷(0.06 g，0.41 mmol)。於約0℃下攪拌反應混合物約30 min，將其溫至室溫且繼續攪拌約2 h。於減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於DCM(5 mL)中，接著藉由急驟矽膠層析法使用EtOAc作為溶離劑來純化以產生呈黃色固體狀之*N-甲基-N-(4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺*(0.068 g，45%)：LC/MS(表1，方法a)R_t=2.35 min；LC/MS *m/z* 555 $(M+H)^+$。

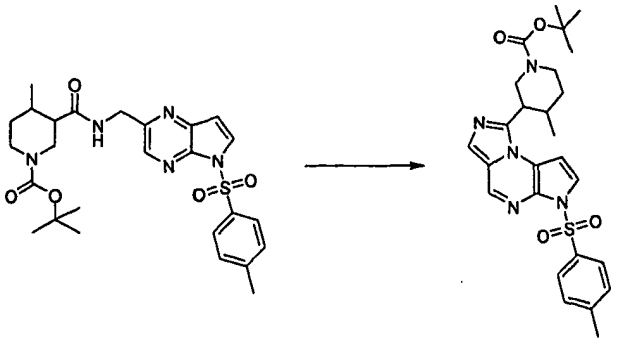
通用程序AA：使用二硫雜磷雜環丁烷試劑使醯胺環化

向醯胺(較佳1當量)於有機溶劑(較佳1,4-二噁烷)中之溶液中添加

諸如拉爾森試劑或貝羅試劑(2,4-雙(4-苯氧基苯基)-1,3-二硫雜-2,4-二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物)(較佳拉爾森試劑)之硫醇化試劑(0.5-2.0當量，較佳0.6當量)。將反應物於約25-120℃(較佳約80℃)下加熱約0.5-10 h(較佳約1 h)。使反應混合物冷卻至周圍溫度且添加諸如二乙醯氧基汞、二氯化汞、硝酸銀、溴化銅(較佳二乙醯氧基汞)之路易斯酸(Lewis acid)(1-3當量，較佳1當量)。於約20-60℃(較佳周圍溫度)下攪拌反應混合物約0.5-4 h(較佳約1 h)。視情況，再添加路易斯酸(較佳二乙醯氧基汞)(0.2-1.0當量，較佳0.5當量)且繼續反應約10 min-3 h(較佳約15 min)。將反應混合物添加至有機溶劑(較佳EtOAc)中且較佳經由Celite®墊過濾。於減壓下濃縮濾液以產生目標化合物。視情況，可藉由自適當溶劑結晶或濕磨或藉由層析法來純化產物以產生目標化合物。

通用程序AA之說明

製備AA.1：4-甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



向4-甲基-3-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(44 g，83 mmol，實例13，步驟H)於1,4-二噁烷(500 mL)中之溶液中添加拉爾森試劑(20.2 g，50.0 mmol)。將反應物於約80℃下加熱約1 h。使反應物冷卻至周圍溫度，隨後添加二

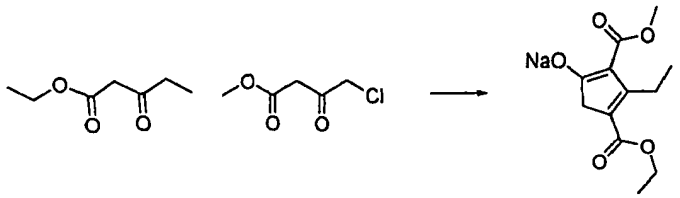
乙醯氧基汞(26.6 g，83.0 mmol)。約1 h後，再添加二乙醯氧基汞(13.3 g，42.0 mmol)。約15 min後，將反應物傾入經攪拌之EtOAc(2 L)中。約15 min後，經由Celite®過濾反應物且於減壓下濃縮濾液。用EtOAc(500 mL)濕磨所得殘餘物且過濾。於減壓下濃縮濾液且藉由矽膠層析法(330 g管柱)用10-50% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來進行純化以提供呈白色固體狀之*4-甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯*(19 g，44%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.57 min；MS *m/z:* 510$(M+H)^+$。

通用程序BB：進行克諾維納蓋爾縮合以形成經取代之環戊二烯

向圓底燒瓶中饋入有機溶劑(例如，THF或二乙二醇二甲醚；較佳THF)，隨後逐份添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液)(較佳1當量)。可視情況添加有機溶劑。將反應混合物冷卻至約-10℃至0℃(較佳約0℃)。以一定速率逐滴添加β-酮酯(較佳1當量)以保持內部溫度低於約10℃。於約0-25℃(較佳約25℃)下攪拌所得混合物約0.5-2 h(較佳約0.5 h)，隨後逐滴添加α-鹵基酮(較佳0.45-0.55當量)。將所得混合物加熱至約40-80℃(較佳約50℃)歷時約3-24 h(較佳約19 h)。於減壓下移除有機溶劑且用水處理所得粗物質，並將其置於冰浴中。約1-3 h(較佳約2 h)後過濾所得懸浮液且用水洗滌濾餅，並於真空下乾燥約1-3 h(較佳約1 h)。使所得固體懸浮於有機溶劑(較佳Et_2O)中且藉由真空過濾進行收集，用有機溶劑(較佳Et_2O)洗滌且於真空下乾燥以產生呈烯醇鹽之鈉鹽的所需產物。

通用程序BB之說明

製備BB.1：4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉



向圓底燒瓶中饋入THF(1.5 L)，隨後逐份添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，70.0 g，1.75 mol)。再添加THF(500 mL)且將所得混合物冷卻至約-10℃，並經約1 h逐滴添加丙醯基乙酸乙酯(250 mL，1.80 mol)以保持內部溫度低於約10℃。於周圍溫度下攪拌所得混合物約0.5 h以產生澄清黃色溶液且經約5 min逐滴添加4-氯乙醯乙酸甲酯(100 mL，0.88 mol)。將所得混合物於約50℃下加熱約19 h以產生紅橙色懸浮液。將反應混合物冷卻至周圍溫度，於減壓下濃縮且將所得液體轉移至燒杯中並用水(350 mL)稀釋。攪拌混合物且將其置於冰浴中歷時約2 h。藉由真空過濾收集固體且用水(150 mL)沖洗濾餅，並於真空下乾燥約1 h。使固體懸浮於Et_2O(1.5 L)中，過濾，用Et_2O(1.5 L)洗滌且於真空下乾燥。使所得固體與甲苯(1 L)共沸以產生固體，使該固體再懸浮於Et_2O(1 L)中且藉由真空過濾進行收集。用Et_2O(500 mL)洗滌濾餅且於真空下乾燥以產生呈米色固體狀之*4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉*(204.2 g，89%)：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.94 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。

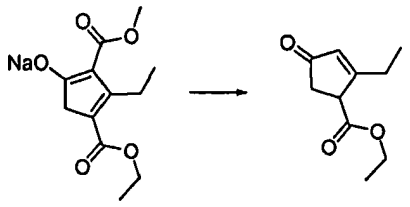
通用程序CC：使β-酮酯烯醇鹽去羧基

向圓底燒瓶中饋入適當β-酮酯或其烯醇鈉(較佳1當量)、有機溶劑(例如二乙二醇二甲醚)及AcOH(2-5當量，較佳2.5當量)。向所得混合物中逐份添加碘化鈉(2-5當量，較佳3.5當量)。將反應物加熱至回流歷時約1-5 h(較佳約3 h)。將反應物冷卻至周圍溫度且傾入冰與飽和碳酸氫鈉溶液之混合物中。用有機溶劑(較佳Et_2O)萃取所得混合

物。經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥經合併之有機層，過濾且於減壓下濃縮至乾。視情況，藉由自適當溶劑真空蒸餾、沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序CC之說明

製備CC.1：2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉(250 g，0.94 mol，製備BB.1)及二乙二醇二甲醚(1.1 L)以產生綠色懸浮液，隨後饋入AcOH(140 mL，2.4 mol)。經約5-10 min向所得混合物中逐份添加碘化鈉(490 g，3.3 mol)。在添加之後，溫度隨即自約16℃升至約36℃。接著，將反應混合物加熱至回流歷時約3 h，冷卻至室溫且傾於冰(2 L)與飽和$NaHCO_3$水溶液(4 L)之混合物上。用Et_2O(4×1.2 L)萃取所得物質且經無水$MgSO_4$乾燥經合併之有機層並過濾。於減壓下移除溶劑以產生棕色液體(250 mL)，藉由真空蒸餾(80-92℃，0.3托)純化該液體以產生呈黃色糖漿狀之*2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯*(95.7 g，56%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H)。

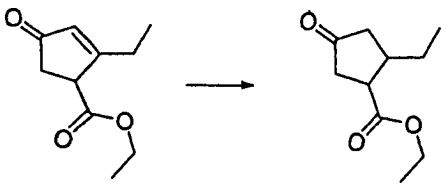
通用程序DD：使烯烴氫化

向圓底燒瓶中饋入10%鈀/碳(約0.02-0.05當量，較佳0.02當量)。排空燒瓶，接著用氮氣沖洗2-5次(較佳3次)，接著視情況冷卻至約-10-10℃(較佳約0℃)，隨後於氮氣氛圍下添加有機溶劑(較佳EtOAc)。

移除冷卻浴且向混合物中添加純烯烴(較佳1當量)，或視情況添加烯烴(較佳1當量)於有機溶劑(較佳EtOAc)中之溶液。使氫氣在反應混合物中鼓泡約5-20 min(較佳約5 min)且於氫氣氛圍下攪拌混合物約12-60 h(較佳約48 h)。在如藉由TLC、LC/MS或HPLC所監測發現反應並未完成之情況下，移除氫氣來源，用氮氣使反應混合物鼓泡約5-20 min(較佳約5 min)且接著經由Celite®墊過濾，且於減壓下濃縮濾液。使粗物質再經受先前所述之反應條件歷時約2-20 h(較佳約5 h)。移除氫氣來源且用氮氣使混合物鼓泡約5-20 min(較佳約5 min)，且接著經由Celite®墊過濾。用有機溶劑(較佳EtOAc)沖洗濾餅且於減壓下濃縮濾液以產生粗產物。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序DD之說明

製備DD.1：2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入10%鈀/碳(10 g，9.4 mmol)。將燒瓶冷卻至約0℃且於氮氣氛圍下添加EtOAc(400 mL)。移除冷卻浴且添加2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(47.8 g，263 mmol，製備CC.1)。使氫氣在混合物中鼓泡約5 min且接著於氫氣氛圍下攪拌混合物約48 h。移除氫氣來源且用氮氣使混合物鼓泡約5 min，並經由Celite®墊過濾。用EtOAc(400 mL)沖洗濾餅。於減壓下濃縮濾液以產生呈黃色液體狀之*2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯*(約9:1順式:反式混合物)(48.0 g，99%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.23-4.10 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.41-

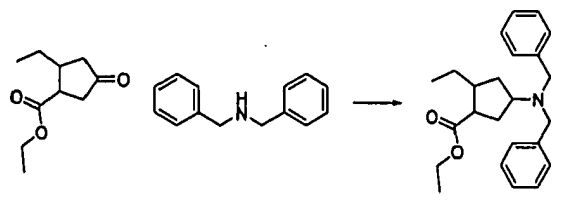
1.30 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 3H)。

通用程序EE：使酮或醛還原胺化

向圓底燒瓶中饋入於有機溶劑(諸如DCE、MeCN、MeOH或MeCN/MeOH；較佳DCE)中之酮或醛(1-40當量；較佳1當量)。視情況將混合物冷卻至約-10-10℃(較佳約0℃)且逐滴添加AcOH(1-3當量；較佳1.5當量)及胺(1-3當量，較佳1當量)，隨後逐份添加諸如三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、硼氫化鈉(較佳三乙醯氧基硼氫化鈉)之合適還原劑(1-6當量，1.5當量)。或者，向胺(1-3當量，較佳1當量)於有機溶劑(諸如DCE、MeCN或MeOH；較佳DCE)中之溶液中添加酮或醛(1-40當量；較佳1當量)，隨後逐份添加諸如三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、硼氫化鈉(較佳三乙醯氧基硼氫化鈉)之適當還原劑(1-6當量，較佳1.5當量)。攪拌混合物約5-20 min(較佳約15 min)，隨後逐滴添加AcOH(1-3當量；較佳1.5當量)。若反應混合物變得過黏而無法自由攪拌，則視情況再添加有機溶劑(諸如DCE、MeCN、MeOH或MeCN/MeOH混合物；較佳DCE)以輔助攪拌。於室溫下攪拌反應混合物約1-48 h (較佳約20 h)。將反應混合物緩慢傾入鹼水溶液(諸如飽和$NaHCO_3$水溶液)中，隨後視情況添加固體$NaHCO_3$且攪拌約0.5-3 h(較佳約2 h)。分離各層且經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥有機溶液，過濾且於減壓下濃縮至乾。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序EE之說明

製備EE.1：4-(二苄基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



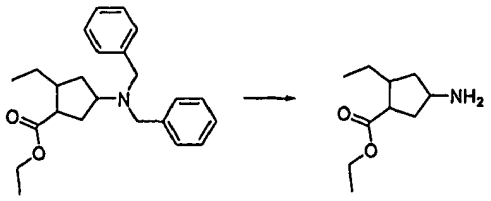
向圓底燒瓶中饋入2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(95.9 g，521 mmol，製備DD.1)及DCE(1.8 L)。將溶液冷卻至約0℃且逐滴添加AcOH(45 mL，780 mmol)及二苄基胺(120 mL，625 mmol)，從而形成濃稠懸浮液。將反應混合物溫至約10℃且再添加DCE(500 mL)。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(166 g，781 mmol)且於室溫下攪拌反應混合物約20 h。將反應混合物緩慢傾入攪拌之飽和$NaHCO_3$水溶液(1.5 L)中，隨後逐份添加固體碳酸氫鈉(175 g)。攪拌混合物約2 h且分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，並於減壓下濃縮至乾。藉由矽膠層析法使用EtOAc/庚烷作為溶離劑(於庚烷中之0-20% EtOAc)來純化粗黃色油狀物。於減壓下移除溶劑以生成呈白色固體狀之*4-(二苄基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯*(136.6 g，72%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=3.26 min；MS *m/z:* 366 $(M+H)^+$。

通用程序FF：使胺去苄基

向鈀催化劑(例如，$Pd(OH)_2$-C或Pd/C；較佳$Pd(OH)_2$-C)(0.01-0.1當量，較佳0.02當量)於有機溶劑(較佳EtOH)中之漿料中添加二苄基胺化合物(較佳1當量)。在約25-60℃(較佳約50℃)下，於約30-60 psi H_2(較佳約30 psi H_2)下震盪或攪拌混合物約1-96 h(較佳約1.5 h)。在移除H_2來源之後，經由Celite®墊過濾混合物且於減壓下濃縮濾液以產生所需產物。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序FF之說明

製備FF.1：4-胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



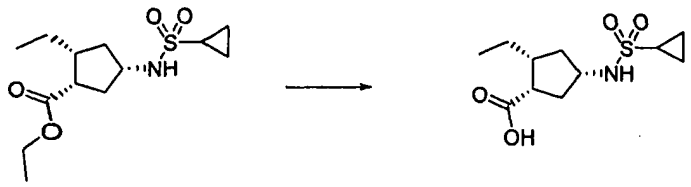
向含有20% $Pd(OH)_2$-C(12.9 g，92.0 mmol)於EtOH(1.0 L)中之漿料的容器中添加4-(二苄基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(129 g，352 mmol，製備EE.1)。在約50℃下，於約30 psi H_2下震盪反應物約90 min。在移除H_2來源之後，經由Celite®墊過濾所得混合物且於減壓下濃縮濾液以產生呈黃色糖漿狀之*4-胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯*(64.5 g，99%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.03-3.88 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.09 (m, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 3H)。

通用程序GG：將酯水解為羧酸

向含有純酯(較佳1當量)或於有機溶劑(諸如1,4-二噁烷、MeOH或THF/MeOH，較佳1,4-二噁烷)中之酯(較佳1當量)的燒瓶中添加鹼水溶液(諸如NaOH或LiOH水溶液，1-10當量，較佳2-6當量)。於約0-100℃(較佳周圍溫度)下攪拌混合物約1-12 h(較佳約4-8 h)。接著，在添加合適之酸水溶液(諸如HCl水溶液)下使反應混合物酸化。分離各層且視情況再用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM，較佳DCM)萃取水層。視情況經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮至乾以產生粗目標化合物。或者，於減壓下濃縮反應混合物以產生呈羧酸鹽之粗目標化合物。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序GG之說明

製備GG.1：(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸



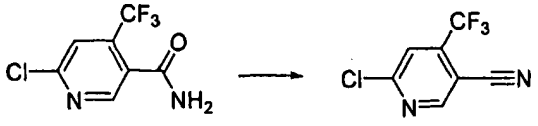
向含有(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(11.1 g，38.4 mmol，實例15，步驟F)之燒瓶中添加NaOH水溶液(1 N，210 mL，210 mmol)。於周圍溫度下攪拌約8 h後，使用6 N HCl水溶液使反應物酸化至約pH 1且用DCM(3×150 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生具有25莫耳% DCM作為賦形劑之*(1S,2R,4S)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸*(10.7 g，99%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.71 min；MS *m/z*: 260 $(M-H)^-$。

通用程序HH：使醯胺脫水生成腈

在攪拌下，將苄醯胺(較佳1當量)與脫水劑(較佳$POCl_3$)(10-30當量；較佳20當量)之混合物於約30-80℃(較佳約60℃)下加熱約1-3 h(較佳約1 h)。接著，於減壓下將反應混合物濃縮至乾。使所得粗產物在有機溶劑(諸如EtOAc)與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分溶。分離各層且用鹽水洗滌有機溶液，並經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮至乾。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序HH之說明

製備HH.1：6-氯-4-(三氟甲基)菸鹼腈



在攪拌下，將6-氯-4-(三氟甲基)菸鹼醯胺(0.847 g，3.77 mmol，製備27)與$POCl_3$(7.03 mL，75.0 mmol)之混合物於約60℃下加熱約1 h。將反應混合物冷卻至周圍溫度且於減壓下濃縮至乾，並使所得物質在冷卻之飽和$NaHCO_3$水溶液(30 mL)與EtOAc(30 mL)之間分溶。分離各層且用飽和$NaHCO_3$水溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌有機溶液，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮至乾以產生呈棕色液體狀之*6-氯-4-(三氟甲基)菸鹼腈*(0.67 g，86%)：LC/MS(表2，方法a)R_t=2.31 min: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)。

通用程序II：對掌性製備型HPLC分離

使用Varian 218 LC泵、具有用於自動溶劑、管柱及溫度控制之開關閥及加熱器的Varian CVM 500及Varian 701餾份收集器來執行對掌性純化。偵測方法包括Varian 210可變波長偵測器、用於量測定性旋光性(+/-)之嵌入式偏光計(PDR-對掌性先進雷射偏光計，型號ALP2002)及使用100:1分流之蒸發光散射偵測器(ELSD)(PS-ELS 2100(Polymer Laboratories))。ELSD設置如下：蒸發器：46℃，噴霧器：24℃且氣流：1.1 SLM。

表II.1使用通用程序II由外消旋體製備之實例

外消旋體	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
實例 H.1.55	*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺 [表3，方法**4**，R_t 22 min，旋光性為正]	II.1.1	1.77(a)	375
實例 H.1.56	*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺 [表3，方法**4**，R_t 31 min，旋光性為負]	II.1.2	1.81 (a)	360
實例 H.1.56	*N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基環戊基)環丙烷磺醯胺 [表3，方法**4**，R_t 34 min，旋光性為正]	II.1.3	1.82(a)	360
實例 H.1.53	*N*-((1*R*,4*S*)-3,3-二甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺 [表3，方法**7**，R_t 13.5 min，旋光性為負]	II.1.4	1.77(a)	375
實例 H.1.53	*N*-((1*S*,4*R*)-3,3-二甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺 [表3，方法**7**，R_t 15.5 min，旋光性為負]	II.1.5	1.77(a)	375
實例 H.1.57	*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺 [表3，方法**8**，R_t 16.5 min，旋光性為負]	II.1.6	1.94(a)	374
實例 H.1.57	*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺 [表3，方法**8**，R_t 23.5 min，旋光性為正]	II.1.7	1.95(a)	374
實例 H.1.19	*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丁烷磺醯胺 [表3，方法**6**，R_t 14.0 min，旋光性為正]	II.1.8	1.75(a)	389

外消旋體	產物	實例編號	R_t min (表2，方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
實例 H.1.19	*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丁烷磺醯胺[表3，方法**6**，R_t 17.0 min，旋光性為負]	II.1.9	1.75(a)	389
實例 H.1.20	*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環戊烷磺醯胺[表3，方法**6**，R_t 14.0 min，旋光性為正]	II.1.10	1.83(a)	403
實例 H.1.20	*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][12,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環戊烷磺醯胺[表3，方法**6**，R_t 17.0 min，旋光性為負]	II.111	1.83(a)	403
實例 H.1.61	*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(3-甲基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺[表3，方法**1**，R_t 20.0 min，旋光性為負]	II.1.12	1.93(a)	388
實例 H.1.61	*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(3-甲基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺[表3，方法**1**，R_t 19.0 min，旋光性為正]	II.1.13	1.93(a)	388
實例 H.1.52	*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺[表3，方法**3**，R_t=12.0 min，旋光性為正]	II.1.14	1.62(a)	361
實例 L.3.10	*N*-((3*S*,4*S*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈[表3，方法**9**，R_t=7.8 min，旋光性為負]	II.1.15	1.05(a)	256

表II.2使用通用程序II製備之實例以分離非外消旋(scalemic)混合物

非外消旋混合物	產物	實例編號	R_t min (方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-氰基-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)苯磺醯胺 (使用**A**由(1*S*,3*R*)-3-乙醯胺基-2,2-二甲基環丁烷甲酸[如*Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 302-308中所述而製備]及製備物9、EDC，使用**C**利用DIEA，使用**JJ**，使用**N**利用4-氰基苯-1-磺醯氯[Maybridge]、DIEA，使用**H**製備)	4-氰基-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)苯磺醯胺(表3，方法**5**，R_t=16.0 min，旋光性為負)	II.2.1	1.88(**a**)	422
4-氰基-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)苯磺醯胺 (使用**A**由(1*S*,3*R*)-3-乙醯胺基-2,2-二甲基環丁烷甲酸[如*Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 302-308中所述而製備]及製備物9、EDC，使用**C**利用DIEA，使用**JJ**，使用**N**利用4-氰基苯-1-磺醯氯[Maybridge]、DIEA，使用**H**製備)	4-氰基-*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)苯磺醯胺(表3，方法**5**，R_t=11.0 min，旋光性為正)	II.2.2	1.88(**a**)	422
6-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基胺基)菸鹼腈(使用**A**由(1*S*,3*R*)-3-乙醯胺基-2,2-二甲基環丁烷甲酸[如*Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 302-308中所述而製備]及製備物9、EDC，使用**C**利用DIEA，使用**JJ**，使用**O**用6-氟菸鹼腈[Matrix]，使用**H**製備)	6-((1*S*,3*R*)-2,2-二甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基胺基)菸鹼腈(表3，方法**2**，R_t=6.4 min，旋光性為正)	II.2.3	1.87(**a**)	359

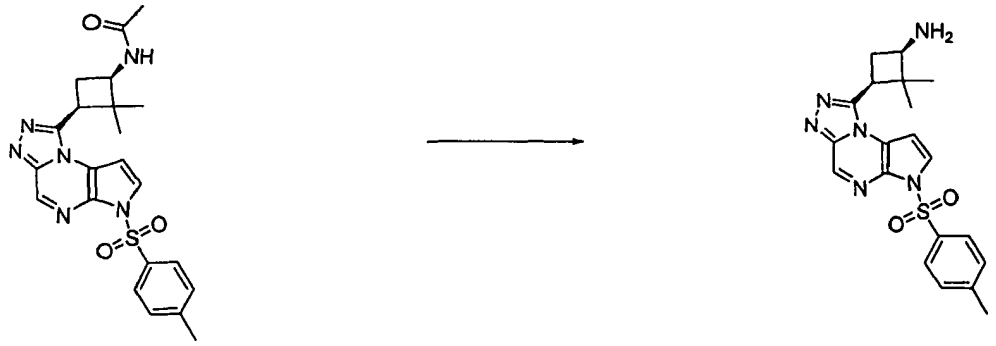
非外消旋混合物	產物	實例編號	R_t min (方法)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基胺基)菸鹼腈 (使用**A**由(1*R*,3*S*)-3-乙醯胺基-2,2-二甲基環丁烷甲酸[如*Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 302-308中所述而製備]及製備物9、EDC，使用**C**利用DIEA，使用**JJ**，使用**O**用6-氟菸鹼腈[Matrix]，使用**H**製備)	6-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基胺基)菸鹼腈(表3，方法**2**，R_t=8.8 min，旋光性為負)	II.2.4	1.87(a)	359

通用程序JJ：使經乙醯基保護之胺酸性水解

向*N*-乙醯胺(較佳1當量)於有機溶劑(諸如1,4-二噁烷)中之溶液中添加諸如6 N HCl水溶液之酸(3-100當量，較佳40當量)。將反應混合物於約60-100℃(較佳約100℃)下加熱約1-24 h(較佳約16 h)。使反應混合物冷卻至周圍溫度，隨後使其在有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)與鹼水溶液(諸如$NaHCO_3$、Na_2CO_3或NaOH，較佳$NaHCO_3$)之間分溶且視情況再用有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)萃取水層。經無水$MgSO_4$或Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序JJ之說明

製備JJ.1：(1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁胺



向*N*-((1*R*,3*S*)-2,2-二甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環丁基)乙醯胺(2.20 g，4.86 mmol，使用**A**由製備物9及(1*S*,3*R*)-3-乙醯胺基-2,2-二甲基環丁烷甲酸[如*Tetrahedron: Asymmetry* **2008,** *19,* 302-308中所述而製備]利用EDC，使用**C**利用DIEA製備)於1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液中添加6 N HCl水溶液(32.4 mL，194 mmol)。將反應物於約100℃下加熱約16 h。使反應物冷卻至周圍溫度且在EtOAc(500 mL)與$NaHCO_3$水溶液(500 mL)之間分溶。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮以產生呈淺棕色固體狀之*(1R,3S)-2,2-二甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環丁胺*(1.56 g，78%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.60 min；MS *m/z:* 411 $(M+H)^+$。

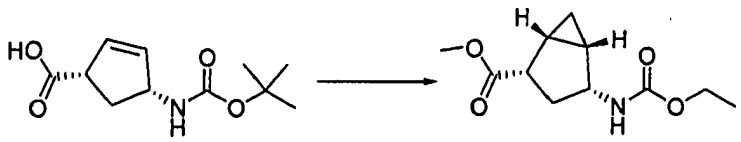
通用程序KK：使用氯碘甲烷進行環丙烷化

向於有機溶劑(例如，Et_2O、甲苯或DCM，較佳DCM)中之烯烴、環烯烴或α,β-不飽和酮(較佳1當量)中逐滴添加二乙基鋅(較佳1.1 M於甲苯中，1-10當量，較佳5當量)。於周圍溫度下攪拌反應混合物約10-40 min(較佳約10 min)。將反應混合物冷卻至約0℃，隨後逐滴添加氯碘甲烷(1-10當量，較佳5當量)於有機溶劑(例如，Et_2O、甲苯或DCM，較佳DCM)中之溶液。將反應混合物溫至周圍溫度且攪拌約1-20 h(較佳約18 h)。接著，向反應混合物中添加飽和NH_4Cl水溶液且攪拌約10-60分鐘(較佳約20 min)。用有機溶劑(較佳DCM)萃取所得混

合物。視情況用飽和$NaHCO_3$水溶液及/或鹽水洗滌有機層。在所有情況下，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥溶液，接著傾析或過濾，隨後於減壓下濃縮。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序KK之說明

製備KK.1：(1*R*,2*S*,4*R*,5*S*)-4-(乙氧基羰基胺基)雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸甲酯



向於DCM(170 mL)中之(1*S*,4*R*)-4-(第三丁氧基羰基胺基)環戊-2-烯甲酸(2.70 g，11.8 mmol，製備17)中緩慢添加二乙基鋅(1.1 M於甲苯中，54.0 mL，59.4 mmol)。於周圍溫度下攪拌混合物約10 min，冷卻至約0℃且用氯碘甲烷(4.30 mL，59.4 mmol)於DCM(24 mL)中之溶液逐滴處理。使反應混合物溫至室溫且攪拌約18 h。添加飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)且攪拌混合物約20 min。分離各層且進一步用DCM(20 mL)萃取水層。用鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用0-100% EtOAc/庚烷之梯度溶離來純化粗物質以生成*(1R,2S,4R,5S)-4-(乙氧基羰基胺基)雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸甲酯*(0.95 g，35%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.88 min；MS *m/z:* 228 $(M+H)^+$。

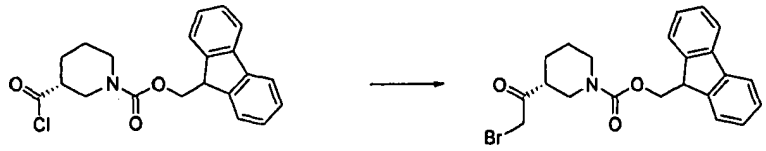
通用程序LL.1：使用1-甲基-3-硝基-1-亞硝胍由酸氯化物形成溴甲基酮

在約-20-20℃(較佳約0℃)下，向鹼水溶液(諸如45% KOH)(100-200當量，較佳125當量)與有機溶劑(諸如Et_2O)之混合物中逐份添加1-甲基-3-硝基-1-亞硝胍[TCI](5-20當量，較佳12當量)以當場產生

CH_2N_2。約0.5-2.0 h(較佳約0.5 h)後，分離各層且於約-20-20℃(較佳約0℃)下將有機層緩慢添加至適當經取代之酸氯化物(較佳1當量)於有機溶劑(諸如THF、1,4-二噁烷或Et_2O，較佳THF)中之溶液中。於約-20-20℃(較佳約0℃)下攪拌反應混合物約0.5-2.0 h(較佳約0.5 h)，隨後逐滴添加48% HBr水溶液(10-40當量，較佳14當量)。約15-30 min(較佳約15 min)後，視情況添加有機溶劑(諸如EtOAc)，隨後用鹽水洗滌反應混合物。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序LL.1之說明

製備LL.1.1 (*R*)-3-(2-溴乙醯基)哌啶-1-甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯



在約0℃下，向45% KOH水溶液(30 mL，2.70 mmol)與Et_2O(100 mL)之混合物中逐份添加1-甲基-3-硝基-1-亞硝胍(5.0 g，34 mmol，TCI)。約30 min後，分離各層且將有機層緩慢添加至使用**W**由(*R*)-1-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)哌啶-3-甲酸(Fluka)製備之(*R*)-3-(氯羰基)哌啶-1-甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯(1.0 g，2.7 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中。於約0℃下緩慢攪拌反應混合物約30 min，隨後逐滴添加48% HBr水溶液(2.0 mL，37 mmol)。約15 min後，用鹽水(2×100 mL)洗滌反應混合物。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮以產生呈透明油狀物之*(R)-3-(2-溴乙醯基)哌啶-1-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯*(1.10 g，95%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.59 min；MS *m/z:* 428/430

$(M+H)^+$。

通用程序LL.2：使用三甲基矽烷基二氮雜甲烷由酸氯化物形成溴甲基酮

在約-20-20℃(較佳約0℃)下，將適當經取代之酸氯化物(較佳1當量)於有機溶劑(諸如THF、MeCN、Et_2O或THF/MeCN，較佳THF/MeCN)中之溶液添加至2.0 M三甲基矽烷基二氮雜甲烷(2 M於Et_2O中)(2-10當量，較佳4當量)於合適之有機溶劑(諸如THF、MeCN、Et_2O或THF/MeCN，較佳THF/MeCN)中之溶液中。於約-20-20℃(較佳約0℃)下攪拌反應混合物約0.5-5 h(較佳約4 h)，隨後逐滴添加48% HBr水溶液(5-40當量，較佳10當量)。約0-30 min(較佳約0 min)後，可將反應混合物濃縮至乾以產生所需產物或在視情況添加有機溶劑(諸如EtOAc)之後視情況用鹽水洗滌。在使反應混合物經受水性處理之情況下，經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮。視情況，藉由自適當溶劑沈澱、結晶及/或濕磨及/或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序LL.2之說明

製備LL.2.1 (*R*)-3-(2-溴乙醯基)哌啶-1-甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯



在約0℃下，將(*R*)-3-(氯羰基)哌啶-1-甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯(4.21 g，11.4 mmol，使用**W**由(*R*)-1-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)哌啶-3-甲酸[Fluka]製備)溶解於THF與MeCN之混合物(1:1，16 mL)中，且將其添加至三甲基矽烷基二氮雜甲烷(2 M於Et_2O中，22.8 mL，45.5 mmol)及THF/MeCN(1:1，16 mL)之溶液中。於約0℃下攪拌所得混合物約4

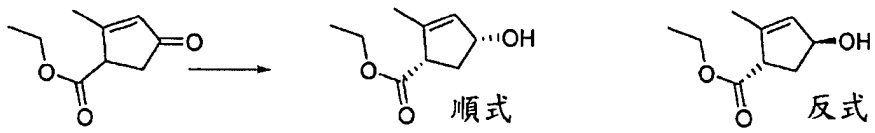
h，隨後逐滴添加HBr(48%水溶液，6.2 mL，114 mmol)。移除有機溶劑且藉由過濾收集沈澱物，並在空氣中乾燥以產生*(R)-3-(2-溴乙醯基)哌啶-1-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯*(4.46 g，92%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.59 min；MS *m/z:* 428/430 $(M+H)^+$。

通用程序MM：將α,β-不飽和酮還原為烯丙醇

向圓底燒瓶中饋入α,β-不飽和酮(較佳1當量)、有機溶劑(諸如MeOH或EtOH，較佳MeOH)及七水合氯化鈰(III)(1-2當量，較佳1.25當量)，隨後逐份添加諸如硼氫化鈉之還原劑(1-2當量，較佳1.25當量)。於室溫下攪拌所得混合物約5-24 h(較佳約16 h)。用酸水溶液(諸如飽和NH_4Cl水溶液)使反應混合物中止反應。攪拌混合物約5-30 min(較佳約10 min)，隨後添加有機溶劑(諸如Et_2O)。分離各層且用有機溶劑(諸如Et_2O)萃取水層。用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4或$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮至乾。視情況，進一步藉由自適當溶劑沈澱、結晶或濕磨或藉由層析法來純化粗物質以產生目標化合物。

通用程序MM之說明

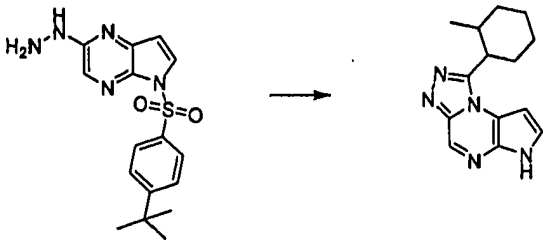
製備MM.1：順及反4-羥基-2-甲基環戊-2-烯甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入2-甲基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(2.04 g，12.1 mmol，製備CC.1)、MeOH(30 mL)及七水合氯化鈰(III)(5.65 g，15.2 mmol)，隨後逐份添加硼氫化鈉(0.574 g，15.2 mmol)。經約16 h於室溫下攪拌懸浮液。添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)。攪拌混合物約10 min且添加Et_2O(60 mL)。分離各層且用Et_2O(3×30 mL)萃取水層。

用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮至乾。經由矽膠層析法用20-60% EtOAc/戊烷溶離來純化殘餘物以生成*順4-羥基-2-甲基環戊-2-烯甲酸乙酯*(0.96 g，46%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.77-5.71 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.59 (bs, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.00 (d, *J*=14.2 Hz, 1H), 1.79 (d, =1.2 Hz, 3H), 1.30 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)及*反4-羥基-2-甲基環戊-2-烯甲酸乙酯*(0.69 g，33%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.63 (dd, *J*=1.8, 3.4 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 2.57 (ddd, *J*=4.4, 7.1, 13.9 Hz, 1H), 1.98 (ddd, *J*=3.5, 8.4, 13.9 Hz, 1H), 1.80 (d, *J*=1.4, 3H), 1.46 (bs, 1H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

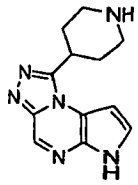
實例1：1-(2-甲基環己基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



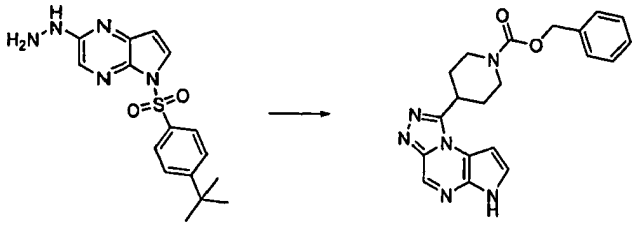
在約0℃下，向5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-2-肼基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.40 g，1.2 mmol，製備3)及DIEA(0.20 mL，1.2 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)中之溶液中添加2-甲基環己烷羰基氯(0.19 g，1.2 mmol，製備4)。在完成添加之後，移除冰浴且使反應物溫至周圍溫度。約1 h後，添加$SOCl_2$(0.42 mL，5.8 mmol)且將反應物於約90℃下加熱約1 h。使反應物冷卻至周圍溫度且接著添加Na_2CO_3水溶液(2 M，11.6 mL，23.2 mmol)及MeOH(12 mL)。將反應物於約90℃下加熱

約3天。於減壓下濃縮反應物以移除MeOH且接著使其在EtOAc(50 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(40 mL)之間分溶。分離有機層且經無水Na_2SO_4乾燥，並於減壓下濃縮溶劑。經矽膠(12 g)使用EtOAc作為溶離劑來純化殘餘物且接著進一步藉由RP-HPLC純化(表2，方法**b**)。於減壓下濃縮經合併之含有產物的溶離份以移除MeCN且藉由真空過濾收集所得沈澱物以生成呈白色固體狀之*1-(2-甲基環己基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪*(0.10 g，35%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.84 min；MS *m/z:* 256 $(M+H)^+$。

實例2：1-(哌啶-4-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



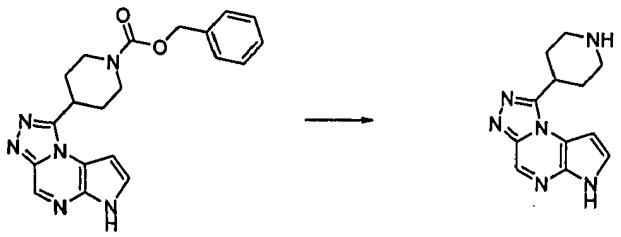
步驟A：4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯



在約0℃下，將4-(氯羰基)哌啶-1-甲酸苄酯(0.41 g，1.4 mmol，製備5)添加至5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-2-肼基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.50 g，1.4 mmol，製備3)及DIEA(0.25 mL，1.4 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中。在完成添加之後，移除冰浴且使反應物溫至周圍溫度。約1 h後，添加$SOCl_2$(0.53 mL，7.2 mmol)且將反應物於約

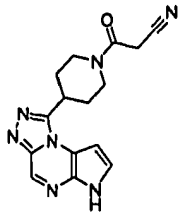
90℃下加熱約1 h。使反應物冷卻至周圍溫度，接著添加Na_2CO_3水溶液(2 M，14.5 mL，29.0 mmol)且將反應物於約90℃下加熱約3天。使反應物在EtOAc(50 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(40 mL)之用分溶。經無水Na_2SO_4乾燥有機層且於減壓下濃縮。經矽膠(12 g)用於庚烷中之50-100% EtOAc溶離來純化殘餘物以生成呈黃色固體狀之*4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯*(0.34 g，61%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.89 min；MS *m/z: 377* $(M+H)^+$。

步驟B：1-(哌啶-4-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



在約60 psi氫氣下，將於MeOH(30 mL)中之4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(0.34 g，0.90 mmol)及10%鈀/碳(0.10 g，0.09 mmol)震盪約5 h。移除H_2來源且經由Celite®過濾反應物，並於減壓下濃縮以產生呈黃色固體狀之*1-(哌啶-4-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪*(0.18 g，77%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=0.70 min；MS *m/z:* 243 $(M+H)^+$。

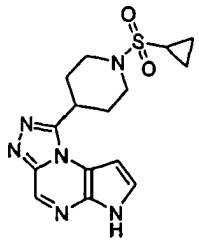
實例3：3-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈



向1-(哌啶-4-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(0.090

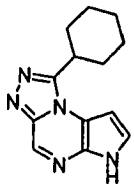
g，0.37 mmol，實例2)及吡啶(0.12 mL，1.5 mmol)於DMF(5 mL)中之懸浮液中添加2-氰基乙酸全氟苯酯(0.14 g，0.56 mmol，製備6)。於周圍溫度下約3 h後，用MeOH(0.5 mL)使反應混合物中止反應且接著藉由RP-HPLC純化(表2，方法**b**)。濃縮適當溶離份且凍乾以生成呈白色固體狀之*3-(4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈*(0.005 g，4%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.24 min；MS *m/z*: 310 $(M+H)^+$。

實例4：1-(1-(環丙基磺醯基)哌啶-4-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



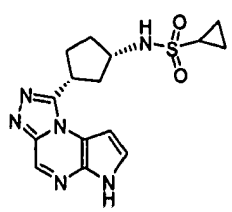
向1-(哌啶-4-基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(0.090 g，0.37 mmol，實例2)及吡啶(0.12 mL，1.5 mmol)於DMF(5 mL)中之懸浮液中添加環丙烷磺醯氯(0.060 g，0.41 mmol)。於周圍溫度下約3 h後，用MeOH(0.5 mL)使反應混合物中止反應且接著藉由RP-HPLC純化(表2，方法**b**)。濃縮適當溶離份且凍乾以生成呈白色固體狀之*1-(1-(環丙基磺醯基)哌啶-4-基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪*(0.008 g，6%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.52 min；MS *m/z:* 347 $(M+H)^+$。

實例5：1-環己基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪

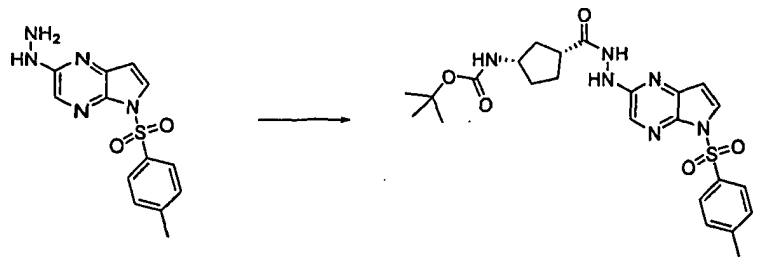


在約0℃下，向5-(4-第三丁基苯基磺醯基)-2-肼基-5*H*-吡咯并[2,3-b]吡嗪(0.39 g，1.1 mmol；製備3)及DIEA(0.20 mL，1.1 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)中之溶液中添加環己烷羰基氯(0.17 g，1.1 mmol)。接著，將反應物溫至周圍溫度歷時約1 h。添加$SOCl_2$(0.41 mL，5.6 mmol)且將反應物加熱至約90℃歷時約1 h。將反應物冷卻至周圍溫度且緩慢添加Na_2CO_3水溶液(2 M，12 mL，24 mmol)，隨後添加1,4-二噁烷(5 mL)。將反應物於約60℃下加熱約72 h。將反應物冷卻至周圍溫度且於減壓下濃縮。用EtOAc(40 mL)稀釋粗產物且用飽和$NaHCO_3$水溶液(40 mL)及鹽水(40 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用0-100%庚烷/EtOAc之梯度溶離(12 g管柱)來純化粗產物且在真空烘箱中於約55℃下乾燥約18 h以產生*1-環己基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪*(0.109 g，40%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.66 min；MS m/z: 242 $(M+H)^+$。

實例6：*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺

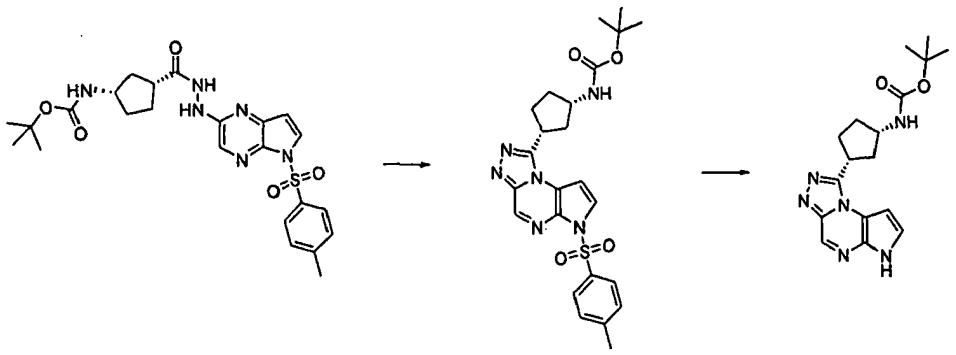


步驟A：(1*S*,3*R*)-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯



向2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(2.50 g，8.24 mmol，製備9)及(1*R*,3*S*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸(2.08 g，9.07 mmol，Peptech)於DCM(30 mL)中之混合物中添加EDC·HCl(1.90 g，9.89 mmol)。約4.5 h後，添加水(30 mL)且分離各層。接著用EtOAc(15 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。將粗物質溶解於DCM(15 mL)中且藉由矽膠層析法用40-100% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來進行純化以產生*(1S,3R)-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯*(4.20 g，97%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.27 min；MS *m/z:* 515 $(M+H)^+$。

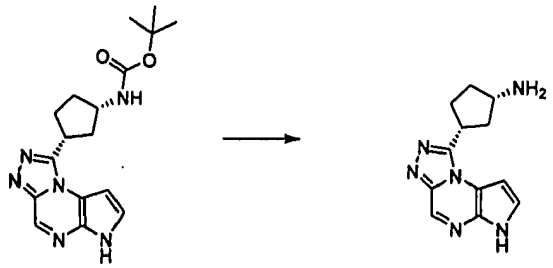
步驟B：(1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯



向(1*S*,3*R*)-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰

基)環戊基胺基甲酸第三丁酯(4.73 g，9.19 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之溶液中添加TEA(5.10 mL，36.8 mmol)及$SOCl_2$(1.34 mL，18.4 mmol)。於約80℃下加熱反應混合物。約1.5 h後，添加飽和Na_2CO_3水溶液(100 mL)且於約80℃下繼續加熱約6 h。將反應混合物冷卻至周圍溫度歷時約3天且接著於約80℃下加熱約16 h。添加水及EtOAc(各100 mL)且分離各層。接著，再用EtOAc(2×100 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。用石油醚(沸點30-60℃；30 mL)濕磨粗固體且藉由真空過濾進行收集，同時再用石油醚(沸點30-60℃；20 mL)洗滌，以產生呈淡棕色固體狀之*(1S,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯*(2.86 g，86%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.75 min；MS *m/z:* 343 $(M+H)^+$。

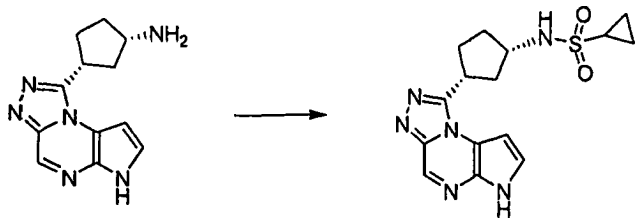
步驟C：(1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽



向(1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯(1.57 g，4.59 mmol)於1,4-二噁烷(45 mL)中之混合物中添加HCl(4 M於1,4-二噁烷中，8.0 mL，32.0 mmol)。接著，於約60℃下加熱反應混合物。約2 h後，將反應混合物冷卻至周圍溫度，過濾，同時用Et_2O(50 mL)洗滌且在真空烘箱中於約60℃下乾燥固體隔夜以產生*(1S,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪*

-1-基)環戊胺鹽酸鹽(1.38 g，95%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=0.74 min；MS *m/z:* 243 $(M+H)^+$。

步驟D：*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺

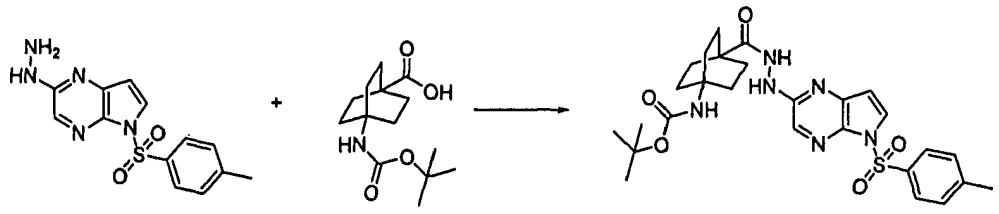


向(1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(0.300 g，0.952 mmol)於DMF(9 mL)中之混合物中添加TEA(0.462 mL，3.33 mmol)及環丙烷磺醯氯(0.097 mL，0.95 mmol)。於周圍溫度下約1.5 h後，用水(10 mL)稀釋反應物且用DCM(3×15 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。向粗物質中添加MeOH(約50 mL)且過濾少量不溶性物質(小於0.01 g)。將矽膠(2 g)添加至濾液中且於減壓下濃縮混合物。藉由矽膠層析法用DCM/MeOH/NH_4OH 990:9:1至980:18:2之逐步梯度溶離來純化矽石混合物以產生灰白色固體，在真空烘箱中於約70℃下乾燥該固體。將固體溶解於熱MeOH中。趁熱過濾所得物質以移除微粒。超音波處理濾液，同時冷卻以獲得微懸浮液，接著於減壓下濃縮該懸浮液且在真空烘箱中於約100℃下乾燥以產生*N-((1S,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺*(0.21 g，64%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.51 min；MS *m/z:* 347 $(M+H)^+$。

實例7：*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺

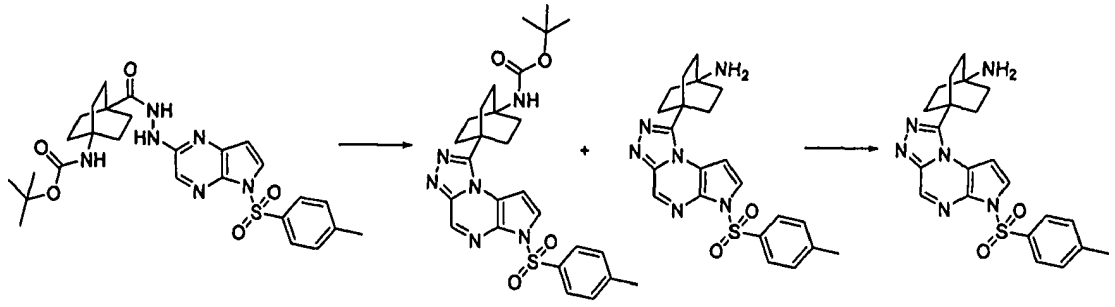
步驟A：4-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)

雙環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯



向圓底燒瓶中饋入2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(3.75 g，11.1 mmol，製備9)、4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(3.0 g，11 mmol，Prime Organics)、HATU(4.23 g，11.1 mmol)、TEA(6.2 mL，44 mmol)及DCM(65 mL)。於周圍溫度下攪拌反應混合物約16 h。用水(30 mL)稀釋反應混合物且分離各層。經由Celite®過濾反應混合物且用DCM(60 mL)洗滌。用水(3×50 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用0-100% EtOAc於DCM中之梯度溶離來純化粗物質以生成呈棕色非晶形固體狀之*4-(2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)雙環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯*(5.38 g，87%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.40 min；MS *m/z* 555 $(M+H)^+$。

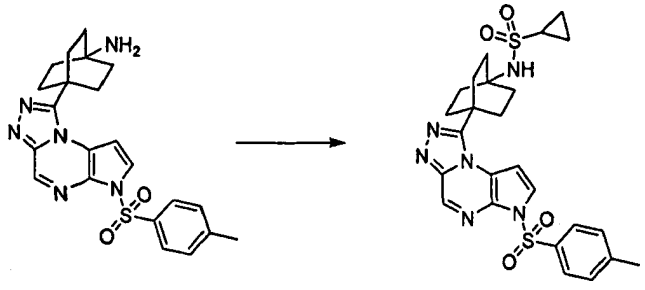
步驟B：4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-胺



