201922748

(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 201922748 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：107138469 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 10 月 30 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *A61K31/4162 (2006.01)* *A61K31/4196 (2006.01)* *A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/10/31 美國 62/579,392

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH) 瑞士

(72)發明人：派托爾 史納黑爾 PATEL, SNAHEL (US)；漢米爾頓 葛羅葛瑞 HAMILTON, GREGORY (US)；史迪瓦拉 克雷格 STIVALA, CRAIG (US)；陳 慧芬 CHEN, HUIFEN (US)；丹尼爾斯 布萊克 DANIELS, BLAKE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 393 頁

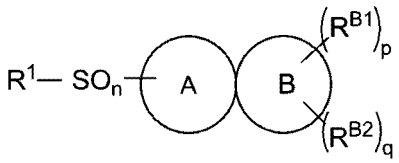
(54)名稱

雙環碸及亞碸類以及其使用方法

BICYCLIC SULFONES AND SULFOXIDES AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

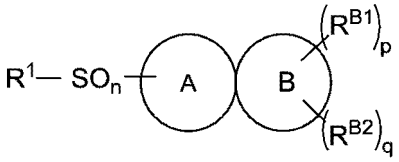
本發明提供具有通式 I 之新穎化合物：



(I)

其中 R^1、R^{B1}、R^{B2}、n、p、q、A 環及 B 環係如本文描述，包括該等化合物之醫藥組合物，及使用該等化合物之方法。

The invention provides novel compounds having the general formula I:

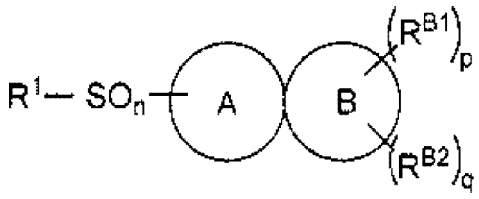


(I)

wherein R^1, R^{B1}, R^{B2}, n, p, q, the A ring and the B ring are as described herein, pharmaceutical compositions including the compounds, and methods of using the compounds.

特徵化學式：

TW 201922748 A



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

雙環碸及亞碸類以及其使用方法

【英文發明名稱】

BICYCLIC SULFONES AND SULFOXIDES AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於在哺乳動物中治療及/或預防之有機化合物，及特定言之係關於適用於治療與發炎、細胞死亡及其他相關聯之疾病及失調症之RIP1激酶之抑制劑。

【先前技術】

【0002】 受體相互作用蛋白-1 (「RIP1」)激酶係絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶。RIP1係細胞傳訊之調節物，其尤其涉及程序性細胞死亡途徑(例如，壞死性凋亡)之介導。壞死性細胞死亡之最佳研究形式係由TNFα (腫瘤壞死因子)引發，但壞死性凋亡亦可由TNFα死亡配體家族之其他成員(Fas及TRAIL/Apo2L)、干擾素、鐸樣受體(TLR)傳訊及病毒感染，經由DNA感測器DAI (干擾素調節因子之DNA依賴性活化劑)誘導 [1至3]。TNFα對TNFR1 (TNF受體1)之結合促使胞內複合物(複合物-I)之TNFR1三聚化及形成。TRADD (與死亡域蛋白相關聯之TNF受體)通過兩種蛋白質中存在之死亡域結合至TNFR1之胞內死亡域並補充蛋白激酶RIP1 (受體相互作用蛋白1) [4]。在初始補充至TNFR1相關傳訊複合物內後，RIP1轉位至次級細胞質複合物(複合物-II) [5至7]。複合物-II係由含有死亡域之蛋白FADD (Fas相關蛋白質)、RIP1、卡斯蛋白酶-8 (caspase-8)及cFLIP之