向圓底燒瓶中饋入4-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-

基)胼羰基)雙環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯(5.38 g，9.40 mmol)、$SOCl_2$(0.69 mL，9.40 mmol)、TEA(1.57 mL，11.3 mmol)及1,4-二噁烷(72 mL)。將反應混合物於約80℃下加熱約2 h。將反應混合物冷卻至周圍溫度且添加EtOAc(100 mL)，並分離各層。用水(3×30 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生呈棕色固體狀之*4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯*與*4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-胺*的粗混合物(8.5 g)。向此粗混合物中添加HCl(4 N於1,4-二噁烷中，12 mL，48.0 mmol)及1,4-二噁烷(56 mL)。於約60℃下攪拌反應混合物約4 h。再添加HCl(4 M於1,4-二噁烷中，12 mL，48.0 mmol)且於約60℃下繼續攪拌約3 h。將反應混合物冷卻至周圍溫度。過濾沈澱物且用Et_2O(約50 mL)洗滌。將固體與$NaHCO_3$(5%水溶液，15 mL)一起攪拌約2 h。過濾固體，用水洗滌且在真空烘箱中於約60℃下乾燥約15 h以產生呈淺棕色固體狀之*4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-胺*(2.95 g，72%，經2個步驟)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.57 min；MS *m/z* 437 $(M+H)^+$。

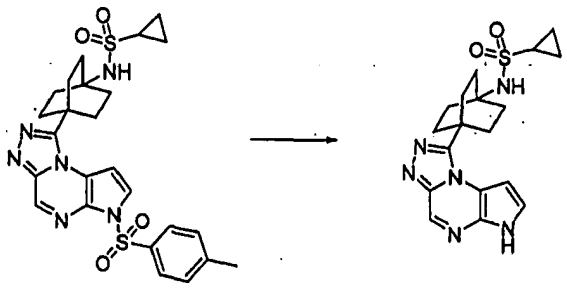
步驟C：*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺



向圓底燒瓶中饋入於DCM(3 mL)及DMF(6 mL)中之4-(6-甲苯磺醯

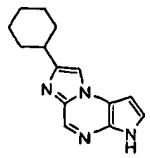
基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-胺(0.40 g，0.92 mmol)、TEA(0.51 mL，3.7 mmol)。逐滴添加環丙烷磺醯氯(0.16 g，1.1 mmol)且於周圍溫度下攪拌所得懸浮液約18 h。於減壓下移除溶劑且添加DCM(10 mL)。藉由矽膠層析法用0-10% MeOH/DCM之梯度溶離來純化粗物質以產生*N-(4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺*(0.27 g，55%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.14 min；MS *m/z* 541 $(M+H)^+$。

步驟D：*N*-(4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺

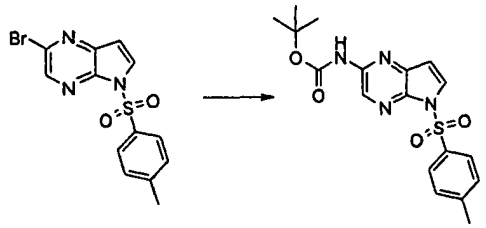


向圓底燒瓶中饋入*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺(0.27 g，0.50 mmol)、NaOH水溶液(1 N，1.0 mL，1.0 mmol)及1,4-二噁烷(8 mL)。於約60℃下攪拌反應混合物約2 h。添加NH_4OAc(50 mM水性緩衝液，2 mL)及DMF(7 mL)且經由過濾移除不溶性物質。藉由RP-HPLC純化濾液(表2，方法**c**)。合併適當溶離份，於減壓下濃縮有機溶劑，藉由過濾收集所得固體，用水(20 mL)洗滌且凍乾以產生呈固體狀之*N-(4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺*(0.11 g，56%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.53 min；MS *m/z* 387 $(M+H)^+$。

實例8：7-環己基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪

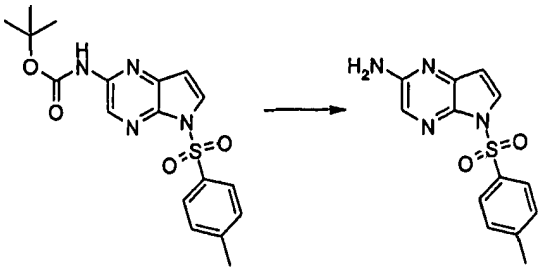


步驟A：5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯



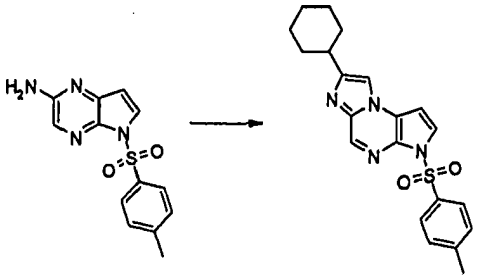
向燒瓶中添加$Pd_2(dba)_3$(1.3 g，1.42 mmol)、二第三丁基-(2',4',6'-三異丙基-聯苯-2-基)-膦(1.21 g，2.84 mmol)及1,4-二噁烷(75 mL)。經由真空/氮氣淨化使催化劑-配位體混合物脫氣(3次)且於約80℃下加熱約10 min。接著添加2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(5.0 g，14.2 mmol，製備7)、胺基甲酸第三丁酯(2.5 g，21.29 mmol)及NaO*t*-Bu(2.05 g，21.29 mmol)。再進行真空/氮氣淨化之後，將反應物於約80℃下加熱約16 h。將反應物冷卻至周圍溫度且用EtOAc(70 mL)稀釋。過濾反應混合物且用水(3×20 mL)洗滌濾液。經無水$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且於減壓下移除溶劑以產生紅棕色固體。經由矽膠層析法用10-50% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化粗物質以生成呈黃色非晶形固體狀之*5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯*(1.0 g，18%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.63 min；MS *m/z:* 389 $(M+H)^+$。

步驟B：5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-胺鹽酸鹽



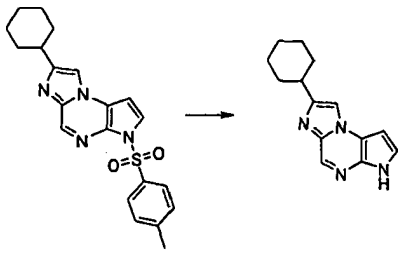
使5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(1.00 g，2.57 mmol)經受通用程序**I**以生成*5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-胺鹽酸鹽*(0.40 g，54%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.94 min；MS *m/z:* 289 $(M+H)^+$。

步驟C：7-環己基-3-甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪



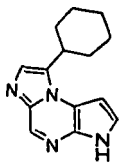
向5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-胺鹽酸鹽(0.10 g，0.35 mmol)及2-溴-1-環己基乙酮(0.078 g，0.38 mmol，3B Pharmachem)於*n*-BuOH(1.5 mL)中之懸浮液中添加DIEA(0.067 g，0.52 mmol)且將所得溶液在CEM™微波爐中於約170℃下加熱約30 min。於減壓下移除溶劑以生成呈粗固體狀之*7-環己基-3-甲苯磺醯基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪*，該固體不經進一步純化即用於步驟D中：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.71 min；MS *m/z:* 395 $(M+H)^+$。

步驟D：7-環己基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪

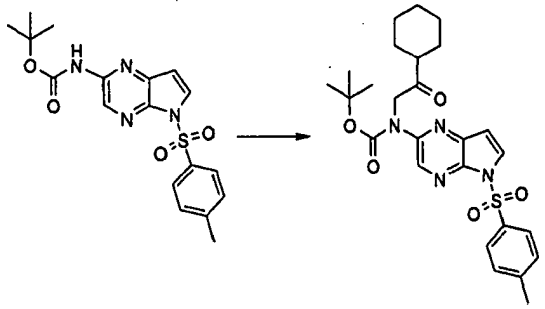


將7-環己基-3-甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(0.13 g，0.33 mmol)溶解於1,4-二噁烷(5 mL)中且添加NaOH水溶液(2 N，0.5 mL)。將混合物於回流下加熱約30 min。於減壓下移除有機溶劑。用1 N HCl水溶液中和水相且用EtOAc(2×25 mL)萃取。用鹽水(15 mL)洗滌經合併之有機萃取物，經無水$MgSO_4$乾燥且於減壓下濃縮。藉由RP-HPLC純化殘餘物(表2，方法**h**)以生成呈灰白色固體狀之*7-環己基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪*(0.011 g，14%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.06 min；MS *m/z:* 241 $(M+H)^+$。

實例9：8-環己基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪

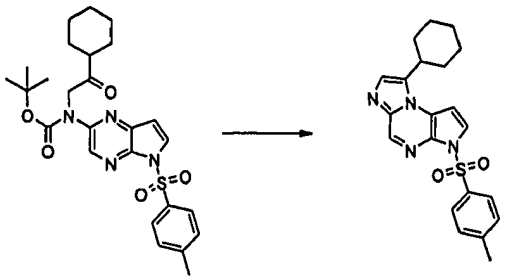


步驟A：2-環己基-2-側氧基乙基-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯



將NaH(60%於礦物油中，0.020 g，0.49 mmol)添加至無水DMF(3 mL)中。將懸浮液冷卻至約0℃且逐滴添加5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(0.19 g，0.489 mmol，實例8，步驟A)於無水DMF(2 mL)中之溶液。使反應混合物溫至周圍溫度且添加2-溴-1-環己基乙酮(0.10 g，0.49 mmol，3B PharmaChem)。攪拌反應混合物約2 h且接著於減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析法用100%庚烷(10 min)及10-20% EtOAc於庚烷中之梯度(經20 min)溶離進行純化，產生呈黃色非晶形固體狀之*2-環己基-2-側氧基乙基(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯*(0.080 g，32%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=3.13 min；MS *m/z:* 513 $(M+H)^+$。

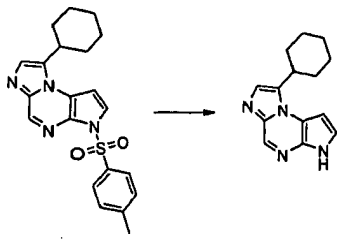
步驟B：8-環己基-3-甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪



將濃H_2SO_4(4 mL)添加至2-環己基-2-側氧基乙基-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯(0.07 g，0.14 mmol)中且於周圍溫度下攪拌反應混合物約30 min。將反應混合物傾於冰冷水(75 mL)上且用EtOAc(2×50 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機萃取物，經無水$MgSO_4$乾燥且濃縮以生成呈黃色油狀物之*8-環己基-3-甲苯磺醯基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪*(0.051 g，95%)，該油狀物不經進一步純化即用於實例9步驟C中：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.79

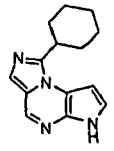
min；MS *m/z:* 395 $(M+H)^+$。

步驟C：8-環己基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪

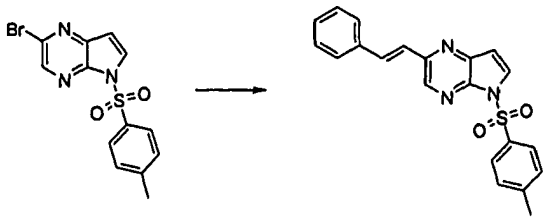


將NaOH水溶液(2 N，0.3 mL)添加至於1,4-二噁烷(3 mL)中之8-環己基-3-甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(0.051 g，0.13 mmol)中且將混合物於回流下加熱約1 h。於減壓下移除有機溶劑且用1 N HCl水溶液中和水相，並用EtOAc(2×15 mL)萃取。用鹽水(1×10 mL)洗滌經合併之有機萃取物，經無水$MgSO_4$乾燥且於真空中濃縮。使殘餘物懸浮於MeCN(2 mL)中且藉由過濾收集沈澱物，並乾燥以生成呈淺棕色固體狀之*8-環己基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪*(0.006 g，19%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.12 min；MS *m/z:* 241 $(M+H)^+$。

實例10：1-環己基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪

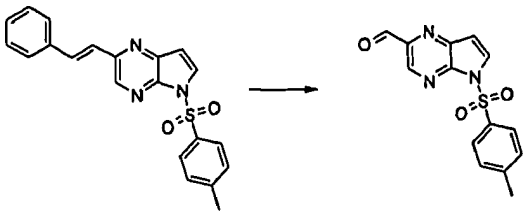


步驟A：(*E*)-2-苯乙烯基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



向2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(3.1 g，8.8 mmol，製備7)、$PdCl_2$(dppf)·DCM(0.719 g，0.880 mmol)及(*E*)-苯乙烯基硼酸(2.60 g，17.6 mmol)於THF(3 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3(2.33 g，22.0 mmol)。用氬氣使反應混合物脫氣約5 min。將反應混合物加熱至約50℃。約24 h後，再將$PdCl_2$(dppf)·DCM(0.719 g，0.880 mmol)、(*E*)-苯乙烯基硼酸(2.60 g，17.6 mmol)及Na_2CO_3(2.33 g，22.0 mmol)添加至反應混合物中。於約50℃下加熱約48 h後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且用DCM(200 mL)及水(200 mL)稀釋。分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用20-60% EtOAc於含有5% DCM之庚烷中之梯度溶離進行純化，提供呈黃色固體狀之*(E)-2-苯乙烯基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(1.2 g，36%)。LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.99 min；MS *m/z:* 376 $(M+H)^+$。

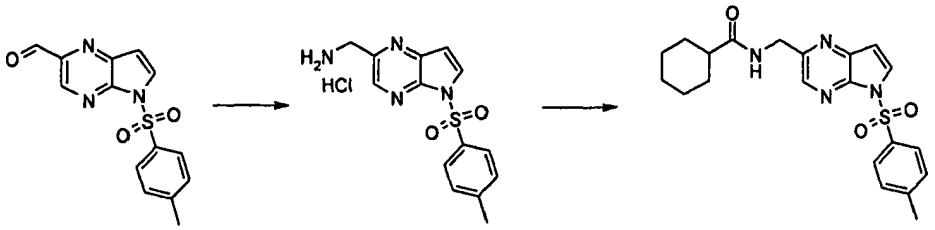
步驟B：5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲醛



向(*E*)-2-苯乙烯基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(1.2 g，3.2 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(2.0 mL)中之溶液中添加過碘酸鈉

(2.73 g，12.8 mmol)，隨後添加四氧化鋨(2.5%於*t*-BuOH中，4.01 mL，0.320 mmol)。於周圍溫度下約1天後，再添加過碘酸鈉(2.73 g，12.78 mmol)及四氧化鋨(2.5%於*t*-BuOH中，4.01 mL，0.320 mmol)。約2天後，添加$Na_2S_2O_3$(100 mL)水溶液及EtOAc(100 mL)之溶液。分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。用庚烷濕磨所得固體以移除苯甲醛。於真空中乾燥所得固體以提供呈棕色固體狀之*5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛*(0.77 g，80%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.01 min；MS *m/z:* 334 $(M+H)^+$。

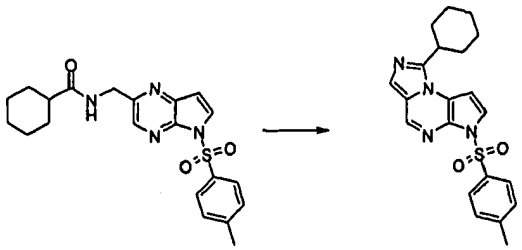
步驟C：*N*-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基)環己烷甲醯胺



向5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲醛(0.150 g，0.498 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加羥胺(50%水溶液，0.061 mL，1.0 mmol)。將反應混合物加熱至約45℃。約2 h後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且於減壓下濃縮以提供呈淺棕色固體狀之粗產物5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲醛肟。LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.15 min；MS *m/z:* 317 $(M+H)^+$。向粗肟於THF(20 mL)中之溶液中添加AcOH(0.285 mL，4.98 mmol)，隨後添加鋅粉(小於10微米，0.130 g，1.99 mmol)。另外2 h後，再將AcOH(0.285 mL，4.98 mmol)及鋅粉(小於10微米，0.130 g，1.99 mmol)添加至反應混合物中。另外約2 h後，再將AcOH(0.285 mL，4.98 mmol)及鋅粉(小於10微米，0.130 g，1.99

mmol)添加至反應混合物中。約15 h後，用DCM(約5 mL)稀釋反應混合物且過濾。用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌濾液。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，用HCl(4 M於1,4-二噁烷中，1 mL)處理且於減壓下濃縮以提供*(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽*：LC/MS(表2，方法a)R_t=1.64 min；MS *m/z:* 303 $(M+H)^+$。向粗胺鹽酸鹽於DCM(10 mL)中之懸浮液中添加TEA(0.208 mL，1.49 mmol)，隨後添加環己烷羰基氯(0.101 mL，0.747 mmol)。約30 min後，用DCM稀釋反應混合物且用飽和$NaHCO_3$水溶液(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用40-80% EtOAc於DCM中之梯度溶離來純化粗醯胺以提供呈淺棕色固體狀之*N-((5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基)環己烷甲醯胺*(0.081 g，39%，經2個步驟)。LC/MS(表2，方法a)R_t=2.40 min；MS *m/z:* 413 $(M+H)^+$。

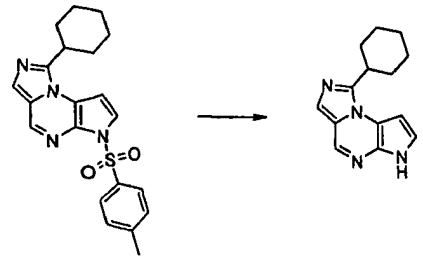
步驟D：1-環己基-6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪



在周圍溫度下，向*N*-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基)環己烷甲醯胺(0.081 g，0.196 mmol)於THF(1 mL)中之溶液中添加2,4-雙(4-苯氧基苯基)-1,3-二硫雜-2,4-二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物(0.104 g，0.196 mmol，TCI)。約15 h後，於減壓下濃縮反應混合物。使殘餘物懸浮於EtOAc/DCM(1:1)中且經由矽膠塞(5 g)過濾，用

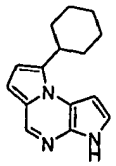
EtOAc/DCM(1:1，約100 mL)溶離。濃縮濾液以提供粗產物*N*-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*)]吡嗪-2-基)甲基)環己烷硫代碳醯胺。將粗硫代醯胺溶解於THF(1 mL)中且添加二乙醯氧基汞(0.0626 g，0.196 mmol)。於周圍溫度下約30 min後，再添加二乙醯氧基汞(0.0626 g，0.196 mmol)。約4 h後，用EtOAc稀釋反應混合物，過濾，於減壓下濃縮且藉由矽膠層析法用50-95% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來進行純化以提供呈黃色油狀物之*1-環己基-6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪*(0.020 g，25%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.77 min；MS *m/z:* 395 $(M+H)^+$。

步驟E：1-環己基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪

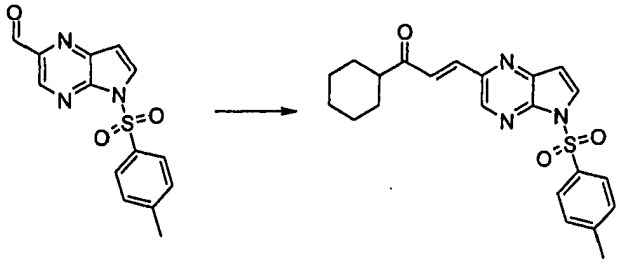


向1-環己基-6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(0.020 g，0.051 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(2 N，0.380 mL，0.760 mmol)。將反應混合物加熱至約90℃。約5 h後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且用EtOAc(10 mL)及飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)稀釋。分離有機層且用水(10 mL)、隨後鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮以提供呈淺棕色固體狀之*1-環己基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪*(0.011 g，90%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.92 min；MS *m/z:* 241 $(M+H)^+$。

實例11：8-環己基-3*H*-二吡咯并[1,2-*a*:2',3'-*e*]吡嗪

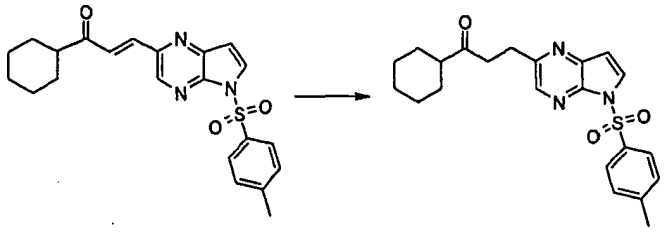


步驟A：(*E*)-1-環己基-3-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮



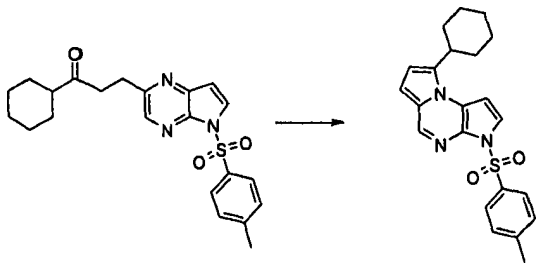
向2-環己基-2-側氧基乙基膦酸二乙酯(0.609 g，2.32 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加NaH(於礦物油中之60%分散液，0.0664 g，1.66 mmol)。約30 min後，添加5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲醛(0.20 g，0.64 mmol，實例10，步驟B)於THF(10 mL)中之溶液。約2 h後，將EtOAc(50 mL)及飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)添加至反應混合物中。分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。用IPA(20 mL)濕磨殘餘物以提供呈淺棕色固體狀之*(E)-1-環己基-3-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮*(0.20 g，73%)：LC/MS(表2，方法a)R_t=3.06 min；MS *m/z:* 410 $(M+H)^+$。

步驟B：1-環己基-3-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)丙-1-酮



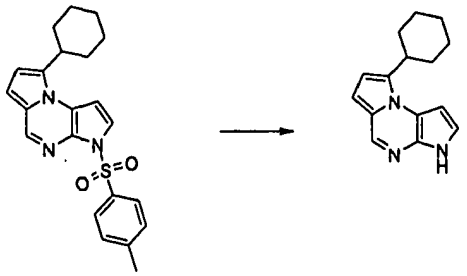
向(*E*)-1-環己基-3-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)丙-2-烯-1-酮(0.050 g，0.12 mmol)於EtOAc(5 mL)中之溶液中添加鈀(10%於碳上，0.0065 g，0.0061 mmol)。用氫氣淨化反應混合物且經由氣球維持氫氣氛圍。於周圍溫度下約1 h後，過濾反應混合物且於減壓下濃縮以提供呈油狀物之*1-環己基-3-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)丙-1-酮*(0.050 g，100%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.94 min；MS *m/z*: 412 $(M+H)^+$。

步驟C：8-環己基-3-甲苯磺醯基-3*H*-二吡咯并[1,2-*a*:2',3'-*e*]吡嗪



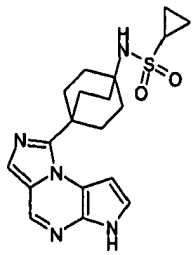
向1-環己基-3-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)丙-1-酮(0.050 g，0.12 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中添加2,4-雙(4-苯氧基苯基)-1,3-二硫雜-2,4-二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物(0.071 g，0.13 mmol，TCI)。於周圍溫度下約6 h後，用EtOAc(50 mL)及$NaHCO_3$(50 mL)稀釋反應混合物。分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用40-90% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化粗產物以提供呈淺棕色固體狀之*8-環己基-3-甲苯磺醯基-3H-二吡咯并[1,2-a:2',3'-e]吡嗪*(0.020 g，42%)。LC/MS(表2，方法**a**)R_t=3.39 min；MS *m/z:* 394 $(M+H)^+$。

步驟D：8-環己基-3*H*-二吡咯并[1,2-*a*:2',3'-*e*]吡嗪

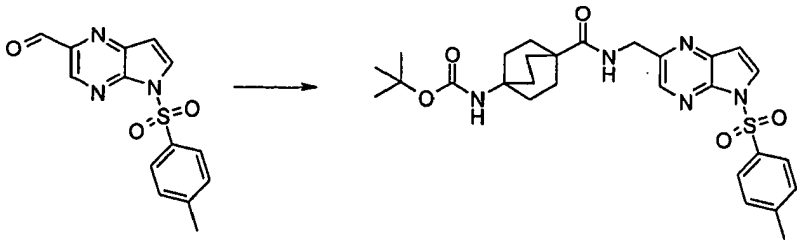


向8-環己基-3-甲苯磺醯基-3*H*-二吡咯并[1,2-*a*:2',3'-*e*]吡嗪(0.015 g，0.038 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(2 N，0.29 mL，0.57 mmol)。將反應混合物加熱至約90℃。約15 h後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且用EtOAc(5 mL)及飽和NH_4Cl水溶液(5 mL)稀釋。分離有機層，用水(5 mL)、隨後鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。用EtOAc/庚烷(1:1，1 mL)濕磨殘餘物。藉由過濾收集所得固體且於真空中乾燥以提供呈淺棕色固體狀之*8-環己基-3H-二吡咯并[1,2-a:2',3'-e]吡嗪*(0.005 g，55%)。LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.78 min；MS *m/z:* 240 $(M+H)^+$。

實例12：*N*-(4-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺

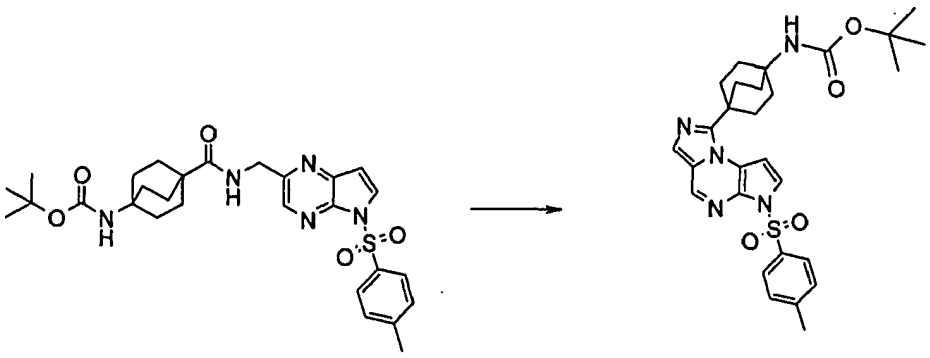


步驟A：4-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)雙環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯



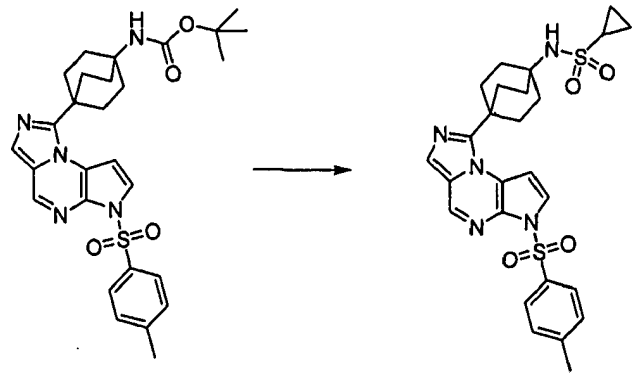
向5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲醛(0.49 g，1.6 mmol，實例10，步驟B)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加羥胺(50%水溶液，0.199 mL，3.25 mmol)。將反應混合物加熱至約40℃。約2 h後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且於減壓下濃縮。向粗肟於THF(10 mL)及AcOH(0.93 mL，16 mmol)中之溶液中添加鋅粉(小於10微米，0.425 g，6.50 mmol)。於周圍溫度下約4 h後，用DCM及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋反應混合物且經由Celite®過濾。分離各層且經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，用HCl(4 N於1,4-二噁烷中，1 mL)處理且於減壓下濃縮。向粗胺於DCM(10 mL)中之溶液中添加4-(第三丁氧基羰基胺基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(0.48 g，1.8 mmol，Prime Organics)、TEA(0.23 mL，1.6 mmol)及HATU(0.618 g，1.63 mmol)。於周圍溫度下約4 h後，用DCM及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋反應混合物且經由Celite®過濾。分離各層且經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用20-80% EtOAc於DCM中之梯度溶離來純化粗醯胺以提供呈淺棕色固體狀之*4-((5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)雙環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯*(0.205 g，23%)。LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.52 min；MS *m/z*: 554 $(M+H)^+$。

步驟B：4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯



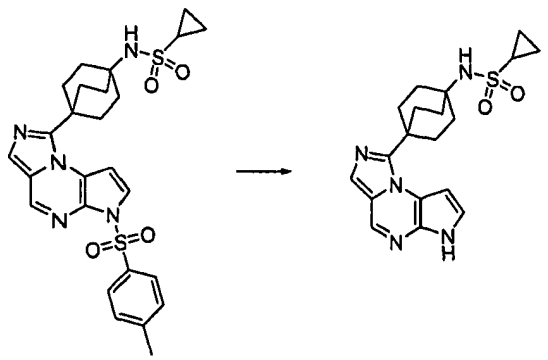
向4-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)-雙環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯(0.205 g，0.370 mmol)於THF(5 mL)中之溶液中添加2,4-雙(4-苯氧基苯基)-1,3-二硫雜-2,4-二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物(0.215 g，0.407 mmol，TCI America)。於周圍溫度下約15 h後，將二乙醯氧基汞(0.295 g，0.926 mmol)添加至反應混合物中。約2 h後，用EtOAc(30 mL)稀釋反應混合物且經由Celite®過濾。於減壓下濃縮濾液且藉由矽膠層析法用20-80% EtOAc於DCM中之梯度溶離來純化粗混合物以提供呈淺棕色固體狀之*4-(6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯*(0.175 g，84%)。LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.84 min；MS *m/z:* 536 $(M+H)^+$。

步驟C：*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺



向含有4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基胺基甲酸第三丁酯(0.175 g，0.327 mmol)之燒瓶中添加HCl溶液(4 N於1,4-二噁烷中，5 mL)。於周圍溫度下約2 h後，於減壓下濃縮反應混合物。將粗胺鹽酸鹽溶解於DCM(10 mL)中且將TEA(0.36 mL，2.6 mmol)添加至反應混合物中，隨後添加環丙烷磺醯氯(0.18 g，1.3 mmol)。於周圍溫度下約2 h後，添加DMF(3 mL)且於減壓下濃縮反應混合物以移除DCM。另外於周圍溫度下約4 h後，將EtOAc(20 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)添加至反應混合物中。分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法使用於DCM中之20-80% EtOAc來純化粗反應混合物以提供呈淺棕色固體狀之*N-(4-(6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺*(0.025 g，14%)。LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.34 min；MS *m/z*: 540 $(M+H)^+$。

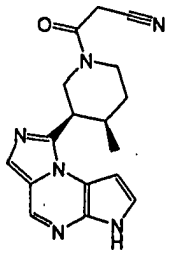
步驟D：*N*-(4-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺



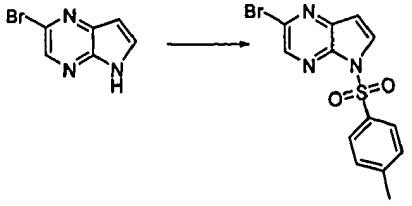
向*N*-(4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺(0.025 g，0.046 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(2 N，0.35 mL，0.70 mmol)。將反應混合物加熱至約90℃。約6 h後，將反應混合物冷卻至周圍溫度

且添加EtOAc(3 mL)及飽和NH_4Cl水溶液(1.5 mL)。分離各層且用水(1.5 mL)、隨後鹽水(1.5 mL)洗滌有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮以提供呈淺棕色固體狀之*N-(4-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)雙環[2.2.2]辛-1-基)環丙烷磺醯胺*(0.012 g，67%)。LC/MS(表2，方法a)R_t=1.65 min；MS *m/z:* 386 $(M+H)^+$。

實例13：3-((3*R*,4*R*)-3-(6H-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈



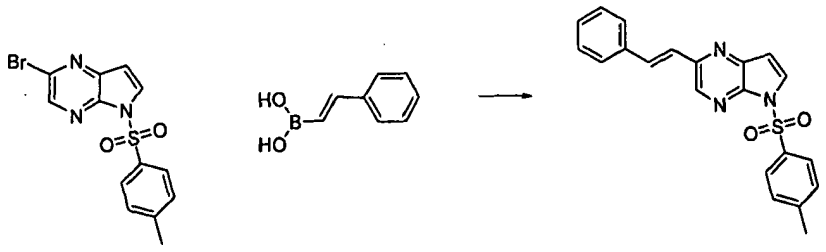
步驟A：2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約0-5℃下，經約60 min將2-溴-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(78.0 g，394 mmol，Ark Pharm)於無水DMF(272 mL)中之溶液逐滴添加至NaH(於礦物油中之60%分散液，12.8 g，532 mmol)於無水DMF(543 mL)中之攪拌懸浮液中。於約0-5℃下攪拌棕色反應溶液約30 min，接著於約0-5℃下經約60 min逐滴添加對甲苯磺醯氯(94.0 g，492 mmol)於無水DMF(272 mL)中之溶液。於約0-5℃下攪拌反應混合物約1 h，接著使其溫至周圍溫度且於周圍溫度下攪拌約18 h。將反應混合物緩慢傾入冰水(6 L)中，隨後添加NaOH水溶液(2.5 M，50.0 mL，125

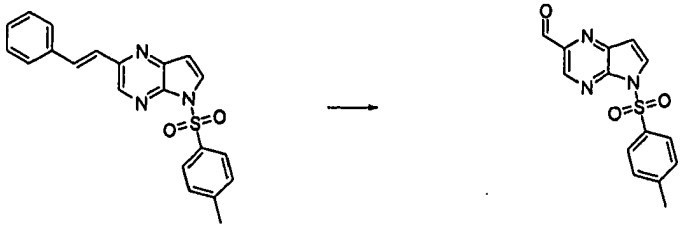
mmol)。藉由過濾收集沈澱物且與冷水(3×200 mL)一起攪拌。藉由過濾收集固體且在真空烘箱中於約55℃下乾燥至恆重以生成呈淡米色固體狀之*2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(134.6 g，97%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.58 min；MS *m/z:* 352/354 $(M+H)^+$。

步驟B：(*E*)-2-苯乙烯基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



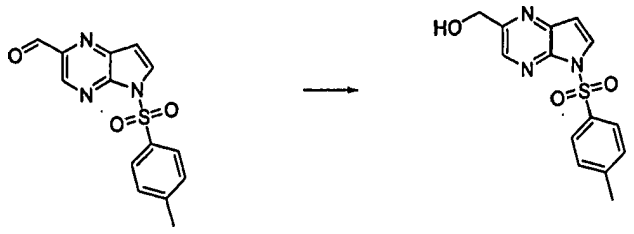
向2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(75 g，213 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(8.69 g，10.6 mmol)及(*E*)-苯乙烯基硼酸(39.4 g，266 mmol)於THF(600 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3(27.1 g，256 mmol)及水(300 mL)。用氮氣使反應混合物脫氣約45 min。將反應混合物加熱至約65℃歷時約16 h，接著添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(3.50 g，4.29 mmol)。約18 h後，將反應物冷卻至周圍溫度。分離各層且於減壓下濃縮有機層。於EtOH(300 mL)/DCM(100 mL)中濕磨殘餘物且過濾。於熱EtOH(400 mL)中濕磨沈澱物且過濾，接著用EtOH(200 mL)及Et_2O(400 mL)洗滌。再合併濾液，於減壓下濃縮且於EtOH(300 mL)/DCM(100 mL)中濕磨所得殘餘物並攪拌隔夜，同時使DCM緩慢蒸發。過濾混合物且用EtOH(100 mL)及Et_2O(100 mL)洗滌以產生第二收穫物。於真空下乾燥經合併之濾餅以提供呈淺棕色固體狀之*(E)-2-苯乙烯基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(72.7 g，91%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.66 min；MS *m/z:* 376 $(M+H)^+$。

步驟C：5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲醛



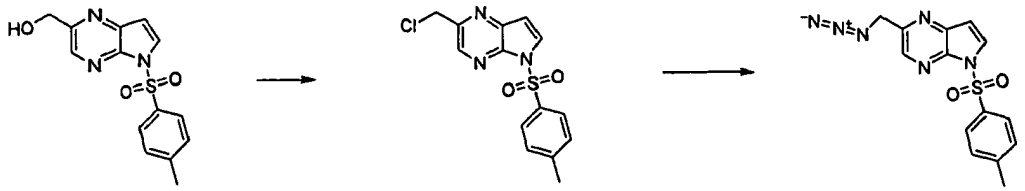
向(*E*)-2-苯乙烯基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(72.3 g，193 mmol)於1,4-二噁烷(1500 mL)及水(300 mL)中之溶液中添加$NaIO_4$(165 g，770 mmol)，隨後添加OsO_4(5.00 g，19.7 mmol)。於約25℃下攪拌反應物約16 h。於減壓下濃縮反應物，接著用10% $Na_2S_2O_3$水溶液(1000 mL)及DCM(1000 mL)使其分溶。用水(2×500 mL)洗滌有機層且過濾各層以移除未溶解之沈澱物並分離。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，經由Celite®過濾且濃縮。藉由經由矽膠墊(1000 g)過濾，用於DCM中之0-5% EtOAc溶離來純化殘餘物。濃縮溶離份且用庚烷濕磨固體。過濾混合物且用庚烷洗滌濾餅。重複此程序以收集未溶解之沈澱物。接著將收集之固體溶解於DCM中之2% EtOAc中且使其通過矽膠墊(100 g)，用於DCM中之2% EtOAc溶離。於減壓下濃縮濾液。合併兩個批料以產生呈灰白色固體狀之*5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛*(39.1 g，67%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.17 min；MS *m/z:* 302 $(M+H)^+$。

步驟D：(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲醇



向5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲醛(37.6 g，125 mmol)於EtOH(500 mL)及1,4-二噁烷(500 mL)中之溶液中整份添加$NaBH_4$(4.72 g，125 mmol)。約3 h後，將HCl水溶液(1 N，400 mL)緩慢添加至反應混合物中。將混合物於減壓下濃縮至原始體積之一半且將EtOAc(1000 mL)及水(500 mL)添加至混合物中。分離各層且用EtOAc(500 mL)萃取水層。經無水Na_2SO_4乾燥經合併之有機層，過濾且於減壓下濃縮以提供呈淺棕色固體狀之*(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲醇*(35.9 g，95%產率)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.97 min；MS *m/z:* 304 $(M+H)^+$。

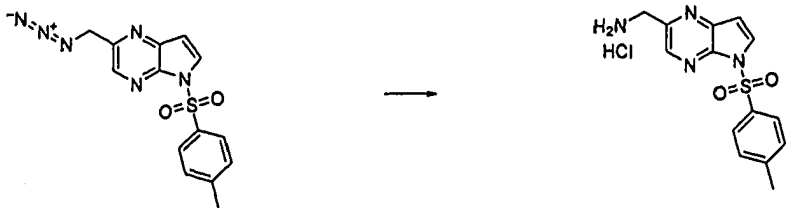
步驟E：2-(疊氮基甲基)-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



向(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲醇(35.8 g，118 mmol)於DCM(600 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$(21.5 mL，295 mmol)。於周圍溫度下約4 h後，再添加$SOCl_2$(8.60 mL，118 mmol)。約16 h後，於減壓下濃縮反應物且用飽和$NaHCO_3$水溶液(1000 mL)洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮。將所得殘餘物溶解於DCM(600 mL)中且使其再經受$SOCl_2$(21.51 mL，295 mmol)。於周圍溫度下約16 h後，於減壓下濃縮反應物，隨後添加DCM(500 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(500 mL)。分離各層且經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮。向所得殘餘物中添加DMF(500 mL)，隨後添加NaN_3(38.3 g，589 mmol)。約16 h後，於周圍溫度下添加EtOAc(500 mL)且用水：鹽水(1:1，2000 mL)洗滌有機溶液。分離各層且進一步

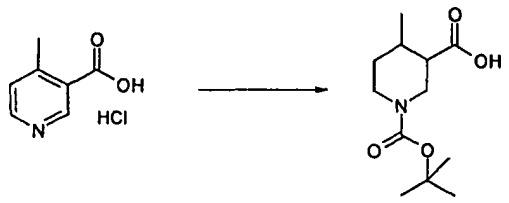
用EtOAc(500 mL)萃取水層。用鹽水(3×1000 mL)洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮以提供呈淺棕色固體狀之*2-(疊氮基甲基)-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(32.65 g，82%產率)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.31 min；MS *m/z:* 329 $(M+H)^+$。

步驟F：(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽



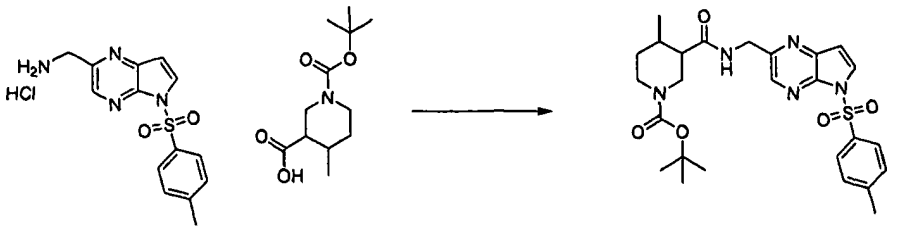
向2-(疊氮基甲基)-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(32.6 g，99.0 mmol)於THF(100 mL)及水(50 mL)中之溶液中添加Ph_3P(31.3 g，119 mmol)。將反應混合物加熱至約45℃歷時約16 h。使混合物冷卻至周圍溫度，隨後於減壓下移除THF。使混合物在EtOAc(500 mL)與鹽水(250 mL)之間分溶，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。用EtOAc將濾液稀釋至1 L總體積。向迅速攪拌之溶液中逐滴添加4 N HCl(4 N於二噁烷中，30.0 mL，120 mmol)，從而形成淺棕色沈澱物。添加MeOH(10 mL)且在約15 min後過濾混合物。用Et_2O(1000 mL)濕磨沈澱物約10 min，過濾且用Et_2O(500 mL)洗滌以提供呈淺棕色固體狀之*(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽*(32.0 g，90%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.44 min；MS *m/z:* 303 $(M+H)^+$。

步驟G：1-(第三丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸



在約60 psi氫氣下，將4-甲基菸鹼酸鹽酸鹽(5.00 g，36.5 mmol，ASDI)及氧化鉑(IV)(0.35 g，1.54 mmol)於AcOH中震盪約72 h。經由Celite®過濾反應混合物且於減壓下濃縮以產生*4-甲基哌啶-3-甲酸鹽酸鹽*(7.4 g，含有殘餘AcOH)，其不經另外純化即可進行下一處理。向酸(7.40 g，36.4 mmol)及$NaHCO_3$(15.3 g，182 mmol)於MeCN(75 mL)及水(125 mL)中之溶液中添加Boc_2O(11.0 mL，47.3 mmol)。於約25℃下攪拌反應物約16 h。用Et_2O(100 mL)稀釋反應混合物且用4 N HCl水溶液將其酸化至pH 1。分離各層且用鹽水(2×100 mL)洗滌有機溶液，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用庚烷濕磨所形成之白色固體且藉由真空過濾進行收集以產生*1-(第三丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸*(5.2 g，58%，經2個步驟)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.01 min；MS *m/z:* 242 $(M-H)^-$。

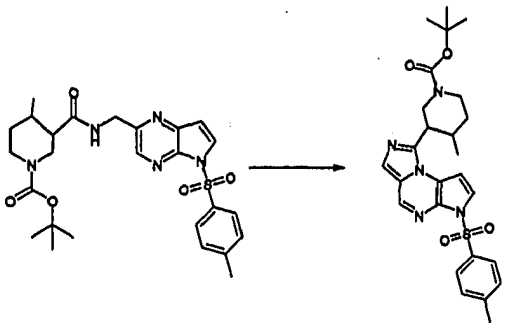
步驟H：4-甲基-3-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



向(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺鹽酸鹽(29.6 g，87.0 mmol，步驟F)、1-(第三丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸(21.2

g，87.0 mmol，步驟G)及HATU(33.2 g，87.0 mmol)於DCM(400 mL)中之漿料中添加DIEA(46.0 mL，263 mmol)。於周圍溫度下攪拌約18 h後，用飽和$NaHCO_3$水溶液(400 mL)洗滌反應混合物。分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(330 g管柱)用50-100% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化殘餘物以產生呈淺棕色泡沫狀之*4-甲基-3-((5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯*(44 g，95%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.38 min；MS *m/z:* 528 $(M+H)^+$。

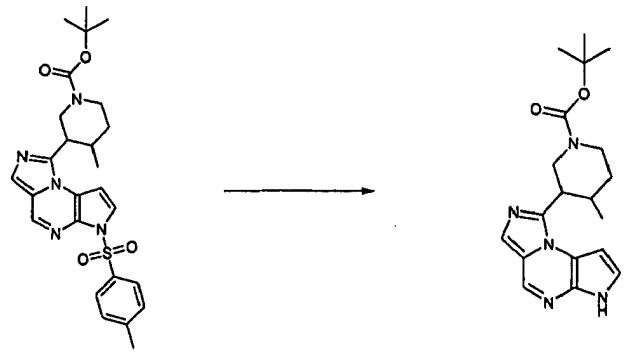
步驟I：4-甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



向4-甲基-3-((5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(44 g，83 mmol)於1,4-二噁烷(500 mL)中之溶液中添加拉爾森試劑(20.2 g，50.0 mmol)。將反應物於約80℃下加熱約1 h。使反應物冷卻至周圍溫度，隨後添加二乙醯氧基汞(26.6 g，83.0 mmol)。約1 h後，再添加二乙醯氧基汞(13.3 g，42.0 mmol)。約15 min後，將反應物傾入經攪拌之EtOAc(2 L)中。約15 min後，經由Celite®過濾反應物且於減壓下濃縮濾液。用EtOAc(500 mL)濕磨所得殘餘物且過濾。於減壓下濃縮濾液且藉由矽膠層析法(330 g管柱)用10-50% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來進行純化以提供呈白色固體狀

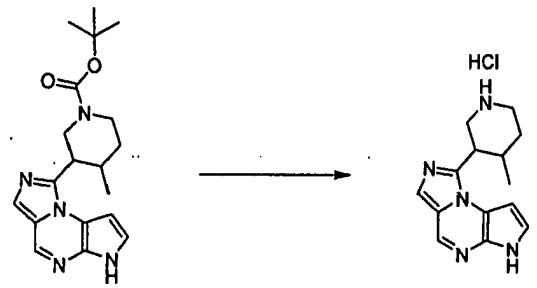
之4-甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(19 g，44%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.57 min；MS *m/z:* 510 $(M+H)^+$。

步驟J：3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯



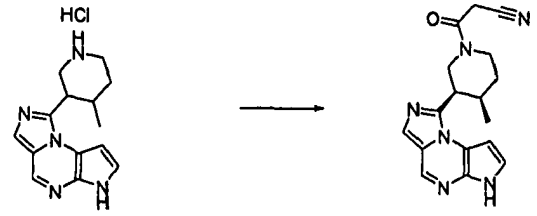
向4-甲基-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(19.0 g，37.3 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(1 N，74.6 mL，74.6 mmol)。將反應物於約60℃下加熱約30 min且使其冷卻至周圍溫度，隨後添加10% AcOH水溶液(250 mL)。用EtOAc(2×250 mL)萃取混合物且用鹽水(200 mL)洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。於減壓下濃縮濾液且藉由矽膠層析法(330 g管柱)用10-70% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來進行純化以提供呈白色泡沫狀之*3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯*(12.3 g，93%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.96 min；MS *m/z:* 356 $(M+H)^+$。

步驟K：1-(4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽



向3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(12.2 g，34.3 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加4 N HCl(4 N於1,4-二噁烷中，25.7 mL，103 mmol)。將反應混合物於約60℃下加熱約2 h。使混合物冷卻至周圍溫度且用Et_2O(100 mL)稀釋。濕磨及過濾混合物且用Et_2O(100 mL)洗滌沈澱物以產生呈淺棕色固體狀之*1-(4-甲基哌啶-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪鹽酸鹽*(10 g，98%產率)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.05 min；MS *m/z:* 256 $(M+H)^+$。

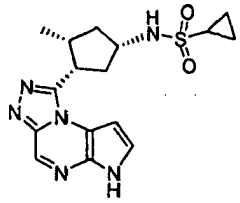
步驟L：3-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈



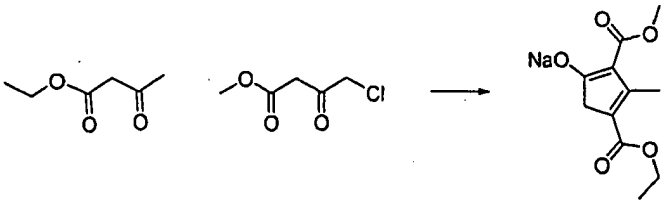
向1-((3)-4-甲基哌啶-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪鹽酸鹽(10.0 g，34.3 mmol)、DIEA(23.9 mL，137 mmol)及2-氰基乙酸(4.37 g，51.4 mmol)於DMF(100 mL)中之溶液中添加EDC(7.88 g，41.1 mmol)。於約25℃下攪拌反應混合物約16 h。再添加EDC(7.88 g，41.1 mmol)且在約5 h後，用水(30 mL)使反應物中止反應且於減壓

下濃縮。使殘餘物在DCM(2×500 mL)與鹽水(500 mL)之間分溶。經無水Na_2SO_4乾燥經合併之有機層且過濾。於減壓下濃縮濾液且藉由矽膠層析法(120 g管柱)用0-10% MeOH於DCM中之梯度溶離、隨後藉由對掌性層析法來進行純化以產生呈灰白色固體狀之*3-((3R,4R)-3-(6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-1-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈*[表3，方法9，R_t 14.5 min，旋光性為正](2.1 g，24%)：LC/MS(表2，方法a)R_t=1.05 min；MS *m/z:* 256 $(M+H)^+$。

實例14：*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



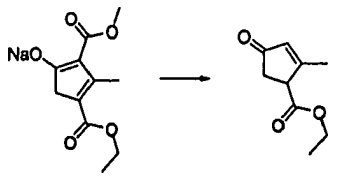
步驟A：4-(乙氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)-3-甲基環戊-1,3-二烯醇鈉



向圓底燒瓶中饋入THF(1 L)，隨後逐份添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，30.7 g，0.77 mol)。將所得混合物冷卻至約-10℃且經約1 h逐滴添加3-側氧基丁酸乙酯(97 mL，0.77 mol)以保持內部溫度低於約10℃。於周圍溫度下攪拌所得混合物約1 h以產生澄清黃色溶液且經約5 min逐滴添加4-氯乙醯乙酸甲酯(44.3 mL，0.384 mol)。將所

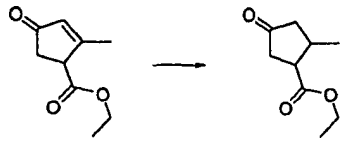
得混合物加熱至約50℃歷時約19 h以產生黃橙色懸浮液。接著，於減壓下濃縮反應混合物且將所得固體轉移至燒杯中並用水(350 mL)稀釋。藉由真空過濾收集固體且用水(150 mL)沖洗濾餅，並於真空下乾燥約1 h。使固體懸浮於Et_2O(500 mL)中，過濾，用Et_2O(500 mL)洗滌且於真空下乾燥以產生呈米色固體狀之*4-(乙氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)-3-甲基環戊-1,3-二烯醇鈉*(77.4 g，81%)：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.96 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.72 (d, *J*=2.2 Hz, 2H), 2.47 (t, *J*=2.1 Hz, 3H), 1.15 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟B：2-甲基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯



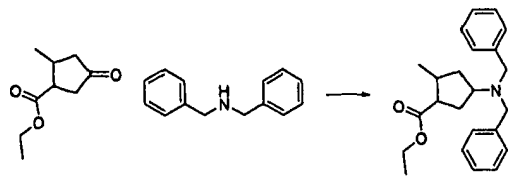
向圓底燒瓶中饋入4-(乙氧基羰基)-2-(甲氧基羰基)-3-甲基環戊-1,3-二烯醇鈉(105 g，0.420 mol)及二乙二醇二甲醚(1 L)以產生黃色懸浮液。將AcOH(100 mL，1.7 mol)添加至所得混合物中且經約5-10 min逐份添加碘化鈉(280 g，1.9 mol)。接著將反應混合物加熱至回流歷時約3 h，冷卻至室溫且傾於冰水(800 mL)上。用Et_2O(3×500 mL)萃取所得物質。用鹽水(2×500 mL)洗滌經合併之有機萃取物，經無水$MgSO_4$乾燥且過濾。於減壓下移除溶劑以產生棕色液體，藉由真空蒸餾(80-85℃，0.3托)來純化該液體以產生呈黃色油狀物之*2-甲基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯*(40.6 g，57%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.06-5.98 (m, 1H), 4.30-4.11 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.30 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟C：2-甲基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入10%鈀/碳(7.6 g，7.1 mmol)。將該燒瓶冷卻至約0℃且於氮氣氛圍下添加EtOAc(580 mL)。移除冷卻浴且添加2-甲基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(60.0 g，357 mmol)。使氫氣在混合物中鼓泡約5 min且接著於氫氣氛圍(1大氣壓)下攪拌混合物約48 h。移除氫氣來源且用氮氣使混合物鼓泡約5 min，並經由Celite®墊過濾。用EtOAc(500 mL)沖洗濾餅。於減壓下濃縮濾液以產生呈黃色液體狀之*2-甲基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯*(59.9 g，99%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.23-4.14 (m, 2H), 3.18 (ddd, *J*=5.6, 6.8, 8.1 Hz, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.60 (ddd, *J*=1.7, 5.5, 18.7 Hz, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.15 (ddd, *J*=1.7, 7.9, 18.3 Hz, 1H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.07 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

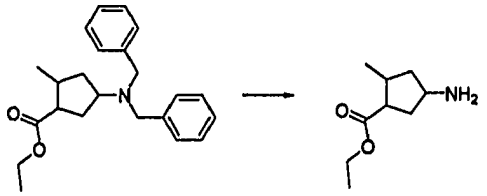
步驟D：4-(二苄基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入2-甲基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(10.0 g，58.8 mmol)及DCE(180 mL)。將溶液冷卻至約0℃且逐滴添加AcOH(5.7 mL，100 mmol)及二苄基胺(11.3 mL，58.8 mmol)，從而形成濃稠懸浮液。使反應混合物溫至約10℃且逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(21.2 g，100 mmol)，並於室溫下攪拌反應混合物約20 h。將反應混合物緩慢傾入攪拌之飽和$NaHCO_3$水溶液(300 mL)中歷時約20 min。

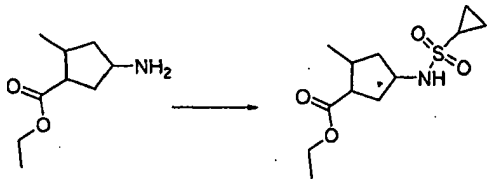
分離各層且用DCM(3×100 mL)萃取水相。用鹽水(2×100 mL)洗滌經合併之有機萃取物，經無水Na_2SO_4乾燥且於減壓下濃縮至乾。經由急驟管柱層析法用0-30% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化粗黃色油狀物。於減壓下移除溶劑以產生呈無色油狀物之*4-(二苄基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯*(15.5 g，75%)：^{1}H NMR (吡啶-d_5) δ 7.53 (dd, *J*=0.9, 7.9 Hz, 4H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.33-7.25 (m, 2H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.79 (d, *J*=14.2 Hz, 2H), 3.70 (d, *J*=14.2 Hz, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.76 (dd, *J*=7.9, 16.6 Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.52 (dd, *J*=10.5, 22.5 Hz, 1H), 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

步驟E：4-胺基-2-甲基環戊烷甲酸乙酯



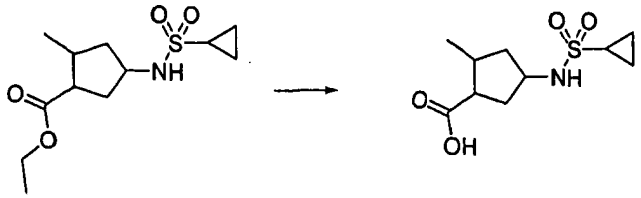
向含有20%濕$Pd(OH)_2$-C(5.00 g，35.6 mmol)於EtOH(355 mL)中之漿料的容器中添加4-(二苄基胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯(50.0 g，142 mmol)。在約50℃下，於約30 psi H_2下震盪反應物約60 min。經由Celite®墊過濾所得混合物且於減壓下濃縮濾液以產生呈黃色油狀物之*4-胺基-2-甲基環戊烷甲酸乙酯*(23.5 g，96%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.24-4.02 (m, 2H), 3.41-3.27 (m, 1H), 2.81 (dd, *J*=7.6, 15.4 Hz, 1H), 2.36-2.20 (m, 1H), 2.21-2.02 (m, 4H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.33-1.15 (m, 4H), 0.98 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

步驟F：4-(環丙烷磺醯胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯



將4-胺基-2-甲基環戊烷甲酸乙酯(15.0 g，88.0 mmol)於DMF(210 mL)中之溶液於冰浴中冷卻至約0℃。添加TEA(30.5 mL，219 mmol)且於約0℃下繼續攪拌約15 min，且接著逐滴添加環丙烷磺醯氯(12.3 g，88.0 mmol，Matrix)。於約0℃下攪拌所得溶液約2 h。移除冰浴且於周圍溫度下繼續攪拌反應混合物約3 h。於減壓下濃縮反應物且添加EtOAc(200 mL)及水(100 mL)。分離各層且用飽和$NaHCO_3$水溶液(60 mL)及鹽水(60 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生紅棕色油狀物。藉由矽膠層析法用10-30% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化粗物質以產生呈黃色油狀物之*4-(環丙烷磺醯胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯*(21.3 g，88%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.25 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.23-4.06 (m, 2H), 4.03-3.90 (m, 1H), 2.80 (td, *J*=3.1, 7.5 Hz, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.29-2.14 (m, 2H), 1.97 (ddd, *J*=3.2, 4.2, 14.2 Hz, 1H), 1.42 (ddd, *J*=7.5, 11.5, 13.1 Hz, 1H), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.00-0.96 (m, 2H)。

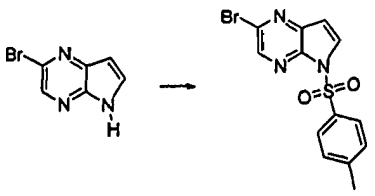
步驟G：4-(環丙烷磺醯胺基)-2-甲基環戊烷甲酸



向含有4-(環丙烷磺醯胺基)-2-甲基環戊烷甲酸乙酯(7.5 g，27.3 mmol)之燒瓶中添加NaOH水溶液(1 N，150 mL，150 mmol)。於周圍

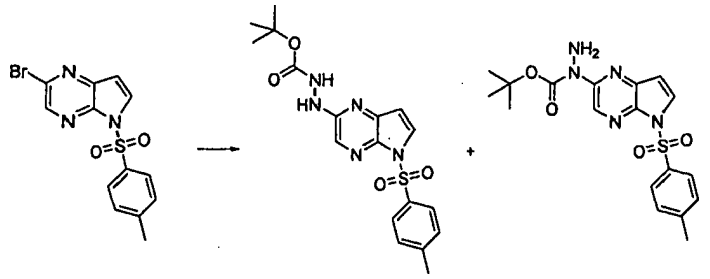
溫度下攪拌約5 h後，用6 N HCl水溶液將反應物酸化至約pH 1且用DCM(3×100 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生呈白色固體狀之含有約5莫耳% DCM的粗產物*4-(環丙烷磺醯胺基)-2-甲基環戊烷甲酸*(6.6 g，97%)：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.66-3.53 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.50 (tq, *J*=5.1, 7.7 Hz, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.82 (dt, *J*=9.9, 12.7 Hz, 1H), 1.24 (dt, *J*=8.9, 12.4 Hz, 1H), 0.98-0.85 (m, 7H).

步驟H：2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



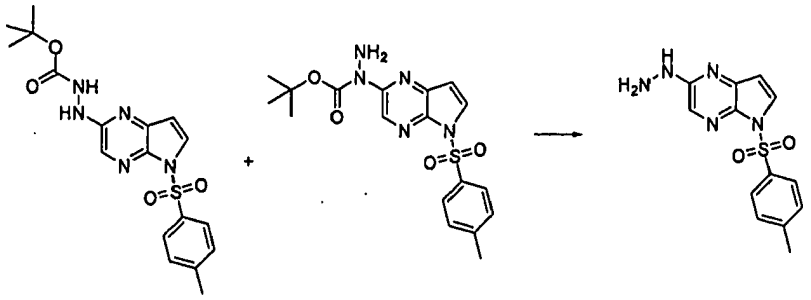
在約0-5℃下，經約60 min將2-溴-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(78.0 g，394 mmol，Ark Pharm)於無水DMF(272 mL)中之溶液逐滴添加至NaH(於礦物油中之60%分散液，12.8 g，532 mmol)於無水DMF(543 mL)中之攪拌懸浮液中。於約0-5℃下攪拌棕色反應溶液約30 min，接著於約0-5℃下經約60 min逐滴添加對甲苯磺醯氯(94.0 g，492 mmol)於無水DMF(272 mL)中之溶液。於約0-5℃下攪拌反應混合物約1 h，接著使其溫至周圍溫度且於周圍溫度下攪拌約18 h。將反應混合物緩慢傾入冰水(6 L)中，隨後添加NaOH水溶液(2.5 M，50.0 mL，125 mmol)。藉由過濾收集沈澱物且與冷水(3×200 mL)一起攪拌。藉由過濾收集固體且在真空烘箱中於約55℃下乾燥至恆重以生成呈淡米色固體狀之*2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(134.6 g，97%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.58 min；MS *m/z*: 352/354 $(M+H)^+$。

步驟I：2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯及1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯



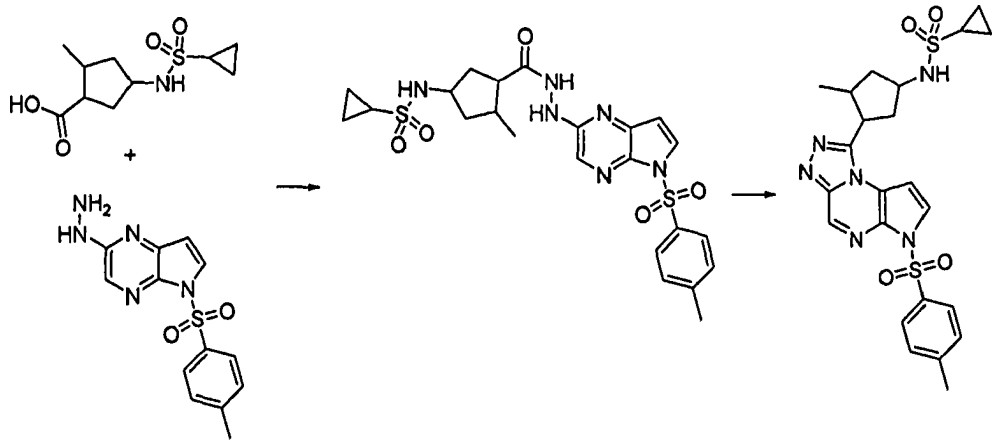
向燒瓶中添加$Pd_2(dba)_3$(3.90 g，4.26 mmol)、二第三丁基-(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(3.62 g，8.52 mmol)及無水1,4-二噁烷(453 mL)。經由真空/氮氣淨化使催化劑-配位體混合物脫氣(3次)且於約80℃下加熱約10 min。接著添加2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(30.0 g，85 mmol)、肼甲酸第三丁酯(16.9 g，128 mmol)及NaO*t*-Bu(12.3 g，128 mmol)。再進行真空/氮氣淨化之後，於約80℃下加熱反應物。約50 min後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且經由頂部具有Celite®之矽膠墊過濾，同時用EtOAc(3×150 mL)洗滌。將水(300 mL)添加至濾液中且分離有機層。再用EtOAc(3×200 mL)萃取水層。用飽和NH_4Cl水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水(各400 mL)洗滌經合併之有機萃取物，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生深棕色油狀物(45 g)。將該棕色油狀物溶解於DCM(250 mL)中，添加矽膠(200 g)且於減壓下濃縮混合物。使用矽膠層析法用25-65% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化所得矽石混合物以產生*2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯*[主要區位異構體]與*1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯*[次要區位異構體]之混合物(18.8 g，50%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.47 min；MS *m/z:* 404 $(M+H)^+$。

步驟J：2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



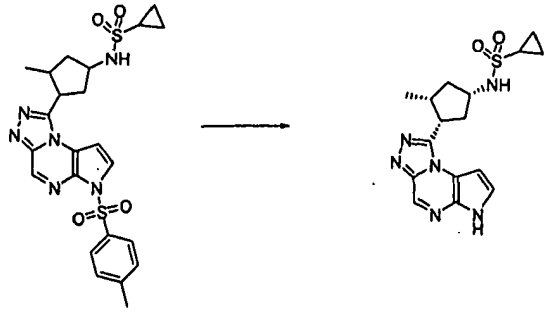
向2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯及1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯(18.8 g，46.6 mmol)於1,4-二噁烷(239 mL)中之混合物中添加HCl(4 M於1,4-二噁烷中，86 mL，345 mmol)。將反應物於約60℃下加熱約1 h且接著冷卻至約15-20℃。藉由真空過濾收集固體，用冷1,4-二噁烷(2×20 mL)洗滌且接著與飽和$NaHCO_3$水溶液及水(1:1，150 mL)之溶液一起攪拌。約1 h後，起泡已平息且藉由真空過濾收集固體，用冰冷水(3×20 mL)洗滌且在真空烘箱中乾燥至恆重以生成呈淡黃棕色固體狀之*2-肼基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(8.01 g，50%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.28 min；MS *m/z:* 304 $(M+H)^+$。

步驟K：*N*-(3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



向4-(環丙烷磺醯胺基)-2-甲基環戊烷甲酸(15.3 g，61.8 mmol，步驟G)於DCM(300 mL)中之溶液中添加2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(18.3 g，57.2 mmol，步驟J)、HATU(22.9 g，60.1 mmol)及TEA(32.0 mL，229 mmol)。於周圍溫度下攪拌約1 h後，用水(250 mL)稀釋反應物。分離各層且用DCM(2×200 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。用DCM稀釋粗物質，從而形成濃稠懸浮液。將庚烷添加至懸浮液中，過濾以產生灰白色固體。將矽膠(25 g)添加至濾液中且於減壓下濃縮混合物。使用矽膠層析法用60-100% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化所得矽石混合物。合併含有產物之溶離份且於減壓下濃縮。將所得淺棕色固體添加至先前收集之沈澱物中且於真空泵上乾燥約14 h以產生受約50莫耳%四甲基脲污染之不純*N-(3-甲基-4-(2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基)環丙烷磺醯胺*(25.2 g)。向不純*N*-(3-甲基-4-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基)環丙烷磺醯胺(25.2 g，47.4 mmol)於1,4-二噁烷(395 mL)中之溶液中添加TEA(26.5 mL，189 mmol)及亞硫醯氯(3.5 mL，48 mmol)。將反應物於約80℃下加熱約1.5 h，此時反應混合物已固化。將反應物冷卻至周圍溫度且將固體溶解於DCM(1 L)中。用水(2×500 mL)及鹽水(2×500 mL)洗滌有機物，經$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮一半體積。添加矽膠(75 g)且於減壓下移除剩餘溶劑。使用矽膠層析法用0-50%丙酮於DCM中之梯度溶離來純化所得混合物。合併含有產物之溶離份且於減壓下濃縮，在此期間形成濃稠凝膠，其隨後固化以產生呈淡棕色固體狀之*N-(3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺*(18.1 g，62%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.16 min；MS *m/z:* 515 $(M+H)^+$。

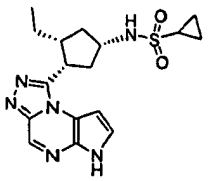
步驟L：*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-甲基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



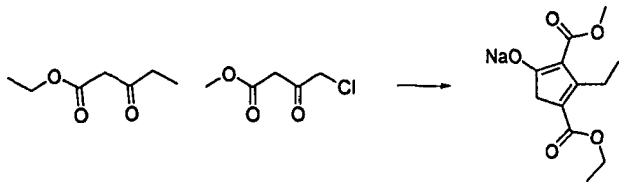
將*N*-(3-甲基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(7.1 g，13.9 mmol)、1,4-二噁烷(139 mL)及1 N NaOH水溶液(30.0 mL，30.0 mmol)之混合物於約60℃下加熱約2 h。將反應物冷卻至周圍溫度，用水(150 mL)稀釋且用EtOAc(3×150 mL)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。用EtOAc(50 mL)濕磨粗混合物且過濾以產生淺棕色固體，藉由對掌性製備型HPLC純化該固體(表3，方法**3**，R_t=18 min，旋光性為負)。合併含有產物之溶離份且濃縮以產生淺黃色固體。將該固體溶解於DCM:MeOH之1:1混合物(約100 mL)中，添加10 g矽膠且濃縮混合物。藉由矽膠層析法使用0-100% DCM/MeOH/Et_2NH(990:9:1)至DCM/MeOH/Et_2NH(970:27:3)之梯度來純化所得混合物。合併含有產物之溶離份且濃縮以產生白色固體。將該固體溶解於沸騰EtOH(150 mL)中且超音波處理約1 h。於減壓下移除溶劑且在真空烘箱中於約70℃下乾燥固體歷時約72 h。添加水(12 mL)及EtOH(3 mL)且使所得漿料回流2 h。將該漿料冷卻至周圍溫度，隨後在冰浴中於約0℃下進一步冷卻。過濾固體，同時用冰冷卻水(約3 mL)沖洗且在真空烘箱中乾燥以產生呈白色固體狀之具有0.5%

EtOH之*N-((1S,3R,4S)-3-甲基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺*(0.5 g，10.4%)：LC/MS(表2，方法a)R_t=1.61 min；MS *m/z*: 361 $(M+H)^+$。

實例15：*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



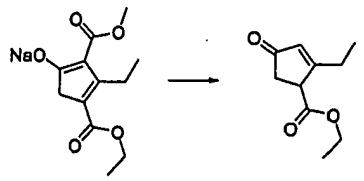
步驟A：4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉



向圓底燒瓶中饋入THF(1.5 L)，隨後逐份添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，70.0 g，1.75 mol)。再添加THF(500 mL)且將所得混合物冷卻至約-10℃，並經約1 h逐滴添加丙醯基乙酸乙酯(250 mL，1.8 mol)以保持內部溫度低於約10℃。於周圍溫度下攪拌所得混合物約0.5 h以產生澄清黃色溶液且經約5 min逐滴添加4-氯乙醯乙酸甲酯(100 mL，0.88 mol)。將所得混合物加熱至約50℃歷時約19 h以產生紅橙色懸浮液。接著，於減壓下濃縮反應混合物且將所得液體轉移至燒杯中並用水(350 mL)稀釋。攪拌混合物且將其置於冰浴中歷時約2 h。藉由真空過濾收集固體且用水(150 mL)沖洗濾餅，並於真空下乾燥。使固體懸浮於Et_2O(1.5 L)中，過濾，用Et_2O(1.5 L)洗滌且於真空下乾燥。使所得固體與甲苯(1 L)共沸以產生固體，將該固體再懸浮於

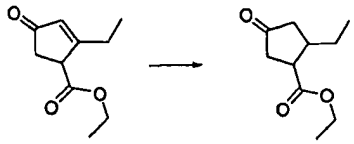
Et_2O(1 L)中且藉由真空過濾進行收集。用Et_2O(500 mL)洗滌濾餅且於真空下乾燥以產生呈米色固體狀之*4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉*(204.2 g，89%)：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.94 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.04 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。

步驟B：2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯



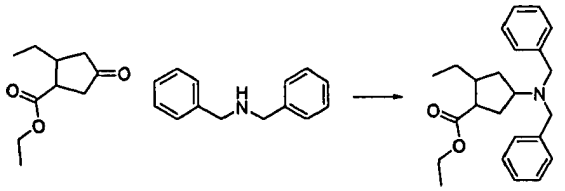
向圓底燒瓶中饋入4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉(250 g，0.94 mol)及二乙二醇二甲醚(1.1 L)以產生綠色懸浮液，隨後饋入AcOH(140 mL，2.4 mol)。經約5-10 min向所得混合物中逐份添加碘化鈉(490 g，3.3 mol)。在添加之後，溫度隨即自約16℃升至約36℃。接著，將反應混合物加熱至回流歷時約3 h，冷卻至室溫且傾於冰(2 L)與飽和$NaHCO_3$水溶液(4 L)之混合物上。用Et_2O(4×1.2 L)萃取所得物質且經無水$MgSO_4$乾燥經合併之有機層，並過濾。於減壓下移除溶劑以產生棕色液體(250 mL)，藉由真空蒸餾(80-92℃，0.3托)純化該液體以產生呈黃色糖漿狀之*2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯*(95.7 g，56%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H)。

步驟C：2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入10%鈀/碳(10 g，9.4 mmol)。將該燒瓶冷卻至約0℃且於氮氣氛圍下添加EtOAc(400 mL)。移除冷卻浴且添加2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(47.8 g，263 mmol)。使氫氣在混合物中鼓泡約5 min且接著於氫氣氛圍下攪拌混合物約48 h。移除氫氣來源，用氮氣使混合物鼓泡約5 min，並經由Celite®墊過濾。用EtOAc(400 mL)沖洗濾餅。於減壓下濃縮濾液以產生呈黃色液體狀之*2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯*(48.0 g，99%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.23-4.10 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.02-0.91 (m, 3H)。

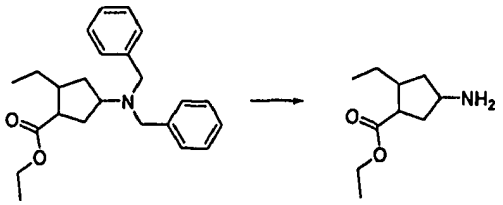
步驟D：4-(二苄基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(95.9 g，521 mmol)及DCE(1.8 L)。將溶液冷卻至約0℃且逐滴添加冰AcOH(45 mL，780 mmol)及二苄基胺(120 mL，625 mmol)，從而形成濃稠懸浮液。藉由移除冷卻浴將反應混合物溫至約10℃且再添加DCE(500 mL)。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(166 g，781 mmol)且於室溫下攪拌反應混合物約20 h。將反應混合物緩慢傾入攪拌之飽和$NaHCO_3$水溶液(1.5 L)中，隨後逐份添加固體$NaHCO_3$(175 g，2083 mmol)。攪拌

混合物約2 h且分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，並於減壓下濃縮至乾。經矽膠管柱層析法，用0-20% EtOAc/庚烷之梯度溶離來純化粗黃色油狀物。於減壓下移除溶劑以生成呈白色固體狀之*4-(二苄基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯*(136.6 g，72%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=3.26 min；MS *m/z:* 366 $(M+H)^+$。

步驟E：4-胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



向含有20%濕$Pd(OH)_2$-C(12.9 g，92.0 mmol)於EtOH(1.0 L)中之漿料的容器中添加4-(二苄基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(129 g，352 mmol)。在約50℃下，於約30 psi H_2下震盪反應物約90 min。經由耐綸(nylon)膜過濾所得混合物且於減壓下濃縮濾液以產生呈黃色糖漿狀之*4-胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯*(64.5 g，99%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.03-3.88 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.09 (m, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 3H)。

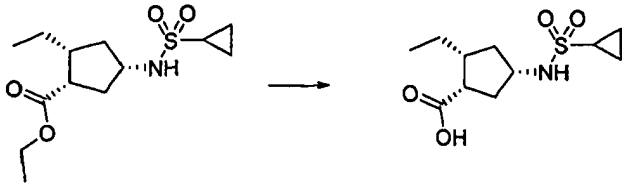
步驟F：(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



將4-胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(20.5 g，111 mmol)於DMF(340

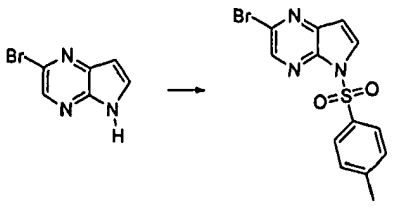
mL)中之溶液於冰浴中冷卻至約0℃。添加TEA(38.6 mL，277 mmol)且於約0℃下繼續攪拌約15 min，且接著逐滴添加環丙烷磺醯氯(15.6 g，111 mmol，Matrix)。於約0℃下攪拌所得溶液約2 h。移除冰浴且於周圍溫度下繼續攪拌反應混合物約3 h。於減壓下濃縮反應物且添加EtOAc(200 mL)及水(60 mL)。分離各層且用飽和$NaHCO_3$水溶液(60 mL)及鹽水(60 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生紅棕色油狀物。藉由矽膠層析法用10% EtOAc於庚烷中、接著15% EtOAc於庚烷中、隨後20% EtOAc於庚烷中之逐步梯度溶離來純化粗物質以產生黃色油狀物(27.3 g)，藉由對掌性製備型HPLC純化該油狀物(表3，方法**9**，R_t=9.5 min，旋光性為負)以產生*(1S,2R,4S)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯*(11.1 g，35%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.25 min；MS *m/z:* 290 $(M+H)^+$。

步驟G：(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸



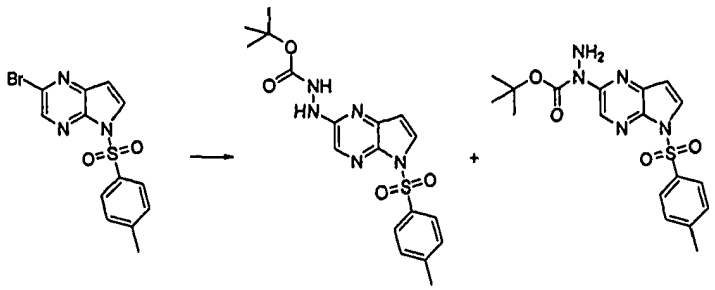
向含有(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(11.1 g，38.4 mmol)之燒瓶中添加1 N NaOH水溶液(210 mL，210 mmol)。於周圍溫度下攪拌約8 h後，用6 N HCl水溶液將反應物酸化至約pH 1且用DCM(3×150 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生含有約25莫耳% DCM之粗產物*(1S,2R,4S)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸*(10.7 g，99%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.71 min；MS *m/z:* 260 $(M-H)^-$。

步驟H：2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約0-5℃下，經約60 min將2-溴-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(78.0 g，394 mmol，Ark Pharm)於無水DMF(272 mL)中之溶液逐滴添加至NaH(於礦物油中之60%分散液，12.8 g，532 mmol)於無水DMF(543 mL)中之攪拌懸浮液中。於約0-5℃下攪拌棕色反應溶液約30 min，接著於約0-5℃下經約60 min逐滴添加對甲苯磺醯氯(94.0 g，492 mmol)於無水DMF(272 mL)中之溶液。於約0-5℃下攪拌反應混合物約1 h，接著使其溫至周圍溫度且攪拌約18 h。將反應混合物緩慢傾入冰水(6 L)中，隨後添加NaOH水溶液(2.5 M，50.0 mL，125 mmol)。藉由過濾收集沈澱物且與冷水(3×200 mL)一起攪拌。藉由過濾收集固體且在真空烘箱中於約55℃下乾燥至恆重以生成呈淡米色固體狀之*2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(134.6 g，97%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.58 min；MS *m/z:* 352/354 $(M+H)^+$。

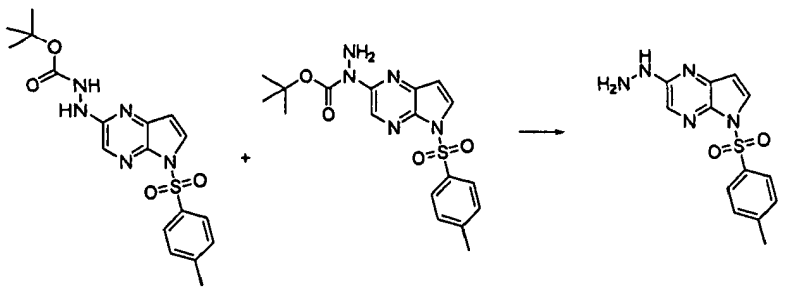
步驟I：2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯及1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯



向燒瓶中添加$Pd_2(dba)_3$(3.90 g，4.26 mmol)、二第三丁基-

(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(3.62 g，8.52 mmol)及無水1,4-二噁烷(453 mL)。經由真空/氮氣淨化使催化劑-配位體混合物脫氣(3次)且於約80℃下加熱約10 min。接著添加2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(30.0 g，85 mmol)、肼甲酸第三丁酯(16.9 g，128 mmol)及NaO*t*-Bu(12.28 g，128 mmol)。再進行真空/氮氣淨化之後，於約80℃下加熱反應物。約50 min後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且經由頂部具有Celite®(1 cm高×6 cm直徑)之矽膠墊(6 cm高×6 cm直徑)過濾，同時用EtOAc(3×150 mL)洗滌。將水(300 mL)添加至濾液中且分離有機層。再用EtOAc(3×200 mL)萃取水層。用飽和NH_4Cl水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水(各400 mL)洗滌經合併之有機萃取物，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生深棕色油狀物(45 g)。將該棕色油狀物溶解於DCM(250 mL)中，添加矽膠(200 g)且於減壓下濃縮混合物。使用矽膠層析法用25-65% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化所得矽石混合物以產生*2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯*[主要區位異構體]與*1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯*[次要區位異構體]之混合物(18.8 g，50%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.47 min；MS *m/z:* 404 $(M+H)^+$。

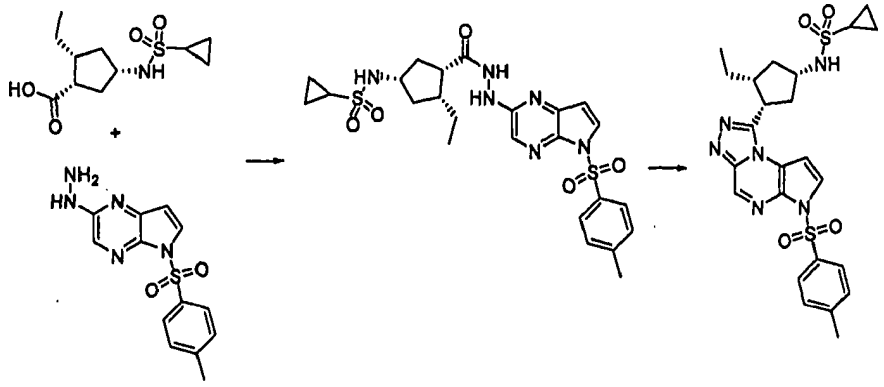
步驟J：2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



向2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯及1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯(18.8

g，46.6 mmol)於1,4-二噁烷(239 mL)中之混合物中添加HCl(4 M於1,4-二噁烷中，86 mL，345 mmol)。將反應物於約60℃下加熱約1 h且接著冷卻至約15-20℃。藉由真空過濾收集固體，用冷1,4-二噁烷(2×20 mL)洗滌且接著與飽和$NaHCO_3$及水(1:1，150 mL)之溶液一起攪拌。約1 h後，起泡已平息且藉由真空過濾收集固體，用冰冷水(3×20 mL)洗滌且在真空烘箱中乾燥至恆重以生成呈淡黃棕色固體狀之*2-肼基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(8.01 g，50%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.28 min；MS *m/z:* 304 $(M+H)^+$。

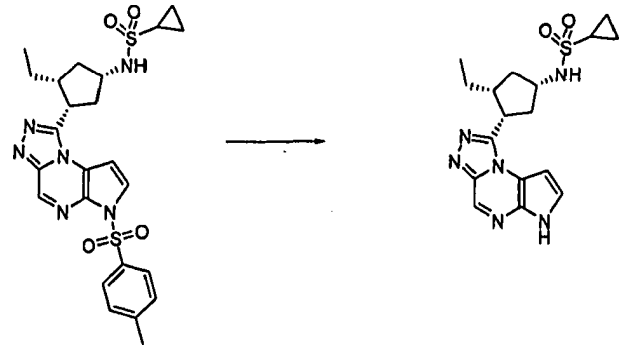
步驟K：*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



向(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(環丙烷磺醯胺基)-2-乙基環戊烷甲酸(8.43 g，30.1 mmol，步驟G)於DCM(160 mL)中之混合物中添加2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(9.20 g，28.8 mmol，步驟J)、HATU(11.5 g，30.3 mmol)及TEA(16.0 mL，115 mmol)。於周圍溫度下攪拌約1 h後，用水(150 mL)稀釋反應物。分離各層且用DCM(2×150 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。將粗物質溶解於DCM中且藉由矽膠層析法用60-100% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來進行純化。合併含

有產物之溶離份，於減壓下濃縮且於真空泵上乾燥以產生呈淺棕色泡沫狀之含有約50莫耳%四甲基脲及約35莫耳% EtOAc之*N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪~2-基)肼羰基)環戊基)環丙烷磺醯胺*(14.1 g)。向不純*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基)-環丙烷磺醯胺(14.0 g，22.9 mmol)於1,4-二噁烷(125 mL)中之溶液中添加TEA(13 mL，93 mmol)及亞硫醯氯(2.5 mL，34.3 mmol)。將反應物於約80℃下加熱約2.5 h。接著將反應物冷卻至周圍溫度且添加水及EtOAc(各150 mL)。分離各層且再用EtOAc(2×100 mL)萃取水層。用鹽水(100 mL)洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，於減壓下濃縮且於真空下乾燥。藉由矽膠層析法用60-100% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化粗物質，同時於330 nm下進行監測。合併含有產物之溶離份且於減壓下濃縮以產生淡棕色固體。將固體與EtOAc(60 mL)一起超音波處理約10 min，於周圍溫度下靜置約5 min，藉由真空過濾進行收集，同時再用EtOAc(20 mL)洗滌且在真空烘箱中於約60℃下乾燥以產生具有約40莫耳% EtOAc之*N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺*(8.08 g，50%，經2個步驟)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.30 min；MS *m/z:* 529 $(M+H)^+$。

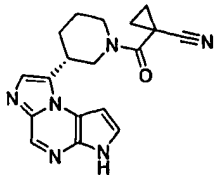
步驟L：*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



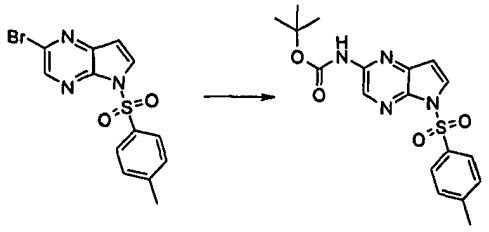
將*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(8.00 g，13.8 mmol)、1,4-二噁烷(80 mL)及1 N NaOH水溶液(30.0 mL，30.0 mmol)之混合物於約60℃下加熱約2 h。接著，用水(100 mL)稀釋反應物且用EtOAc(3×100 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌經合併之有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用0-100% DCM/MeOH/Et_2NH(970:27:3)於DCM中之梯度、隨後DCM/MeOH/Et_2NH(950:45:5)溶離來純化粗混合物。合併含有產物之溶離份，於減壓下濃縮且在真空烘箱中於約70℃下乾燥約12 h以產生固體。用Et_2O濕磨固體，過濾，同時再用Et_2O洗滌且將其溶解於熱MeOH中。於減壓下濃縮溶液以產生固體。將固體溶解於熱MeOH(200 mL)中，超音波處理，同時冷卻直至形成懸浮液，於減壓下濃縮且在真空烘箱中於約50℃下乾燥以產生灰白色固體。向該固體中添加EtOAc(30 mL)以產生懸浮液，簡單地用空氣加熱槍(heat gun)加熱且接著超音波處理約15 min。於周圍溫度下靜置約15 min後，藉由真空過濾收集所得白色固體，再用EtOAc(15 mL)洗滌且在真空烘箱中於約50℃下乾燥。將固體溶解於熱EtOH(約200 mL)中，過濾以移除少量不溶物質(小於10 mg)，超音波處理約10 min，同時冷卻，以產生白色懸浮液，於減壓下濃縮該懸浮液。在真空烘箱中於約60℃下乾燥所得白色固體以產生*N-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-*

e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(3.43 g，67%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.67 min；MS *m/z:* 375 $(M+H)^+$。

實例16：(*R*)-1-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-羰基)環丙烷甲腈



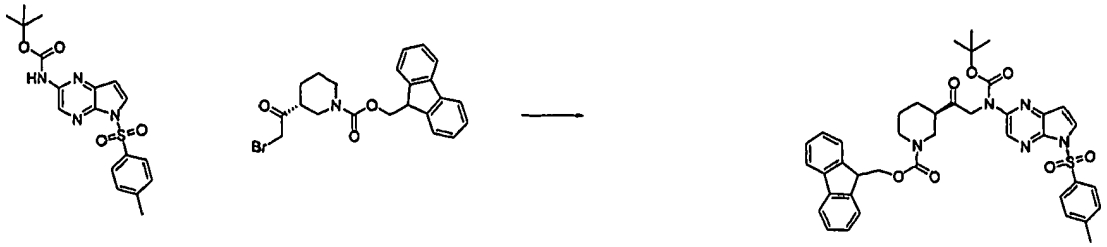
步驟A：5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯



向燒瓶中添加$Pd_2(dba)_3$(1.3 g，1.4 mmol)、二第三丁基-(2',4',6'-三異丙基-聯苯-2-基)-膦(1.21 g，2.84 mmol)及1,4-二噁烷(75 mL)。經由真空/氮氣淨化使催化劑-配位體混合物脫氣(3次)且於約80℃下加熱約10 min。接著添加2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(5.0 g，14 mmol，製備7)、胺基甲酸第三丁酯(2.5 g，21 mmol)及NaO*t*-Bu(2.05 g，21.3 mmol)。再進行真空/氮氣淨化之後，將反應物於約80℃下加熱約16 h。將反應物冷卻至周圍溫度且用EtOAc(70 mL)稀釋。過濾反應混合物且用水(3×20 mL)洗滌濾液。經無水$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且於減壓下移除溶劑以產生紅棕色固體。藉由矽膠層析法用10-50% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化粗物質以生成呈黃色非晶

形固體狀之*5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯*(1.0 g，18%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.63 min；MS m/z: 389 $(M+H)^+$。

步驟B：(*R*)-3-(2-(第三丁氧基羰基(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胺基)乙醯基)哌啶-1-甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯



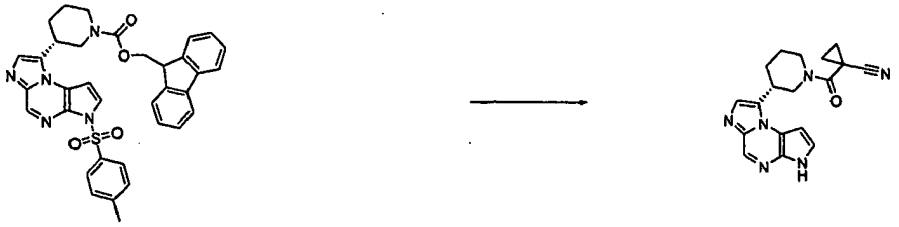
將NaH(於礦物油中之60%分散液，0.041 g，1.0 mmol)添加至無水DMF(5 mL)中。將懸浮液冷卻至約0℃且逐滴添加5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(0.40 g，1.0 mmol)於無水DMF(5 mL)中之溶液。使反應混合物溫至周圍溫度且添加(*R*)-3-(2-溴乙醯基)哌啶-1-甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯(0.441 g，1.03 mmol，製備LL.1)。攪拌反應混合物約30 min，隨後使其在EtOAc(30 mL)與鹽水(2×100 mL)之間分溶。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(12 g管柱)用10-50% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化殘餘物以產生呈透明油狀物之*(R)-3-(2-(第三丁氧基羰基(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胺基)乙醯基)哌啶-1-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯*(0.21 g，26%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=3.16 min；MS m/z: 736 $(M+H)^+$。

步驟C：(*R*)-3-(3-甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯



將(*R*)-3-(2-(第三丁氧基羰基(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胺基)乙醯基)哌啶-1-甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯(0.20 g，0.27 mmol)、TFA(1.0 mL，13 mmol)及TFAA(1.0 mL，7.1 mmol)之混合物於約25℃下攪拌約16 h。使反應混合物在EtOAc(50 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(2×50 mL)之間分溶。分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生呈透明油狀物之*(R)-3-(3-甲苯磺醯基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯*(0.17 g，99%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.68 min；MS m/z: 618 $(M+H)^+$。

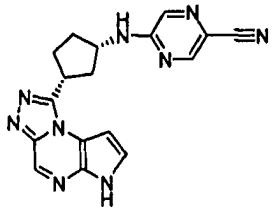
步驟D：(*R*)-1-(3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-羰基)環丙烷甲腈



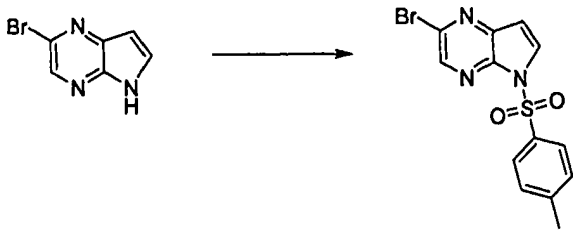
向(*R*)-3-(3-甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲酸(9*H*-芴-9-基)甲酯(0.20 g，0.32 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(2 N，0.97 mL，1.9 mmol)。將反應混合物於約100℃下加熱約3 h，隨後使其冷卻至周圍溫度。用於1,4-二噁烷(0.5 mL)中之4 N HCl中和反應物且於減壓下濃縮。向殘餘物中添加

MeCN(25 mL)，隨後於減壓下濃縮。重複此程序，隨後添加1-氰基環丙烷甲酸(0.072 g，0.65 mmol)、HATU(0.111 g，0.291 mmol)及DMF(2 mL)，接著添加DIEA(0.170 mL，0.971 mmol)。於室溫下攪拌約3 h後，使反應物在EtOAc(2×50 mL)與$NaHCO_3$水溶液(50 mL)之間分溶。經無水Na_2SO_4乾燥經合併之有機層，過濾且於減壓下濃縮。藉由RP-HPLC純化粗反應物(表2，方法**j**)。於減壓下濃縮經合併之含有產物的溶離份以移除MeCN且接著凍乾以產生呈白色固體狀之*(R)-1-(3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-羰基)環丙烷甲腈*(0.010 g，9%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.67 min；MS m/z: 335 $(M+H)^+$。

實例17：5-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈



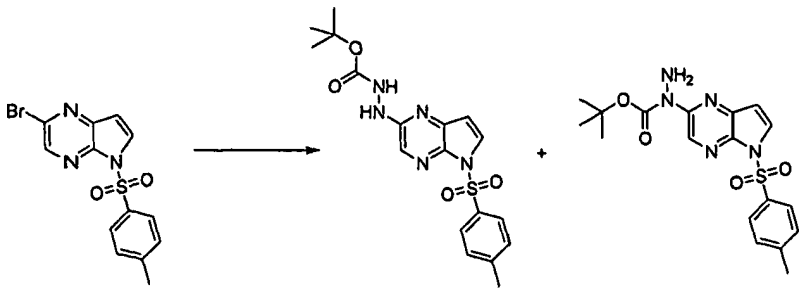
步驟A：2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約0-5℃下，經約60 min將2-溴-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(78.0 g，394 mmol，Ark Pharm)於無水DMF(272 mL)中之溶液逐滴添加至

NaH(12.8 g，532 mmol)於無水DMF(543 mL)中之攪拌懸浮液中。於約0-5℃下攪拌棕色反應溶液約30 min，接著於約0-5℃下經約60 min逐滴添加對甲苯磺醯氯(94.0 g，492 mmol)於無水DMF(272 mL)中之溶液。於約0-5℃下攪拌反應混合物約1 h，接著使其溫至周圍溫度且於周圍溫度下攪拌約18 h。將反應混合物緩慢傾入冰水(6 L)中，隨後添加2.5 N NaOH水溶液(50.0 mL，125 mmol)。藉由過濾收集沈澱物且與冷水(3×200 mL)一起攪拌。藉由過濾收集固體且在空氣中乾燥約3天，且最後在真空烘箱中於約55℃下乾燥至恆重以生成呈淡米色固體狀之*2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(134.6 g，97%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.58 min；MS *m/z*: 352/354 $(M+H)^+$。

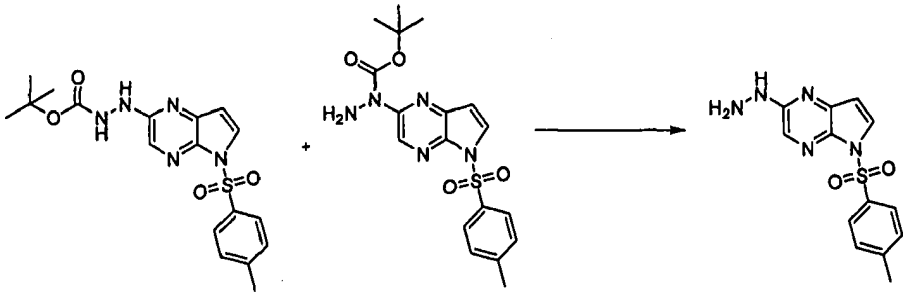
步驟B：2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯及1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯



向燒瓶中添加$Pd_2(dba)_3$(3.90 g，4.26 mmol)、二第三丁基-(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(3.62 g，8.52 mmol)及無水1,4-二噁烷(453 mL)。經由真空/氮氣淨化使催化劑-配位體混合物脫氣(3次)且於約80℃下加熱約10 min。隨後添加2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(30.0 g，85 mmol，製備7)、肼甲酸第三丁酯(16.9 g，128 mmol)及NaO*t*-Bu(12.28 g，128 mmol)。再進行真空/氮氣淨化之後，

於約80℃下加熱反應物。約50 min後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且經由頂部具有Celite®(1 cm高×6 cm直徑)之矽膠墊(6 cm高×6 cm直徑)過濾，同時用EtOAc(3×150 mL)洗滌。將水(300 mL)添加至濾液中且分離有機層。再用EtOAc(3×200 mL)萃取水層。用飽和NH_4Cl水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水(各400 mL)洗滌經合併之有機萃取物，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生深棕色油狀物(45 g)。將該棕色油狀物溶解於DCM(250 mL)中，添加矽膠(200 g)且於減壓下濃縮混合物。使用矽膠層析法用25-65% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化所得矽石混合物以產生*2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯*[主要區位異構體]與*1-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯*[次要區位異構體]之混合物(18.8 g，50%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.47 min；MS *m/z:* 404 $(M+H)^+$。

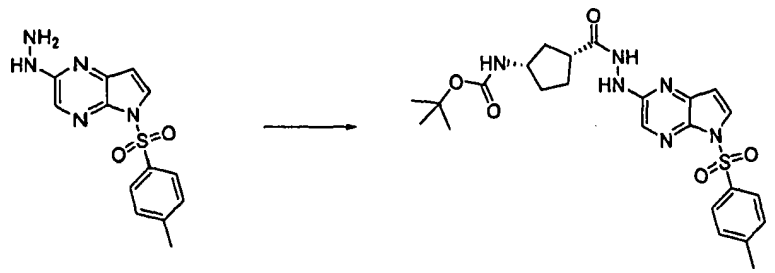
步驟C：2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



向2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯及1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯(18.8 g，46.6 mmol)於1,4-二噁烷(239 mL)中之混合物中添加HCl(4 M於1,4-二噁烷中，86 mL，345 mmol)。將反應物於約60℃下加熱約1 h且接著冷卻至約15-20℃。藉由真空過濾收集固體，用冷1,4-二噁烷(2×20

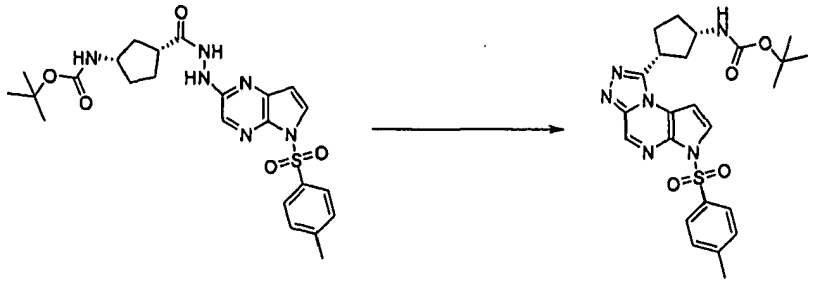
mL)洗滌且接著與飽和$NaHCO_3$水溶液及水(1:1，150 mL)之溶液一起攪拌。約1 h後，起泡已平息且藉由真空過濾收集固體，用冰冷水(3×20 mL)洗滌且在真空烘箱中乾燥以生成呈淡黃棕色固體狀之*2-肼基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(8.01 g，50%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.28 min；MS *m/z:* 304 $(M+H)^+$。

步驟D：(1*S*,3*R*)-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯



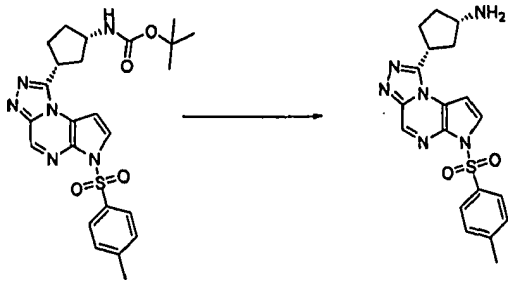
向2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(2.50 g，8.24 mmol)及(1*R*,3*S*)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸(2.08 g，9.07 mmol，Peptech)於DCM(30 mL)中之混合物中添加EDC·HCl(1.90 g，9.89 mmol)。於周圍溫度下攪拌約4.5 h後，添加水(30 mL)且分離各層。接著用EtOAc(15 mL)萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。將粗物質溶解於DCM(15 mL)中且藉由矽膠層析法用40-100% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來進行純化以產生*(1S,3R)-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯*(4.20 g，97%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.27 min；MS *m/z:* 515 $(M+H)^+$。

步驟E：(1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯



向(1*S*,3*R*)-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯(9.30 g，18.1 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加TEA(10.0 mL，72.3 mmol)及$SOCl_2$(2.11 mL，28.9 mmol)。將混合物於約80℃下加熱約1.5 h。將反應混合物冷卻至周圍溫度，添加EtOAc及水且分離各層。用EtOAc(2×100 mL)萃取水溶液且用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水(各100 mL)洗滌經合併之有機層。經無水Na_2SO_4乾燥有機萃取物，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用25-100% EtOAc於DCM中之梯度溶離來純化粗物質以產生*(1S,3R)-3-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯*(7.65 g，85%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.37 min；MS *m/z:* 497 $(M+H)^+$。

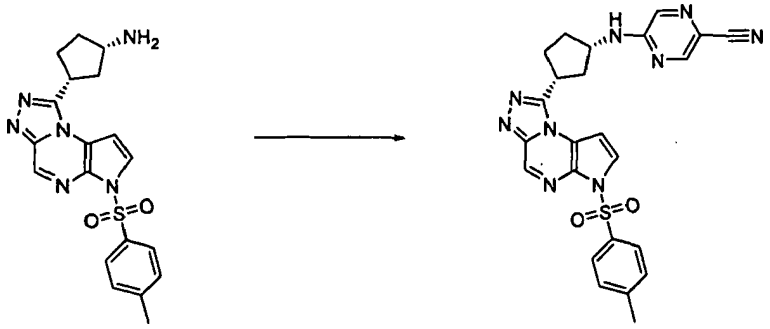
步驟F：(1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽



向(1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯(8.22 g，16.6 mmol)於1,4-二噁烷(32 mL)中之溶液中添加HCl(4 N於1,4-二噁烷中，16.6 mL，66.2

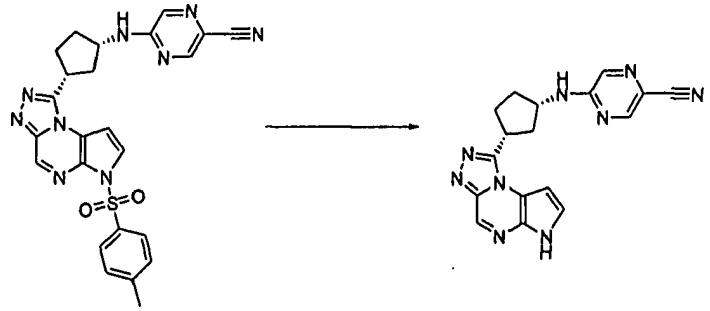
mmol)，且將反應混合物於約60℃下加熱約1.5 h，接著於周圍溫度下攪拌隔夜。過濾反應混合物，同時用Et_2O(100 mL)沖洗。於真空下乾燥濾餅以產生淡棕色固體，進一步在真空烘箱中於約50℃下乾燥該固體以產生呈米色固體狀之*(1S,3R)-3-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽*(7.61 g，93%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.09 min；MS *m/z:* 397 $(M+H)^+$。