形成。若卡斯蛋白酶-8未完全活化或其活性經阻斷，則蛋白激酶RIP3得以補充至該複合物，形成壞死小體，其將導致壞死性細胞死亡開始[8至10]。壞死小體一經形成，則RIP1及RIP3參與一系列自動及交叉磷酸化事件，該等事件對壞死性細胞死亡而言係至關重要的。壞死性凋亡可藉由在兩種激酶之任何一者中之激酶滅活突變完全阻斷，或由RIP1激酶抑制劑(壞死性凋亡抑制劑(necrostatin))，或RIP3激酶抑制劑化學阻斷[11至13]。RIP3之磷酸化容許假激酶mLKL (混合譜系激酶結構域樣)(壞死性細胞死亡之一種關鍵組分)之結合及磷酸化[14、15]。

【0003】 壞死性凋亡在心肌梗死、中風、動脈粥樣硬化、缺血再灌注損傷、發炎性腸病、視網膜變性及許多其他常見臨床失調症中具有重要之病理生理學相關性[16]。因此，期望RIP1激酶活性之選擇性抑制劑因此作為由此途徑介導且與發炎及/或壞死性細胞死亡相關聯之疾病之潛在治療。

【0004】 先前已描述RIP1激酶之抑制劑。首次公開之具有RIP1激酶活性之抑制劑係壞死性凋亡抑制劑1 (Nec-1) [17]。此初始發現之後係Nec-1之經修飾之版本，其具有阻斷RIP1激酶活性之各種能力[11, 18]。最近，已描述另外RIP1激酶抑制劑，該等抑制劑在結構上不同於壞死性凋亡抑制劑類別之化合物[19、20、21]。

【0005】 上文引用之參考文獻，其各以全文引用之方式併入本文中：

1)Vanden Berghe, T.、Linkermann, A.、Jouan-Lanhouet, S.、Walczak, H.及Vandenabeele, P. (2014) Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. Nature

reviews. Molecular cell biology. 15, 135-147。

2)Newton, K. (2015) RIPK1及RIPK3: critical regulators of inflammation and cell death. Trends in cell biology. 25, 347-353。

3)de Almagro, M. C.及Vucic, D. (2015) Necroptosis: Pathway diversity and characteristics. Semin Cell Dev Biol. 39, 56-62。

4)Chen, Z. J. (2012) Ubiquitination in signaling to and activation of IKK. I mmunological reviews. 246, 95-106。

5)O'Donnell, M. A.、Legarda-Addison, D.、Skountzos, P.、Yeh, W. C.及Ting, A. T. (2007) Ubiquitination of RIP1 regulates an NF-κB-independent cell-death switch in TNF signaling. Curr Biol. 17, 418-424。

6)Feoktistova, M.、Geserick, P.、Kellert, B.、Dimitrova, D. P.、Langlais, C.、Hupe, M.、Cain, K.、MacFarlane, M.、Hacker, G.及Leverkus, M. (2011) cIAPs block Ripoptosome formation, a RIP1/caspase-8 containing intracellular cell death complexdifferentially regulated by cFLIP isoforms. Molecular cell. 43, 449-463。

7)Bertrand, M. J.、Milutinovic, S.、Dickson, K. M.、Ho, W. C.、Boudreault, A.、Durkin, J.、Gillard, J. W.、Jaquith, J. B.、Morris, S. J.及Barker, P. A. (2008) cIAP1 and cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIP1 ubiquitination. Mol Cell. 30, 689-700。

8)Wang, L.、Du, F.及Wang, X. (2008) TNF-alpha induces two distinct caspase-8 activation pathways. Cell. 133, 693-703。

9)He, S.、Wang, L.、Miao, L.、Wang, T.、Du, F.、Zhao, L.及Wang, X. (2009) Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. Cell. 137, 1100-1111。

10) Cho, Y. S.、Challa, S.、Moquin, D.、Genga, R.、Ray, T. D.、Guildford, M.及Chan, F. K. (2009) Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates progra mmed necrosis and virus-induced inflammation. Cell. 137, 1112-1123。