步驟G：5-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈



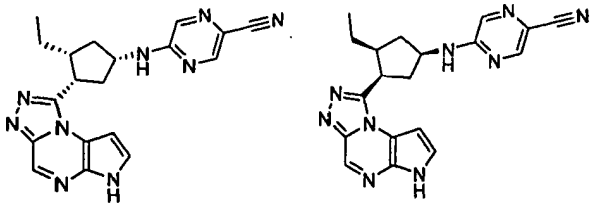
向微波容器中添加(1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺鹽酸鹽(0.500 g，1.06 mmol)、正丙醇(10 mL)、5-氯吡嗪-2-甲腈(0.223 g，1.60 mmol)及DIEA(0.837 mL，4.79 mmol)。將所得混合物在微波爐中於約150℃下加熱約30 min。添加DCM(100 mL)且形成溶液。用水及鹽水(各50 mL)洗滌有機溶液，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生棕色固體。將殘餘物溶解於DCM(30 mL)中且吸附於矽膠(5 g)上。藉由矽膠層析法(80 g濾筒)用純EtOAc溶離來純化物質以產生呈淡黃色固體狀之*5-((1S,3R)-3-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-A]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈*(0.43 g，80%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.40 min；MS *m/z:* 500 $(M+H)^+$。

步驟H：5-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈

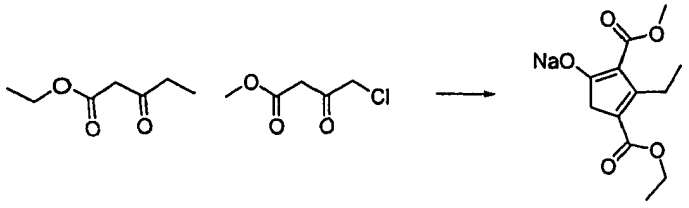


將5-((1*S*,3*R*)-3-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈(0.426 g，0.853 mmol)及NaOH水溶液(1 N，1.71 mL，1.71 mmol)於1,4-二噁烷(4.4 mL)中之混合物於約60℃下加熱約80 min。使混合物冷卻至周圍溫度且用水稀釋(40 mL)稀釋。沈澱出固體且藉由真空過濾進行收集，並用水洗滌以產生灰白色固體。將該物質溶解於熱EtOH中且使其冷卻至周圍溫度。藉由過濾收集沈澱物且於真空下乾燥以產生灰白色固體，在真空烘箱中於約70℃下乾燥該固體以產生灰白色固體(0.199 g)。將該物質溶解於EtOAc(10 mL)中且於約70℃下加熱約1.5 h。藉由真空過濾收集固體，同時用EtOAc沖洗。於真空下乾燥此物質以產生呈灰白色固體狀之*5-((1S,3R)-3-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈*(0.19 g，64%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.55 min；MS *m/z:* 346 $(M+H)^+$。

實例18：5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈及5-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈



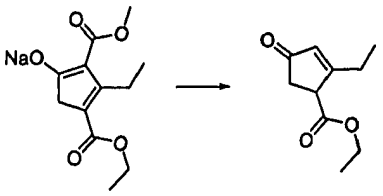
步驟A：4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉



向圓底燒瓶中饋入THF(1.5 L)，隨後逐份添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，70.0 g，1.75 mol)。再添加THF(500 mL)。將所得混合物冷卻至約-10℃且經約1 h逐滴添加丙醯基乙酸乙酯(250 mL，1.8 mol)以保持內部溫度低於約10℃。於周圍溫度下攪拌所得混合物約0.5 h以產生澄清黃色溶液且經約5 min逐滴添加4-氯乙醯乙酸甲酯(100 mL，0.88 mol)。將所得混合物加熱至約50℃歷時19 h以產生紅橙色懸浮液。接著，於減壓下濃縮反應混合物且用水(350 mL)稀釋所得液體。攪拌混合物且將其置於冰浴中歷時約2 h。藉由真空過濾收集固體且用水(150 mL)沖洗濾餅，並於真空下乾燥。使固體懸浮於Et_2O(1.5 L)中，過濾，用Et_2O(1.5 L)洗滌且於真空下乾燥。使所得固體與甲苯(1 L)共沸以產生固體，使該固體再懸浮於Et_2O(1 L)中且藉由真空過濾進行收集。用Et_2O(500 mL)洗滌濾餅且於真空下乾燥以產生呈米色固體狀之*4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉*(204.2 g，89%)：^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3.94 (q, *J*=7.1 Hz, 2H),

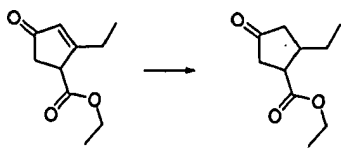
3.46 (s, 3H), 3.04 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。

步驟B：2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入4-(乙氧基羰基)-3-乙基-2-(甲氧基羰基)環戊-1,3-二烯醇鈉(250 g，0.94 mol)及二乙二醇二甲醚(1.1 L)以產生綠色懸浮液，隨後饋入AcOH(140 mL，2.4 mol)。經約5-10 min向所得混合物中逐份添加碘化鈉(490 g，3.3 mol)。在添加之後，溫度隨即自約16℃升至約36℃。接著將反應混合物加熱至回流歷時約3 h，冷卻至室溫且傾於冰(2 L)與飽和$NaHCO_3$水溶液(4 L)之混合物上。用Et_2O(4×1.2 L)萃取所得物質且經無水$MgSO_4$乾燥經合併之有機層，並過濾。於減壓下移除溶劑以產生棕色液體(250 mL)，藉由真空蒸餾(80-92℃，0.3托)純化該液體以產生呈黃色糖漿狀之*2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯*(95.7 g，56%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.04 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 3H)。

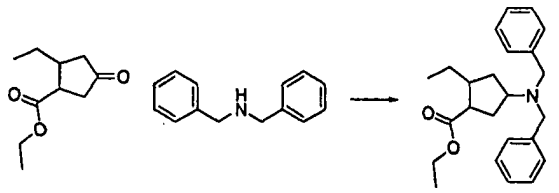
步驟C：2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入10%鈀/碳(10 g，9.4 mmol)。將該燒瓶冷卻至

約0℃且於氮氣氛圍下添加EtOAc(400 mL)。移除冷卻浴且添加2-乙基-4-側氧基環戊-2-烯甲酸乙酯(47.8 g，263 mmol)。使氫氣在混合物中鼓泡約5 min且接著在周圍溫度下於氫氣氛圍下攪拌混合物約48 h。移除氫氣來源，用氮氣使混合物鼓泡約5 min，並經由Celite®墊過濾。用EtOAc(400 mL)沖洗濾餅。於減壓下濃縮濾液以產生呈黃色液體狀之*2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯*(約9:1順式:反式混合物)(48.0 g，99%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.23-4.10 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.30-1.23 (m,3H), 1.02-0.91 (m, 3H)。

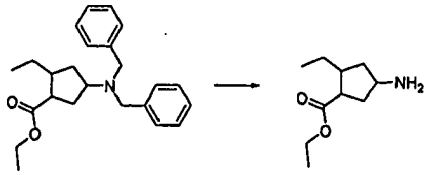
步驟D：4-(二苄基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



向圓底燒瓶中饋入2-乙基-4-側氧基環戊烷甲酸乙酯(95.9 g，521 mmol)及DCE(1.8 L)。將溶液冷卻至約0℃且逐滴添加冰AcOH(45 mL，780 mmol)及二苄基胺(120 mL，625 mmol)，從而形成濃稠懸浮液。藉由移除冷卻浴將反應混合物溫至約10℃且再添加DCE(500 mL)。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(166 g，781 mmol)且於室溫下攪拌反應混合物約20 h。將反應混合物緩慢傾入飽和$NaHCO_3$水溶液(1.5 L)中，同時攪拌，隨後逐份添加固體$NaHCO_3$(175 g，2083 mmol)。攪拌混合物約2 h且分離有機層，經無水Na_2SO_4乾燥，並於減壓下濃縮至乾。藉由急驟管柱層析法使用EtOAc/庚烷作為溶離劑(0-20% EtOAc)來純化粗黃色油狀物以生成呈白色固體狀之*4-(二苄基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯*(136.6 g，72%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=3.26

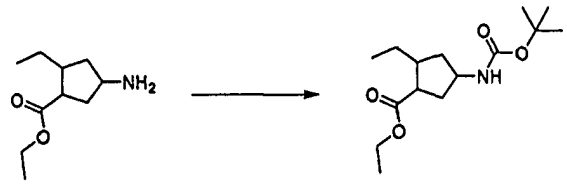
min；MS *m/z:* 366 $(M+H)^+$。

步驟E：4-胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



向含有20%濕$Pd(OH)_2$-C(12.9 g，92.0 mmol)於EtOH(1.0 L)中之漿料的容器中添加4-(二苄基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(129 g，352 mmol)。在約50℃下，於約30 psi H_2下震盪反應物約90 min。經由Celite®墊過濾所得混合物且於減壓下濃縮濾液以產生呈黃色糖漿狀之*4-胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯*(64.5 g，99%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.03-3.88 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 1H), 1.09 (m,3H), 1.03 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 3H)。

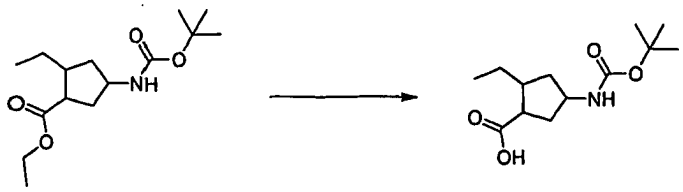
步驟F：4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯



向250 mL圓底燒瓶中饋入4-胺基-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(1.96 g，10.6 mmol)及DCM(100 mL)以產生無色溶液。將溶液冷卻至約10℃且添加TEA(3.70 mL，26.5 mmol)及二碳酸二第三丁酯(2.77 g，12.7 mmol)。於約0℃下攪拌所得溶液約1 h，接著將混合物緩慢溫至室溫且攪拌約16 h。添加鹽水(10 mL)且使各層分溶。經無水$MgSO_4$乾燥有

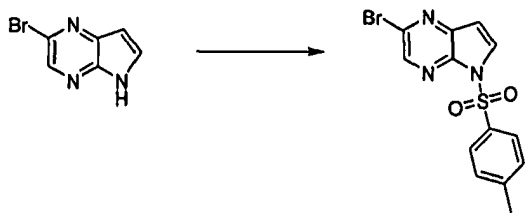
機層，過濾且於減壓下移除溶劑以產生呈混濁油狀物之*4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯*(3.3 g，根據NMR為90%純度，98%)：^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.22-5.19 (m, 1 H), 4.18-4.07 (m, 3 H), 2.86-2.81 (m, 1 H), 2.33-2.26 (m, 1 H), 2.24-2.16 (m, 1 H), 2.03-1.94 (m, 1 H), 1.76-1.71 (m, 1 H), 1.48-1.41 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.27 (t, 3 H), 1.27-1.21 (m, 2 H), 0.92 (t, 3 H)。

步驟G：4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸



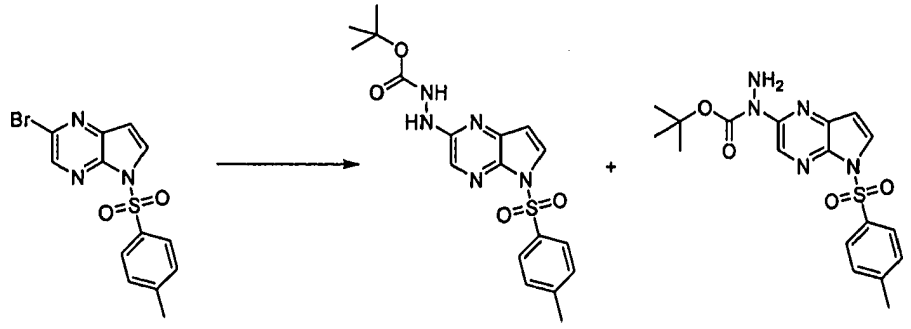
向250 mL圓底燒瓶中饋入於THF(96 mL)中之4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸乙酯(3.00 g，10.5 mmol)以產生無色溶液。添加NaOH水溶液(1 N，16.0 mL，16.0 mmol)且於周圍溫度下攪拌反應混合物約24 h。再添加NaOH水溶液(1 N，5.00 mL，5.00 mmol)且於室溫下繼續攪拌約48 h。將反應混合物加熱至約50℃歷時約24 h。於減壓下移除有機溶劑。添加AcOH直至達到pH 5。添加EtOAc(50 mL)且使各層分溶。進一步用EtOAc(2×30 mL)萃取水層。經無水$MgSO_4$乾燥經合併之有機萃取物，過濾且於減壓下濃縮以產生黃色油狀物。進一步於高真空下乾燥該油狀物，從而形成固體，將該固體溶解於DCM中且濃縮至乾，使其再懸浮於DCM中且再濃縮至乾。接著，使殘餘物懸浮於Et_2O中且濃縮至乾，並進一步於真空下乾燥約3 h以產生*4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸*(2.36 g，87%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.09 min；MS *m/z:* 256 $(M-H)^-$。

步驟H：2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約0-5℃下，經約60 min將2-溴-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(78.0 g，394 mmol，Ark Pharm)於無水DMF(272 mL)中之溶液逐滴添加至NaH(12.8 g，532 mmol)於無水DMF(543 mL)中之攪拌懸浮液中。於約0-5℃下攪拌棕色反應溶液約30 min，接著於約0-5℃下經約60 min逐滴添加對甲苯磺醯氯(94.0 g，492 mmol)於無水DMF(272 mL)中之溶液。於約0-5℃下攪拌反應混合物約1 h，接著使其溫至周圍溫度且於周圍溫度下攪拌約18 h。將反應混合物緩慢傾入冰水(6 L)中，隨後添加2.5 N NaOH水溶液(50.0 mL，125 mmol)。藉由過濾收集沈澱物且與冷水(3×200 mL)一起攪拌。藉由過濾收集固體且在真空烘箱中於約55℃下乾燥至恆重以生成呈淡米色固體狀之*2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(134.6 g，97%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.58 min；MS *m/z:* 352/354 $(M+H)^+$。

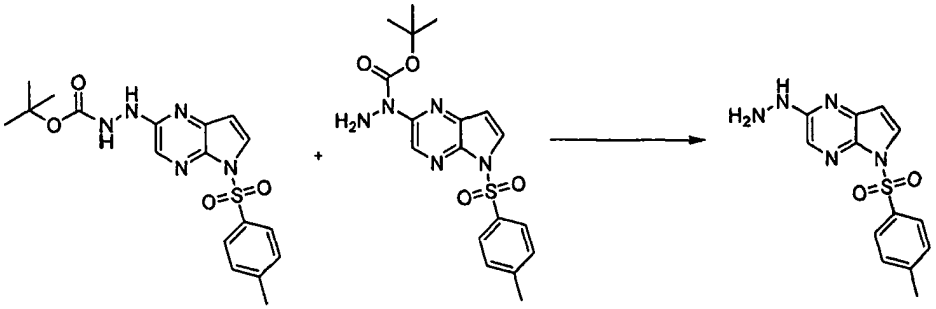
步驟I：2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯及1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯



向燒瓶中添加$Pd_2(dba)_3$(3.90 g，4.26 mmol)、二第三丁基-(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(3.62 g，8.52 mmol)及無水1,4-二噁烷(453 mL)。經由真空/氮氣淨化使催化劑-配位體混合物脫氣(3次)且於

約80℃下加熱約10 min。隨後添加2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(30.0 g，85 mmol)、肼甲酸第三丁酯(16.9 g，128 mmol)及NaO*t*-Bu(12.28 g，128 mmol)。再進行真空/氮氣淨化之後，於約80℃下加熱反應物。約50 min後，將反應混合物冷卻至周圍溫度且經由頂部具有Celite®(1 cm高×6 cm直徑)之矽膠墊(6 cm高×6 cm直徑)過濾，同時用EtOAc(3×150 mL)洗滌。將水(300 mL)添加至濾液中且分離有機層。再用EtOAc(3×200 mL)萃取水層。用飽和NH_4Cl水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水(各400 mL)洗滌經合併之有機萃取物，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生深棕色油狀物(45 g)。將該棕色油狀物溶解於DCM(250 mL)中，添加矽膠(200 g)且於減壓下濃縮混合物。使用矽膠層析法用25-65% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化所得矽石混合物以產生*2-(5-甲苯磺醯基-5H-*吡咯并*[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸*第三丁*酯*[主要區位異構體]與*1-(5-甲苯磺醯基-5H-*吡咯并*[2,3-b]吡嗪-2-基)肼甲酸*第三丁*酯*[次要區位異構體]之混合物(18.8 g，50%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.47 min；MS *m/z:* 404 $(M+H)^+$。

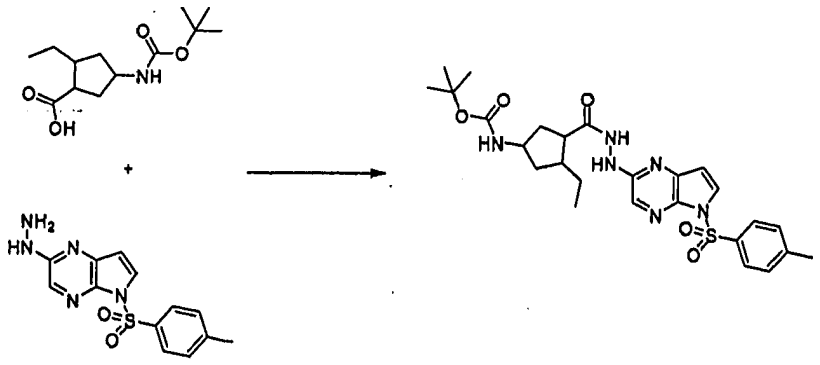
步驟J：2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



向2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯及1-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯(18.8 g，46.6 mmol)於1,4-二噁烷(239 mL)中之混合物中添加HCl(4 M於1,4-

二噁烷中，86 mL，345 mmol)。將反應物於約60℃下加熱約1 h且接著冷卻至約15-20℃。藉由真空過濾收集固體，用冷1,4-二噁烷(2×20 mL)洗滌且接著與飽和$NaHCO_3$及水(1:1，150 mL)之溶液一起攪拌。約1 h後，起泡已平息且藉由真空過濾收集固體，用冰冷水(3×20 mL)洗滌且在真空烘箱中乾燥至恆重以生成呈淡黃棕色固體狀之*2-肼基-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(8.01 g，50%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.28 min；MS *m/z*: 304 $(M+H)^+$。

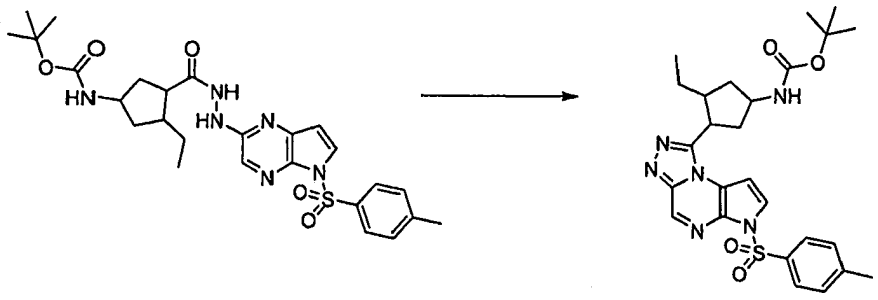
步驟K：3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯



向圓底燒瓶中饋入2-肼基-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(2.0 g，6.6 mmol，步驟J)及DCM(40 mL)以產生棕色懸浮液。將4-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙基環戊烷甲酸(2.0 g，7.8 mmol，步驟G)、HATU(2.51 g，6.59 mmol)及TEA(4.59 mL，33.0 mmol)添加至該懸浮液中且於周圍溫度下攪拌所得混合物約24 h，約2 h後發生溶解。添加水(20 mL)且使各層分溶。再用水(2×15 mL)、鹽水(2×25 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下移除溶劑以產生棕色殘餘物。藉由矽膠層析法用0-10% MeOH/DCM之梯度溶離來純化粗物質。再藉由矽膠層析法用0-10% MeOH/DCM之梯度溶離來純化回收之不純物質。合併來自兩個管柱之含有產物的溶離份且濃縮以產生呈棕色固

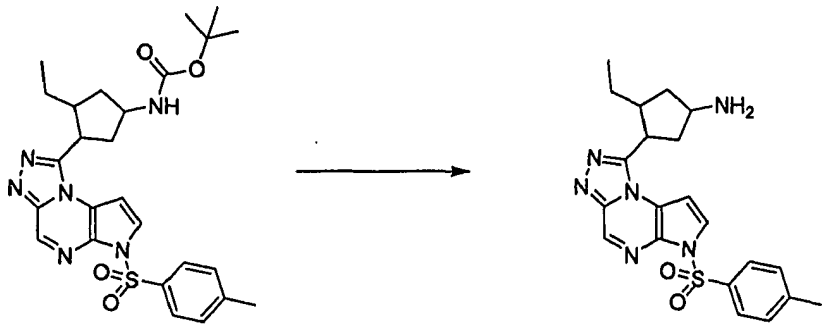
體狀之3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯(2.45 g，69%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.47 min；MS *m/z:* 543 $(M+H)^+$。

步驟L：3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯



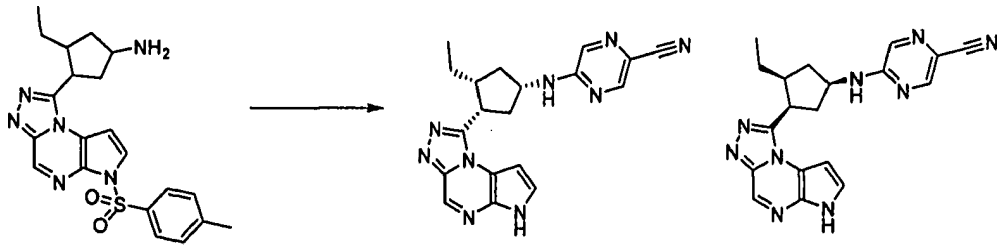
向圓底燒瓶中饋入3-乙基-4-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼羰基)環戊基胺基甲酸第三丁酯(2.45 g，4.55 mmol)及1,4-二噁烷(24 mL)以產生棕色溶液。添加TEA(2.54 mL，18.2 mmol)，隨後添加$SOCl_2$(0.50 mL，6.8 mmol)。將反應混合物於約80℃下加熱約5 h。將混合物冷卻至周圍溫度且添加EtOAc(100 mL)及水(30 mL)。使各層分溶且用水(2×30 mL)及鹽水(2×30 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下移除溶劑以產生棕色殘餘物。藉由矽膠層析法用0-10% MeOH/DCM之梯度溶離來純化粗物質。合併含有產物之溶離份且濃縮以產生*(1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯*(1.7 g，71%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.50 min；MS *m/z:* 525 $(M+H)^+$。

步驟M：3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺



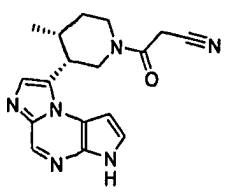
向圓底燒瓶中饋入3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基甲酸第三丁酯(1.7 g，3.2 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)以產生棕色溶液。添加HCl(4 N於1,4-二噁烷中，4.05 mL，16.2 mmol)且於約40℃下攪拌混合物約3 h。於減壓下移除溶劑。添加EtOAc(50 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)。藉由真空過濾收集所得固體且於凍乾器上乾燥以產生灰色固體(0.93 g)。使濾液之各層分溶且用EtOAc(3×40 mL)萃取水層。經無水$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且於減壓下移除溶劑以產生棕色殘餘物(0.52 g)。合併所獲得之物質以產生*3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊胺*(1.45 g，80% UV純度，84%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.76 min；MS *m/z:* 425 $(M+H)^+$。

步驟N：5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈及5-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-乙基-4-(6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈



向5 mL微波反應小瓶中饋入於EtOH(2.0 mL)中之3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊胺(0.30 g，0.71 mmol)以產生棕色懸浮液。添加5-氯吡嗪-2-甲腈(0.118 g，0.848 mmol，Ark Pharm)及DIEA(0.49 mL，2.8 mmol)。將所得懸浮液在微波爐中於約150℃下加熱約1 h。於減壓下移除溶劑且添加EtOAc(50 mL)及水(20 mL)。使各層分溶且用鹽水(20 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下移除溶劑以產生粗物質。將5-(-3-乙基-4-(6-甲苯磺醯基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈(0.24 g，40% UV純度，0.18 mmol)溶解於1,4-二噁烷(10 ml)中以產生棕色溶液。添加飽和Na_2CO_3水溶液(10 mL，27 mmol)且於約50℃下攪拌反應混合物約96 h。將反應混合物冷卻至周圍溫度且將EtOAc(50 mL)添加至反應混合物中。分離各層且用水(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由RP-HPLC純化粗物質(表2，方法m)以產生*5-((1S,3R,4S)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈及5-((1R,3S,4R)-3-乙基-4-(6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-1-基)環戊基胺基)吡嗪-2-甲腈之1:1混合物*(0.0025 g，1.5%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=**1.81** min；MS *m/z*: 374 $(M+H)^+$。

實例19：3-((3*R*,4*S*)-3-(3*H*-咪唑并][1,2-a]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈



步驟A：1-(苄氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸



在室溫下，於約60 psi氫氣下將4-甲基菸鹼酸鹽酸鹽(5.00 g，36.5 mmol，ASDI)及氧化鉑(IV)(0.35 g，1.54 mmol)於AcOH中震盪約72 h。經由Celite®過濾反應混合物且於減壓下濃縮以產生*4-甲基哌啶-3-甲酸鹽酸鹽*(7.4 g，含有殘餘AcOH)，其不經另外純化即可進行下一處理。向一部分於1,4-二噁烷(10 mL)中之酸(1.0 g，4.92 mmol)中添加HCl(4 N於1,4-二噁烷中，4.0 mL，16 mmol)。攪拌混合物約10 min，隨後添加Et_2O(10 mL)。藉由真空過濾收集沈澱物，用Et_2O(5 mL)洗滌以產生固體(0.27 g)。向濾液中添加HCl(4 N於1,4-二噁烷中，4.0 mL，16 mmol)且於減壓下濃縮混合物至恆重，同時將DCM(20 mL)添加至所得殘餘物中以產生濃稠黃色油狀物(0.56 g)。合併兩個部分以產生*4-甲基哌啶-3-甲酸鹽酸鹽*(0.83 g，93%)。向酸(0.83 g，4.6 mmol)中添加*N*-(苄氧基羰基氧基)丁二醯亞胺(1.27 g，5.08 mmol)、Na_2CO_3(1.71 g，16.2 mmol)及水:1,4-二噁烷(1:1，20 mL)。於室溫下攪拌混合物約16 h且於減壓下移除有機溶劑。藉由添加1 N HCl來中和水相。用EtOAc(2×25 mL)萃取溶液且用鹽水洗滌經合併之有機萃取物，並經無水$MgSO_4$乾燥。過濾溶液且於減壓下濃縮以產生*1-(苄氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸*(1.28 g，100%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.97 min；MS *m/z:* 278 $(M+H)^+$。

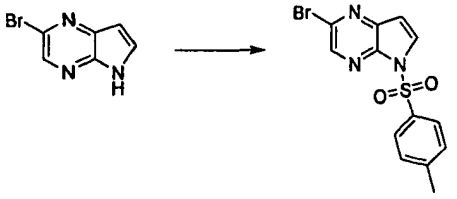
步驟B：3-(2-溴乙醯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯



向1-(苄氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-甲酸(1.28 g，4.62 mmol)於

DCM(40 mL)中之溶液中添加乙二醯氯(0.930 mL，10.6 mmol)，隨後逐滴添加DMF(0.072 mL，0.92 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物以生成粗產物3-(氯羰基)-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯(1.4 g，4.7 mmol)，將該產物溶解於Et_2O與MeCN之混合物(1:1，16 mL)中且添加至三甲基矽烷基二氮雜甲烷(2 M於Et_2O中，9.47 mL，18.5 mmol)於Et_2O及MeCN(1:1，16 mL)中之冷卻至約0℃之溶液中。於約0℃下攪拌所得混合物約4 h且藉由逐滴添加48% HBr水溶液來中止反應。移除有機溶劑且藉由矽膠層析法用10-40% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化殘餘物。於減壓下濃縮含有產物之溶離份以產生*3-(2-溴乙醯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯*(0.78 g，47%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.50 min；MS *m/z:* 356 $(M+H)^+$。

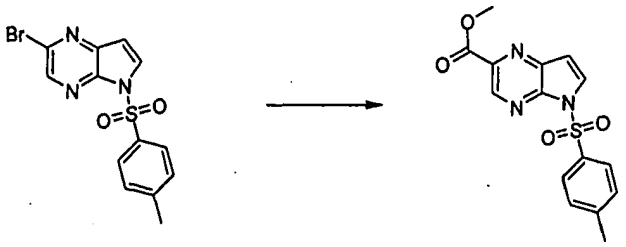
步驟C：2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



在約0-5℃下，經約60 min將2-溴-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(78.0 g，394 mmol，Ark Pharm)於無水DMF(272 mL)中之溶液逐滴添加至NaH(於礦物油中之60%分散液，12.8 g，532 mmol)於無水DMF(543 mL)中之攪拌懸浮液中。於約0-5℃下攪拌棕色反應溶液約30 min，接著於約0-5℃下經約60 min逐滴添加對甲苯磺醯氯(94.0 g，492 mmol)於無水DMF(272 mL)中之溶液。於約0-5℃下攪拌反應混合物約1 h，接著使其溫至周圍溫度且於周圍溫度下攪拌約18 h。將反應混合物緩慢傾入冰水(6 L)中，隨後添加2.5 N NaOH水溶液(50.0 mL，125 mmol)。藉由過濾收集沈澱物且與冷水(3×200 mL)一起攪拌。藉由過

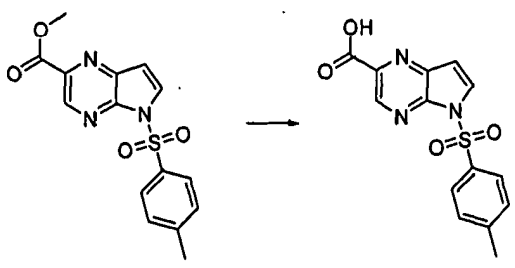
濾收集固體且在真空烘箱中於約55℃下乾燥至恆重以生成呈淡米色固體狀之*2-溴-5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(134.6 g，97%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.58 min；MS *m/z:* 352/354 $(M+H)^+$。

步驟D：5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸甲酯



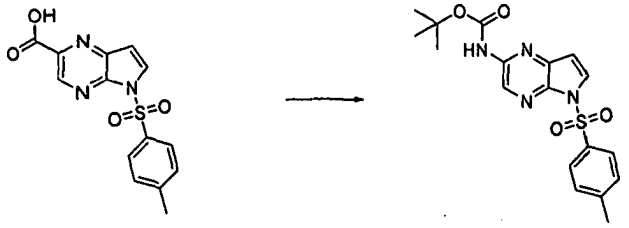
向2-溴-5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(5.00 g，14.2 mmol)於DMF(64 mL)中之溶液中添加二氯雙(三苯膦)鈀(0.60 g，0.86 mmol)、TEA(5.9 mL，43 mmol)及MeOH(17 mL，420 mmol)。使反應燒瓶裝備有用一氧化碳填充之氣球。排空燒瓶且用一氧化碳回填兩次，並將混合物於約65℃下加熱約3 h。再添加二氯雙(三苯膦)鈀(0.60 g，0.86 mmol)且再排空燒瓶，並用一氧化碳回填兩次。在一氧化碳氛圍下，將反應混合物於約95℃下加熱約16 h。將混合物冷卻至室溫且傾入冰水(350 mL)中。攪拌所得懸浮液約10 min且過濾。用水洗滌濾餅且凍乾固體歷時約48 h以產生呈淡棕色固體狀之*5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯*(5.0 g，90% UV純度，95%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.21 min；MS *m/z:* 332 $(M+H)^+$。

步驟E：5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸鹽酸鹽



向5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸甲酯(2.5 g，7.5 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之溶液中添加6 N HCl水溶液(50.0 mL，1650 mmol)且於約65℃下攪拌反應混合物約5 h，並於室溫下攪拌約72 h。將混合物再加熱至約60℃歷時約3 h且於室溫下攪拌約48 h。將混合物再加熱至約65℃歷時約2 h且接著冷卻至室溫。藉由過濾移除不溶性淡黃色殘餘物且於減壓下移除有機溶劑以產生沈澱物，收集該沈澱物且乾燥以產生呈淺棕色固體狀之*5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸鹽酸鹽*(1.92 g，72%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.48 min；MS *m/z:* 352 $(M-H)^-$。

步驟F：5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯

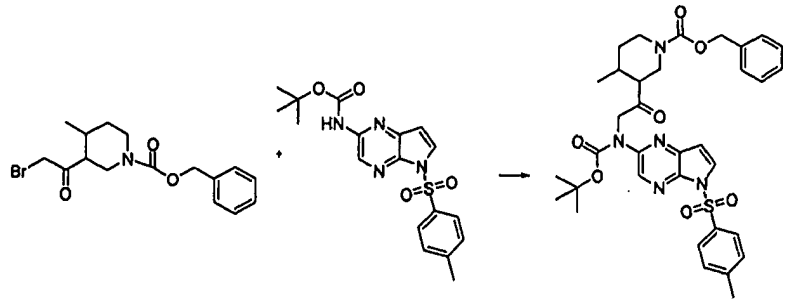


向5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲酸鹽酸鹽(1.92 g，5.43 mmol)於*t*-BuOH(50 mL)中之溶液中添加TEA(1.67 mL，11.9 mmol)及二苯基磷醯基疊氮化物(1.29 mL，5.97 mmol)。將反應混合物於約70℃下加熱約8 h。將混合物冷卻至室溫且藉由過濾移除不溶性殘餘物。使濾液懸浮於EtOAc中且過濾。濃縮濾液且藉由矽膠層析法用17-100% EtOAc/庚烷之梯度溶離來純化粗物質以產生呈白色固體狀之5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(0.68 g)。

層析法亦提供5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲醯胺(0.39 g，1.23 mmol)，使其與於*t*-BuOH(25 mL)中之四乙酸鉛(0.55 g，1.2 mmol)於室溫下反應約72 h，接著於回流下反應約4 h。再添加四乙酸

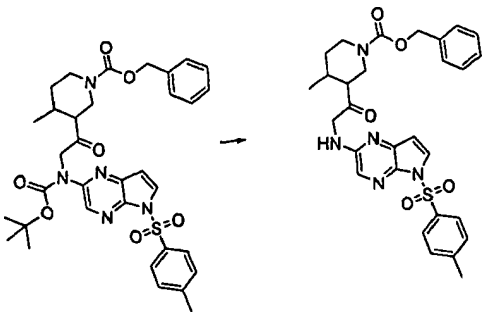
鉑(1.36 g，3.07 mmol)且將混合物於回流下加熱約2 h。藉由過濾移除不溶性殘餘物且於減壓下濃縮濾液。藉由如上文所述之矽膠層析法來純化殘餘物以生成另一份所需產物(0.18 g)。合併兩份收穫物以產生*5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-bJ吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯*(0.86 g，41%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.67 min；MS *m/z:* 389 $(M+H)^+$。

步驟G：3-(2-(第三丁氧基羰基(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胺基)乙醯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯



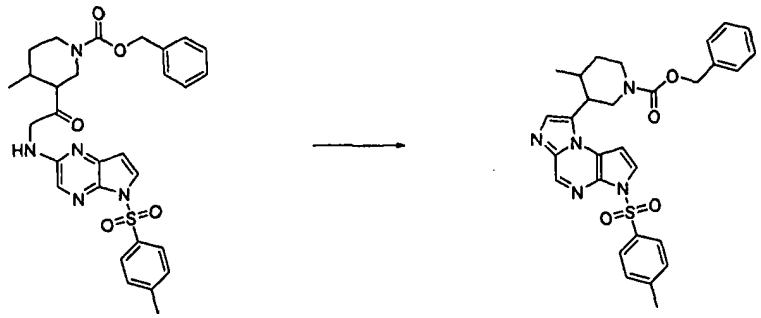
向NaH(於礦物油中之60%分散液，0.088 g，2.2 mmol)於約0℃之DMF(10 mL)中之懸浮液中添加5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯(0.86 g，2.2 mmol，步驟F)於DMF(10 mL)中之溶液且於約0℃下攪拌混合物約1 h。逐滴添加3-(2-溴乙醯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯(0.78 g，2.2 mmol，步驟B)於DMF(5 mL)中之溶液且於周圍溫度下攪拌所得混合物約16 h。移除溶劑且使殘餘物在EtOAc與水(各40 mL)之間分溶。用鹽水(20 mL)洗滌有機相，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生*3-(2-(第三丁氧基羰基(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)胺基)乙醯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯*(1.45 g，100%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=3.14 min；MS *m/z:* 662 $(M+H)^+$。

步驟H：4-甲基-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基)乙醯基)哌啶-1-甲酸苄酯



在周圍溫度下，將3-(2-(第三丁氧基羰基(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)胺基)乙醯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯(1.45 g，2.2 mmol)於HCl(4 N於1,4-二噁烷中，0.55 mL，2.2 mmol)中攪拌約90 min。於減壓下移除溶劑且用飽和$NaHCO_3$水溶液中和殘餘物。用EtOAc(2×20 mL)萃取水相且用鹽水(16 mL)洗滌經合併之有機萃取物，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮以生成呈棕色非晶形固體狀之*4-甲基-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基胺基)乙醯基)哌啶-1-甲酸苄酯*(1.23 g，100%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.74 min；MS *m/z:* 562 $(M+H)^+$。

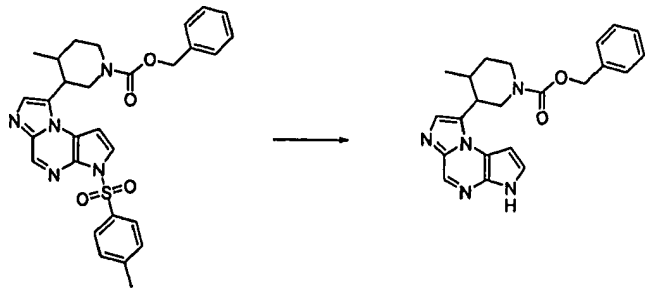
步驟I：4-甲基-3-(3-甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲酸苄酯



向4-甲基-3-(2-(5-甲苯磺醯基-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基胺基)乙醯基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.2 g，2.2 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加拉爾森試劑(0.44 g，1.1 mmol)且將混合物於約60℃下加熱

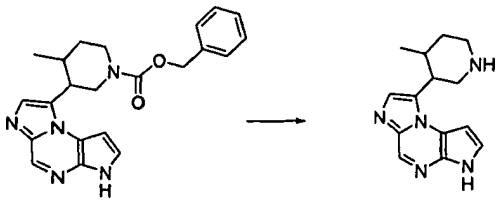
約90 min。於減壓下移除溶劑且藉由矽膠層析法用0-1.5% MeOH/DCM之梯度溶離來純化殘餘物以生成呈黃色非晶形固體狀之*4-甲基-3-(3-甲苯磺醯基-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲酸苄酯*(0.93 g，78%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.49 min；MS *m/z:* 544 $(M+H)^+$。

步驟J：3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯



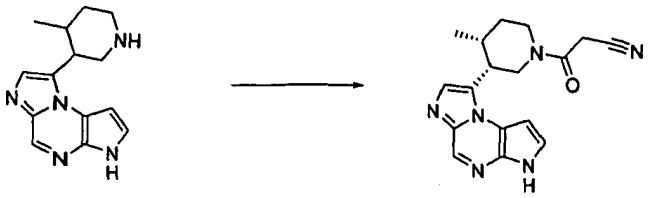
向4-甲基-3-(3-甲苯磺醯基-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)哌啶-1-甲酸苄酯(0.93 g，1.7 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(2 N，1.0 mL)，且將所得混合物於約90℃下加熱約80 min。於減壓下移除溶劑且用飽和NH_4Cl水溶液(26 mL)處理殘餘物，並用EtOAc(2×30 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機萃取物，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮以生成呈棕色非晶形固體狀之粗產物。藉由矽膠層析法用5-100% MeOH/DCM之梯度溶離來純化該物質以產生呈黃色固體狀之*3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯*(0.55 g，83%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.94 min；MS *m/z:* 390 $(M+H)^+$。

步驟K：8-(4-甲基哌啶-3-基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪



在室溫下，使3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸苄酯(0.55 g，1.4 mmol)與鈀/碳(10%，0.38 g，0.36 mmol)之混合物於氫氣壓下氫化約20 h。藉由經由Celite®墊過濾來移除催化劑且於真空中濃縮濾液以產生呈黃色非晶形固體狀之*8-(4-甲基哌啶-3-基)-3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪*(0.30 g，83%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=0.93 min；MS *m/z*: 256 $(M+H)^+$。

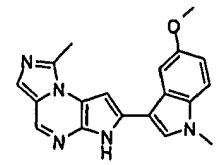
步驟L：3-((3*R*,4*R*)-3-(3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈



向8-(4-甲基哌啶-3-基)-3*H*-咪唑并[1,2-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(0.30 g，1.2 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加DIEA(0.41 mL，2.4 mmol)及EDC(0.68 g，3.5 mmol)。添加2-氰基乙酸(0.20 g，2.4 mmol)且於周圍溫度下攪拌混合物約14 h。於減壓下移除溶劑且使殘餘物在DCM與水(各25 mL)之間分溶。用鹽水(20 mL)洗滌有機相，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用0-8% MeOH於DCM中之梯度溶離進行純化，產生呈白色固體狀之產物(0.29 g)。對掌性分離(表3，方法10)該物質以產生物質(R_t=22.5 min，旋光性為正)，進一步藉由矽膠層析法用0-8% MeOH於DCM中之梯度溶離來純

化所產生之物質以產生*3-((3R,4R)-3-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙腈*(0.04 g，11%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.36 min；MS *m/z:* 323 $(M+H)^+$。

實例20：7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪

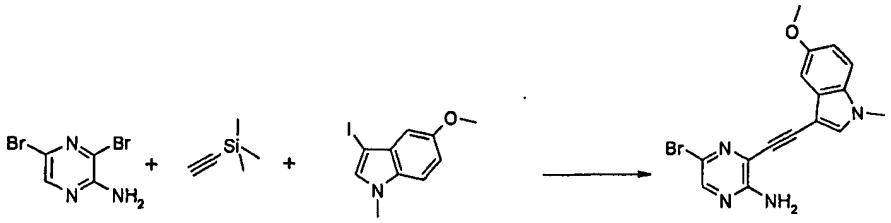


步驟A：3-碘-5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚



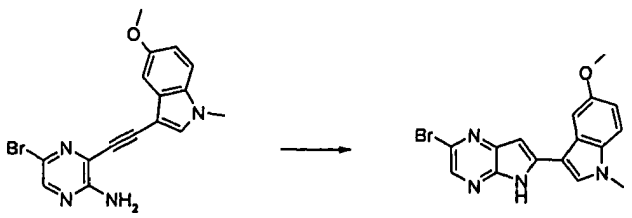
將於DMF(100 mL)中之5-甲氧基-1*H*-吲哚(5.00 g，34.0 mmol)與KOH(2.00 g，35.7 mmol)一起攪拌15 min，接著添加碘(8.80 g，34.7 mmol)。攪拌混合物約30 min，接著逐份添加NaH(於礦物油中之60%分散液，1.63 g，40.8 mmol)。於周圍溫度下攪拌約15 min後，添加碘代甲烷(2.34 mL，37.4 mmol)且攪拌混合物約2 h。於減壓下移除溶劑且將混合物與水(300 mL)一起攪拌約15 min。用DCM(100 mL)處理漿料且分離各層。用DCM(50 mL)萃取水層且經無水$MgSO_4$乾燥經合併之有機物，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法用DCM溶離來純化物質以產生*3-碘-5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚*(9.48 g，97%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 δ 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)；LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.50 min.

步驟B：5-溴-3-((5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)乙炔基)吡嗪-2-胺



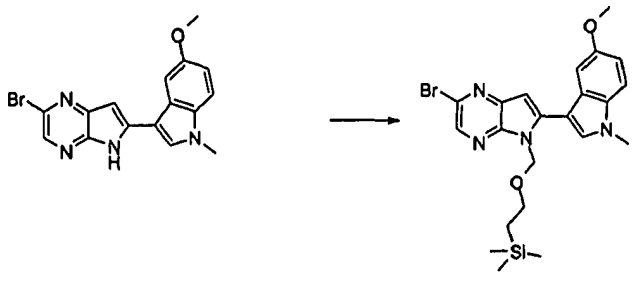
向500 mL圓底燒瓶中饋入NMP(120 mL)及3,5-二溴吡嗪-2-胺(9.00 g，35.6 mmol)。於氮氣下使混合物脫氣且添加$Pd(Ph_3P)_4$(3.29 g，2.85 mmol)。用鋁箔包裹燒瓶以防止其受到光照，且添加碘化亞銅(I)(0.678 g，3.56 mmol)、TEA(29.8 mL，214 mmol)及(三甲基矽烷基)乙炔(3.84 g，39.1 mmol)。將混合物在油浴中溫至約55℃歷時約1.5 h。將混合物冷卻至周圍溫度且添加3-碘-5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚(9.76 g，34.0 mmol)、水(0.256 mL，14.2 mmol)、NMP(1 mL)及DBU(37.5 mL，249 mmol)。於周圍溫度下攪拌混合物約16 h。濃縮混合物以移除揮發物且用水(800 mL)稀釋混合物，並用EtOAc(4×300 mL)萃取。用水(600 mL)洗滌經合併之有機層。經由Celite®過濾所形成之乳液以移除不溶性物質。分離濾液層且經無水$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且濃縮至約25 mL，並藉由矽膠層析法用EtOAc溶離來進行純化。濃縮含有產物之溶離份以產生物質，用Et_2O(50 mL)濕磨該物質，過濾且用Et_2O(2×10 mL)洗滌。乾燥所得固體以產生2.94 g產物。將以上所獲得之濾液濃縮至約6 mL且藉由矽膠層析法用EtOAc溶離來進行純化以產生第二批濃縮物，用Et_2O(20 mL)濕磨該濃縮物且過濾以產生另外0.42 g產物。合併兩個批料以產生*5-溴-3-((5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)乙炔基)吡嗪-2-胺*(3.36 g，26%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.46 min；MS *m/z:* 357 $(M+H)^+$。

步驟C：2-溴-6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



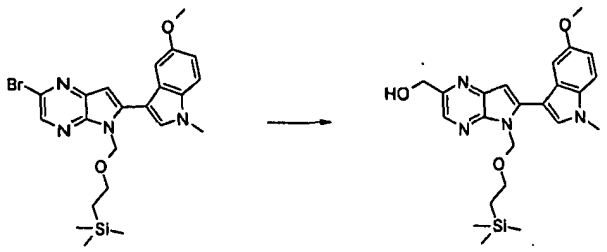
用NaH(於礦物油中之60%分散液，0.36 g，9.1 mmol)處理於DMF(35 mL)中之5-溴-3-((5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)乙炔基)吡嗪-2-胺(3.25 g，9.10 mmol)。於周圍溫度下約5 h後，用另一份NaH(於礦物油中之60%分散液，0.036 g，0.91 mmol)處理混合物且攪拌約16 h。濃縮混合物且與水(50 mL)及EtOAc(40 mL)一起攪拌。過濾混合物且洗滌固體直至剩餘不溶性焦油。分離濾液層且經無水$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且濃縮。將物質溶解於最少量之溫熱DMF中且藉由矽膠層析法(120 g矽膠管柱)用95:5 DCM/MeOH溶離來進行純化。合併含有產物之溶離份且濃縮以產生油狀物，藉由矽膠層析法(120 g矽石管柱)用EtOAc溶離來純化該油狀物。合併含有產物之溶離份且濃縮以產生油性殘餘物，用EtOAc(20 mL)濕磨該殘餘物，接著過濾以產生黃色固體。乾燥該物質以產生*2-溴-6-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(1.48 g，45%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.50 min；MS *m/z:* 357$(M+H)^+$。

步驟D：2-溴-6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



將於DMF(15 mL)中之2-溴-6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.500 g，1.40 mmol)冷卻至約0℃，接著用NaH(於礦物油中之60%分散液，0.112 g，2.80 mmol)處理。攪拌混合物約15 min，添加SEM-Cl(0.372 mL，2.10 mmol)且將混合物溫至周圍溫度歷時約15 min。濃縮混合物且藉由矽膠層析法(40 g矽石管柱)用DCM溶離來進行純化以產生*2-溴-6-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(0.61 g，89%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=3.88 min；MS *m/z*: 489 $(M+H)^+$。

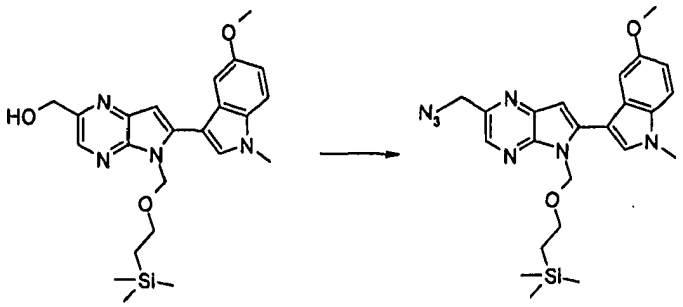
步驟E：(6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲醇



將於1,4-二噁烷(13 mL)及水(6.5 mL)中之2-溴-6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.815 g，1.67 mmol)、(*E*)-苯乙烯基硼酸(0.272 g，1.84 mmol，Combiblocks)、Cs_2CO_3(1.36 g，4.18 mmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.070 g，0.10 mmol)加熱至約70℃隔夜。冷卻混合物且於減壓下濃縮溶劑。使物質在水(50 mL)與EtOAc(60 mL)之間分溶且經無水$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且濃縮為泡沫狀物(1.01 g)。將該物質溶解於1,4-二噁烷(15 mL)中且添加水(3 mL)、於*t*-BuOH中之2.5 wt%四氧化鋨(0.84 ml，0.067 mmol)及過碘酸鈉(1.43 g，6.69 mmol)。

於周圍溫度下攪拌混合物約1 h，接著添加於*t*-BuOH中之2.5 wt%四氧化鋨(0.84 mL，0.067 mmol)及水(3 mL)。攪拌混合物約3 h，接著用水(50 mL)稀釋。用EtOAc(50 mL及25 mL體積)萃取混合物。用鹽水(30 mL)洗滌經合併之有機溶液，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮以產生油狀物(0.97 g)。將該物質溶解於1,4-二噁烷(10 mL)及EtOH(2 mL)中，接著用$NaBH_4$(0.063 g，1.672 mmol)處理且攪拌約30 min。蒸發溶劑且使物質在EtOAc(50 mL)、水(20 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)之間分溶。分離各層且用EtOAc(2×20 mL)萃取水層。用鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機溶液，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用EtOAc溶離來純化物質以提供*(6-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲醇*(0.63 g，86%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.58 min；MS *m/z:* 439 $(M+H)^+$。

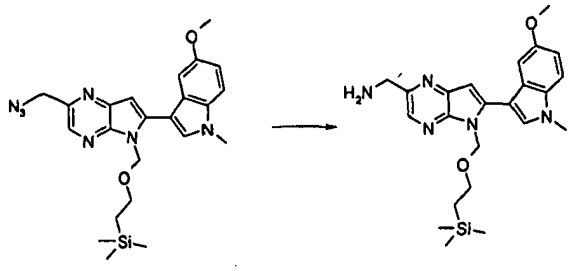
步驟F：2-(疊氮基甲基)-6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



用$SOCl_2$(0.115 mL，1.58 mmol)處理於DCM(10 mL)中之(6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲醇(0.63 g，1.4 mmol)且於周圍溫度下攪拌約15 min。蒸發溶劑，接著添加疊氮化鈉(0.280 g，4.31 mmol)及DMF(5

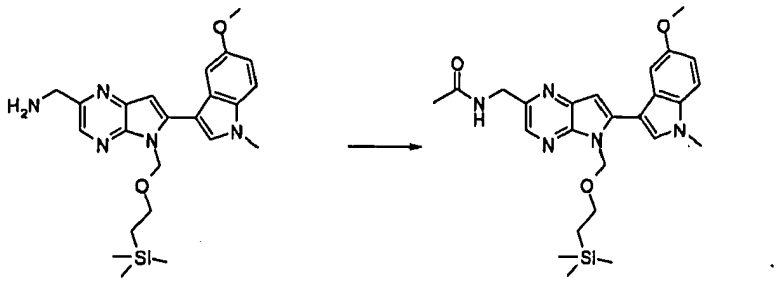
mL)。接著於周圍溫度下攪拌混合物隔夜。蒸發溶劑且使殘餘物在水(30 mL)與EtOAc(25 mL)之間分溶。用EtOAc(15 mL)洗滌水層，接著經無水$MgSO_4$乾燥經合併之有機溶液，過濾且濃縮以產生*2-(疊氮基甲基)-6-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(0.58 g，87%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=3.42 min；MS *m/z:* 464 $(M+H)^+$。

步驟G：(6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺



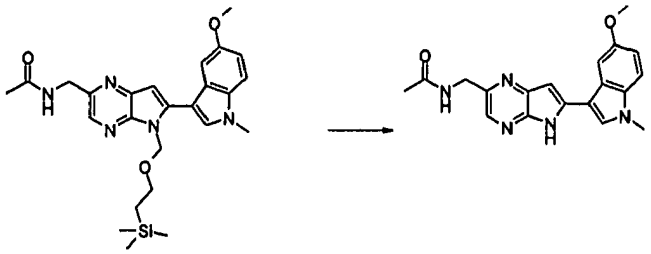
用三苯膦(0.335 g，1.28 mmol)及水(0.150 mL，8.33 mmol)處理於THF(15 mL)中之2-(疊氮基甲基)-6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.58 g，1.3 mmol)，接著加熱至約70℃歷時約2 h。冷卻混合物，接著於真空中濃縮。藉由矽膠層析法用含有2.5 vol% 37 wt%氫氧化銨之9:1 DCM/MeOH溶離來純化物質以產生*(6-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲胺*(0.37 g，68%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.11 min；MS *m/z:* 438 $(M+H)^+$。

步驟H：*N*-((6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基)乙醯胺



用吡啶(0.044 mL，0.55 mmol)及乙酸酐(0.044 mL，0.47 mmol)處理於THF(5 mL)中之(6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺(0.185 g，0.423 mmol)。於周圍溫度下攪拌混合物約5 min且用AcOH(0.024 mL，0.42 mmol)處理。用EtOAc(20 mL)稀釋混合物且用水(15 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。經無水$MgSO_4$乾燥有機溶液，過濾且濃縮以產生*N-((6-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基)乙醯胺*(0.202 g，100%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.63 min；MS *m/z:* 480 $(M+H)^+$。

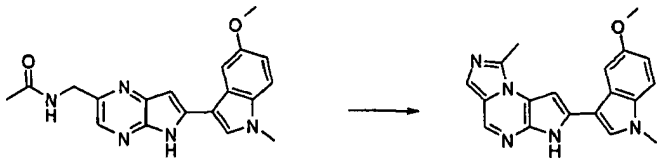
步驟I：*N*-((6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基)乙醯胺



用乙二胺(0.90 mL，13 mmol)及TBAF(1 M於THF中，1.7 mL，1.7 mmol)處理於DMF(10 mL)中之*N*-((6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基)乙醯胺(0.200 g，0.417 mmol)。將混合物加熱至約85℃歷時約90 min，接著冷卻且於減壓下濃縮。將物質與水(20 mL)一起攪拌約16

h，添加Et_2O(10 mL)且繼續攪拌約15 min。過濾漿料且乾燥所收集之固體。用EtOAc(2×25 mL)萃取濾液，接著經無水$MgSO_4$乾燥經合併之有機溶液，過濾且濃縮以產生物質，將該物質與先前所收集之固體合併。用EtOAc(5 mL)濕磨物質且過濾以產生固體。藉由矽膠層析法用DCM/MeOH(9:1)溶離來純化濾液以產生另外量之產物，將該產物與自EtOAc濕磨所獲得之固體合併以產生*N-((6-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基)乙醯胺*(0.108 g，74%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.91 min；MS *m/z:* 350.2 $(M+H)^+$。

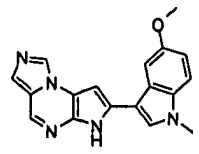
步驟J：7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪



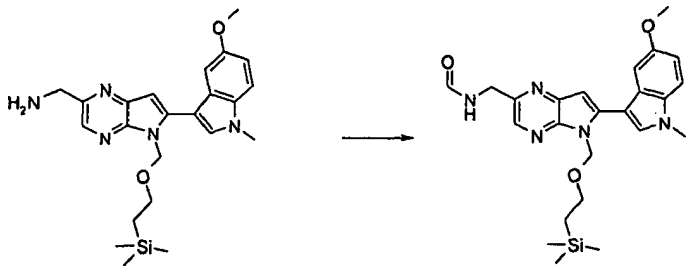
用拉爾森試劑(0.075 g，0.19 mmol)處理於1,4-二噁烷(6 mL)中之*N*-((6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基)乙醯胺(0.108 g，0.309 mmol)且加熱至約85℃歷時約30 min。簡單冷卻混合物，接著添加另一份拉爾森試劑(0.075 g，0.19 mmol)。將混合物加熱至約85℃歷時約30 min。將混合物冷卻至周圍溫度，接著添加乙酸汞(0.10 g，0.31 mmol)。約15 min後，添加另一份乙酸汞(0.10 g，0.31 mmol)。攪拌混合物約15 min，接著用EtOAc(50 mL)稀釋。過濾混合物且用EtOAc(2×25 mL)洗滌濾餅。蒸發濾液(且留出殘餘物)，且乾燥固體，並用DCM(20 mL)濕磨。藉由過濾收集固體且用DCM(25 mL)洗滌。濃縮濾液且與自EtOAc過濾獲得之留出殘餘物合併。將濾餅溶解於DMF(1.2 mL)中且藉由矽膠層析法(10 g管柱)用95:5

DCM/MeOH溶離來進行純化。將含有產物之溶離份與來自EtOAc及DCM濕磨之濾液合併，濃縮且藉由矽膠層析法(10 g管柱)用95:5 DCM/MeOH溶離來純化經合併之物質。合併含有產物之溶離份。用DMF(各40 mL)沖洗矽石管柱且將所有含有產物之溶離份與先前收集之溶離份合併且於減壓下移除溶劑。用約MeOH(5 mL)濕磨殘餘物且過濾。用水(40 mL)及37 wt%氫氧化銨(3 mL)濕磨濾餅且用EtOAc(5×50 mL)萃取。合併有機萃取物且用鹽水(25 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮以產生固體(0.056 g)。用MeOH(5 mL)濕磨物質。藉由過濾收集固體，接著乾燥以產生含有5重量% MeOH之*7-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-1-甲基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪*(0.037 g，36%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.94 min；MS *m/z*: 332 $(M+H)^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (dd, *J*=14.8, 5.52 Hz, 2H), 7.03 (d, *J*=2.07 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J*=8.88, 2.25 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.95 (s, 3H)。

實例21：7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪

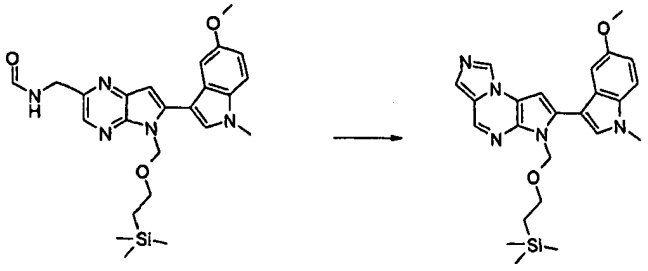


步驟A：*N*-((6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基)甲醯胺



將於甲酸乙酯(4.4 mL，54.0 mmol)中之(6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺(0.095 g，0.22 mmol，實例20，步驟G)在油浴中於約60℃下加熱約45 min。冷卻且蒸發混合物以產生*N-((6-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基)甲醯胺*(0.10 g，100%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.65 min；MS *m/z:* 466 $(M+H)^+$。

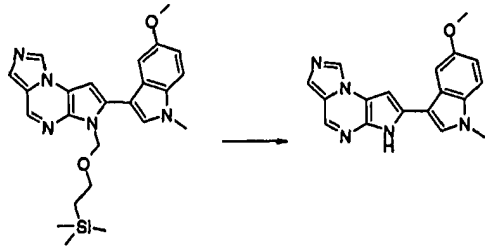
步驟B：7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪



用拉爾森試劑(0.053 g，0.13 mmol)處理於1,4-二噁烷(4 mL)中之*N*-((6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基)甲醯胺(0.10 g，0.22 mmol)且在油浴中加熱至約80℃歷時約15 min。冷卻混合物且添加乙酸汞(0.073 g，0.23 mmol，Fluka)。於周圍溫度下攪拌混合物約30 min且添加另一份乙酸汞(0.073 g，0.228 mmol，Fluka)，並於周圍溫度下繼

續攪拌約2 h。用EtOAc(20 mL)稀釋混合物且過濾。於減壓下蒸發溶劑，接著藉由矽膠層析法用DCM/MeOH(95:5)溶離來純化物質。進一步藉由矽膠層析法用EtOAc溶離來純化濃縮含有產物之溶離份後獲得的物質以產生*7-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪*(0.048 g，49%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=3.16 min；MS *m/z:* 448 $(M+H)^+$。

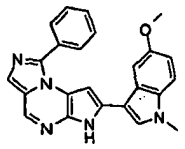
步驟C：7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪



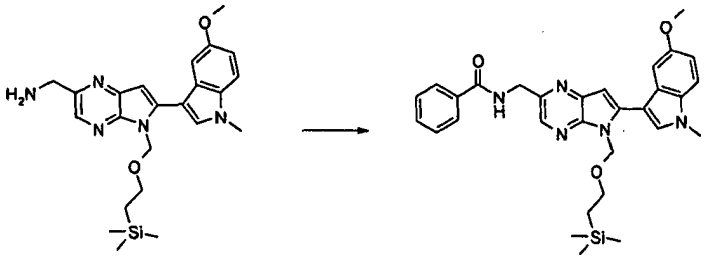
用乙二胺(0.22 mL，3.3 mmol)處理於DMF(4 mL)中之7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(0.048 g，0.11 mmol)且加熱至約85℃歷時約5 min。冷卻溶液且添加TBAF(1 M於THF中，0.11 mL，0.11 mmol)。將溶液再加熱至約85℃歷時約30 min。將混合物冷卻至周圍溫度且添加另一份TBAF(1 M於THF中，0.054 mL，0.054 mmol)，並繼續加熱約1.5 h。冷卻溶液且藉由製備型RP-HPLC(表2，方法**l**)純化物質。濃縮含有產物之溶離份以移除MeCN，接著用飽和$NaHCO_3$水溶液使其鹼化且用EtOAc(2×10 mL)萃取。經無水$MgSO_4$乾燥經合併之有機溶液，過濾且濃縮。用庚烷(5 mL)濕磨固體，接著藉由過濾進行收集以產生*7-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪*(0.028 g，8%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.91 min；MS *m/z:*

318.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 δ 12.18 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J*=8.90, 2.36 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

實例22：7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-1-苯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪

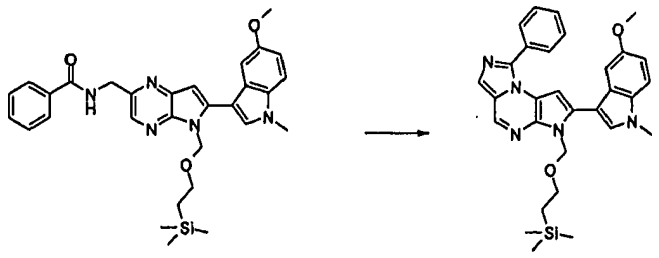


步驟A：*N*-((6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基)苄醯胺



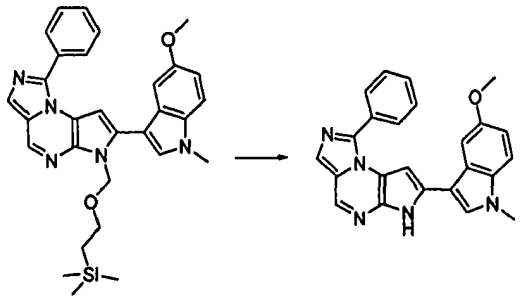
用吡啶(0.026 ml，0.33 mmol)及苄醯氯(0.033 ml，0.28 mmol)處理於THF(5 mL)中之(6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲胺(0.095 g，0.28 mmol，實例20，步驟G)。於約60℃下攪拌混合物約20 min且冷卻至周圍溫度，用Na_2CO_3水溶液(15 mL)稀釋且用EtOAc(20 mL)萃取。經無水$MgSO_4$乾燥有機溶液，過濾且濃縮以產生*N-((6-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基)苄醯胺*(0.118 g，100%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.64 min；MS *m/z:* 542 $(M+H)^+$。

步驟B：7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪



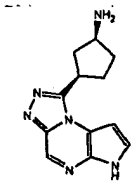
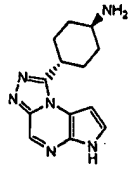
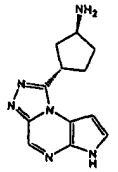
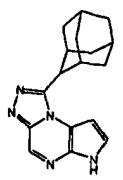
用拉爾森試劑(0.070 g，0.17 mmol)處理於1,4-二噁烷(3 mL)中之*N*-((6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)甲基)苄醯胺(0.118 g，0.218 mmol)且在油浴中加熱至約80℃歷時約20 min。將混合物冷卻至周圍溫度且接著添加乙酸汞(0.073 g，0.23 mmol)。於周圍溫度下攪拌混合物約60 min，接著添加另一份乙酸汞(0.069 g，0.22 mmol)且於周圍溫度下繼續攪拌約20 min。用EtOAc(20 mL)稀釋混合物且接著過濾。於減壓下濃縮濾液且藉由矽膠層析法用EtOAc溶離來純化物質以產生*1-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪*(0.055 g，48%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.91 min；MS *m/z:* 524 $(M+H)^+$。

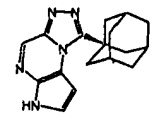
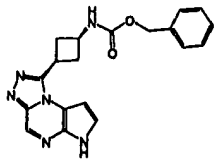
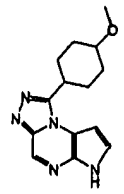
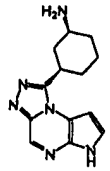
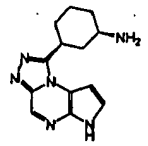
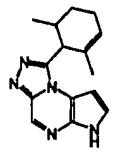
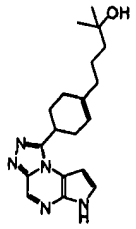
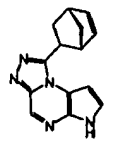
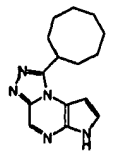
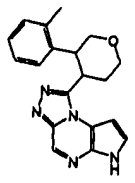
步驟C：7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-1-苯基-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪

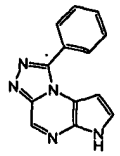
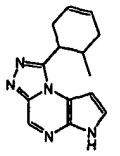
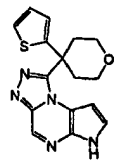
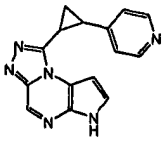
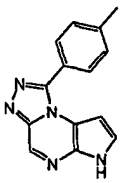
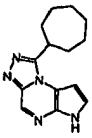
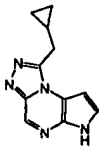
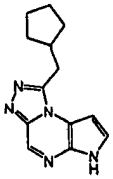
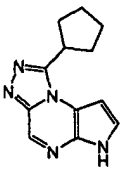


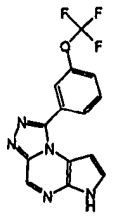
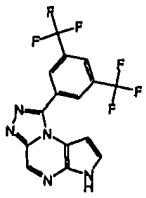
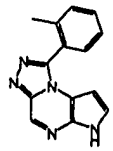
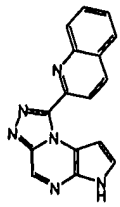
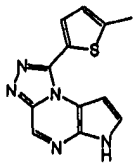
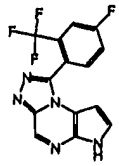
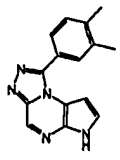
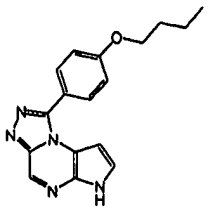
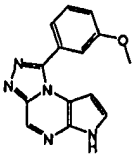
用乙二胺(0.207 ml，3.09 mmol)及TBAF(1 M於THF中，0.412 mL，0.412 mmol)處理於DMF(3 mL)中之7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)-1-苯基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-咪唑并[1,5-*a*]吡咯并[2,3-*e*]吡嗪(0.054 g，0.103 mmol)。將溶液加熱至約90℃歷時約70 min。將混合物冷卻至周圍溫度且用EtOAc(10 mL)稀釋混合物，用水(6 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮以產生黃色殘餘物。藉由矽膠層析法用1-6% MeOH/DCM溶離來純化殘餘物以提供黃色固體。用庚烷(2 mL)濕磨該固體以提供*7-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-1-苯基-6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪*(0.004 g，10%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.26 min；MS *m/z*: 394 $(M+H)^+$。

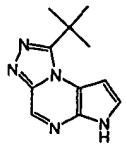
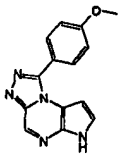
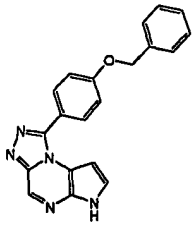
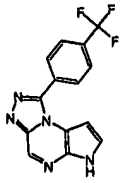
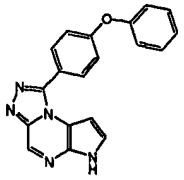
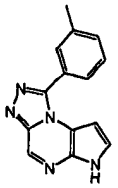
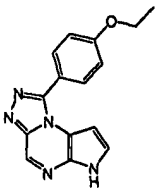
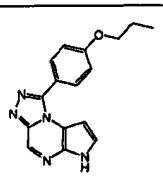
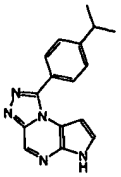
表4.表D.1至II.2中所見之實例

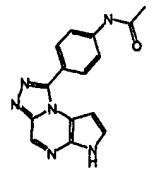
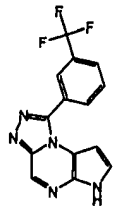
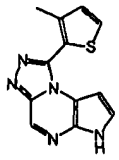
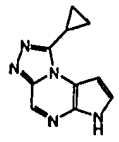
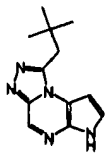
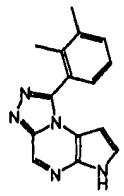
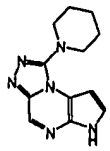
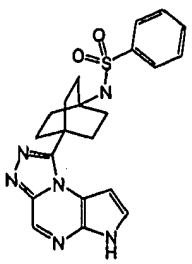
實例編號	結構
D.1.2	
D.1.3	
D.1.4	
E.1.2	

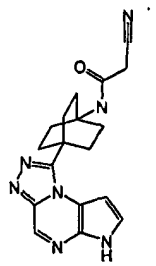
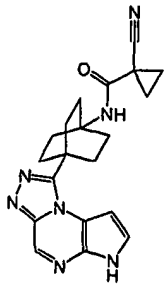
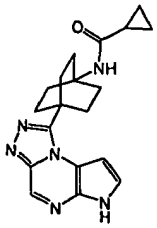
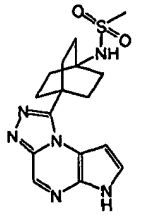
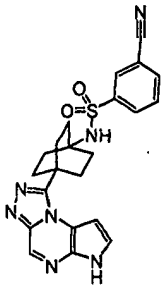
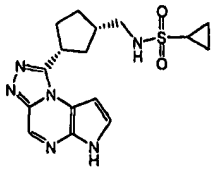
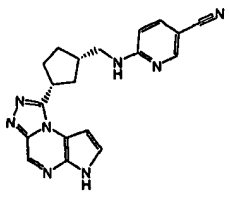
E.1.3	
E.1.4	
E.1.5	
F.1.2	
F.1.3	
G.1.2	
G.1.3	
G.1.4	
G.1.5	
G.1.6	

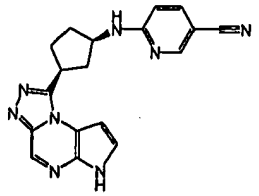
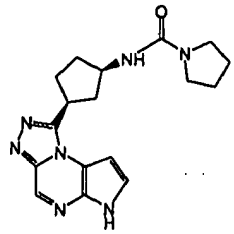
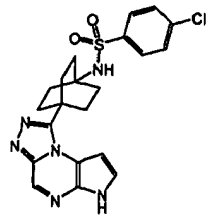
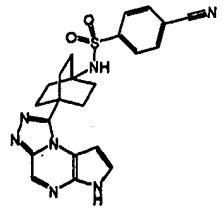
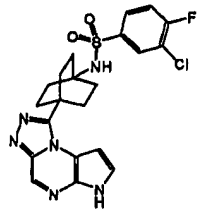
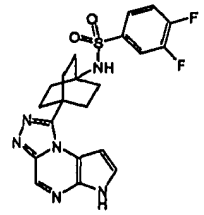
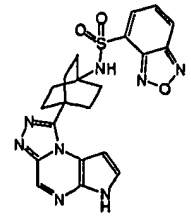
G.1.7	
G.1.8	
G.1.9	
G.1.10	
G.1.11	
G.1.12	
G.1.13	
G.1.14	
G.1.15	

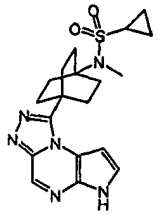
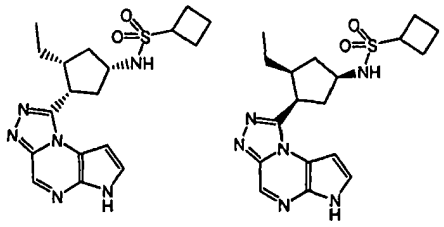
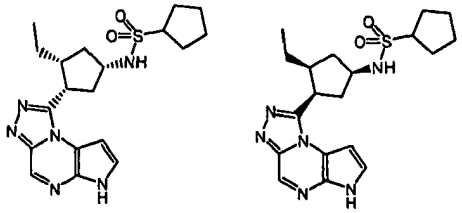
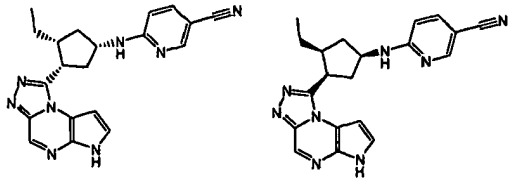
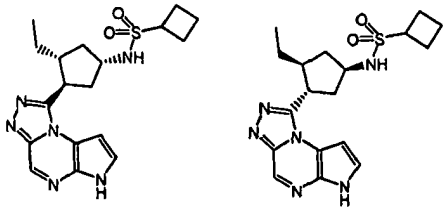
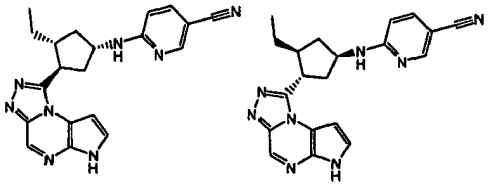
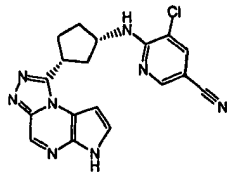
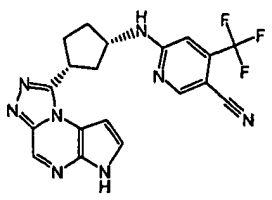
G.1.16	
G.1.17	
G.1.18	
G.1.19	
G.1.20	
G.1.21	
G.1.22	
G.1.23	
G.1.24	

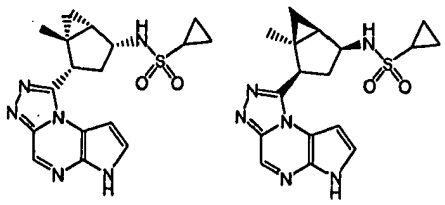
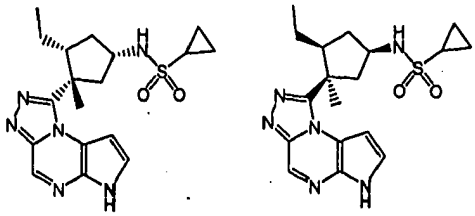
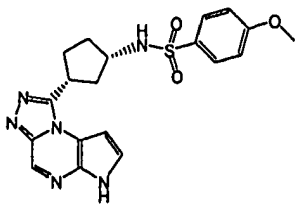
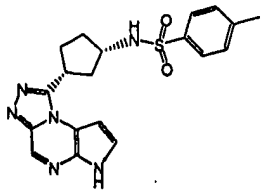
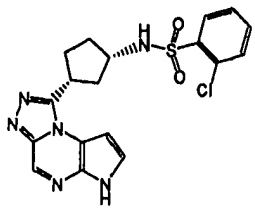
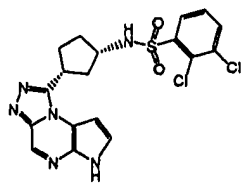
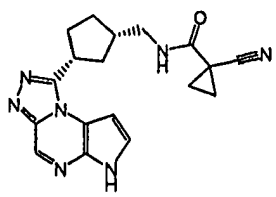
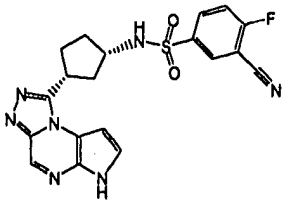
G.1.25	
G.1.26	
G.1.27	
G.1.28	
G.1.29	
G.1.30	
G.1.31	
G.1.32	
G.1.33	

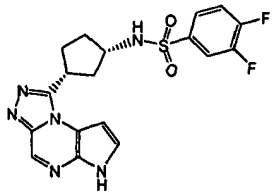
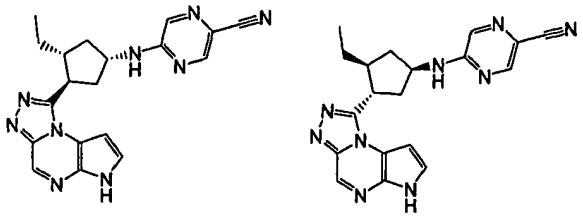
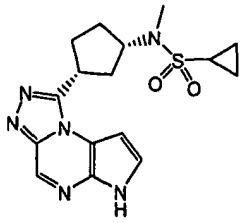
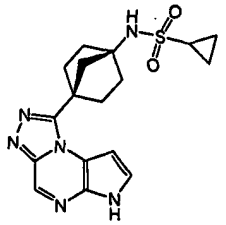
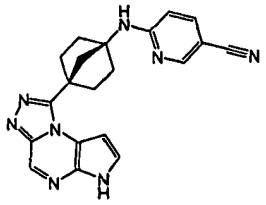
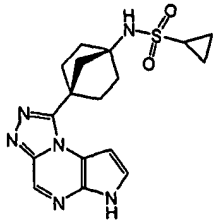
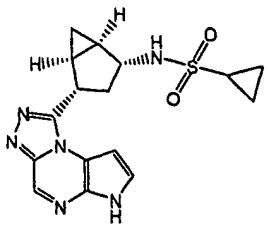
G.1.34	
G.1.35	
G.1.36	
G.1.37	
G.1.38	
G.1.39	
H.1.2	
H.1.3	

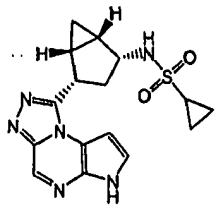
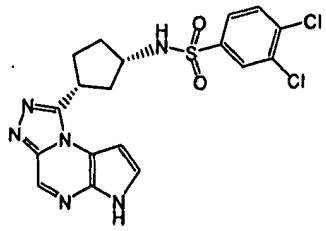
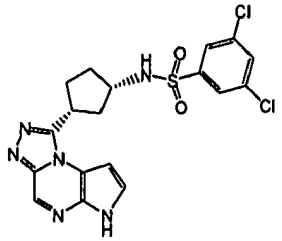
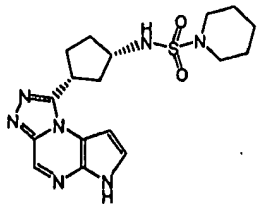
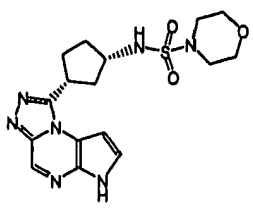
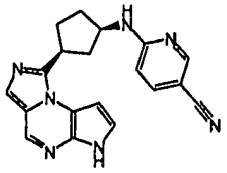
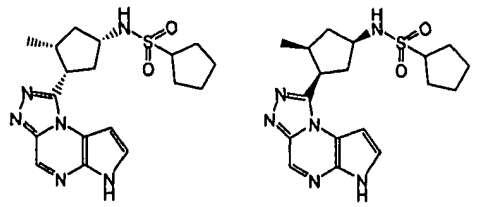
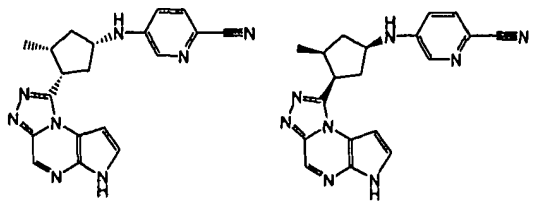
H.1.4	
H.1.5	
H.1.6	
H.1.7	
H.1.8	
H.1.9	
H.1.10	

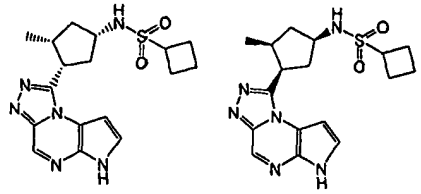
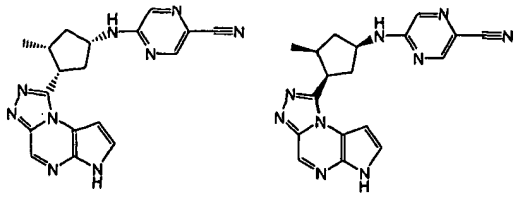
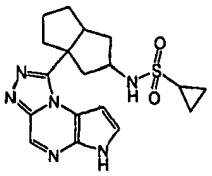
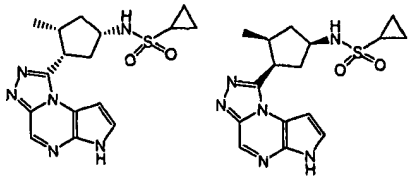
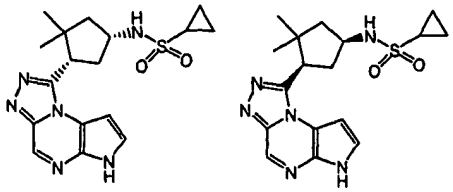
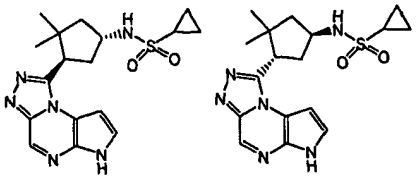
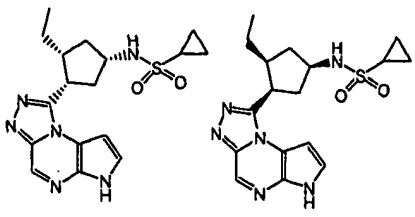
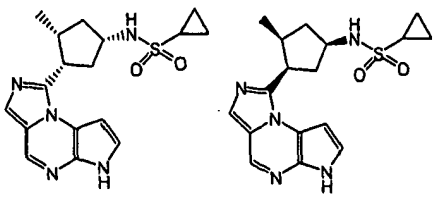
H.1.11	
H.1.12	
H.1.13	
H.1.14	
H.1.15	
H.1.16	
H.1.17	

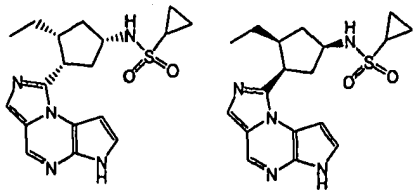
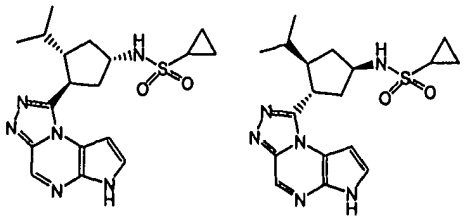
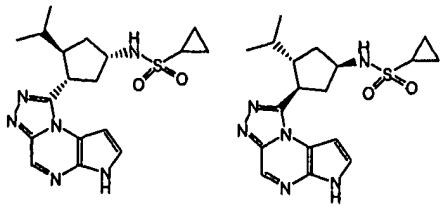
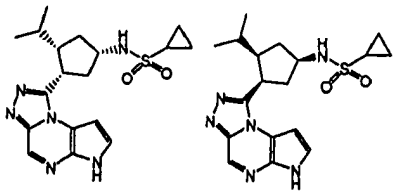
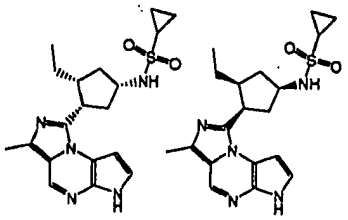
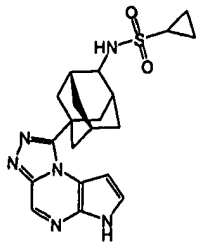
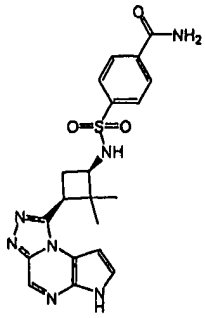
H.1.18	
H.1.19	
H.1.20	
H.1.21	
H.1.22	
H.1.23	
H.1.24	
H.1.25	

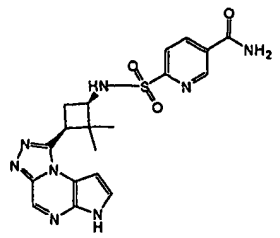
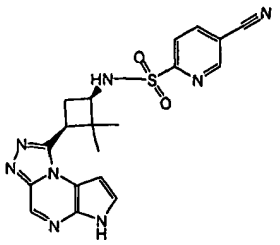
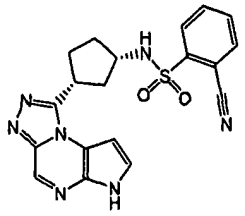
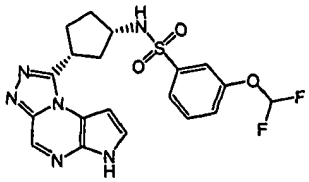
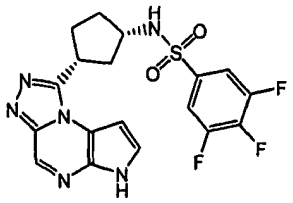
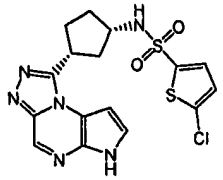
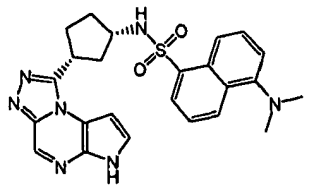
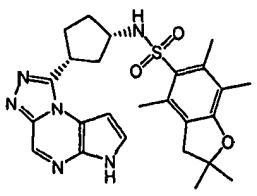
H.1.26	
H.1.27	
H.1.28	
H.1.29	
H.1.30	
H.1.31	
H.1.32	
H.1.33	

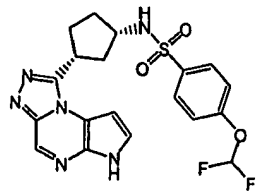
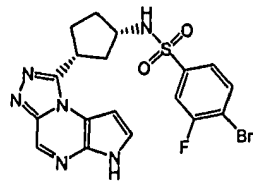
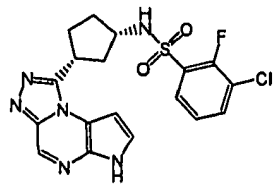
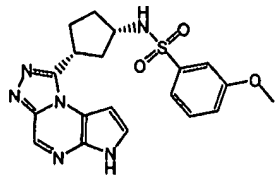
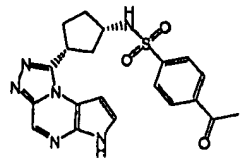
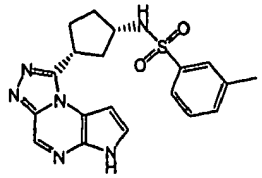
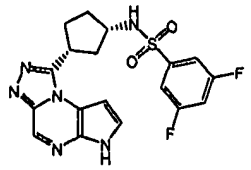
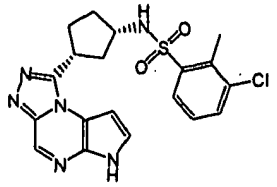
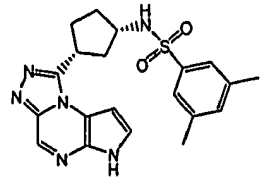
H.1.34	
H.1.35	
H.1.36	
H.1.37	
H.1.38	
H.1.39	
H.1.40	

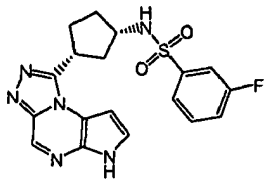
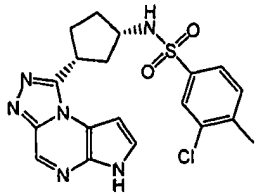
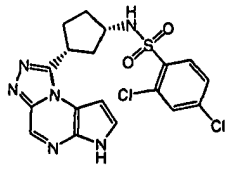
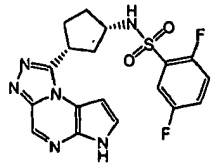
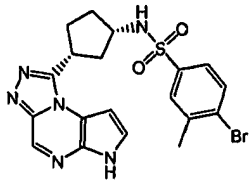
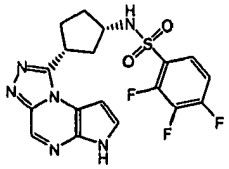
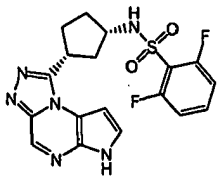
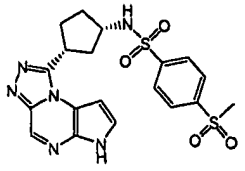
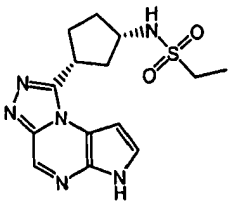
H.1.41	
H.1.42	
H.1.43	
H.1.44	
H.1.45	
H.1.46	
H.1.47	
H.1.48	

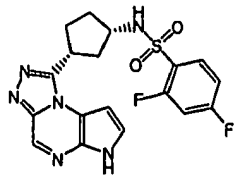
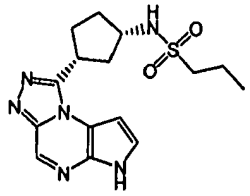
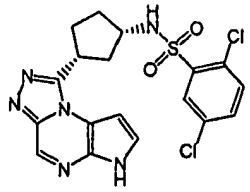
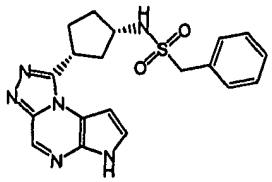
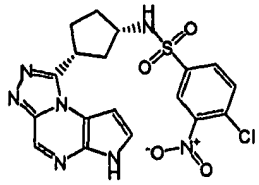
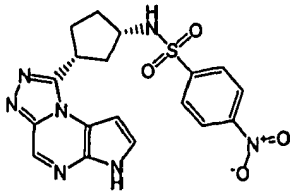
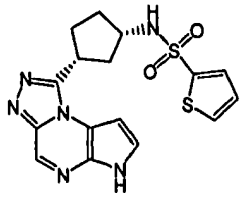
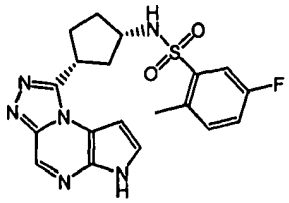
H.1.49	
H.1.50	
H.1.51	
H.1.52	
H.1.53	
H.1.54	
H.1.55	
H.1.56	

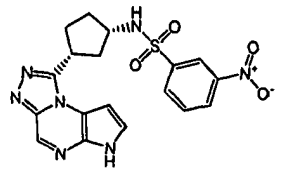
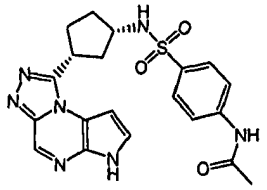
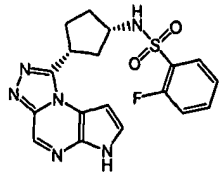
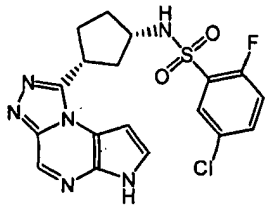
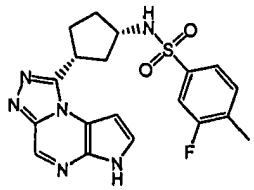
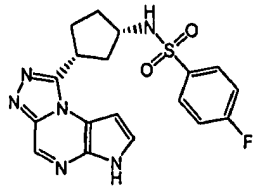
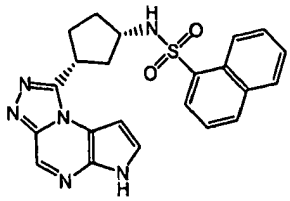
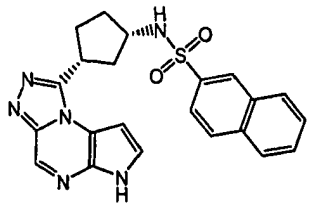
H.1.57	
H.1.58	
H.1.59	
H.1.60	
H.1.61	
H.1.62	
H.1.63	

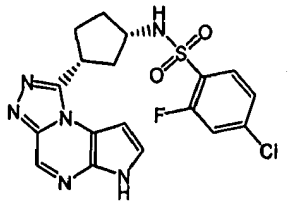
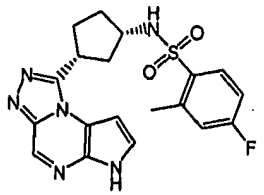
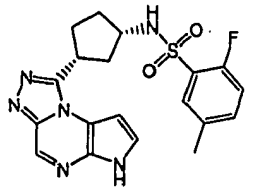
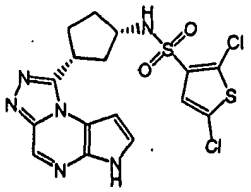
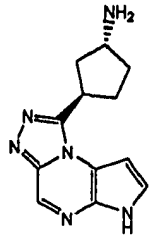
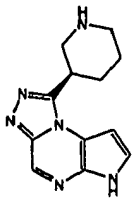
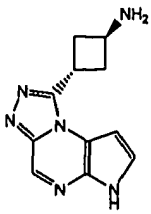
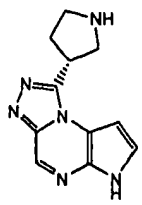
H.1.64	
H.1.65	
H.1.66	
H.1.67	
H.1.68	
H.1.69	
H.1.70	
H.1.71	

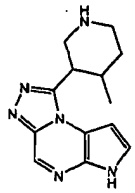
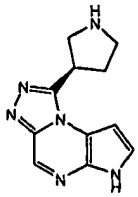
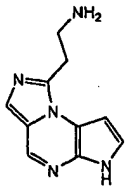
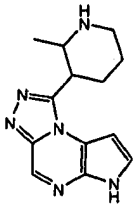
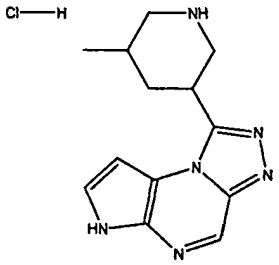
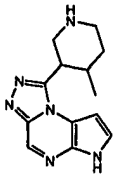
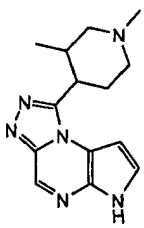
H.1.72	
H.1.73	
H.1.74	
H.1.75	
H.1.76	
H.1.77	
H.1.78	
H.1.79	
H.1.80	

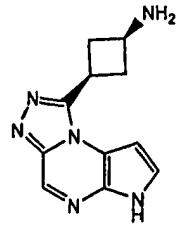
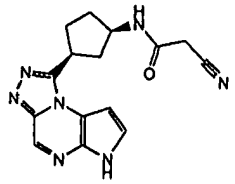
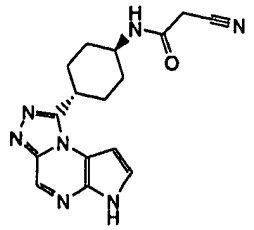
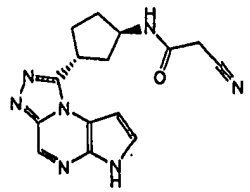
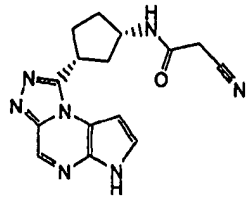
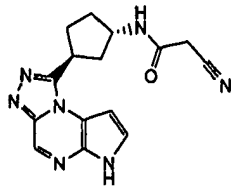
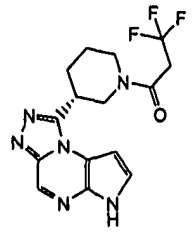
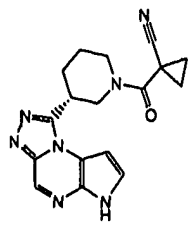
H.1.81	
H.1.82	
H.1.83	
H.1.84	
H.1.85	
H.1.86	
H.1.87	
H.1.88	
H.1.89	

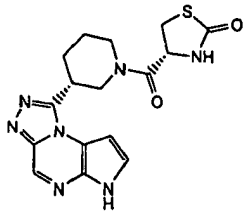
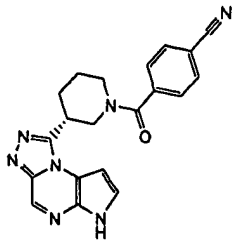
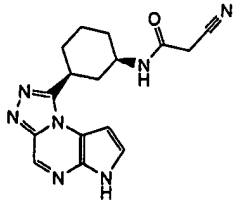
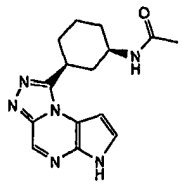
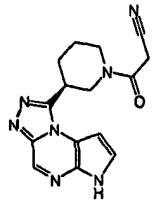
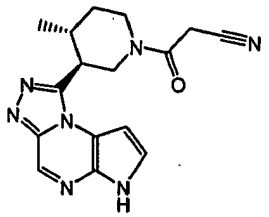
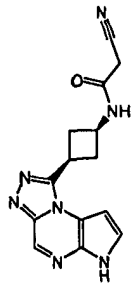
H.1.90	
H.1.91	
H.1.92	
H.1.93	
H.1.94	
H.1.95	
H.1.96	
H.1.97	

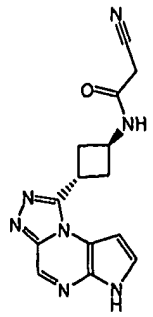
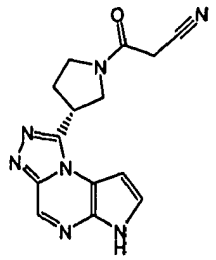
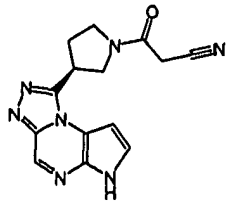
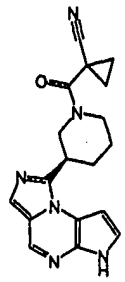
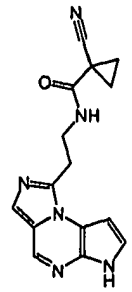
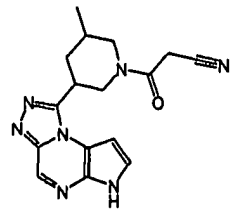
H.1.98	
H.1.99	
H.1.100	
H.1.101	
H.1.102	
H.1.103	
H.1.104	
H.1.105	

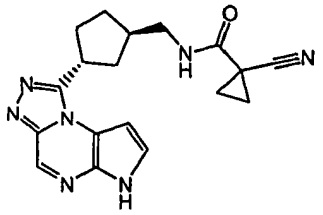
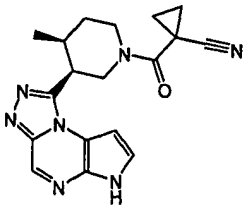
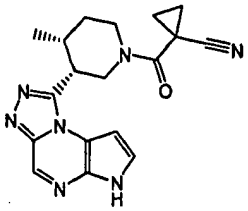
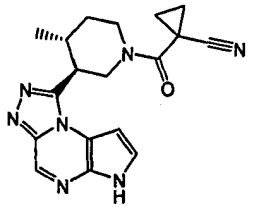
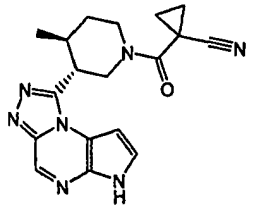
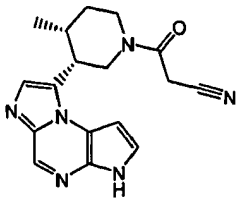
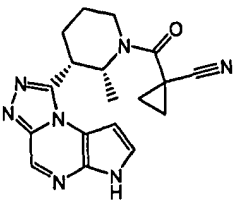
H.1.106	
H.1.107	
H.1.108	
H.1.109	
I.1.2	
I.1.3	
I.1.4	
I.1.5	

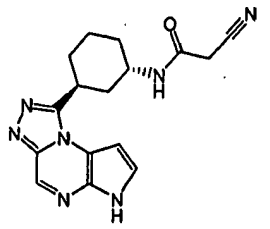
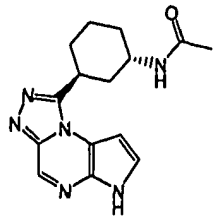
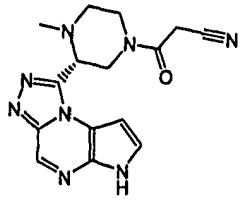
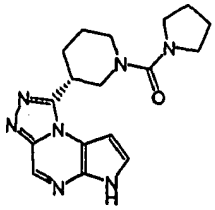
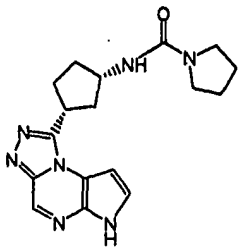
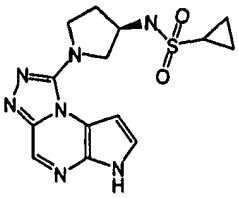
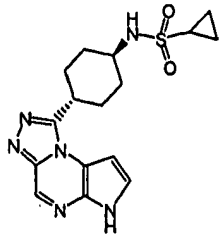
I.1.6	
I.1.7	
I.1.8	
I.1.9	
I.1.10	
J.1.2	
J.1.3	

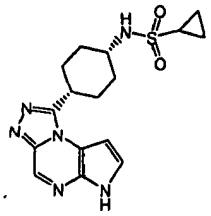
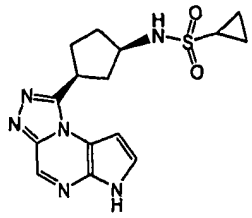
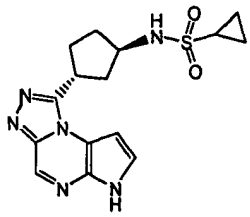
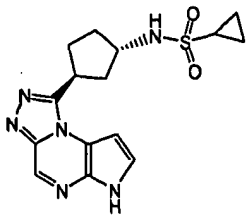
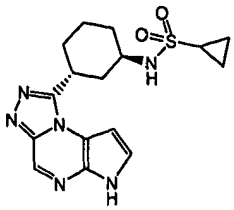
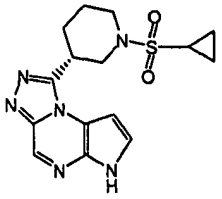
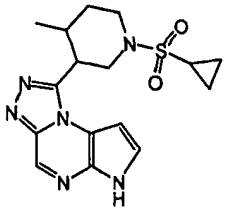
J.1.4	
K.1.2	
K.1.3	
K.1.4	
K.1.5	
K.1.6	
L.1.2	
L.1.3	

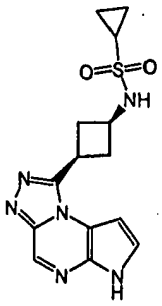
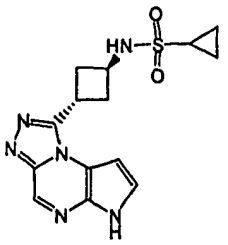
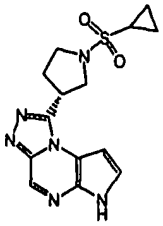
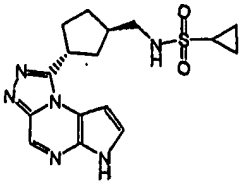
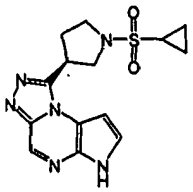
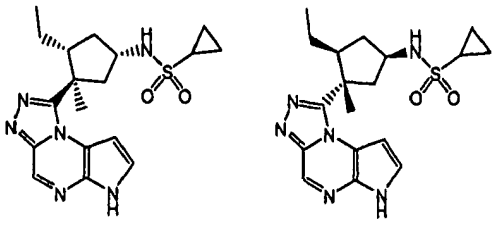
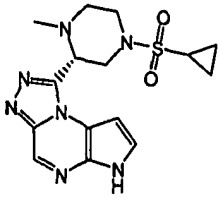
L.1.4	
L.1.5	
L.2.1	
L.2.2	
L.3.1	
L.3.2	
L.3.3	

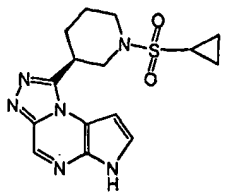
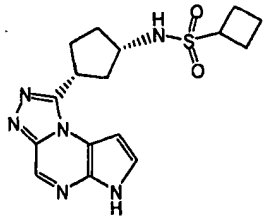
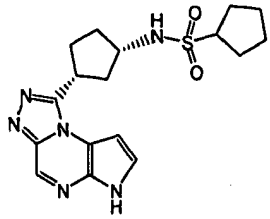
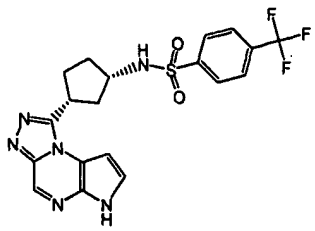
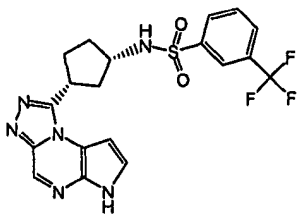
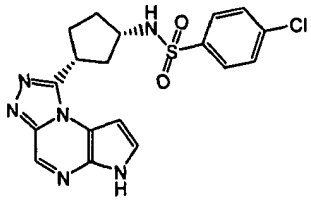
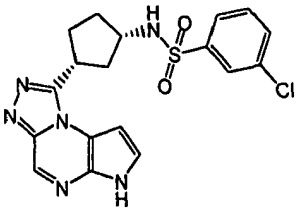
L.3.4	
L.3.5	
L.3.6	
L.3.7	
L.3.8	
L.3.9	

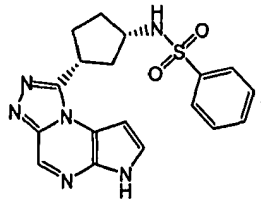
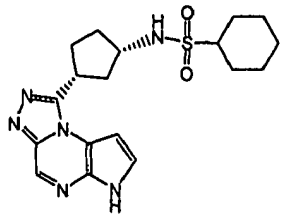
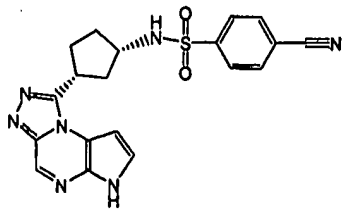
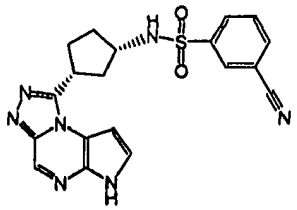
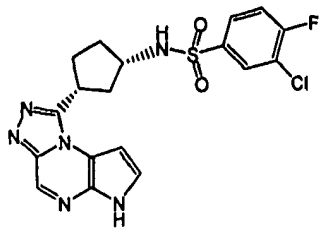
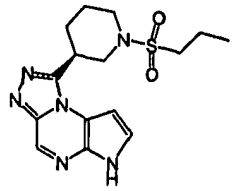
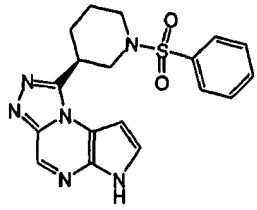
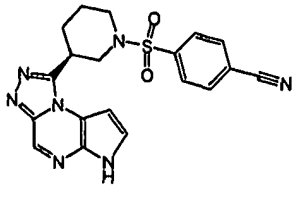
L.4.1	
L.4.2	
L.4.3	
L.4.4	
L.4.5	
L.4.6	
L.4.7	

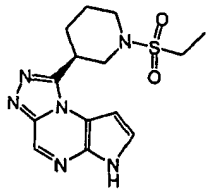
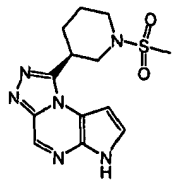
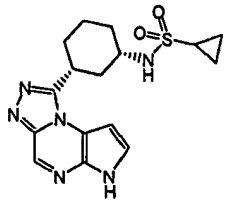
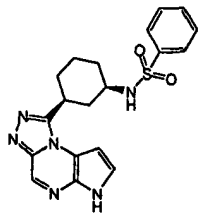
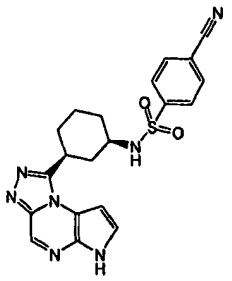
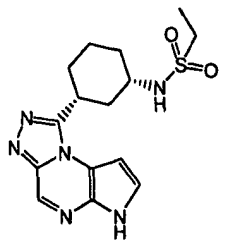
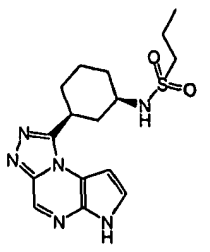
L.5.1	
L.5.2	
L.6.1	
M.1.2	
M.1.3	
N.1.2	
N.1.3	

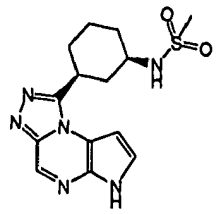
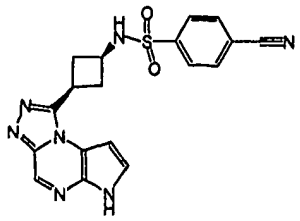
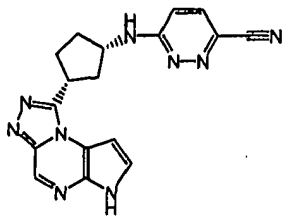
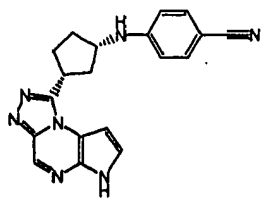
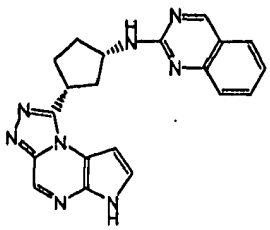
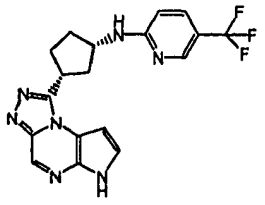
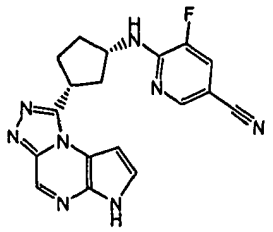
N.1.4	
N.1.5	
N.1.6	
N.1.7	
N.1.8	
N.1.9	
N.1.10	

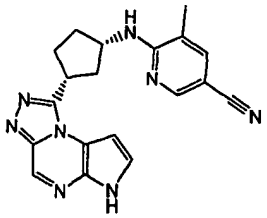
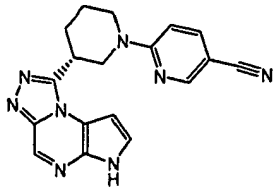
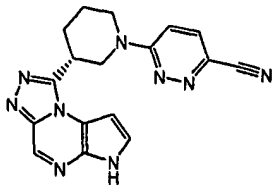
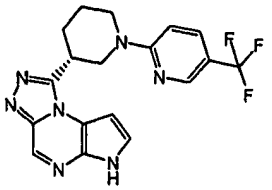
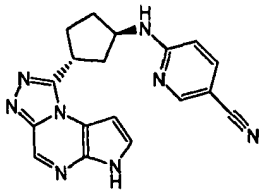
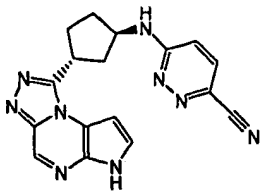
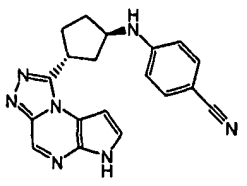
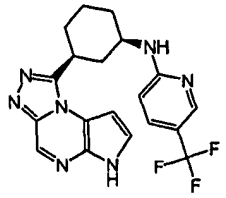
N.1.11	
N.1.12	
N.1.13	
N.1.14	
N.1.15	
N.1.16	
N.1.17	

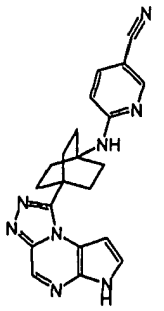
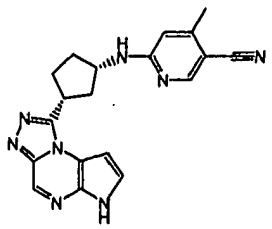
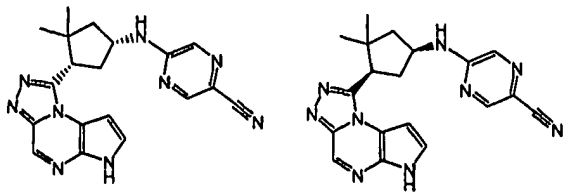
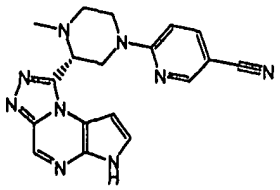
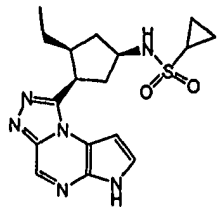
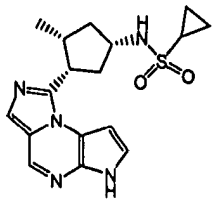
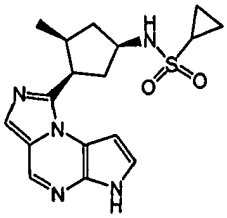
N.1.18	
N.2.1	
N.2.2	
N.2.3	
N.2.4	
N.2.5	
N.2.6	

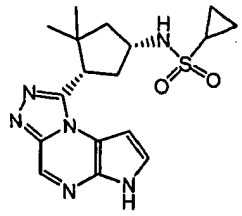
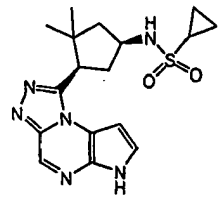
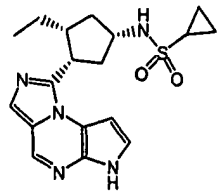
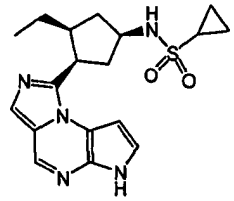
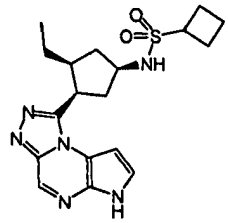
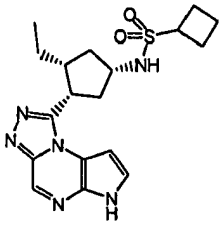
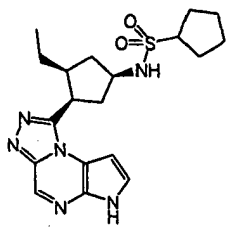
N.2.7	
N.2.8	
N.2.9	
N.2.10	
N.2.11	
N.3.1	
N.3.2	
N.3.3	

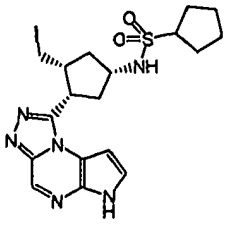
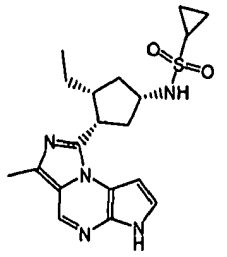
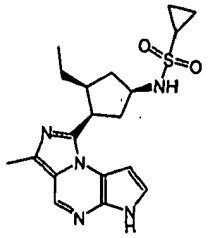
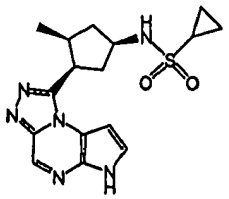
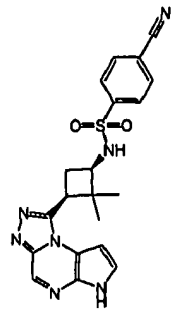
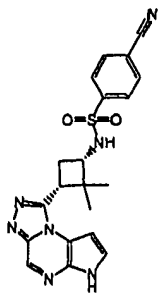
N.3.4	
N.3.5	
N.4.1	
N.4.2	
N.4.3	
N.4.4	
N.4.5	

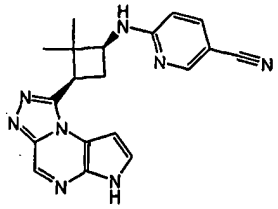
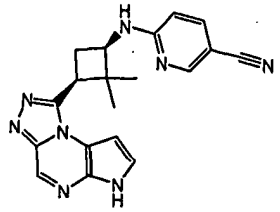
N.4.6	
N.S.1	
O.1.2	
O.1.3	
O.1.4	
O.1.5	
O.1.6	

O.1.7	
O.2.1	
O.2.2	
O.2.3	
O.3.1	
O.3.2	
O.3.3	
O.4.1	

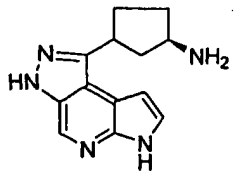
O.5.1	
O.6.1	
O.7.1	
O.8.1	
II.1.1	
II.1.2	
II.1.3	

II.1.4	
II.1.5	
II.1.6	
II.1.7	
II.1.8	
II.1.9	
II.1.10	

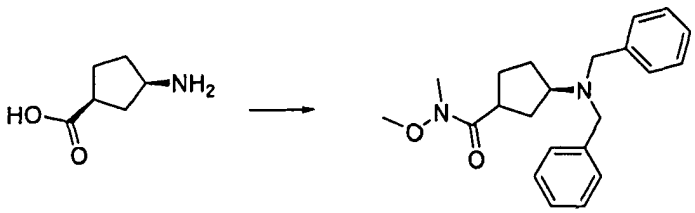
II.1.11	
IL1.12	
II.1.13	
II.1.14	
II.2.1	
II.2.2	

II.2.3	
II.2.4	

製備29：(3*R*)-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊胺



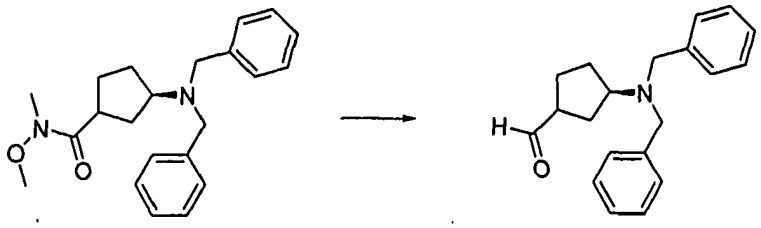
步驟A：(3*R*)-3-(二苄基胺基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基環戊烷甲醯胺



使氯化氫氣體在(1*S*,3*R*)-3-胺基環戊烷甲酸(4.22 g，32.7 mmol，Peptech)於MeOH(15 mL)中之溶液中鼓泡約5 min。於約50℃下攪拌所得混合物約6 h且接著於室溫下攪拌約16 h。於減壓下移除溶劑且使殘餘物懸浮於MeCN(30 mL)中。藉由過濾收集沈澱物且於真空中乾燥以生成呈白色固體狀之*(3R)-3-胺基環戊烷甲酸甲酯鹽酸鹽*(3.1 g，53%)。將Et_2O(120 mL)添加至濾液中且藉由真空過濾收集沈澱物以另外產生*(3R)-3-胺基環戊烷甲酸甲酯鹽酸鹽*(1.1 g，19%)，將其與上述

產物合併以產生*(3R)-3-*胺基環戊烷甲酸甲酯鹽酸鹽(4.2 g，共計72%)，其不經進一步純化即可使用。將一部分此酯(3.05 g，17.0 mmol)溶解於DMF(15 mL)中，隨後添加溴甲苯(5.80 g，34.0 mmol)及K_2CO_3(7.27 g，52.6 mmol)。於室溫下攪拌混合物約16 h，過濾且於減壓下濃縮濾液。藉由矽膠層析法用5-35% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化粗產物以產生呈無色油狀物之*(3R)-3-(*二苄基胺基*)*環戊烷甲酸甲酯(3.52 g，64%)，該油狀物可直接使用。於約-25℃下將一部分此物質(1.18 g，3.65 mmol)與於THF(40 mL)中之*O,N-*二甲基羥胺鹽酸鹽(1.07 g，10.9 mmol)合併，隨後逐滴添加LHMDS(1 M於THF中，14.6 mL，14.6 mmol)。於約0℃下攪拌混合物約1 h。將混合物再冷卻至約-25℃且添加*O,N-*二甲基羥胺鹽酸鹽(0.50 g，5.1 mmol)，隨後再逐滴添加LHMDS(1 M於THF中，14.6 mL，14.6 mmol)。於約0℃下攪拌反應混合物約1 h且藉由逐滴添加水(10 mL)來中止反應。於減壓下移除有機溶劑。添加DCM(60 mL)且分離各層。用鹽水洗滌有機相，於減壓下濃縮，且藉由矽膠層析法用5-35% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來進行純化以生成呈無色油狀物之*(3R)-3-(*二苄基胺基*)-N-*甲氧基*-N-*甲基環戊烷甲醯胺(1.01 g，79%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.08 min；MS *m/z:* 353 $(M+H)^+$。

步驟B：(3*R*)-3-(二苄基胺基)環戊烷甲醛

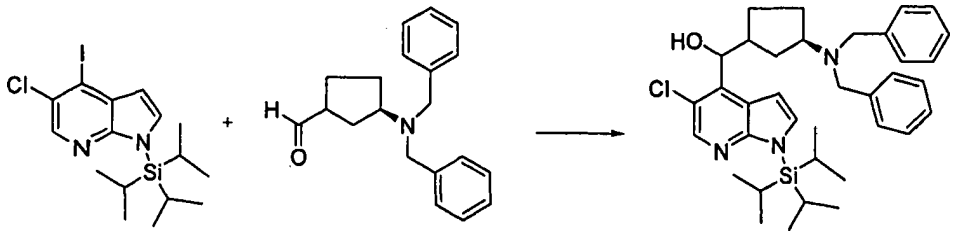


將(3*R*)-3-(二苄基胺基)-*N-*甲氧基-*N-*甲基環戊烷甲醯胺(3.34 g，

9.48 mmol)於THF(70 mL)中之溶液冷卻至約

-78℃，隨後逐滴添加DIBAL-H(1.0 M於己烷中，9.48 mL，9.48 mmol)。於約-78℃下攪拌反應混合物約1 h且藉由逐滴添加飽和酒石酸鈉鉀水溶液來中止反應。於室溫下攪拌所得混合物約1 h。於減壓下移除溶劑且用EtOAc(100 mL)萃取水層。用鹽水洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥且於真空中濃縮。藉由中性氧化鋁層析法用0-20% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化殘餘物以生成呈無色油狀物之*(3R)-3-(二苄基胺基)環戊烷甲醛*(1.63 g，75%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.03 min；MS *m/z:* 294 $(M+H)^+$。

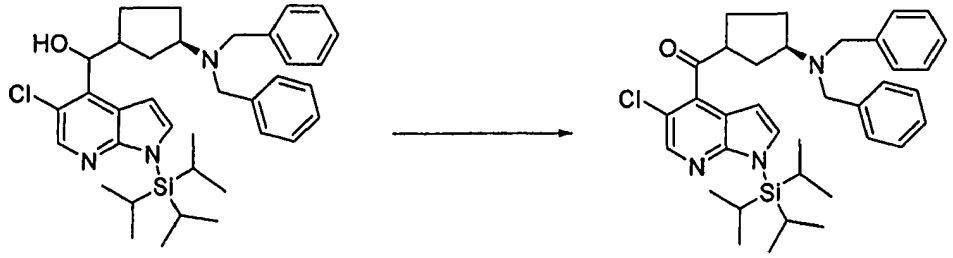
步驟C：(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)((3*R*)-3-(二苄基胺基)環戊基)甲醇



將5-氯-4-碘-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(1.23 g，2.83 mmol，Adesis)於THF(10 mL)中之溶液冷卻至約-78℃且逐滴添加*n*-BuLi(1.6 M於己烷中，2.3 mL，3.7 mmol)，同時保持溫度低於約-70℃。攪拌混合物約40 min，且逐滴添加(3*R*)-3-(二苄基胺基)環戊烷甲醛(0.83 g，2.8 mmol，步驟B)於THF(3 mL)中之溶液，且於約-75℃下攪拌所得混合物約2 h。藉由逐滴添加飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)使反應混合物中止反應且於減壓下移除有機溶劑。用EtOAc(25 mL)萃取水性混合物且用鹽水(20 mL)洗滌有機層，並於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用0-20% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化殘餘物以生成*(5-*

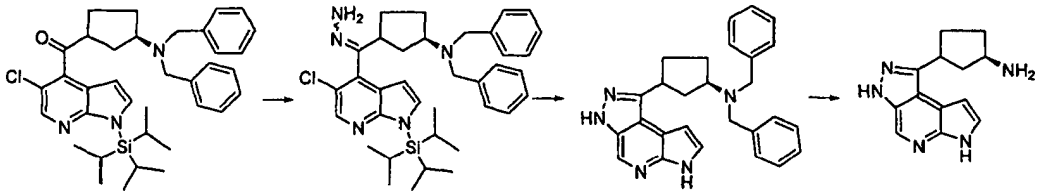
氯-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)((3R)-3-(二苄基胺基)環戊基)甲醇(1.14 g，67%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=3.31 min；MS *m/z:* 602 $(M+H)^+$。

步驟D：(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)((3*R*)-3-(二苄基胺基)環戊基)甲酮



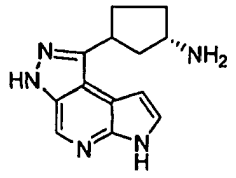
將(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)((3*R*)-3-(二苄基胺基)環戊基)甲醇(1.14 g，1.89 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液冷卻至約0℃。添加戴斯-馬丁高碘烷(2.41 g，5.68 mmol)且於約0-10℃下攪拌反應混合物約3 h。藉由逐滴添加亞硫酸鈉水溶液(1 M，20 mL)使混合物中止反應且於減壓下移除有機溶劑。用EtOAc(2×25 mL)萃取水層，且用NaOH水溶液(1 N，×20 mL)、鹽水洗滌經合併之有機萃取物，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法用0-20% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化殘餘物以生成呈黃色非晶形固體狀之*(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3- b]吡啶-4-基)((3R)-3-(二苄基胺基)環戊基)甲酮*(0.68 g，60%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=1.65 min；MS *m/z:* 442 $(M+H)^+$。

步驟E：(3*R*)-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊胺

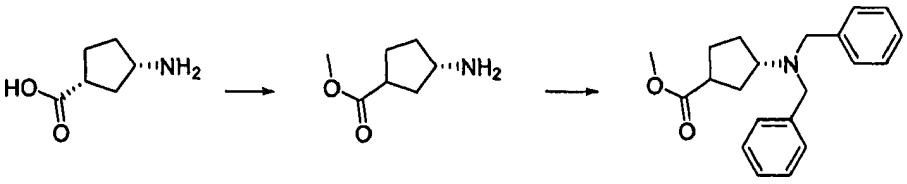


將(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)((3*R*)-3-(二苄基胺基)環戊基)甲酮(1.5 g，2.5 mmol)、肼(0.24 mL，7.5 mmol)及AcOH(0.14 mL，2.5 mmol)於EtOH(40 mL)中之混合物加熱至回流歷時約8 h且於約90℃下加熱約16 h。於真空中移除溶劑且使殘餘物在飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)與EtOAc(50 mL)之間分溶。分離有機相且用鹽水(40 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮以生成呈黃色非晶形固體狀之粗產物*(3R)-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)環戊胺*(1.14 g，100%)，該產物不經純化即可使用。向腙(1.14 g，2.5 mmol)於NMP(4 mL)中之溶液中添加第三丁醇鈉(0.58 g，6.0 mmol)、乙酸鈀(II)(0.0056 g，0.025 mmol)及CyPFt-Bu(0.014 g，0.025 mmol)。將混合物在微波爐中於約140℃下加熱約15 min且於減壓下移除溶劑。使殘餘物在EtOAc(25 mL)與水(25 mL)之間分溶，且用鹽水洗滌有機溶液，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮以產生呈深棕色固體狀之粗產物*(3R)-N,N-二苄基-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)環戊胺*(1.05 g，100%)，該產物不經純化即可使用。向經保護之胺(1.05 g，2.5 mmol)於MeOH(15 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2$(0.23 g，1.6 mmol)及甲酸銨(1.58 g，25.0 mmol)。將混合物於約65℃下加熱約1 h。藉由過濾移除催化劑且於減壓下濃縮濾液以產生呈棕色固體狀之粗產物*(3R)-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)環戊胺*(0.60 g，100%)，該產物不經純化即可使用。LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.12 min；MS *m/z:* 242 $(M+H)^+$。

製備30：(1*S*)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊胺

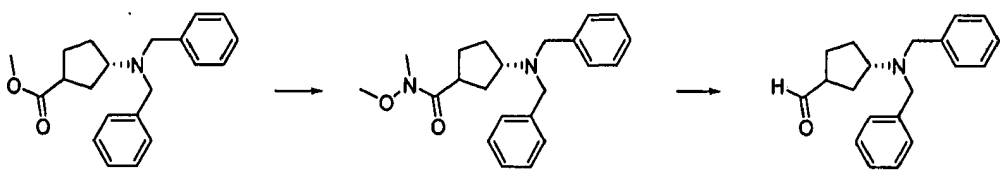


步驟A：(3*S*)-3-(二苄基胺基)環戊烷甲酸甲酯



使氯化氫氣體在(1*R*,3*S*)-3-胺基環戊烷甲酸(5.00 g，38.7 mmol，Peptech)於MeOH(100 mL)中之溶液中鼓泡約15 min以產生淺棕色溶液，且於周圍溫度下攪拌反應混合物約24 h。於減壓下移除溶劑以產生*(3S)-3-胺基環戊烷甲酸甲酯*(5.5 g，25.5 mmol，66%)，將其溶解於DMF(100 mL)中且接著添加K_2CO_3(17.6 g，127 mmol)及(溴甲基)苯(6.05 mL，50.9 mmol)。於周圍溫度下攪拌反應混合物隔夜。藉由過濾收集固體且用DMF(100 mL)洗滌。於高真空下濃縮濾液且藉由矽膠層析法用於庚烷中之10% EtOAc溶離來純化粗物質以產生呈黃色油狀物之*(3S)-3-(二苄基胺基)環戊烷甲酸甲酯*(7.3 g，89%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =2.97 min；MS *m/z:* 324 $(M+H)^+$。

步驟B：(3*S*)-3-(二苄基胺基)環戊烷甲醛

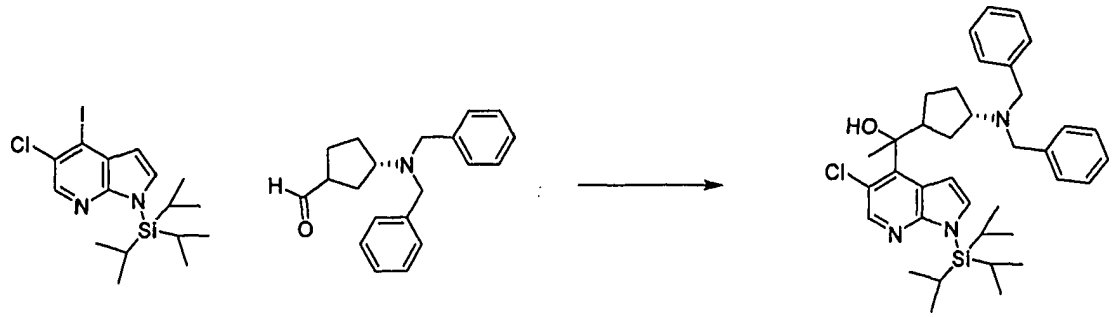


向圓底燒瓶中饋入於THF(154 mL)中之(3*S*)-3-(二苄基胺基)環戊

烷甲酸甲酯(7.3 g，23 mmol)以產生無色溶液。將溶液冷卻至約-25℃，隨後添加*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(5.95 g，61.0 mmol)。逐滴添加LHMDS之溶液(1 M於THF中，84 mL，84 mmol)且於約0℃下攪拌反應物約1 h。將反應混合物再冷卻至約-25℃且再添加*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.5 g，5 mmol)及10 mL LHMDS(1 M於THF中，10 mL，10 mmol)。於約0℃下攪拌反應混合物約1 h。藉由LC/MS分析反應混合物指出仍剩餘起始物質，且將混合物再冷卻至約-25℃且添加*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(2.0 g，20 mmol)及LHMDS(1 M於THF中，20 mL，20 mmol)。於約0℃下攪拌反應混合物約1 h。在添加*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(1.5 g，15 mmol)及LHMDS(1 M於THF中，40 mL，40 mmol)下再次重複此再冷卻及添加次序。於約0℃下攪拌約1 h後，逐滴添加水(50 mL)。於減壓下移除有機溶劑且添加EtOAc(200 mL)。使各層分溶且用水(250 mL)及鹽水(125 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下移除溶劑以產生棕色油狀物。藉由矽膠層析法(120 g管柱)用於庚烷中之20% EtOAc溶離來純化粗產物以產生*(3S)-3-(二苄基胺基)-N-甲氧基-N-甲基環戊烷甲醯胺*(6.86 g，19 mmol，86%)，將其溶解於THF(100 mL)中且冷卻至約

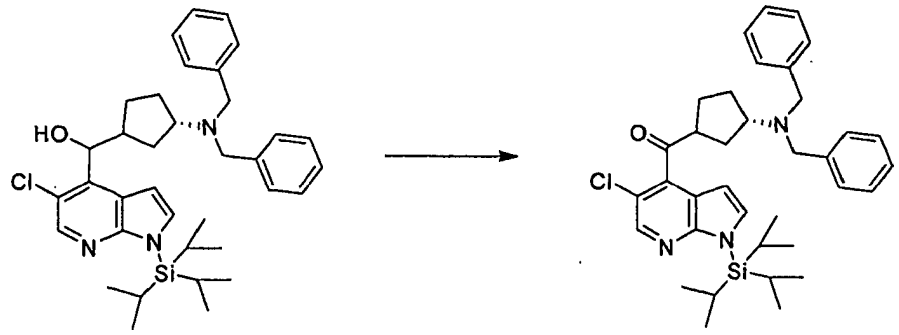
-78℃。經約15 min將DIBAL-H(1.0 M於己烷中，21.2 mL，21.2 mmol)逐滴添加至溶液中。於約-78℃下攪拌反應溶液約1 h。於約-78℃下逐滴添加飽和酒石酸鈉鉀水溶液(25 mL)且於周圍溫度下攪拌反應混合物約1 h。於減壓下移除有機溶劑，添加EtOAc(100 mL)且分離各層。用EtOAc(2×25 mL)萃取水層。用鹽水(3×50 mL)洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下移除溶劑以產生黃色油狀物。藉由矽膠層析法用於庚烷中之10% EtOAc溶離來純化粗物質以產生(3*S*)-3-(二苄基胺基)環戊烷甲醛(5.6 g，100%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =2.26 min；MS *m/z:* 294 $(M+H)^+$。

步驟C：(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)((3*S*)-3-(二苄基胺基)環戊基)甲醇



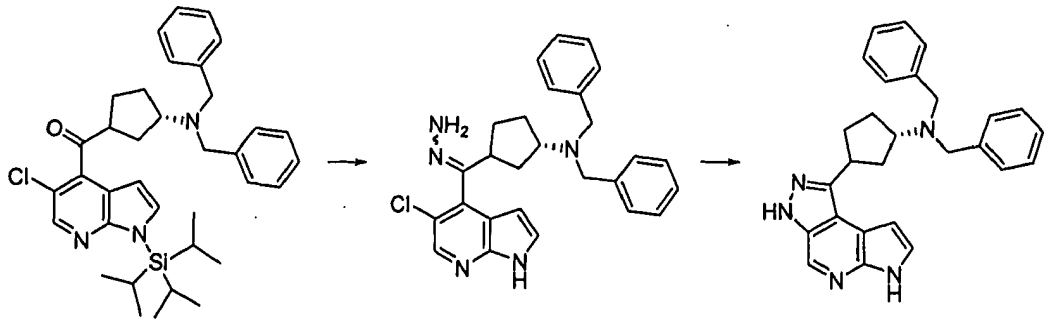
向圓底燒瓶中饋入於THF(161 mL)中之5-氯-4-碘-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(3.5 g，8.05 mmol，Adesis)以產生無色溶液。將溶液冷卻至約-78℃且經約15 min逐滴添加*n*-BuLi(1.6 M於己烷中，6.54 mL，10.46 mmol)。在完成添加*n*-BuLi溶液之後，經約5 min逐滴添加於THF(10 mL)中之(3*S*)-3-(二苄基胺基)環戊烷甲醛(2.48 g，8.45 mmol)。於約-78℃下攪拌反應混合物約4 h。緩慢添加飽和NH_4Cl水溶液(40 mL)且攪拌混合物約5 min。於減壓下移除有機溶劑且添加EtOAc(100 mL)。分離各層且用鹽水(3×50 mL)洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下移除溶劑以產生黃色油狀物，藉由矽膠層析法用5-10% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化該油狀物。合併含有產物之溶離份且濃縮以產生*(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)((3S)-3-(二苄基胺基)環戊基)甲醇*(3.5 g，72%)：LC/MS(表2，方法**n**)R_t =2.97 min；MS *m/z:* 603 $(M+H)^+$。

步驟D：(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)((3*S*)-3-(二苄基胺基)環戊基)甲酮



向圓底燒瓶中饋入於DCM(104 mL)中之(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)((3*S*)-3-(二苄基胺基)環戊基)甲醇(3.51 g，5.83 mmol)以產生黃色溶液。將溶液冷卻至約0℃。添加戴斯-馬丁高碘烷(7.41 g，17.48 mmol)且於約0℃下攪拌混合物約2 h，接著於周圍溫度下攪拌約3 h。接著，將反應混合物再冷卻至約0℃且緩慢添加飽和亞硫酸鈉水溶液(50 mL)。於減壓下移除有機溶劑。添加EtOAc(100 mL)且使各層分溶。用飽和$NaHCO_3$水溶液(2×20 mL)及鹽水(3×50 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下移除溶劑以產生棕色油狀物。藉由矽膠層析法用於庚烷中之5% EtOAc溶離來純化粗物質。藉由中性氧化鋁層析法用0-100% EtOAc於庚烷中之逐步梯度溶離來進行第二次純化以產生呈黃色油狀物之*(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)((3S)-3-(二苄基胺基)環戊基)甲酮*(1.7 g，50%)：LC/MS(表2，方法**n**)R_t =3.90 min；MS *m/z*: 601 $(M+H)^+$。

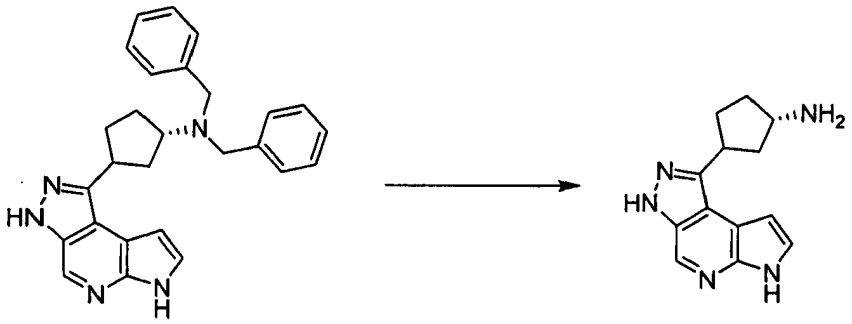
步驟E：(1*S*)-*N*,*N*-二苄基-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊胺



向圓底燒瓶中饋入於正丁醇(44.4 mL)中之(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)((3*S*)-3-(二苄基胺基)環戊基)甲酮(1.65 g，2.76 mmol)以產生黃色溶液。添加肼(0.259 mL，8.27 mmol)及AcOH(0.16 mL，2.8 mmol)。向反應混合物提供含有預活化之3 Å分子篩及*n*-BuOH的迪恩斯達克分水器(Dean Stark trap)。將反應混合物於約140℃下加熱約6 h。添加肼(0.26 mL，8.3 mmol)及AcOH(0.16 mL，2.8 mmol)且將反應混合物於約140℃下加熱約6 h。將反應混合物冷卻至室溫且於減壓下移除溶劑。添加EtOAc(50 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)且分離各層。再用飽和$NaHCO_3$水溶液(2×50 mL)及鹽水(3×50 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下移除溶劑以產生棕色糖漿。將(1*S*)-*N*,*N*-二苄基-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*)]吡啶-1-基)環戊胺(1.4 g)於高真空下乾燥約48 h且直接使用。向4個5 mL微波反應小瓶中各饋入於NMP(1.2 mL)中之(1*S*)-*N*,*N*-二苄基-3-((5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(亞肼基)甲基)環戊胺(0.35 g，0.78 mmol)以產生橙色溶液。添加KO*t*-Bu(0.18 g，1.8 mmol)，隨後將$Pd(OAc)_2$(0.008 mmol)及(*R*)-1-[(*S*)-2-(二環己基膦基)-二茂鐵基]乙基-二第三丁基膦(0.008 mmol)於NMP(0.1 M於各基質中，0.080 mL)中之儲備溶液添加至各小瓶中。對小瓶加蓋且將溶液在CEM微波爐中於約140℃下加熱約15 min(250 psi最大壓力，1 min勻變，最大300瓦特)。將另一份催化劑-配位體溶液(各0.0008 mmol，

0.080 mL)添加至反應溶液中且將混合物在微波爐中於約140℃下再加熱約30 min。合併反應混合物且於減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc及MeOH中且經由Celite®墊過濾，同時用EtOAc及MeOH洗滌。於減壓下濃縮濾液且將殘餘物溶解於DCM(100 mL)中，並用飽和NH_4Cl水溶液(3×50 mL)及鹽水(2×50 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下移除溶劑以產生呈棕色糖漿狀之*(1S)-N,N-二苄基-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)環戊胺*(1.2 g，73%)：(表2，方法**n**)R_t =1.11 min；MS *m/z:* 422 $(M+H)^+$。

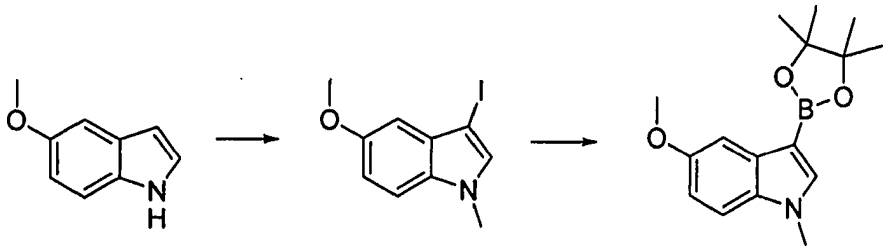
步驟F：(1*S*)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊胺



向圓底燒瓶中饋入於MeOH(15.8 mL)中之(1*S*)-*N,N*-二苄基-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊胺(1.11 g，2.65 mmol)以產生棕色溶液。添加甲酸銨(1.67 g，26.5 mmol)及$Pd(OH)_2$-C(0.93 g，1.3 mmol)。將懸浮液於約65℃下加熱約90 min，隨後添加甲酸銨(0.84 g，13.3 mmol)。於約65℃下攪拌混合物約1 h。再添加甲酸銨(1.67 g，26.5 mmol)且於約65℃下攪拌混合物約1.5 h。再添加$Pd(OH)_2$-C(0.7 g，1.0 mmol)且於約65℃下攪拌混合物約1 h。將混合物冷卻至約0℃且經由Celite®墊過濾，同時用MeOH(175 mL)洗滌。於減壓下濃縮濾液且將殘餘物溶解於水中，並用EtOAc洗滌。於減壓下

濃縮水層以生成呈棕色糖漿狀之*(1S)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)環戊胺*(0.46 g，72%)：(表2，方法**a**)R_t =1.07 min；MS *m/z:* 242 $(M+H)^+$。

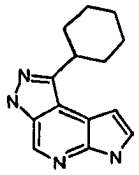
製備31：5-甲氧基-1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)-1*H*-吲哚



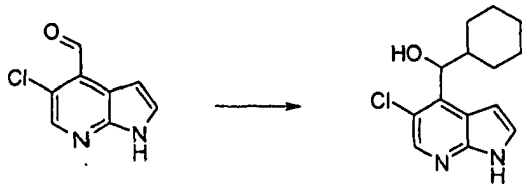
在室溫下，將於DMF(100 mL)中之5-甲氧基-1*H*-吲哚(5.15 g，35.0 mmol)與KOH(2.06 g，36.7 mmol)一起攪拌約15 min，接著添加碘(9.06 g，35.7 mmol)。於室溫下攪拌混合物約30 min，隨後逐份添加NaH(於礦物油中之60%分散液，1.67 g，42.0 mmol)。於室溫下攪拌約15 min後，添加碘代甲烷(2.40 mL，38.5 mmol)且攪拌混合物約15 min。於減壓下移除溶劑且將混合物與水(300 mL)一起攪拌約15 min。用DCM(100 mL)處理漿料且分離各層。用DCM(30 mL)萃取水層且用水(100 mL)洗滌經合併之有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於真空中濃縮以產生粗產物3-碘-5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚(9.90 g，34.5 mmol，99%)，該產物可直接使用。向圓底燒瓶中饋入3-碘-5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚(9.90 g，34.5 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(1.408 g，1.724 mmol)、TEA(33.6 mL，241 mmol)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪(28.7 g，224 mmol)及1,4-二噁烷(200 mL)。將反應混合物於約100℃下加熱約40 min，冷卻至室溫且於真空中濃縮。將該物質與EtOAc(300 mL)一起攪拌，過濾且用EtOAc(100 mL)洗滌濾

餅。於真空中濃縮濾液且藉由矽膠層析法(120 g管柱)用於庚烷中之25% EtOAc溶離來純化殘餘物以產生*5-甲氧基-1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咯-2-基)-1H-吲唑*(3.70 g，37%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=2.68 min；MS *m/z:* 288.2 $(M+H)^+$。

實例23：1-環己基-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



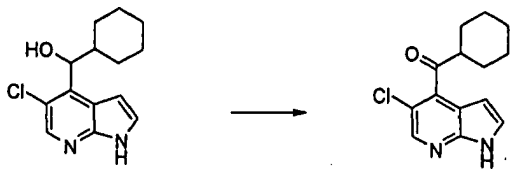
步驟A：(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(環己基)甲醇



在約0℃下，向5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-甲醛(3.0 g，16 mmol，Adesis)於THF(100 mL)中之溶液中添加氯化環己基鎂(2 M於Et_2O中，22.8 mL，45.7 mmol)。於周圍溫度下攪拌反應混合物約2 h，接著再添加氯化環己基鎂(2 M於Et_2O中，8.3 mL，16.6 mmol)。於周圍溫度下攪拌反應混合物約16 h。添加水(10 mL)以中止反應且於減壓下移除揮發物。將產物萃取至DCM(3×20 mL)中且經無水$MgSO_4$乾燥合併之有機相，並過濾。於減壓下移除溶劑且藉由矽膠層析法使用10%至45% EtOAc於庚烷中之梯度作為溶離劑來純化粗物質以提供呈灰白色固體狀之*(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(環己基)甲醇*(1.97 g，45%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =2.32 min；MS *m/z:* 265及267

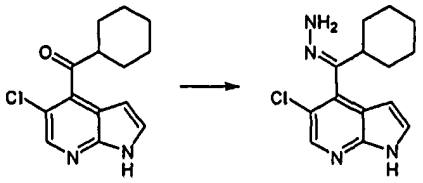
$(M+H)^+$。

步驟B：(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(環己基)甲酮



在約0℃下，向(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(環己基)甲醇(1.97 g，7.44 mmol)於DCM(39.4 mL)中之懸浮液中添加戴斯-馬丁高碘烷(9.47 g，22.3 mmol)。於周圍溫度下攪拌反應混合物約4 h，接著藉由添加飽和Na_2SO_3水溶液(125 mL)來中止反應。為控制所產生之放熱反應，在添加期間使反應燒瓶在冰浴中冷卻。將產物萃取至DCM(3×40 mL)中且用NaOH水溶液(2 N，100 mL)洗滌經合併之有機萃取物。經無水$MgSO_4$乾燥有機相，過濾且於減壓下移除溶劑以提供呈灰白色固體狀之*(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(環己基)甲酮*(1.75 g，90%)；LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.61 min；MS *m/z:* 263及265 $(M+H)^+$。該物質不經進一步純化即可直接用於下一步驟。

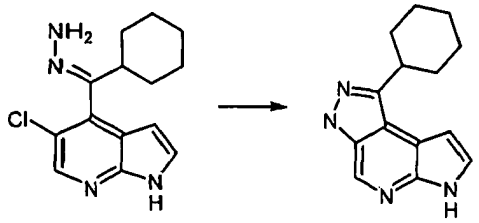
步驟C：5-氯-4-(環己基(亞肼基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



將(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(環己基)甲酮(0.720 g，2.74 mmol)、無水肼(0.430 mL，13.7 mmol)及AcOH(0.025 mL，0.44 mmol)於EtOH(40 mL)中之混合物於回流下加熱約20 h。在此期間，經由使用迪安-斯達克分水器自反應混合物移除水。將反應混合物冷卻至周

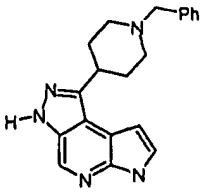
圍溫度，於減壓下移除揮發物且使殘餘物在水(29 mL)與EtOAc(30 mL)之間分溶。經無水$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且於減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠層析法使用10%至50% EtOAc於庚烷中之梯度作為溶離劑來純化粗物質以提供呈灰白色固體狀之*5-氯-4-(環己基(亞肼基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.37 g，48%)；LC/MS(表2，方法**o**)R_t =2.22 min；MS *m/z:* 277及279 $(M+H)^+$。

步驟D：1-環己基-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶

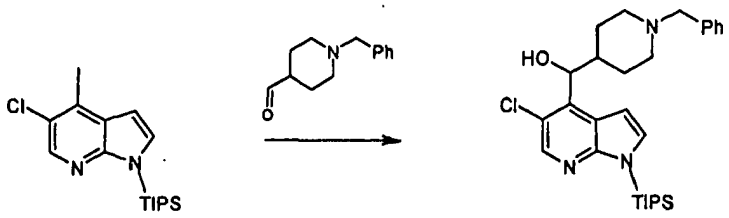


在CEM Discover微波爐中，將5-氯-4-(環己基(亞肼基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.125 g，0.452 mmol)、第三丁醇鈉(0.104 g，1.08 mmol)、乙酸鈀(0.001 g，0.0045 mmol)及(*R*)-1-[(*S*)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基二第三丁基膦(0.0025 g，0.0045 mmol)之混合物在*N*-甲基-2-吡咯啶酮(2 mL)中於約160℃下加熱約30 min。藉由過濾移除不溶性殘餘物且使濾液經受藉由製備型RP-HPLC進行之純化(表2，方法**h**)以生成呈白色固體狀之*1-環己基-3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.036 g，33%)；LC/MS(表2，方法**d**)R_t =2.04 min；MS *m/z:* 241 $(M+H)^+$。

實例24：1-(1-苄基哌啶-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶

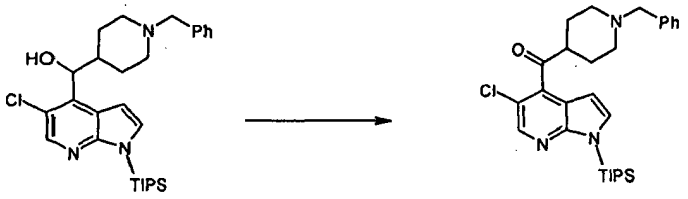


步驟A：(1-苄基哌啶-4-基)(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)甲醇



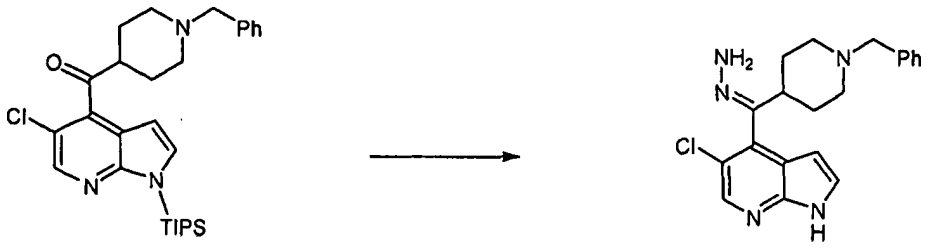
在約-78℃下，將*n*-BuLi(1.6 M於己烷中，5.17 mL，8.28 mmol)逐滴添加至5-氯-4-碘-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(3.0 g，6.9 mmol，Adesis)於THF(120 mL)中之溶液中，在添加期間保持反應之內部溫度低於約-70℃。攪拌約40 min後，逐滴添加1-苄基哌啶-4-甲醛(2.1 g，10.3 mmol)且於約-75℃下攪拌所得混合物約1 h。藉由逐滴添加飽和氯化銨水溶液(60 mL)來中止反應。於減壓下濃縮混合物且用EtOAc(125 mL)萃取剩餘水性部分。用鹽水(80 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥且於減壓下濃縮以生成呈黃色油狀物之粗產物*(1-苄基哌啶-4-基)(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇*(3.53 g，定量)：LC/MS(表2，方法**n**)R_t =1.82 min；MS *m/z:* 512及514 $(M+H)^+$。該粗物質不經進一步純化即可直接用於下一步驟。

步驟B：(1-苄基哌啶-4-基)(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)甲酮



在約0℃下，將戴斯-馬丁高碘烷(8.78 g，20.7 mmol)添加至(1-苄基哌啶-4-基)(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)甲醇(3.53 g，6.9 mmol)於DCM(120 mL)中之溶液中，接著攪拌約16 h，同時將反應物溫至周圍溫度。於真空中移除溶劑且使殘餘物在飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)與EtOAc(200 mL)之間分溶。用鹽水(120 mL)洗滌有機相，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法，首先用庚烷(1 L)且接著用1:7 EtOAc:庚烷(1 L)溶離來進行純化以得到呈白色固體狀之*(1-苄基哌啶-4-基)(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮*(對於實例24步驟A及步驟B，1.85 g，53%合併產率)：LC/MS(表2，方法**n**)R_t =2.81 min；MS *m/z:* 510及512 $(M+H)^+$。

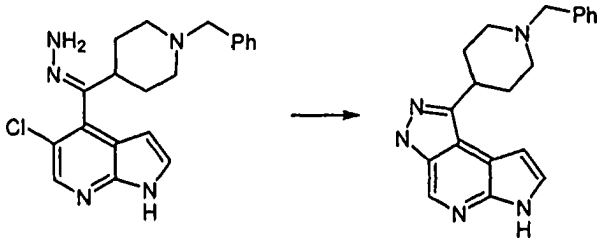
步驟C：4-((1-苄基哌啶-4-基)(亞肼基)甲基)-5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



將(1-苄基哌啶-4-基)(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*)]吡啶-4-基)甲酮(1.85 g，3.63 mmol)、無水肼(0.341 mL，10.9 mmol)及AcOH(0.21 mL，3.63 mmol)之混合物於回流下經由迪安-斯達克分水器中之3 Å分子篩加熱約48 h。將反應混合物冷卻至周圍溫度，於減壓下移除溶劑且使殘餘物在飽和$NaHCO_3$(100 mL)與EtOAc(100 mL)

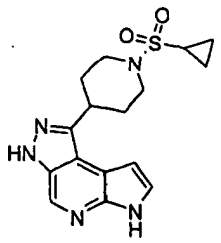
之間分溶。分離有機層，用鹽水(100 mL)洗滌，於真空中經無水$MgSO_4$乾燥且濃縮。使殘餘物懸浮於Et_2O(15 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物，並於真空中乾燥以生成呈灰白色固體狀之*4-((1-苄基哌啶-4-基)(亞肼基)甲基)-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.85 g，64%)：LC/MS(表2，方法**n**)R_t=1.48 min；MS *m/z:* 368及370 $(M+H)^+$。

步驟D：1-(1-苄基哌啶-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶

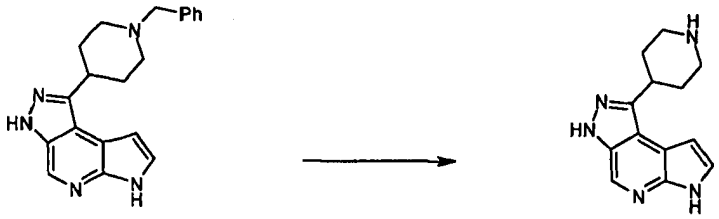


在CEM Discover微波爐中，將4-((1-苄基哌啶-4-基)(亞肼基)甲基)-5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.85 g，2.44 mmol)、第三丁醇鈉(0.565 g，5.87 mmol)、乙酸鈀(0.0055 g，0.024 mmol)及(*R*)-1-[(*S*)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基二第三丁基膦(0.0136 g，0.0244 mmol)之混合物在NMP(10 mL)中於約160℃下加熱約30 min。於減壓下移除NMP且使殘餘物在飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)與EtOAc(50 mL)之間分溶。分離有機相，用鹽水(55 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥且於減壓下濃縮。使殘餘物懸浮於MeCN(10 mL)中且藉由過濾收集沈澱物，並於真空中乾燥以生成呈淺棕色固體狀之*1-(1-苄基哌啶-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.33 g，40%)：LC/MS(表2，方法**n**)R_t =1.42 min；MS m/z: 332 $(M+H)^+$。

實例25：1-(1-(環丙基磺醯基)哌啶-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶

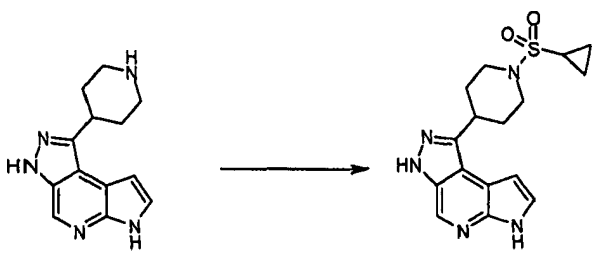


步驟A：1-(哌啶-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



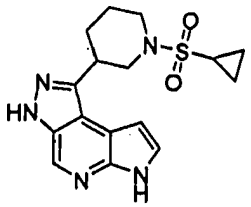
將甲酸銨(0.50 g，7.9 mmol)及派爾曼氏催化劑(Pearlman's catalyst)(0.56 g，0.79 mmol)添加至1-(1-苄基哌啶-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*)]吡啶(0.26 g，0.791 mmol，實例24)於MeOH(20 mL)中之溶液中。將反應物於約65℃下加熱約1 h，接著經由Celite®過濾且於減壓下濃縮。濃縮濾液以生成*1-(哌啶-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.161 g，84%)：LC/MS(表2，方法a)R_t =1.18 min；MS *m/z:* 242 $(M+H)^+$, 240 $(M-H)^-$。該粗產物不經進一步純化即可直接用於後續步驟。

步驟B：1-(1-(環丙基磺醯基)哌啶-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶

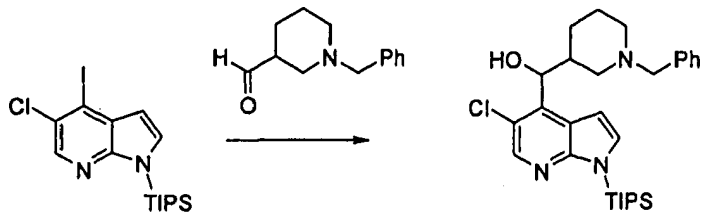


向1-(哌啶-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.023 g，0.095 mmol)於吡啶(0.5 mL)中之溶液中添加環丙烷磺醯氯(0.015 g，0.105 mmol)。於約25℃下攪拌反應物約1 h。添加MeOH(0.5 mL)以中止反應且藉由RP-HPLC純化粗反應混合物(表2，方法p)以生成呈固體狀之*1-(1-(環丙基磺醯基)哌啶-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.004 g，6.5%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.74 min；MS *m/z:* 346 $(M+H)^+$, 344 $(M-H)^-$。

實例26：1-(1-(環丙基磺醯基)哌啶-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



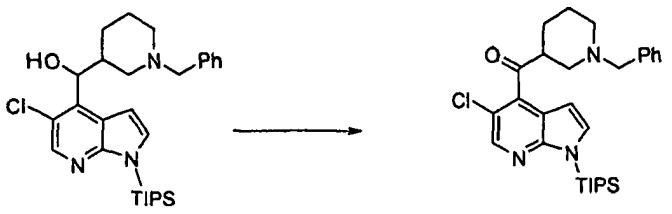
步驟A：(1-苄基哌啶-3-基)(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)甲醇



在約-78℃下，將*n*-BuLi溶液(1.6 N於庚烷中，8.62 mL，13.8 mmol)逐滴添加至5-氯-4-碘-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(5.00 g，11.5 mmol，Adesis)於THF(135 mL)中之溶液中，同時保持溫度低於約-70℃。攪拌約40 min後，逐滴添加1-苄基哌啶-3-甲醛(4.21 g，20.7 mmol)於THF(15 mL)中之溶液且於約-75℃下攪拌所得

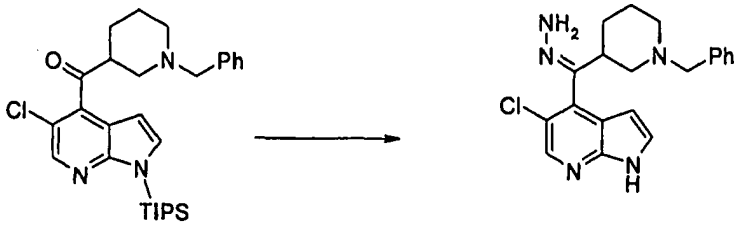
混合物約2 h。藉由逐滴添加飽和NH_4Cl水溶液(100 mL)來中止反應且於減壓下移除THF。將水相萃取至EtOAc(250 mL)中，用鹽水(200 mL)洗滌且濃縮以生成呈黃色油狀物之粗產物*(1-苄基哌啶-3-基)(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇*(5.88 g，定量)，該產物不經進一步純化即可直接用於下一步驟：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.78 min；MS *m/z*: 512及514 $(M+H)^+$。

步驟B：(1-苄基哌啶-3-基)(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)甲酮



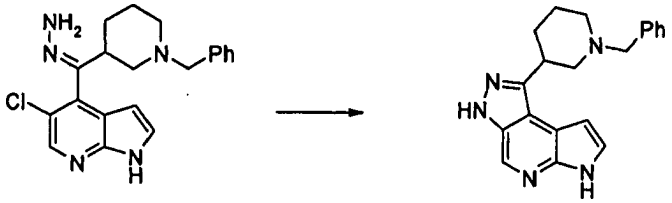
在約0℃下，將戴斯-馬丁高碘烷(14.63 g，34.5 mmol)添加至(1-苄基哌啶-3-基)(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)甲醇(5.89 g，11.5 mmol)於DCM(120 mL)中之溶液中且攪拌所得混合物約16 h，同時將其溫至周圍溫度。於減壓下移除溶劑且使殘餘物在飽和$NaHCO_3$水溶液(150 mL)與EtOAc(200 mL)之間分溶。用鹽水(120 mL)洗滌有機相且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法，首先用庚烷(1 L)且接著用1:7 EtOAc:庚烷(1 L)溶離來進行純化以產生呈黃色油狀物之*(1-苄基哌啶-3-基)(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲酮*(1.45 g，25%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =3.24 min；MS *m/z*: 511 $(M+H)^+$。

步驟C：4-((1-苄基哌啶-3-基)(亞肼基)甲基)-5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



將(1-苄基哌啶-3-基)(5-氯-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)甲酮(1.45 g，2.84 mmol)、無水肼(0.273 g，8.53 mmol)及AcOH(0.163 mL，2.84 mmol)之混合物在EtOH(35 mL)中於回流下加熱約16 h。將反應混合物冷卻至室溫，於減壓下移除溶劑且使殘餘物在飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)與EtOAc(60 mL)之間分溶。用鹽水(40 mL)洗滌有機相且濃縮以生成呈棕色非晶形固體狀之*4-((1-苄基哌啶-3-基)(亞肼基)甲基)-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶*(1.04 g，定量)，其不經進一步純化即可直接用於下一步驟：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.57 min；MS m/z: 368 $(M+H)^+$。

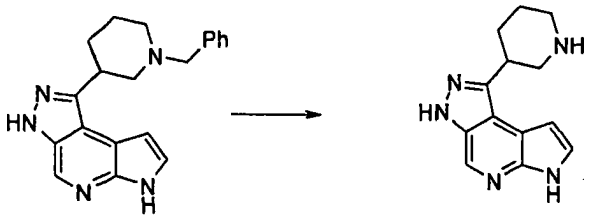
步驟D：1-(1-苄基哌啶-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



將4-((1-苄基哌啶-3-基)(亞肼基)甲基)-5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(1.04 g，2.84 mmol)、第三丁醇鈉(0.652 g，6.78 mmol)、乙酸鈀(0.0064 g，0.028 mmol)及(*R*)-1-[(*S*)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基-二第三丁基膦(0.016 g，0.028 mmol)於NMP(10 mL)中之混合物在微波爐中於約160℃下加熱約30 min。再添加乙酸鈀(0.0064 g，0.028

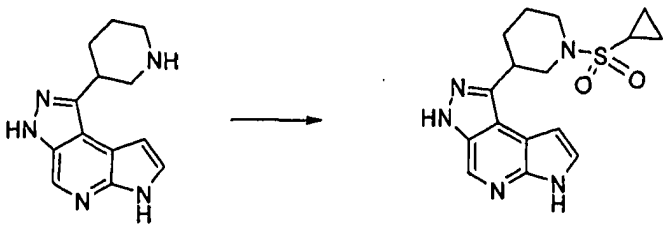
mmol)及(*R*)-1-[(*S*)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基-二第三丁基膦(0.016 g，0.028 mmol)且將混合物在微波爐中於約160℃下加熱約15 min。再添加乙酸鈀(0.003 g，0.014 mmol)及(*R*)-1-[(*S*)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基-二第三丁基膦(0.008 g，0.014 mmol)且將混合物於約160℃下再次加熱約8 min。於減壓下移除溶劑且使殘餘物在水(25 mL)與EtOAc(25 mL)之間分溶。用鹽水(20 mL)洗滌有機相，經無水$MgSO_4$乾燥，用木炭使其脫色且過濾。於減壓下移除溶劑且藉由矽膠層析法，首先用DCM(1 L)、98:1:1 DCM:TEA:MeOH之混合物(1 L)且接著用97:1:2 DCM:TEA:MeOH之混合物(1 L)溶離來純化殘餘物以生成呈棕色固體狀之*1-(1-苄基哌啶-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.18 g，0.54 mmol，19%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.36 min；MS m/z: 332 $(M+H)^+$。

步驟E：1-(哌啶-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



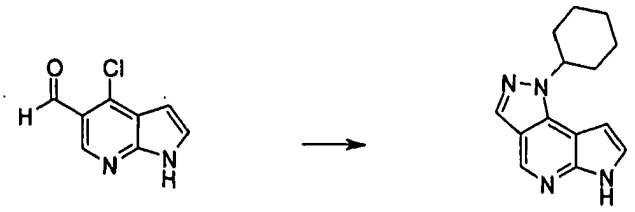
將1-(**1**-苄基哌啶-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.18 g，0.54 mmol)、派爾曼氏催化劑(0.05 g，0.36 mmol)及甲酸銨(0.684 g，10.8 mmol)之混合物在EtOH(20 mL)中於回流下加熱約1 h。藉由經由Celite®墊過濾來移除催化劑且於真空中濃縮濾液以生成呈黃色非晶形固體狀之*1-(哌啶-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.13 g，0.543 mmol，定量)，其不經進一步純化即可直接用於下一步驟：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.31 min；MS m/z: 242 $(M+H)^+$。

步驟F：1-(1-(環丙基磺醯基)哌啶-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



將環丙烷磺醯氯(0.076 g，0.54 mmol)添加至1-(哌啶-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.13 g，0.54 mmol)於吡啶(5 mL)中之溶液中，且於室溫下攪拌混合物約4 h。於真空中移除溶劑且藉由RP-HPLC純化殘餘物(表2，方法q)以生成呈白色固體狀之*1-(1-(環丙基磺醯基)哌啶-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.019 g，0.055 mmol，10%)：LC/MS(表2，方法**n**)R_t 1.75 min；*m/z:* 346 $(M+H)^+$。

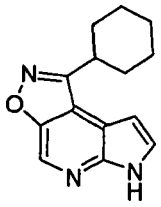
實例27：1-環己基-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



將含有4-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛(0.100 g，0.554 mmol，Adesis)、環己基肼鹽酸鹽(0.125 g，0.831 mmol)及DIEA(0.19 mL，1.1 mmol)之*t*-BuOH(5 mL)溶液於周圍溫度下攪拌約1 h，接著於約70℃下加熱約1 h，隨後在Biotage微波爐中於約200℃下加熱約1 h。藉由過濾移除不溶性殘餘物且使濾液經受藉由製備型RP-HPLC進

行之純化(表2，方法p)以生成呈灰白色固體狀之*1-環己基-1,6-二氫吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.045 g，0.187 mmol，34%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t 2.13 min；*m/z:* 241 $(M+H)^+$, 239 $(M-H)^-$。

實例28：1-環己基-6*H*-異噁唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



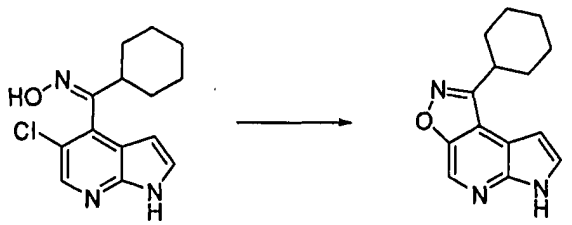
步驟A：(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(環己基)甲酮肟



將(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(環己基)甲酮(0.35 g，1.33 mmol；實例23，步驟B)、羥胺鹽酸鹽(0.46 g，6.7 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(1.6 mL，9.32 mmol)及AcOH(0.2 mL，3.5 mmol)於正丁醇(20 mL)中之混合物於約120℃下加熱約18 h。再將羥胺鹽酸鹽(0.185 g，2.66 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.70 mL，4.0 mmol)及AcOH(0.15 mL，2.7 mmol)添加至混合物中且將反應物於約120℃下加熱約18 h。將額外量之羥胺鹽酸鹽(0.185 g，2.66 mmol)、DIEA(0.70 mL，4.0 mmol)及AcOH(0.15 mL，2.7 mmol)添加至混合物中且將反應物於約130℃下加熱約3天。將反應物冷卻至周圍溫度且於減壓下濃縮。用EtOAc(50 mL)稀釋殘餘物且用飽和$NaHCO_3$水溶液(3×40 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠

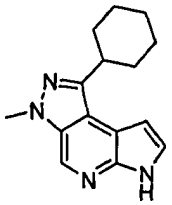
層析法(於庚烷中之0-70% EtOAc梯度作為溶離劑)來純化粗產物以提供呈灰白色固體狀之*(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(環己基)甲酮肟*(0.193 g，52%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.22 min；*m/z:* 276及278 $(M-H)^-$。

步驟B：1-環己基-6*H*-異噁唑并[4,5-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶

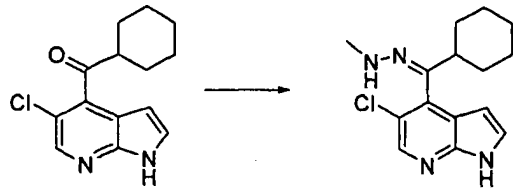


將(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(環己基)甲酮肟(0.19 g，0.70 mmol)及第三丁醇鉀(0.16 g，1.4 mmol)於DMSO(6 mL)中之混合物在Biotage微波爐中於約125℃下加熱約30 min。於減壓下移除溶劑且藉由矽膠層析法(於庚烷中之0-30% EtOAc梯度作為溶離劑)來純化粗產物以生成呈白色固體狀之*1-環己基-6H-異噁唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.076 g，46%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=2.50 min；*m/z:* 242 $(M+H)^+$。

實例29：1-環己基-3-甲基-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶

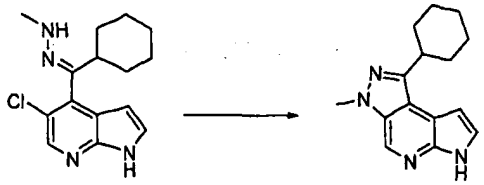


步驟A：5-氯-4-(環己基(2-甲基亞肼基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



將(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(環己基)甲酮(0.383 g，1.46 mmol；實例23，步驟B)、甲基肼(0.24 mL，4.56 mmol)及AcOH(0.084 mL，mmol)於正丁醇(10 mL)中之混合物於約135℃下加熱約18 h。在此期間，經由使用迪安-斯達克分水器自反應混合物蒸餾水。再添加甲基肼(0.24 mL，4.6 mmol)及AcOH(0.084 mL，1.5 mmol)且將反應混合物於回流下加熱約2天。將反應物冷卻至周圍溫度且於減壓下濃縮。用EtOAc(50 mL)稀釋粗產物，用飽和$NaHCO_3$水溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(於庚烷中之0-35% EtOAc梯度作為溶離劑)來純化粗產物以提供*5-氯-4-(環己基(2-甲基亞肼基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.261 g，62%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=2.53 min；*m/z*: 291及293 $(M+H)^+$。

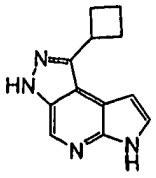
步驟B：1-環己基-3-甲基-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



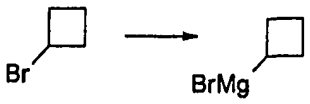
在Biotage微波爐中，將5-氯-4-(環己基(2-甲基亞肼基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.241 g，0.829 mmol)、第三丁醇鈉(0.191 g，1.99 mmol)、乙酸鈀(0.001 g，0.0083 mmol)及(*R*)-1[(*S*)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基二第三丁基膦(0.0046 g，0.0083 mmol)之混合物在NMP(3 mL)中於約160℃下加熱約15 min。再添加乙酸鈀(0.001 g，

0.0083 mmol)及(*R*)-1[(*S*)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基二第三丁基膦(0.0046 g，0.0083 mmol)且將反應混合物於約160℃下加熱約30 min。藉由經由Celite®墊過濾來移除不溶性殘餘物且藉由製備型RP-HPLC來純化濾液(表2，方法**r**)以提供呈白色固體狀之*1-環己基-3-甲基-3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.121 g，58%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=2.29 min；*m/z:* 255 $(M+H)^+$。

實例30：1-環丁基-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶

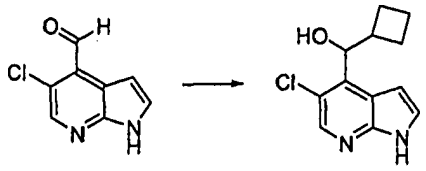


步驟A：溴化環丁基鎂



在乾燒瓶中，於氮氣氛圍下將鎂(4.63 g，191 mmol)在約120℃下加熱約1 min。將該燒瓶冷卻至約60℃，添加THF(56 mL)、1,2-二溴乙烷(0.055 mL，0.64 mmol)及溴環丁烷(6 mL，64 mmol)。於約60℃下攪拌反應混合物約5 h，接著將其直接用於下一步驟。

步驟B：(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(環丁基)甲醇



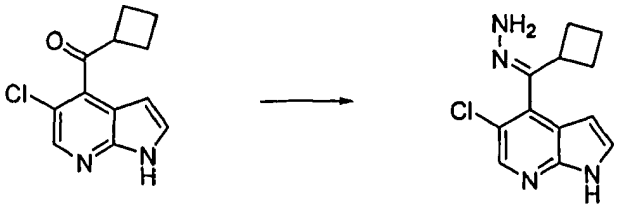
在約0℃下，將溴化環丁基鎂溶液(0.28 M於THF中，56 mL，63 mmol)添加至5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-甲醛(0.908 g，5.03 mmol，Adesis)於THF(30 mL)中之溶液中。攪拌反應混合物且使其溫至周圍溫度，並攪拌反應混合物約16 h。添加水(10 mL)且於減壓下移除揮發物。將產物萃取至DCM(3×20 mL)中且經無水$MgSO_4$乾燥經合併之有機相，過濾，於減壓下移除溶劑且藉由矽膠管柱層析法使用EtOAc於庚烷中之10%至45%梯度作為溶離劑來純化粗物質以提供呈灰白色固體狀之*(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(環丁基)甲醇*(0.42 g，32%)；LC/MS(表2，方法**a**)R_t =2.02 min；*m/z:* 237及239 $(M+H)^+$。

步驟C：(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(環丁基)甲酮



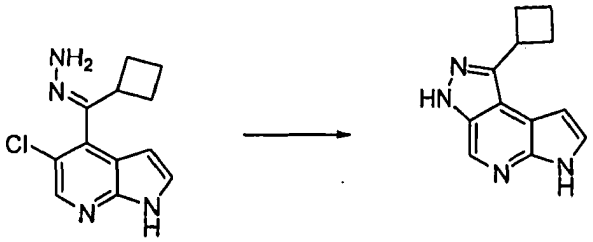
在約0℃下，將戴斯-馬丁高碘烷(1.6 g，3.8 mmol)添加至(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)(環丁基)甲醇(0.3 g，1.2 mmol)於DCM(7 mL)中之懸浮液中。於周圍溫度下攪拌反應混合物約4 h，接著藉由添加飽和Na_2SO_3水溶液(125 mL)來中止反應。將產物萃取至DCM(3×20 mL)中且用NaOH水溶液(2 N，20 mL)洗滌經合併之有機萃取物。經無水$MgSO_4$乾燥有機相且於減壓下移除溶劑以提供呈灰白色固體狀之*(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)(環丁基)甲酮*(0.2 g，67%)，其不經進一步純化即可直接用於下一步驟：LC/MS(表2，方法**a**)R_t=2.27 min；*m/z:* 235及237 $(M+H)^+$。

步驟D：5-氯-4-(環丁基(亞肼基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶



將(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*)]吡啶-4-基)(環丁基)甲酮(0.2 g，0.85 mmol)、無水肼(0.13 mL，4.26 mmol)及AcOH(0.008 mL，0.142 mmol)於乙醇(10 mL)中之混合物於回流下加熱約20 h。在此期間，經由使用迪安-斯達克分水器自反應混合物蒸餾水。於減壓下移除揮發物且使殘餘物在水(10 mL)與EtOAc(20 mL)之間分溶。經無水$MgSO_4$乾燥有機相，過濾且於減壓下蒸發溶劑。藉由矽膠層析法使用EtOAc於庚烷中之10%至50%梯度作為溶離劑來純化粗物質以提供呈灰白色固體狀之*5-氯-4-(環丁基(亞肼基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.10 g，49%)：LC/MS(表2，方法**o**)R_t =2.22 min；*m/z:* 249及251 $(M+H)^+$。

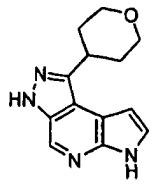
步驟E：1-環丁基-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



在CEM Discover微波爐中，將5-氯-4-(環丁基(亞肼基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.052 g，0.21 mmol)、第三丁醇鈉(0.048 g，0.50 mmol)、乙酸鈀(0.0005 g，0.0025 mmol)及(*R*)-1-[(*S*)-2-(二環己基膦基)二茂鐵基]乙基二第三丁基膦(0.0015 g，0.0025 mmol)之混合物在*N*-甲基-2-吡咯啶酮(2 mL)中於約160℃下加熱約30 min。藉由過濾移除不溶性殘餘物且使濾液經受藉由製備型RP-HPLC進行之純化(表2，

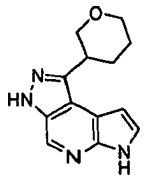
方法**h**)以生成呈白色固體狀之*1-環丁基-3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.002 g，4%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t =1.78 min；*m/z:* 213 $(M+H)^+$。

實例31：1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



根據實例24中所指定之條件，使於THF(46 mL)中之5-氯-4-碘-1-(三異丙基矽烷基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(1.0 g，2.3 mmol，Adesis)及四氫-2*H*-哌喃-4-甲醛(0.47 g，4.1 mmol，Pharmacore)反應。藉由RP-HPLC純化粗物質(表2，方法**s**)以產生呈淺棕色固體狀之*1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.027 g，4%，經4個步驟)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.51 min；*m/z:* 243 $(M+H)^+$。

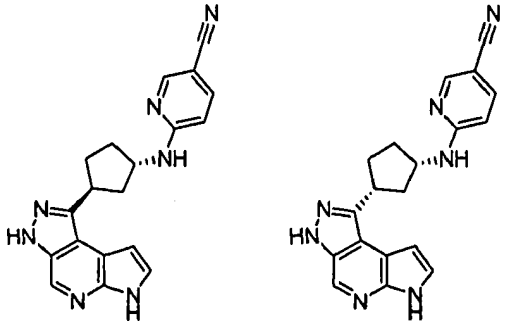
實例32：1-(四氫-2*H*-哌喃-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



根據實例24中所指定之條件，使於THF(46 mL)中之5-氯-4-碘-1-(三異丙基矽烷基)4*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(1.0 g，2.3 mmol，Adesis)及四氫-2*H*-哌喃-3-甲醛(0.47 g，4.1 mmol，JW Pharmlab)反應。藉由

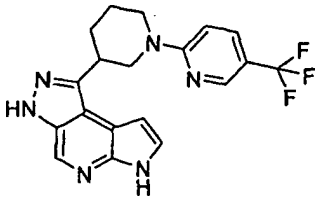
RP-HPLC純化粗物質(表2，方法**s**)以產生*1-(四氫-2H-哌喃-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.0021 g，0.4%，經4個步驟)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.53 min；*m/z:* 243 $(M+H)^+$。

實例33：6-((1*S*,3*S*)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈(A-1134356.0)及6-((1*S*,3*R*)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈



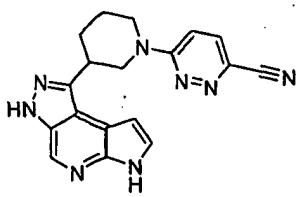
將(1*S*)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊胺(0.20 g，0.83 mmol，製備30)、6-氯菸鹼腈(0.12 g，0.83 mmol)、DIEA(0.22 mL，1.2 mmol)及EtOH(3 mL)之混合物在微波爐中於約120 ℃下加熱約1 h(250 psi最大壓力，1 min勻變，最大300瓦特)。於真空中濃縮反應混合物且藉由RP-HPLC進行純化(表2，方法**s**)以產生*6-((1S,3S)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈*(0.014 g，5%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.75 min；*m/z:* 344 $(M+H)^+$，及*6-((1S,3R)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈*(0.020 g，7%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.81 min；*m/z:* 344 $(M+H)^+$。

實例34：1-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



將1-(哌啶-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.16 g，0.65 mmol，實例26，步驟E)及2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(0.031 g，0.17 mmol)與DIEA(0.09 mL，0.51 mmol)於EtOH(2 mL)中之混合物在微波反應器中於約130℃下加熱約1 h(250 psi最大壓力，1 min勻變，最大300瓦特)。藉由矽膠層析法用於庚烷中之5-100% EtOAc梯度溶離來純化粗物質以產生*1-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.016 g，24%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =2.32 min；*m/z:* 387 $(M+H)^+$。

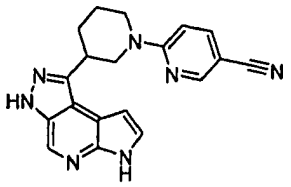
實例35：6-(3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)噠嗪-3-甲腈



將1-(哌啶-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.16 g，0.65 mmol，實例26，步驟E)及6-氯噠嗪-3-甲腈(0.090 g，0.65 mmol)與DIEA(0.37 mL，2.12 mmol)於EtOH(3 mL)中之混合物在微波反應器中於約120℃下加熱約15 min(250 psi最大壓力，1 min勻變，最大300瓦特)。藉由RP-HPLC純化粗物質(表2，方法**h**)以產生*6-(3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)噠嗪-3-甲腈*(0.016 g，24%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.76 min；*m/z:* 345

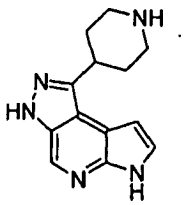
$(M+H)^+$。

實例36：6-(3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)菸鹼腈



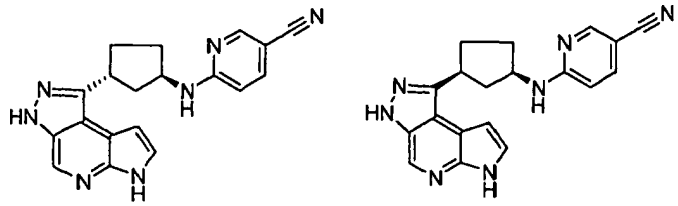
將1-(哌啶-3-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.16 g，0.65 mmol，實例26，步驟E)及6-氯菸鹼腈(0.090 g，0.65 mmol)與DIEA(0.37 mL，2.12 mmol)於EtOH(3 mL)中之混合物在微波反應器中於約120℃下加熱約15 min。藉由RP-HPLC純化粗物質(表2，方法**h**)以產生*6-(3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)菸鹼腈*(0.012 g，6%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.96 min；*m/z:* 344 $(M+H)^+$。

實例37：1-(哌啶-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



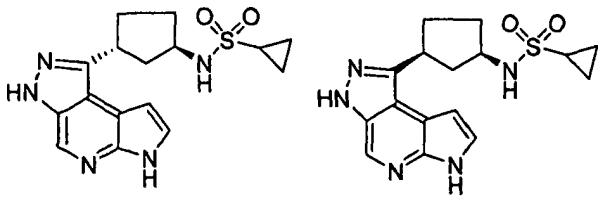
以類似於實例26步驟A-E之方式，藉由用1-苄基哌啶-4-甲醛取代1-苄基哌啶-3-甲醛來製備1-(哌啶-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶。藉由RP-HPLC進行純化(表2，方法**t**)以產生*1-(哌啶-4-基)-3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.038 g，3%，經5個步驟)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =0.84 min；*m/z:* 242 $(M+H)^+$。

實例38：6-((1*R*,3*R*)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈(A-1119778.0)及6-((1*R*,3*S*)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈



將(3*R*)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊胺(0.12 g，0.48 mmol，製備29)、6-氯菸鹼腈(0.069 g，0.48 mmol)及DIEA(0.13 mL，0.75 mmol)在EtOH(3.0 mL)中於約80℃下加熱約10 h。於減壓下移除溶劑且藉由RP-HPLC純化粗物質(表2，方法**h**)以產生*6-((1R,3R)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈*(0.007 g，4%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.86 min；*m/z:* 344 $(M+H)^+$，及*6-((1R,3S)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)環戊基胺基)菸鹼腈*(0.009 g，5%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.89 min；*m/z:* 344 $(M+H)^+$。

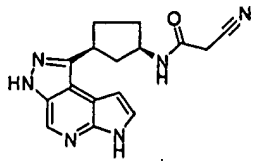
實例39：*N*-((1*R*,3*R*)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺(A-1119784.0)及*N*-((1*R*,3*S*)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺



將(3*R*)-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊胺(0.12 g，0.48 mmol，製備29)、環丙烷磺醯氯(0.070 g，0.48 mmol)、DIEA(0.11 mL，0.60 mmol)及DMF(6.0 mL)於室溫下攪拌約2.5 h。於

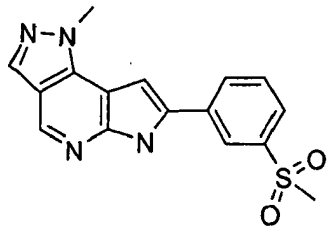
減壓下移除溶劑且藉由RP-HPLC純化粗物質(表2，方法**q**)以產生*N-((1R,3R)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺*(0.008 g，5%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.58 min；*m/z:* 346 $(M+H)^+$，及*N-((1R,3S)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)環戊基)環丙烷磺醯胺*(0.017 g，10%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.71 min；*m/z:* 346 $(M+H)^+$。

實例40：2-氰基-*N*-((1*R*,3*S*)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊基)乙醯胺

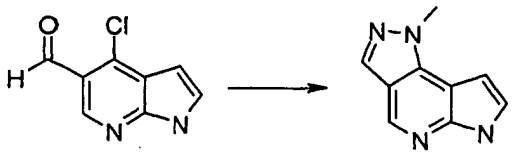


將(3*R*)-(3,6-二氫吡唑并[4,3-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)環戊胺(0.12 g，0.48 mmol，製備29)及2-氰基乙酸(0.042 g，0.48 mmol)與EDC(0.12 g，0.65 mmol)及HOBt(0.076 g，0.48 mmol)一起組合於DMF(6.0 mL)中。於室溫下攪拌混合物約3 h。添加2-氰基乙酸全氟苯酯(0.62 g，2.5 mmol，製備6)且於室溫下攪拌反應混合物約48 h。於減壓下移除溶劑且藉由RP-HPLC純化粗物質(表2，方法**q**)以產生*2-氰基-N-((1R,3S)-3-(3,6-二氫吡唑并[4,3-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)環戊基)乙醯胺*(0.014 g，9%)：LC/MS(表2，方法**a**)R_t =1.52 min；*m/z:* 307 $(M-H)^-$。

實例41：1-甲基-7-(3-(甲基磺醯基)苯基)-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶

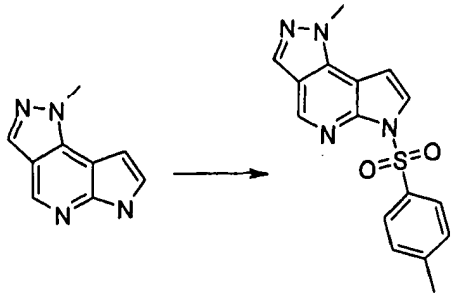


步驟A：1-甲基-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



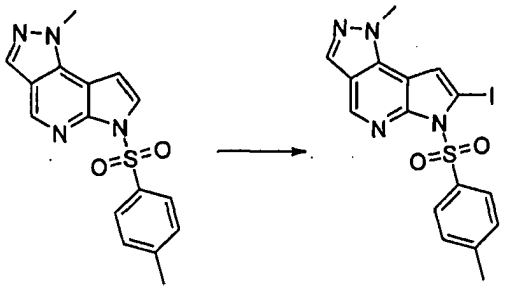
將於*n*-BuOH(7 mL)中之4-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲醛(1.37 g，7.59 mmol，Adesis)及甲基肼(0.599 mL，11.4 mmol)加熱至約95℃。約15 min後，添加濃HCl(0.500 mL，16.4 mmol)且將反應混合物加熱至約120℃。約4 h後，添加水(10 mL)且用EtOAc(20 mL)萃取混合物。分離有機層且用飽和$NaHCO_3$水溶液使水層鹼化至約pH 8，並用EtOAc(2×20 mL)萃取。經無水$MgSO_4$乾燥經合併之有機層，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(40 g管柱)用5-60% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化殘餘物以產生*1-甲基-1,6-二氫吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.960 g，74%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.40 min；MS *m/z:* 173 $(M+H)^+$。

步驟B：1-甲基-6-甲苯磺醯基-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



在約0℃下，向NaH(於礦物油中之60%分散液，0.209 g，5.23 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加1-甲基-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.60 g，3.5 mmol)於DMF(5 mL)之溶液。移除冷卻浴且在約20 min後，添加對甲苯磺醯氯(0.996 g，5.23 mmol)。於室溫下約2 h後，添加水(15 mL)且用EtOAc(3×20 mL)萃取混合物。合併有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用5-45% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化殘餘物以產生*1-甲基-6-甲苯磺醯基-1,6-二氫吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.50 g，44%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=2.20 min；MS *m/z*: 327 $(M+H)^+$。

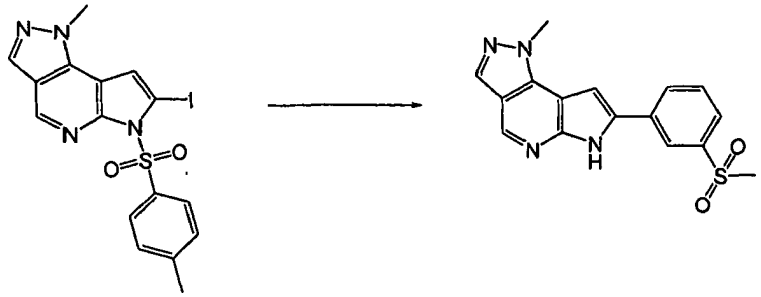
步驟C：7-碘-1-甲基-6-甲苯磺醯基-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



將於THF(1.5 mL)中之二異丙胺(0.20 mL，1.5 mmol)冷卻至約-74℃。經約15 min逐滴添加*n*-BuLi溶液(於環己烷中之1.6 M溶液，1.03 mL，1.65 mmol)。約20 min後，於約-74℃下經約10 min將溶液添加至於THF(10 mL)中之1-甲基-6-甲苯磺醯基-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并

[2,3-*b*]吡啶(0.250 g，0.766 mmol)中。於約-74℃下約1 h後，經約5 min添加碘(0.226 g，0.889 mmol)於THF(5 mL)中之溶液。於約-74℃下約2 h後，添加水(20 mL)且用EtOAc(3×20 mL)萃取反應混合物。合併有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用5-40% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化殘餘物以產生*7-碘-1-甲基-6-甲苯磺醯基-1,6-二氫吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.27 g，78%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=2.34 min；MS *m/z:* 453 $(M+H)^+$。

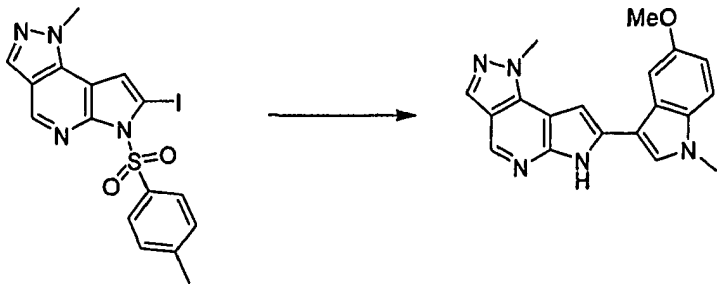
步驟D：1-甲基-7-(3-(甲基磺醯基)苯基)-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



將7-碘-1-甲基-6-甲苯磺醯基-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.134 g，0.296 mmol)、3-(甲基磺醯基)苯基硼酸(0.711 g，0.356 mmol，Combi-Blocks)、$Pd(PPh_3)_4$(0.24 g，0.021 mmol，Strem)、Na_2CO_3(0.790 g，0.741 mmol)於1,4-二噁烷：水(3:1，10 mL)中之混合物加熱至約90℃歷時約5 h。經由Celite®塞過濾反應混合物。用水(10 mL)洗滌濾液，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生1-甲基-7-(3-(甲基磺醯基)苯基)-6-甲苯磺醯基-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.180 g，0.375 mmol)，將其溶解於MeOH(3 mL)中且用NaOH水溶液(5 N，0.75 mL，3.8 mmol)處理。密封反應容器且在CEM微波爐中於約120℃下加熱約20 min(250 psi最大壓力，2 min勻變時間，最大300瓦特)。過濾反應混合物且用MeOH(3 mL)洗滌。於真空中濃縮濾液，且藉由矽膠層析法用0-10% MeOH於DCM中之梯度溶離來進行純化以產生*1-甲基-7-(3-(甲基磺醯基)苯基)-1,6-二氫吡唑并*

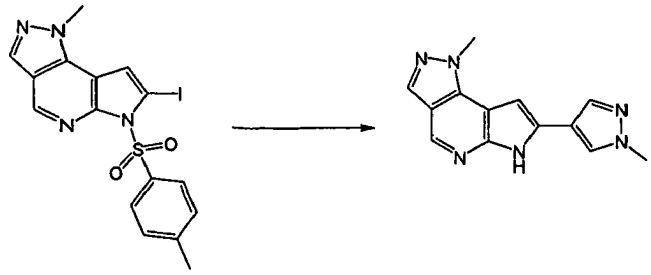
[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶(0.65 g，53%)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.23 min；MS *m/z:* 327 $(M+H)^+$。

實例42：7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)-1-甲基-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶



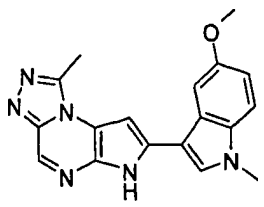
向燒瓶中饋入於1,4-二噁烷：水(3:1，10 mL)中之7-碘-1-甲基-6-甲苯磺醯基-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.200 g，0.442 mmol，實例41，步驟C)、5-甲氧基-1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吲唑(0.140 g，0.486 mmol，製備31)、$Pd(PPh_3)_4$(0.036 g，0.031 mmol，Strem)及Na_2CO_3(0.117 g，1.11 mmol)。將反應混合物於約85-90℃下加熱約5 h。過濾反應混合物，於減壓下濃縮至乾以產生粗固體，將該固體添加至微波反應容器中。添加MeOH(3 mL)及NaOH水溶液(5 N，0.412 mL，2.06 mmol)且密封該容器，並在微波爐中加熱至約120℃歷時約20 min(250 psi最大壓力，2 min勻變時間，最大300瓦特)。過濾反應混合物且用MeOH洗滌。於真空中濃縮濾液，且藉由矽膠層析法用5-68% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來進行純化以產生*7-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-1-甲基-1,6-二氫吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.015 g，22%，經2個步驟)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.30 min；MS *m/z:* 332 $(M+H)^+$。

實例43：1-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶

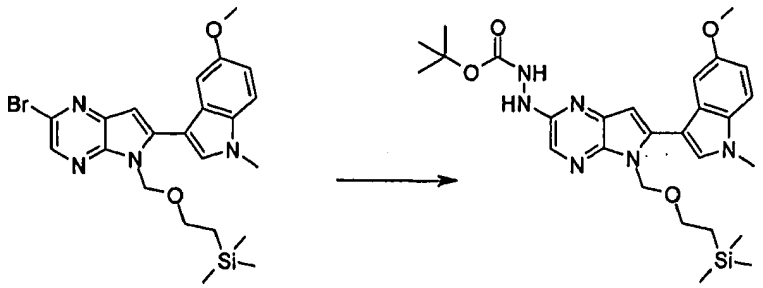


向燒瓶中饋入於1,4-二噁烷：水(3:1，10 mL)中之7-碘-1-甲基-6-甲苯磺醯基-1,6-二氫吡唑并[3,4-*d*]吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.134 g，0.296 mmol，實例41，步驟C)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(0.074 g，0.36 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.024 g，0.021 mmol，Strem)及Na_2CO_3(0.079 g，0.74 mmol)。將反應物於約80℃下加熱約12 h。過濾混合物且於減壓下濃縮濾液以產生固體，將該固體添加至5 mL微波反應小瓶中。添加MeOH(3 mL)及NaOH水溶液(5 N，0.77 mL，3.8 mmol)且密封該反應容器，並在微波爐中加熱至約120℃歷時約20 min(250 psi最大壓力，2 min勻變時間，最大300瓦特)。過濾反應混合物且用MeOH洗滌。濃縮濾液，將其再溶解於MeOH/DCM中且藉由矽膠層析法(12 g管柱)用0-5% MeOH於DCM中之梯度溶離來進行純化。合併含有產物之溶離份且濃縮以產生*1-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,6-二氫吡唑并[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶*(0.038 g，39%，經2個步驟)：LC/MS(表2，方法**d**)R_t=1.13min；MS *m/z*: 253 $(M+H)^+$。

實例44：7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪

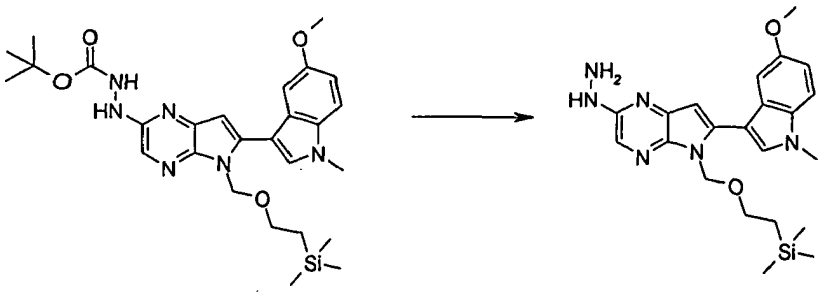


步驟A：2-(6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯



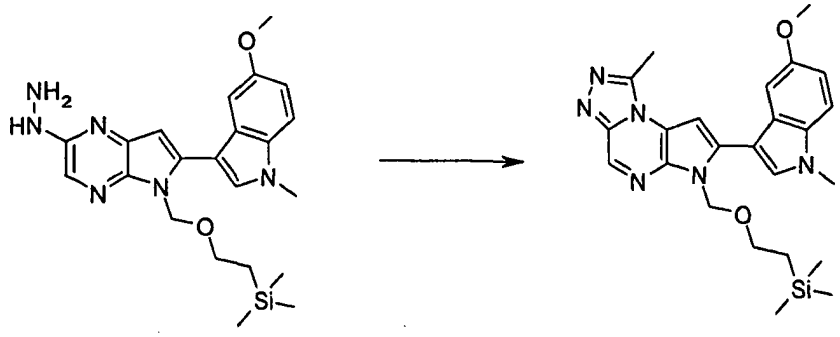
向圓底燒瓶中饋入於1,4-二噁烷(10 mL)中之參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(0.066 g，0.072 mmol)及二第三丁基-(2',4',6'-三異丙基-聯苯-2-基)-膦(0.061 g，0.14 mmol)以產生黑色溶液，經由真空/氮氣淨化(3次)使該溶液脫氣。將混合物加熱至約80℃歷時約10 min。向反應混合物中添加2-溴-6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.35 g，0.72 mmol，實例20，步驟D)及肼甲酸第三丁酯(0.142 g，1.08 mmol)，隨後添加第三丁醇鈉(0.104 g，1.08 mmol)。將混合物於約80℃下加熱約20 min。冷卻反應混合物且經由Celite®過濾。進一步用EtOAc(40 mL)沖洗過濾墊。於減壓下濃縮濾液且藉由矽膠層析法用0-100% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來進行純化以產生*2-(6-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)肼-甲酸第三丁酯*(0.272 g，70%)：LC/MS(表1，方法d)R_t=1.78 min；MS m/z: 539 $(M+H)^+$。

步驟B：2-肼基-6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪



向圓底燒瓶中添加2-(6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)肼甲酸第三丁酯(0.272 g，0.505 mmol)及1,4-二噁烷(5 mL)。向混合物中添加HCl(4 N於1,4-二噁烷中，1.26 ml，5.05 mmol)且將反應混合物加熱至約60℃歷時約1 h。將反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc(50 mL)稀釋。用飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)洗滌溶液，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮以產生*2-肼基-6-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪*(0.19 g，84%)：LC/MS(表1，方法**d**)R_t=1.55 min；MS m/z: 439 $(M+H)^+$。

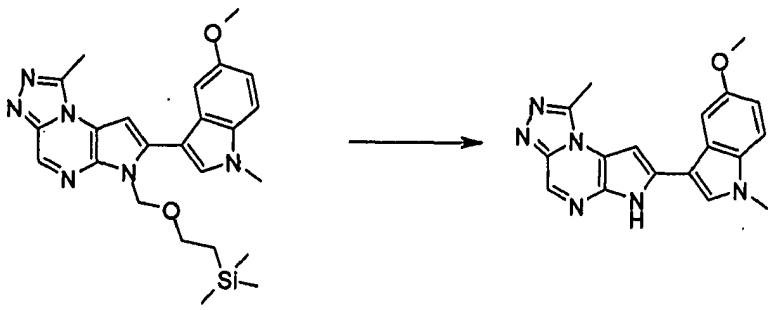
步驟C：7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



向圓底燒瓶中添加2-肼基-6-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-5-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪(0.181 g，0.413 mmol)、DCM(5 mL)及乙醛(10.0 M於DCM中，0.206 mL，2.06 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物約1 h。於減壓下濃縮反應混合物，隨後添加DMF(8 mL)及氯化銅(II)(0.107 g，0.796 mmol)。將反應混合

物加熱至約90℃歷時約15 min。將反應混合物冷卻至室溫且添加10%氨水(4.5 mL)及EtOAc(6 mL)。將反應混合物加熱至約40℃歷時約30 min。將反應混合物冷卻至周圍溫度且用EtOAc(50 mL)萃取。用水(50 mL)洗滌有機層，經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由矽膠層析法用0-100% EtOAc於庚烷中之梯度溶離來純化物質以產生*7-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-1-甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪*(0.040 g，21%)：LC/MS(表1，方法**d**)R_t=1.67 min；MS m/z: 463 $(M+H)^+$。

步驟D：7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪



向圓底燒瓶中添加7-(5-甲氧基-1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-1-甲基-6-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-6*H*-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪(0.040 g，0.086 mmol)、DMF(0.865 mL)、乙二胺(0.088 mL，2.6 mmol)及TBAF(1.0 M於THF中，0.346 mL，0.173 mmol)。將反應混合物加熱至約85℃歷時約4 h。向反應混合物中添加乙二胺(0.088 mL，2.6 mmol)及TBAF(1.0 M於THF中，0.346 mL，0.173 mmol)。將反應混合物於約85℃下加熱約2 h。將反應混合物冷卻至室溫且用水(50 mL)稀釋。用EtOAc(50 mL)萃取混合物且經無水$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且於減壓下濃縮。藉由製備型RP-HPLC純化粗物質(表2，方

法**u**)。進一步藉由矽膠層析法用0-10% MeOH於DCM中之梯度溶離來純化該物質以產生*7-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-1-甲基-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪*(0.0024 g，8.4%)。LC/MS(表1，方法**a**)R_t=1.84 min；MS m/z: 333 $(M+H)^+$。

【圖式簡單說明】

無

【符號說明】

無

201434841

發明摘要

※ 申請案號：098119270分割

※ 申請日：98.6.9

※IPC 分類：C07D 487/14 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

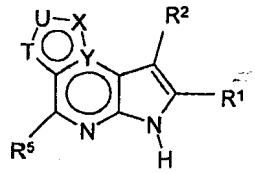
【發明名稱】

新穎三環化合物

NOVEL TRICYCLIC COMPOUNDS

【中文】

本發明提供一種式(I)化合物：

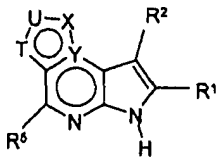


式(I)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中代號如本文中定義。本發明之化合物適用於治療免疫及致癌病症。

【英文】

The invention provides a compound of Formula (I)

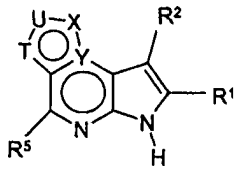


Formula (I)

pharmaceutically acceptable salts, pro-drugs, biologically active metabolites, stereoisomers and isomers thereof wherein the variable are defined herein. The compounds of the invention are useful for treating immunological and oncological conditions.

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物：



式(I)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

T為N，U為N，X為CR^3且Y為N；或

T為CR^6，U為N，X為CR^3且Y為N；或

T為N，U為CR^4，X為CR^3且Y為N；或

T為CR^6，U為CR^4，X為CR^3且Y為N；或

T為CR^6，U為N，X為NR^3且Y為C；或

T為O，U為N，X為CR^3且Y為C；或

T為NR^6，U為N，X為CR^3且Y為C；或

T為CR^6，U為CR^4，X為NR^3且Y為C；或

T為S，U為N，X為CR^3且Y為C；

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)(R^b)$、$-C(O)R^a$、$-C(OH)R^aR^b$、$-N(R^a)S(O)_2-R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-CF_3$、$-OCF_3$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代

之(C_6-C_{10})芳基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^3為氫、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

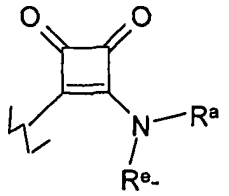
R^3為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)$_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^eC(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-

$N(R^a)C(O)OR^e$-、-R^e-$OC(O)$-R^e、-R^e-$N(R^a)C(O)N(R^b)$-R^e-、-R^e-$N(R^a)S(O)_2$-R^e-或-R^e-$S(O)_2N(R^a)$-R^e-；或



E為 ；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、-$N(R^a)(R^b)$、鹵素、-OR^a、-SR^a、-$S(O)R^a$、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-$C(O)OR^a$、-CN、-$C(O)N(R^a)(R^b)$、-$N(R^a)C(O)R^b$、-$N(R^a)C(O)OR^b$、-$OC(O)N(R^a)$、-$N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、-$C(O\text{-}R^a)(R^b)_2$、-$C(O)R^a$、-CF_3、-OCF_3、-$N(R^a)S(O)_2R^b$、-$S(O)_2N(R^a)(R^b)$、-$S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之-(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

其中在含有-$N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-$N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^4及R^6各自獨立地為氫、鹵素、氘、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取

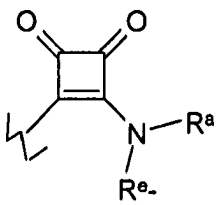
代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或-J-L-M-Q；

其中：

J為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

L為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

M為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)$_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-R^e-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-；或

M為 

；

其中在所有情況下，M均鍵聯於L中之碳或氮原子；

Q為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)R^b$、$-N(R^a)C(O)OR^b$、$-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、$-C(O-R^a)(R^b)_2$、$-C(O)R^a$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-N(R^a)S(O)_2R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基$-(C_3-C_{10})$環烷基、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基$-(C_6-C_{10})$芳基、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基$-(C_1-C_{10})$雜芳基或視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基$-(C_1-C_{10})$雜環基；

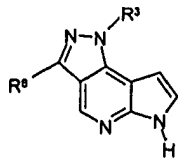
其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^a及R^b各自獨立地為氫、氘、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})炔基、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基$-O-(C_1-C_{10})$烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$伸烷基$-(C_3-C_{10})$環烷基、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$伸烷基$-(C_6-C_{10})$芳基、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$伸烷基$-(C_1-C_{10})$雜芳基或視情況經取代之$-(C_1-C_6)$伸烷基$-(C_1-C_{10})$雜環基；且

R^e在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之$-(C_1-C_{10})$伸烷基$-O-(C_1-C_{10})$伸烷基、視情

況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基；

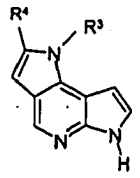
其限制條件為若該化合物為



，

則R^3如上文所定義且R^6並未藉由氮或氧原子鍵聯於吡唑環；且

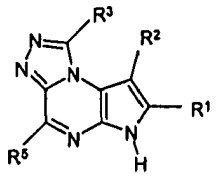
其限制條件為若該化合物為



，

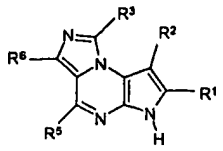
當R^3為H、CH_3或-C(O)OH時，則R^4不為H、$-C(O)OCH_2CH_3$、-C(O)NH-視情況經取代之苯基、-NHC(O)-視情況經取代之苯基或$-S(O)_2$-苯基。

2. 如請求項1之化合物，其中T為N，U為N，X為CR^3且Y為N，且形成式(Ia)化合物：



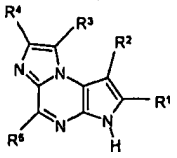
式(Ia)。

3. 如請求項1之化合物，其中T為CR^6，U為N，X為CR^3且Y為N，且形成式(Ib)化合物：



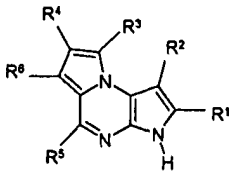
式(Ib)。

4. 如請求項1之化合物，其中T為N，U為CR^4，X為CR^3且Y為N，且形成式(Ic)化合物：



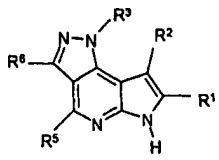
式(Ic)。

5. 如請求項1之化合物，其中T為CR^6，U為CR^4，X為CR^3且Y為N，且形成式(Id)化合物：



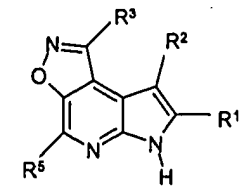
式(Id)。

6. 如請求項1之化合物，其中T為CR^6，U為N，X為NR^3且Y為C，且形成式(Ie)化合物：



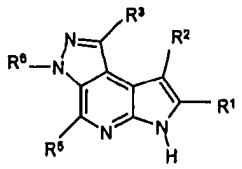
式(Ie)。

7. 如請求項1之化合物，其中T為O，U為N，X為CR^3且Y為C，且形成式(If)化合物：



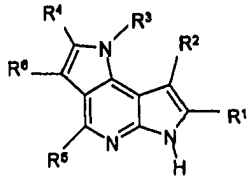
式(If)。

8. 如請求項1之化合物，其中T為NR^6，U為N，X為CR^3且Y為C，且形成式(Ig)化合物：



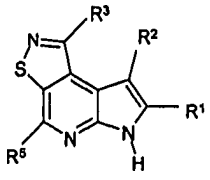
式(Ig)。

9. 如請求項1之化合物，其中T為CR^6，U為CR^4，X為NR^3且Y為C，且形成式(Ih)化合物：



式(Ih)。

10. 如請求項1之化合物，其中T為S，U為N，X為CR^3且Y為C，且形成式(Ii)化合物：



式(Ii)。

11. 如請求項1之化合物，其中R^3為氫、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之

$(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、視情況經取代之$(C_6\text{-}C_{10})$芳基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基或視情況經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$雜環基。

12. 如請求項11之化合物，其中R^3為視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基、視情況經取代之環己基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之金剛烷基、視情況經取代之吖丁啶基、視情況經取代之雙環[2.1.1]己基、視情況經取代之雙環[2.2.1]庚基、視情況經取代之雙環[2.2.2]辛基、視情況經取代之雙環[3.2.1]辛基、視情況經取代之雙環[3.1.1]庚基、視情況經取代之氮雜雙環[3.2.1]辛基、視情況經取代之氮雜雙環[2.2.1]庚基、視情況經取代之2-氮雜雙環[3.2.1]辛基、視情況經取代之氮雜雙環[3.2.2]壬基、視情況經取代之雙環[2.2.1]庚-2-烯基、視情況經取代之哌啶基、視情況經取代之吡咯啶基或視情況經取代之四氫呋喃基。

13. 如請求項1之化合物，其中R^3為A-D-E-G且A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$伸烷基、$-C(O)N(R^a)\text{-}R^e\text{-}$、$-N(R^a)C(O)\text{-}R^e\text{-}$、-O-、$-N(R^a)\text{-}$、-S-、$-C(O\text{-}R^a)(R^b)\text{-}R^e\text{-}$、$-S(O)_2N(R^a)\text{-}$、$-N(R^a)S(O)_2\text{-}$或$-N(R^a)C(O)N(R^b)\text{-}$。

14. 如請求項13之化合物，其中D為視情況經取代之吖丁啶基、視情況經取代之雙環[2.2.2]伸辛基、視情況經取代之雙環[2.2.1]伸庚基、視情況經取代之雙環[2.1.1]伸己基、視情況經取代之伸環丁基、視情況經取代之伸環戊基、視情況經取代之伸環己基、視情況經取代之雙環[2.2.1]伸庚-2-烯基、視情況經取代之哌啶基或視情況經取代之吡咯啶基。

15. 如請求項14之化合物，其中E為$-R^e\text{-}C(O)\text{-}R^e\text{-}$、$R^e\text{-}O\text{-}R^e$、$-R^e\text{-}S(O)_2\text{-}R^e\text{-}$、$-R^e\text{-}N(R^a)\text{-}R^e$、$-R^e\text{-}N(R^a)C(O)\text{-}R^e\text{-}$、$-R^e\text{-}C(O)N(R^a)R^e\text{-}$

、-R^e-$N(R^a)S(O)_2$-R^e-或-R^e-$S(O)_2N(R^a)R^e$-。

16. 如請求項15之化合物，其中G為-OR^a、-CN、-$N(R^a)S(O)_2R^b$、-$S(O)_2N(R^a)(R^b)$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之噠嗪、視情況經取代之吡嗪、視情況經取代之嘧啶、視情況經取代之吡唑、視情況經取代之吡咯啶、視情況經取代之喹唑啉、視情況經取代之吡啶、視情況經取代之噻唑啶或視情況經取代之三唑。

17. 如請求項16之化合物，其中

A為一鍵；

D為視情況經取代之伸環戊基、視情況經取代之雙環[2.2.2]伸辛基、視情況經取代之吖丁啶基或視情況經取代之哌啶基；

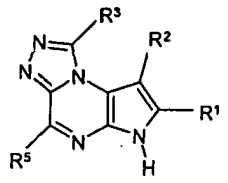
E為 -R^e-C(O)-R^e- 、 -R^e-$N(R^a)$-R^e- 、 -R^e-$S(O)_2N(R^a)$-R^e 、 -R^e-$S(O)_2$-R^e-或-R^e-$N(R^a)S(O)_2$-R^e-；

其中R^e在每次出現時獨立地為一鍵或視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基；且

G為-CN、視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡嗪、視情況經取代之噠嗪、視情況經取代之吡唑或視情況經取代之吡啶。

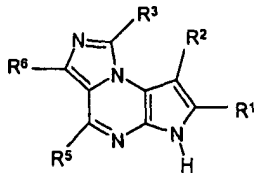
18. 如請求項17之化合物，其中R^1、R^2、R^4、R^5及R^6各自獨立地為氫或視情況經取代之-(C_1-C_4)烷基。

19. 如請求項18之化合物，其中該化合物為式(Ia)化合物：



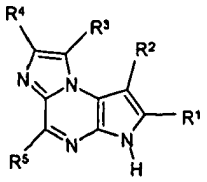
式(Ia)。

20. 如請求項18之化合物，其中該化合物為式(Ib)化合物：



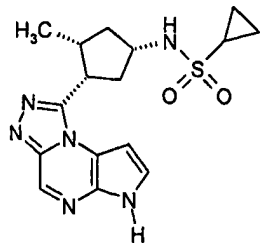
式(Ib)。

21. 如請求項18之化合物，其中該化合物為式(Ic)化合物：



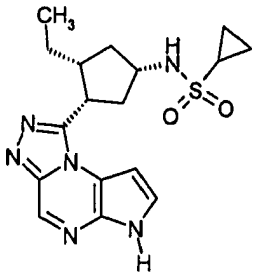
式(Ic)。

22. 如請求項19之化合物，其中該化合物為



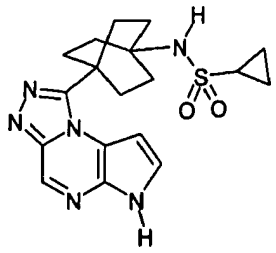
。

23. 如請求項19之化合物，其中該化合物為



。

24. 如請求項19之化合物，其中該化合物為



。

25. 如請求項21之化合物，其中

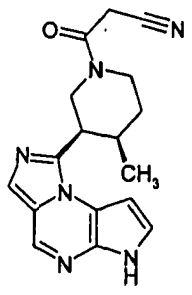
A為一鍵；

D為視情況經取代之伸環戊基或視情況經取代之哌啶；

E 為 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e$ 、 $-R^e-C(O)-R^e$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e$或$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$；且

G為-CN、視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡嗪、視情況經取代之噠嗪、視情況經取代之吡唑或視情況經取代之吡啶。

26. 如請求項20之化合物，其中該化合物為



。

27. 如請求項18之化合物，其中G為視情況經取代之苯基、視情況經

取代之吡嗪、視情況經取代之吡唑、視情況經取代之噠嗪或視情況經取代之吡啶。

28. 如請求項11之化合物，其中R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、-$N(R^a)(R^b)$、鹵素、-OR^a、-SR^a、-$S(O)R^a$、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-$C(O)OR^a$、-CN、-$C(O)N(R^a)(R^b)$、-$N(R^a)C(O)(R^b)$、-$C(O)R^a$、-$C(OH)R^aR^b$、-$N(R^a)S(O)_2$-R^b、-$S(O)_2N(R^a)(R^b)$、-CF_3、-OCF_3、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{12})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基。

29. 如請求項28之化合物，其中R^1為視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基。

30. 如請求項29之化合物，其中R^2為氫、鹵素、-CN、-$C(O)NR^aR^b$、-CF_3、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_3-C_6)環烷基、視情況經取代之苯并(b)噻吩基、視情況經取代之苯并咪唑基、視情況經取代之苯并呋喃基、視情況經取代之苯并噁唑基、視情況經取代之苯并噻唑基、視情況經取代之苯并噻二唑基、視情況經取代之呋喃基、視情況經取代之咪唑基、視情況經取代之吲哚啉基、視情況經取代之吲哚基、視情況經取代之吲唑基、視情況經取代之異噁唑基、視情況經取代之異吲哚啉基、視情況經取代之嗎啉基、視情況經取代之噁二唑基、視情況經取代之苯基、視情況經取代之哌嗪基、視情況經取代之哌啶基、視情況經取代之哌喃基、視情況經取代之吡唑基、視情況經取代之吡唑并[3,4-*d*]嘧啶基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之嘧啶基、視情況經取代之吡咯啶基、視情況經取代之吡咯基、視情況經取代之吡咯并[2,3-*d*]嘧啶基、視情況經取代之喹啉基、視情況經取代之硫代嗎啉基、視情況經取代之四氫

哌喃基、視情況經取代之四氫呋喃基、視情況經取代之四氫吲哚基、視情況經取代之噻唑基或視情況經取代之噻吩基。

31. 如請求項30之化合物，其中R^1為視情況經取代之氮雜吲哚、視情況經取代之苯并呋喃、視情況經取代之苯并噻唑、視情況經取代之苯并噁唑、視情況經取代之二氫吡咯并咪唑、視情況經取代之呋喃、視情況經取代之咪唑、視情況經取代之咪唑并噁唑、視情況經取代之咪唑并吡嗪、視情況經取代之咪唑并吡啶、視情況經取代之吲唑、視情況經取代之吲哚、視情況經取代之異喹啉、視情況經取代之異噻唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之噁二唑、視情況經取代之噁唑、視情況經取代之吡唑、視情況經取代之吡啶、視情況經取代之嘧啶、視情況經取代之吡唑并吡啶、視情況經取代之吡咯、視情況經取代之喹啉、視情況經取代之喹唑啉、視情況經取代之噻唑或視情況經取代之噻吩。

32. 如請求項31之化合物，其中R^5為氫、鹵素、$-NH_2$或$-N(R^a)(R^b)$。

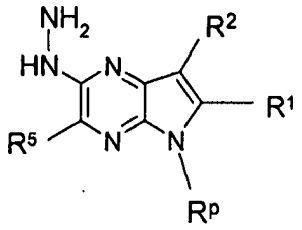
33. 如請求項32之化合物，其中T為CH，U為N，Y為N且X為CR^3，其中R^3為視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{12})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基。

34. 如請求項32之化合物，其中T為CH，U為N，Y為C且X為NR^3，其中R^3為視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基。

35. 如請求項32之化合物，其中T為N，U為N，Y為N且X為CR^3，其中R^3為視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜

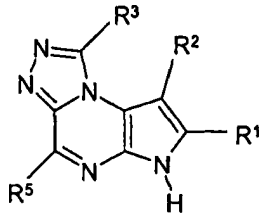
芳基或視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基。

36. 一種式2化合物之用途：



式2，

其用於形成式(Ia)化合物



式(Ia)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

R^p為氫、-$SO_2N(CH_3)_2$、-SO_2(2,4,6-三甲基苯基)、-SO_2苯基、-SO_2(4-丁基苯基)、-SO_2(4-甲基苯基)、-SO_2(4-甲氧基苯基)、-$C(O)OCH_2CCl_3$、-$C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、-$C(O)OC(CH_3)_3$、-$C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$、-C(O)O-1-金剛烷基、-$CH=CH_2$、-CH_2CH_2Cl、-$CH(OCH_2CH_3)CH_3$、-CH_2CH_2-2-吡啶基、-CH_2CH_2-4-吡啶基、-$Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$、-$Si(CH(CH_3)_2)_3$、-CH_2苯基、-CH_2(4-CH_3O-苯基)、-CH_2(3,4-二甲氧基苯基)、-CH_2(2-硝基苯基)、-(2,4-二硝基苯基)、-$CH_2C(O)$苯基、-C(苯基)$_3$、-CH(苯基)$_2$、-C(苯基)$_2$(4-吡啶基)、-$N(CH_3)_2$、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH(OCH_2CH_3)_2$、-$CH_2OCH_2CH_2Cl$、-$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、-

$CH_2OC(CH_3)_3$、$-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$、$-CH_2OCH_2$苯基、-(2-四氫哌喃基)、-C(O)H或$-P(S)(苯基)_2$；

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)(R^b)$、$-C(O)R^a$、$-C(OH)R^aR^b$、$-N(R^a)S(O)_2-R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-CF_3$、$-OCF_3$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基；

其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^3為氫、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

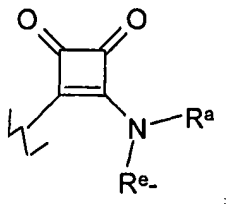
R^3為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、$-C(O)N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-O-R^e$、$-N(R^a)-R^e-$、$-S-R^e-$、$-S(O)_2-R^e-$、$-S(O)R^e-$、$-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$、$-S(O)_2N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連$(C_5-$

C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-$S(O)_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^eC(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)$S(O)_2$-R^e-或-R^e-$S(O)_2$N(R^a)-R^e-；或



E為 ；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-OC(O)N(R^a)、-N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$、-C(O-R^a)(R^b)$_2$、-C(O)R^a、-CF_3、-OCF_3、-N(R^a)$S(O)_2R^b$、-$S(O)_2$N(R^a)(R^b)、-$S(O)_2$N(R^a)C(O)R^b、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之-(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之-(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_{10})

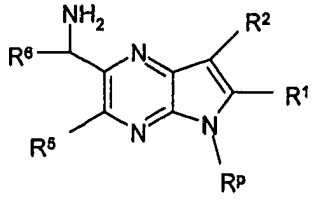
環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^a及R^b各自獨立地為氫、氘、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})炔基、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基-O-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；且

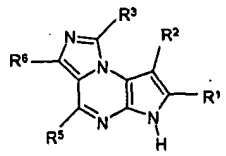
R^e在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基。

37. 一種式3化合物之用途：



式3，

其用於形成式(Ib)化合物



式(Ib)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

R^p為氫、$-SO_2N(CH_3)_2$、$-SO_2$(2,4,6-三甲基苯基)、$-SO_2$苯基、$-SO_2$(4-丁基苯基)、$-SO_2$(4-甲基苯基)、$-SO_2$(4-甲氧基苯基)、$-C(O)OCH_2CCl_3$、$-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-C(O)OC(CH_3)_3$、$-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$、-C(O)O-1-金剛烷基、$-CH=CH_2$、$-CH_2CH_2Cl$、$-CH(OCH_2CH_3)CH_3$、$-CH_2CH_2$-2-吡啶基、$-CH_2CH_2$-4-吡啶基、$-Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$、$-Si(CH(CH_3)_2)_3$、$-CH_2$苯基、$-CH_2$(4-CH_3O-苯基)、$-CH_2$(3,4-二甲氧基苯基)、$-CH_2$(2-硝基苯基)、-(2,4-二硝基苯基)、$-CH_2C(O)$苯基、-C(苯基)$_3$、-CH(苯基)$_2$、-C(苯基)$_2$(4-吡啶基)、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH(OCH_2CH_3)_2$、$-CH_2OCH_2CH_2Cl$、$-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-CH_2OC(CH_3)_3$、$-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$、$-CH_2OCH_2$苯基、-(2-四氫哌喃基)、-C(O)H或-P(S)(苯基)$_2$；

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)(R^b)$、$-C(O)R^a$、$-C(OH)R^aR^b$、$-N(R^a)S(O)_2-R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-CF_3$、$-OCF_3$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之

(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^3為氫、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

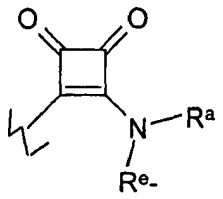
R^3為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-$S(O)_2$-R^e-、-S(O)R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-$S(O)_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)$S(O)_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-$S(O)_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-

R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^eC(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-R^e-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-；或



E為 ；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)$_2$$R^a$、-$NO_2$、-C(O)O$R^a$、-CN、-C(O)N($R^a$)($R^b$)、-N($R^a$)C(O)$R^b$、-N($R^a$)C(O)O$R^b$、-OC(O)N($R^a$)、-N($R^a$)C(O)N($R^b$)$_2$、-C(O-$R^a$)($R^b$)$_2$、-C(O)$R^a$、-$CF_3$、-$OCF_3$、-N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$、-S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$)、-S(O)$_2$N($R^a$)C(O)$R^b$、視情況經取代之-($C_1$-$C_6$)烷基、視情況經取代之-($C_2$-$C_6$)烯基、視情況經取代之-($C_2$-$C_6$)炔基、視情況經取代之-($C_3$-$C_{10}$)環烷基、視情況經取代之-($C_1$-$C_{10}$)雜芳基、視情況經取代之-($C_1$-$C_{10}$)雜環基、視情況經取代之-($C_6$-$C_{10}$)芳基、視情況經取代之-($C_1$-$C_6$)烷基-($C_3$-$C_{10}$)環烷基、視情況經取代之-($C_1$-$C_6$)烷基-($C_6$-$C_{10}$)芳基、視情況經取代之-($C_1$-$C_6$)烷基-($C_1$-$C_{10}$)雜芳基或視情況經取代之-($C_1$-$C_6$)烷基-($C_1$-$C_{10}$)雜環基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^6為氫、鹵素、氘、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷

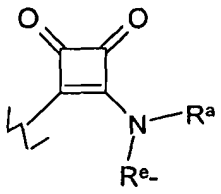
基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或-J-L-M-Q；

其中：

J為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

L為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

M為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)$_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-R^e-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-；或

M為  ；

其中在所有情況下，M均鍵聯於L中之碳或氮原子；

Q為氫、氘、-$N(R^a)(R^b)$、鹵素、-OR^a、-SR^a、-$S(O)R^a$、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-$C(O)OR^a$、-CN、-$C(O)N(R^a)(R^b)$、-$N(R^a)C(O)R^b$、-$N(R^a)C(O)OR^b$、-$N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、-$C(O-R^a)(R^b)_2$、-$C(O)R^a$、-CF_3、-OCF_3、-$N(R^a)S(O)_2R^b$、-$S(O)_2N(R^a)(R^b)$、-$S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

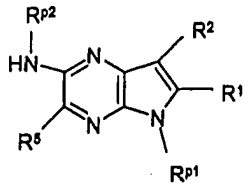
其中在含有-$N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-$N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^a及R^b各自獨立地為氫、氘、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})炔基、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基-O-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或

視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；且

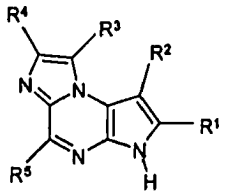
R^e在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基。

38. 一種式4化合物之用途：



式4，

其用於形成式(Ic)化合物



式(Ic)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

R^{p1}為氫、-$SO_2N(CH_3)_2$、-SO_2(2,4,6-三甲基苯基)、-SO_2苯基、-SO_2(4-丁基苯基)、-SO_2(4-甲基苯基)、-SO_2(4-甲氧基苯基)、-$C(O)OCH_2CCl_3$、-$C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、-$C(O)OC(CH_3)_3$、-$C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$、-C(O)O-1-金剛烷基、-$CH=CH_2$、-

CH_2CH_2Cl、-$CH(OCH_2CH_3)CH_3$、-CH_2CH_2-2-吡啶基、-CH_2CH_2-4-吡啶基、-$Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$、-$Si(CH(CH_3)_2)_3$、-CH_2苯基、-CH_2(4-CH_3O-苯基)、-CH_2(3,4-二甲氧基苯基)、-CH_2(2-硝基苯基)、-(2,4-二硝基苯基)、-$CH_2C(O)$苯基、-C(苯基)$_3$、-CH(苯基)$_2$、-C(苯基)$_2$(4-吡啶基)、-$N(CH_3)_2$、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH(OCH_2CH_3)_2$、-$CH_2OCH_2CH_2Cl$、-$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、-$CH_2OC(CH_3)_3$、-$CH_2OC(O)C(CH_3)_3$、-CH_2OCH_2苯基、-(2-四氫哌喃基)、-C(O)H或-P(S)(苯基)$_2$；

R^{p2}為氫、-$C(O)O$-$C(CH_3)_3$、-$C(O)OCH_2$-苯基、-$C(O)O$-芴-9-基、-$C(O)CH_3$、-$C(O)CF_3$、-$C(O)$-$CH(CH_3)_2$、-CH_2-苯基、-CH_2-(4-甲氧基苯基)、-$S(O)_2$-苯基或-$S(O)_2$-(4-甲基苯基)；

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、-$N(R^a)(R^b)$、鹵素、-OR^a、-SR^a、-$S(O)R^a$、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-$C(O)OR^a$、-CN、-$C(O)N(R^a)(R^b)$、-$N(R^a)C(O)(R^b)$、-$C(O)R^a$、-$C(OH)R^aR^b$、-$N(R^a)S(O)_2$-R^b、-$S(O)_2N(R^a)(R^b)$、-CF_3、-OCF_3、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基；

其中在含有-$N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-$N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^3為氫、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況

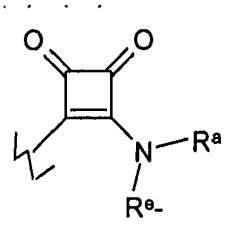
經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

R^3為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)$_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^eC(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-R^e-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-；或



E為 ；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)R^b$、$-N(R^a)C(O)OR^b$、$-OC(O)N(R^a)$、$-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、$-C(O\text{-}R^a)(R^b)_2$、$-C(O)R^a$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-N(R^a)S(O)_2R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$烷基、視情況經取代之$-(C_2\text{-}C_6)$烯基、視情況經取代之$-(C_2\text{-}C_6)$炔基、視情況經取代之$-(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_{10})$雜環基、視情況經取代之$-(C_6\text{-}C_{10})$芳基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$烷基$-(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$烷基$-(C_6\text{-}C_{10})$芳基、視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$烷基$-(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基或視情況經取代之$-(C_1\text{-}C_6)$烷基$-(C_1\text{-}C_{10})$雜環基；

其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$雜環基或視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基；

R^4為氫、鹵素、氘、視情況經取代之橋連$(C_5\text{-}C_{12})$環烷基、視情況經取代之橋連$(C_2\text{-}C_{10})$雜環基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_8)$烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_{10})$環烷基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_8)$環烯基、視情況經取代之$(C_6\text{-}C_{10})$芳基、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_{10})$雜芳基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$雜環基或-J-L-M-Q；

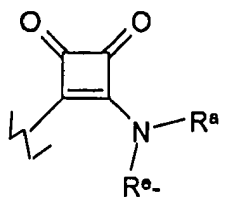
其中：

J為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之$(C_1\text{-}C_6)$伸烷基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$伸烯基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$伸炔基、視情況經取代之$(C_3\text{-}C_{12})$伸環烷基、視情況經取代之$(C_2\text{-}C_6)$伸雜環基、$-C(O)N(R^a)\text{-}R^e\text{-}$、$-N(R^a)C(O)\text{-}R^e\text{-}$、$-O\text{-}R^e\text{-}$、$-N(R^a)\text{-}R^e\text{-}$、$-S\text{-}R^e\text{-}$、$-S(O)_2\text{-}R^e\text{-}$、$-S(O)R^e\text{-}$、$-C(O\text{-}R^a)(R^b)\text{-}R^e\text{-}$、$-S(O)_2N(R^a)\text{-}R^e\text{-}$、-

$N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$；

L為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

M為一鍵、$-R^e-$、$-R^e-C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)O-R^e-$、$-R^e-OC(O)-R^e$、$-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$、$-R^e-O-R^e-$、$-R^e-S(O)_2-R^e-$、$-R^e-S(O)-R^e-$、$-R^e-S-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$、$-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$；或

M為 

；

其中在所有情況下，M均鍵聯於L中之碳或氮原子；

Q為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、$-CN$、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)R^b$、$-N(R^a)C(O)OR^b$、$-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、$-C(O-R^a)(R^b)_2$、$-C(O)R^a$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-N(R^a)S(O)_2R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜

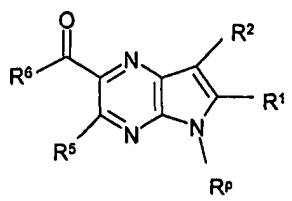
芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^a及R^b各自獨立地為氫、氘、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})炔基、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基-O-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；且

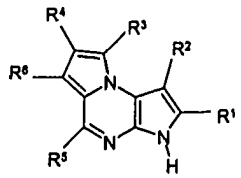
R^e在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基。

39. 一種式5化合物之用途：



式5，

其用於形成式(Id)化合物



式(Id)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

R^p為氫、$-SO_2N(CH_3)_2$、$-SO_2$(2,4,6-三甲基苯基)、$-SO_2$苯基、$-SO_2$(4-丁基苯基)、$-SO_2$(4-甲基苯基)、$-SO_2$(4-甲氧基苯基)、$-C(O)OCH_2CCl_3$、$-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-C(O)OC(CH_3)_3$、$-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$、-C(O)O-1-金剛烷基、$-CH=CH_2$、$-CH_2CH_2Cl$、$-CH(OCH_2CH_3)CH_3$、$-CH_2CH_2$-2-吡啶基、$-CH_2CH_2$-4-吡啶基、$-Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$、$-Si(CH(CH_3)_2)_3$、$-CH_2$-苯基、$-CH_2$(4-CH_3O-苯基)、$-CH_2$(3,4-二甲氧基苯基)、$-CH_2$(2-硝基苯基)、-(2,4-二硝基苯基)、$-CH_2C(O)$苯基、-C(苯基)$_3$、-CH(苯基)$_2$、-C(苯基)$_2$(4-吡啶基)、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH(OCH_2CH_3)_2$、$-CH_2OCH_2CH_2Cl$、$-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、$-CH_2OC(CH_3)_3$、$-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$、$-CH_2OCH_2$苯基、-(2-四氫哌喃基)、-C(O)H或-P(S)(苯基)$_2$；

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)(R^b)$、$-C(O)R^a$、$-C(OH)R^aR^b$、$-N(R^a)S(O)_2-R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-CF_3$、$-OCF_3$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之

(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^3為氫、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

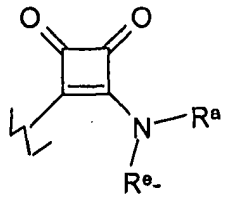
R^3為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)$_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-

R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^eC(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-R^e-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-；或



E為 ；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)$_2$$R^a$、-$NO_2$、-C(O)O$R^a$、-CN、-C(O)N($R^a$)($R^b$)、-N($R^a$)C(O)$R^b$、-N($R^a$)C(O)O$R^b$、-OC(O)N($R^a$)、-N($R^a$)C(O)N($R^b$)$_2$、-C(O-$R^a$)($R^b$)$_2$、-C(O)$R^a$、-$CF_3$、-$OCF_3$、-N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$、-S(O)$_2$N($R^a$)($R^b$)、-S(O)$_2$N($R^a$)C(O)$R^b$、視情況經取代之-($C_1$-$C_6$)烷基、視情況經取代之-($C_2$-$C_6$)烯基、視情況經取代之-($C_2$-$C_6$)炔基、視情況經取代之-($C_3$-$C_{10}$)環烷基、視情況經取代之-($C_1$-$C_{10}$)雜芳基、視情況經取代之-($C_1$-$C_{10}$)雜環基、視情況經取代之-($C_6$-$C_{10}$)芳基、視情況經取代之-($C_1$-$C_6$)烷基-($C_3$-$C_{10}$)環烷基、視情況經取代之-($C_1$-$C_6$)烷基-($C_6$-$C_{10}$)芳基、視情況經取代之-($C_1$-$C_6$)烷基-($C_1$-$C_{10}$)雜芳基或視情況經取代之-($C_1$-$C_6$)烷基-($C_1$-$C_{10}$)雜環基；

其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^4及R^6各自獨立地為氫、鹵素、氘、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取

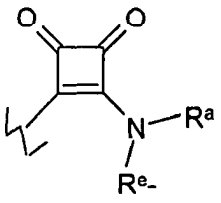
代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或-J-L-M-Q；

其中：

J為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N(R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-S(O)$_2$-R^e-、-S(O)R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-；

L為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

M為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)$_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)$_2$-R^e-或-R^e-S(O)$_2$N(R^a)-R^e-；或

M為 

；

其中在所有情況下，M均鍵聯於L中之碳或氮原子；

Q為氫、氘、-$N(R^a)(R^b)$、鹵素、-OR^a、-SR^a、-$S(O)R^a$、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-$C(O)OR^a$、-CN、-$C(O)N(R^a)(R^b)$、-$N(R^a)C(O)R^b$、-$N(R^a)C(O)OR^b$、-$N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、-$C(O-R^a)(R^b)_2$、-$C(O)R^a$、-CF_3、-OCF_3、-$N(R^a)S(O)_2R^b$、-$S(O)_2N(R^a)(R^b)$、-$S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

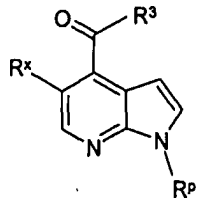
其中在含有-$N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-$N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^a及R^b各自獨立地為氫、氘、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})炔基、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基-O-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；且

R^e在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})伸烷基、視情

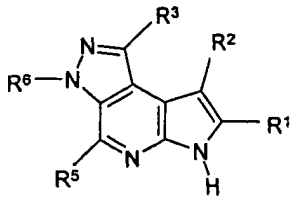
況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基。

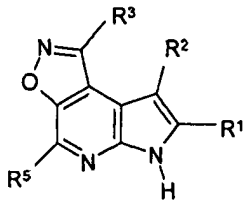
40. 一種式6化合物之用途：

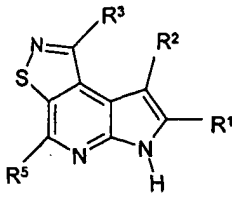


式6，

其用於製備式(Ig)或式(If)或式(Ii)之化合物







式(Ig)　　式(If)　　式(Ii)，

其醫藥學上可接受之鹽、前藥、生物活性代謝物、立體異構體及異構體，其中

R^p為氫、-$SO_2N(CH_3)_2$、-SO_2(2,4,6-三甲基苯基)、-SO_2苯基、-SO_2(4-丁基苯基)、-SO_2(4-甲基苯基)、-SO_2(4-甲氧基苯基)、-$C(O)OCH_2CCl_3$、-$C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、-$C(O)OC(CH_3)_3$、-$C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$、-C(O)O-1-金剛烷基、-$CH=CH_2$、-CH_2CH_2Cl、-$CH(OCH_2CH_3)CH_3$、-CH_2CH_2-2-吡啶基、-CH_2CH_2-4-吡啶基、-$Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$、-$Si(CH(CH_3)_2)_3$、-CH_2苯基、-CH_2(4-CH_3O-苯基)、-CH_2(3,4-二甲氧基苯基)、-CH_2(2-硝基苯基)、-(2,4-二硝基苯基)、-$CH_2C(O)$苯基、-C(苯基)$_3$、-CH(苯基)$_2$、-C(苯基)$_2$(4-吡啶基)、-$N(CH_3)_2$、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH(OCH_2CH_3)_2$、-$CH_2OCH_2CH_2Cl$、-$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$、-

$CH_2OC(CH_3)_3$、$-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$、$-CH_2OCH_2$苯基、-(2-四氫哌喃基)、-C(O)H或$-P(S)(苯基)_2$；

R^x為氫、氟、氯、溴、碘、$-OS(O)_2CH_3$、$-OS(O)_2CF_3$、$-OS(O)_2$苯基或$-OS(O)_2$(4-甲基苯基)；

R^1、R^2及R^5各自獨立地為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、-CN、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)(R^b)$、$-C(O)R^a$、$-C(OH)R^aR^b$、$-N(R^a)S(O)_2-R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-CF_3$、$-OCF_3$、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基；

其中在含有$-N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致$-N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^3為氫、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基；或

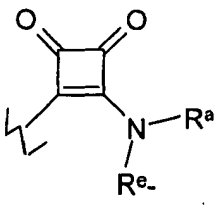
R^3為-A-D-E-G，其中：

A為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、$-C(O)N(R^a)-R^e-$、$-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-O-R^e-$、$-N(R^a)-R^e-$、$-S-R^e-$、$-S(O)_2-R^e-$、$-S(O)R^e-$、$-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$、$-S(O)_2N(R^a)-R^e-$、-

$N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$；

D為視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

E為一鍵、$-R^e-$、$-R^e-C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)C(O)-R^e-$、$-R^e-C(O)O-R^e-$、$-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$、$-R^e-O-R^e-$、$-R^e-S(O)_2-R^e-$、$-R^e-S(O)-R^e-$、$-R^e-S-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-R^eC(O)N(R^a)R^e-$、$-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$、$-R^e-OC(O)-R^e$、$-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$或$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$；或

E為 

；

其中在所有情況下，E均鍵聯於D中之碳或氮原子；

G為氫、氘、$-N(R^a)(R^b)$、鹵素、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、$-CN$、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)R^b$、$-N(R^a)C(O)OR^b$、$-OC(O)N(R^a)$、$-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、$-C(O\text{-}R^a)(R^b)_2$、$-C(O)R^a$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-N(R^a)S(O)_2R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、

$-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、視情況經取代之$-(C_1-C_6)$烷基、視情況經取代之$-(C_2-C_6)$烯基、視情況經取代之$-(C_2-C_6)$炔基、視情況經取代之$-(C_3-C_{10})$環烷基、視情況經取代之$-(C_1-C_{10})$雜芳基、視情況

經取代之-(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

其中在含有-$N(R^a)(R^b)$之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-$N(R^a)(R^b)$表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^6為氫、鹵素、氘、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})環烷基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_1-C_8)烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_3-C_8)環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或-J-L-M-Q；

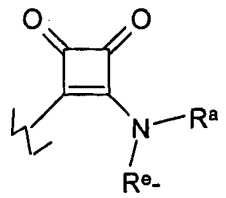
其中：

J為一鍵、-C(O)-、視情況經取代之(C_1-C_6)伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸炔基、視情況經取代之(C_3-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)伸雜環基、-$C(O)N(R^a)$-R^e-、-$N(R^a)C(O)$-R^e-、-O-R^e-、-$N(R^a)$-R^e-、-S-R^e-、-$S(O)_2$-R^e-、-S(O)R^e-、-$C(O\text{-}R^a)(R^b)$-R^e-、-$S(O)_2N(R^a)$-R^e-、-$N(R^a)S(O)_2$-R^e-或-$N(R^a)C(O)N(R^b)$-R^e-；

L為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_8)伸烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{12})伸環烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之橋連(C_5-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烯基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基、視情況經取代之橋連(C_2-C_{10})伸雜環基或視情況經取代之(C_2-C_{10})伸雜環基；

M為一鍵、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-

C(O)O-R^e-、-R^e-OC(O)-R^e、-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-$S(O)_2$-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)$S(O)_2$-R^e-或-R^e-$S(O)_2$N(R^a)-R^e-；或

M為 

；

其中在所有情況下，M均鍵聯於L中之碳或氮原子；

Q為氫、氘、-N(R^a)(R^b)、鹵素、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-$S(O)_2R^a$、-NO_2、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-N(R^a)C(O)N(R^b)$_2$、-C(O-R^a)(R^b)$_2$、-C(O)R^a、-CF_3、-OCF_3、-N(R^a)$S(O)_2R^b$、-$S(O)_2$N(R^a)(R^b)、-$S(O)_2$N(R^a)C(O)R^b、視情況經取代之(C_1-C_6)烷基、視情況經取代之(C_2-C_6)烯基、視情況經取代之(C_2-C_6)炔基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)烷基-(C_1-C_{10})雜環基；

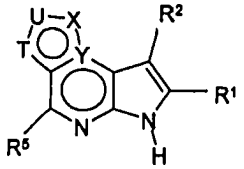
其中在含有-N(R^a)(R^b)之部分中，氮、R^a及R^b可形成環，以致-N(R^a)(R^b)表示經由氮鍵聯的視情況經取代之(C_2-C_{10})雜環基或視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基；

R^a及R^b各自獨立地為氫、氘、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基、

視情況經取代之(C_2-C_{10})烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})炔基、視情況經取代之(C_1-C_{10})烷基-O-(C_1-C_{10})烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})雜環基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_3-C_{10})環烷基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_6-C_{10})芳基、視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜芳基或視情況經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-(C_1-C_{10})雜環基；且

R^e在每次出現時獨立地為一鍵、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸烯基、視情況經取代之(C_2-C_{10})伸炔基、視情況經取代之-(C_1-C_{10})伸烷基-O-(C_1-C_{10})伸烷基、視情況經取代之(C_3-C_{10})伸環烷基、視情況經取代之(C_6-C_{10})伸芳基、視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜芳基或視情況經取代之(C_1-C_{10})伸雜環基。

41. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1所定義之式(I)化合物：



式(I)，

醫藥學上可接受之載劑及賦形劑及選自由以下各物組成之群的第二治療劑：細胞激素抑制性消炎藥、其他人類細胞激素或生長因子之抗體或拮抗劑、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、干擾素、EMAP-II、GM-CSF、FGF、PDGF、CTLA或其包括CD154之配位體、HUMIRA™、REMICADE™、SIMPONI™(戈利木單抗(golimumab))、CIMZIA™、ACTEMRA™、CDP 571、可溶性p55

或p75 TNF受體、ENBREL™、來那西普(Lenercept)、TNFα轉化酶抑制劑、IL-1抑制劑、介白素11、IL-18拮抗劑、IL-12拮抗劑、IL-12抗體、可溶性IL-12受體、IL-12結合蛋白、非消耗性抗CD4抑制劑FK506、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、來氟米特(leflunomide)、NSAID、布洛芬(ibuprofen)、皮質類固醇、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導性劑、IL-1β轉化酶抑制劑、T細胞信號轉導激酶抑制劑、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、6-巯基嘌呤、衍生物p75TNFRIgG、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、塞內昔布(celecoxib)、硫酸羥氯喹(hydroxychloroquine sulfate)、羅非考昔(rofecoxib)、英利昔單抗(infliximab)、萘普生(naproxen)、伐地考昔(valdecoxib)、柳氮磺胺吡啶、美儂西康(meloxicam)、乙酸鹽、硫代蘋果酸金鈉、阿司匹靈(aspirin)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、萘磺酸右丙氧芬(propoxyphene napsylate)/apap、葉酸鹽、萘丁美酮(nabumetone)、雙氯芬酸(diclofenac)、吡羅昔康(piroxicam)、依託度酸(etodolac)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、噁丙嗪(oxaprozin)、鹽酸羥考酮(oxycodone HCl)、氫可酮酒石酸氫鹽(hydrocodone bitartrate)/apap、雙氯芬酸鈉/米索前列醇(misoprostol)、芬太尼(fentanyl)、阿那白滯素(anakinra)、鹽酸曲馬多(tramadol HCl)、雙水楊酯、舒林酸(sulindac)、氰鈷胺素(cyanocobalamin)/fa/吡哆醇(pyridoxine)、乙醯胺苯酚、阿侖膦酸鈉(alendronate sodium)、硫酸嗎啡、鹽酸利多卡因(lidocaine hydrochloride)、吲哚美辛(indomethacin)、硫酸葡糖胺/軟骨素、鹽酸阿米替林(amitriptyline HCl)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、鹽酸羥考酮(oxycodone HCl)/乙醯胺苯酚、鹽酸奧洛他定米索前列醇

(olopatadine HCl misoprostol)、萘普生鈉(naproxen sodium)、奧美拉唑(omeprazole)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、利妥昔單抗(rituximab)、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18 BP、抗IL-12、抗IL15、VX-740、羅氟司特(Roflumilast)、IC-485、CDC-801、S1P1促效劑、FTY720、PKC家族抑制劑、魯伯斯塔(Ruboxistaurin)、AEB-071、美索普蘭(Mesopram)、甲胺喋呤(methotrexate)、來氟米特、皮質類固醇、布替耐德(budenoside)、地塞米松(dexamethasone)、柳氮磺胺吡啶、5-胺基水楊酸、奧色拉秦(olsalazine)、IL-1β轉化酶抑制劑、IL-1ra、T細胞信號轉導抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、6-巰基嘌呤、IL-11、美沙胺(mesalamine)、潑尼松(prednisone)、硫唑嘌呤(azathioprine)、巰基嘌呤(mercaptopurine)、英利昔單抗、甲潑尼龍丁二酸鈉(methylprednisolone sodium succinate)、苯乙哌啶(diphenoxylate)/硫酸阿托品(atrop sulfate)、鹽酸洛哌丁胺(loperamide hydrochloride)、奧美拉唑、葉酸鹽、環丙沙星(ciprofloxacin)/右旋糖-水、氫可酮酒石酸氫鹽/apap、鹽酸四環素(tetracycline hydrochloride)、氟西奈德(fluocinonide)、甲硝噠唑(metronidazole)、硫柳汞(thimerosal)/硼酸、消膽胺(cholestyramine)/蔗糖、鹽酸環丙沙星(ciprofloxacin hydrochloride)、硫酸莨菪素(hyoscyamine sulfate)、鹽酸嗎啶(meperidine hydrochloride)、鹽酸咪達唑侖(midazolam hydrochloride)、鹽酸羥考酮/乙醯胺苯酚、鹽酸普敏太定(promethazine hydrochloride)、磷酸鈉、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)/三甲氧苄二胺嘧啶(trimethoprim)、聚卡波非(polycarbophil)、萘磺酸右丙氧芬、氫皮質酮(hydrocortisone)、綜合維生素、巴柳氮二鈉(balsalazide disodium)、磷酸可待因

(codeine phosphate)/apap、鹽酸考來維侖(colesevelam HCl)、氰鈷胺素、葉酸、左氧氟沙星(levofloxacin)、那他珠單抗(natalizumab)、干擾素-γ、甲潑尼龍、硫唑嘌呤、環磷醯胺、環孢素(cyclosporine)、甲胺喋呤、4-胺基吡啶、替紮尼定(tizanidine)、干擾素-β1a、AVONEX®、干擾素-β1b、BETASERON®、干擾素α-n3、干擾素-α、干擾素β1A-IF、聚乙二醇化干擾素(Peginterferon)α 2b、共聚物1、COPAXONE®、高壓氧(hyperbaric oxygen)、靜脈注射免疫球蛋白、克拉屈濱(cladribine)、環孢素、FK506、黴酚酸嗎啉乙酯、來氟米特、NSAID、皮質類固醇、潑尼龍(prednisolone)、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素激導性劑、抗發炎性細胞激素、干擾素-β、IFNβ1a、IFNβ1b、克帕松(copaxone)、皮質類固醇、卡斯蛋白酶(caspase)抑制劑、卡斯蛋白酶-1抑制劑、CD40配位體及CD80之抗體、阿來組單抗(alemtuzumab)、屈大麻酚(dronabinol)、達利珠單抗(daclizumab)、米托蒽醌(mitoxantrone)、鹽酸紮利羅登(xaliproden hydrochloride)、胺吡啶(fampridine)、乙酸格拉替美(glatiramer acetate)、那他珠單抗、辛納貝得(sinnabidol)、α-免疫調節蛋白(immunokine)NNSO3、ABR-215062、AnergiX.MS、趨化因子受體拮抗劑、BBR-2778、卡樂格靈(calagualine)、CPI-1189、脂質體囊封米托蒽醌、THC.CBD、大麻鹼促效劑、MBP-8298、美索普蘭、MNA-715、抗IL-6受體抗體、尼樂佛斯(neurovax)、吡非尼酮(pirfenidone)allotrap 1258(RDP-1258)、sTNF-R1、他侖帕奈(talampanel)、特立氟胺(teriflunomide)、TGF-β2、替利莫肽(tiplimotide)、VLA-4拮抗劑、干擾素γ拮抗劑、IL-4促效劑、雙氯芬酸、米索前列醇、萘普生、美儂西康、

吲哚美辛、雙氯芬酸、甲胺喋呤、硫唑嘌呤、二甲胺四環素(minocyclin)、潑尼松、依那西普(etanercept)、羅非考昔、柳氮磺胺吡啶、萘普生、來氟米特、乙酸甲潑尼龍、吲哚美辛、硫酸氫氯喹、潑尼松、舒林酸、加強型二丙酸倍他米松(betamethasone diprop augmented)、英利昔單抗、甲胺喋呤、葉酸鹽、曲安奈德、雙氯芬酸、二甲亞碸、吡羅昔康、雙氯芬酸鈉、酮基布洛芬(ketoprofen)、美儂西康、甲潑尼龍、萘丁美酮(nabumetone)、托美丁鈉(tolmetin sodium)、鈣泊三醇(calcipotriene)、環孢素、雙氯芬酸鈉/米索前列醇、氟西奈德、硫酸葡糖胺、硫代蘋果酸金鈉、氫可酮酒石酸氫鹽/apap、利塞膦酸鈉(risedronate sodium)、磺胺嘧啶、硫鳥嘌呤(thioguanine)、伐地考昔、阿法賽特(alefacept)及依法珠單抗(efalizumab)、雙氯芬酸、萘普生、布洛芬、吡羅昔康、吲哚美辛、COX2抑制劑、羅非考昔、伐地考昔、羥氯喹、類固醇、潑尼龍、布替耐德、地塞米松、細胞毒素、硫唑嘌呤、環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯、PDE4抑制劑、嘌呤合成抑制劑、柳氮磺胺吡啶、5-胺基水楊酸、奧色拉秦、Imuran®、CTLA-4-IgG、抗B7家族抗體、抗PD-1家族抗體、抗細胞激素抗體、芳妥珠單抗(fonotolizumab)、抗IFNg抗體、抗受體受體抗體、抗IL-6受體抗體、B細胞表面分子之抗體、LJP 394、利妥昔單抗、抗CD20抗體及里福斯特-B(lymphostat-B)。

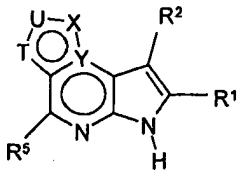
【代表圖】

【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】：



式(I)