11) Degterev, A.、Hitomi, J.、Germscheid, M.、Ch'en, I. L.、Korkina, O.、Teng, x .、Abbott, D.、Cuny, G. D.、Yuan, C.、Wagner, G.、Hedrick, S. M.、Gerber, S. A.、Lugovskoy, A.及Yuan, J. (2008) Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. Nat Chem Biol. 4, 313-321。

12) Newton, K.、Dugger, D. L.、Wickliffe, K. E.、Kapoor, N.、de Almagro, M. C.、Vucic, D.、Komuves, L.、Ferrando, R. E.、French, D. M.、Webster, J.、Roose-Girma, M.、Warming, S.及Dixit, V. M. (2014) Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis. Science. 343, 1357-1360。

13) Kaiser, W. J.、Sridharan, H.、Huang, C.、Mandal, P.、Upton, J. W.、Gough, P. J.、Sehon, C. A.、Marquis, R. W.、Bertin, J.及Mocarski, E. S. (2013) Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and mLKL. The Journal of biological chemistry. 288, 31268-31279。

14) Zhao, J.、Jitkaew, S.、Cai, Z.、Choksi, S.、Li, Q.、Luo, J.

及Liu, Z. G. (2012) Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 109, 5322-5327。

15) Sun, L.、Wang, H.、Wang, Z.、He, S.、Chen, S.、Liao, D.、Wang, L.、Yan, J.、Liu, W.、Lei, X.及Wang, X. (2012) Mixed Lineage Kinase Domain-like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase. Cell. 148, 213-227。

16) Linkermann, A.及Green, D. R. (2014) Necroptosis. The New England journal of medicine. 370, 455-465。

17) Degterev, A.、Huang, Z.、Boyce, M.、Li, Y.、Jagtap, P.、Mizushima, N.、Cuny, G. D.、Mitchison, T. J.、Moskowitz, M. A.及Yuan, J. (2005) Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. Nat Chem Biol. 1, 112-119。

18) Takahashi, N.、Duprez, L.、Grootjans, S.、Cauwels, A.、Nerinckx , W.、DuHadaway, J. B.、Goossens, V.、Roelandt, R.、Van Hauwermeiren, F.、Libert, C.、Declercq, W.、Callewaert, N.、Prendergast, G. C.、Degterev, A.、Yuan, J.及Vandenabeele, P. (2012) Necrostatin-1 analogues: critical issues on the specificity, activity and in vivo use in experimental disease models. Cell Death Dis. 3, e437。

19) Harris, P. A.、Bandyopadhyay, D.、Berger, S. B.、Campobasso, N.、Capriotti, C. A.、Cox , J. A.、Dare, L.、Finger, J.

N.、Hoffman, S. J.、Kahler, K. M.、Lehr, R.、Lich, J. D.、Nagilla, R.、Nolte, R. T.、Ouellette, M. T.、Pao, C. S.、Schaeffer, M. C.、Smallwood, A.、Sun, H. H.、Swift, B. A.、Totoritis, R. D.、Ward, P.、Marquis, R. W.、Bertin, J.及Gough, P. J. (2013) Discovery of Small Molecule RIP1 Kinase Inhibitors for the Treatment of Pathologies Associated with Necroptosis. ACS medicinal chemistry letters. 4, 1238-1243。

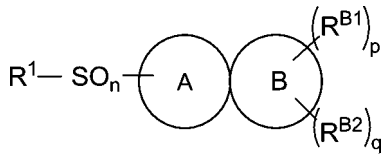
20) Najjar, M.、Suebsuwong, C.、Ray, S. S.、Thapa, R. J.、Maki, J. L.、Nogusa, S.、Shah, S.、Saleh, D.、Gough, P. J.、Bertin, J.、Yuan, J.、Balachandran, S.、Cuny, G. D.及Degterev, A. (2015) Structure Guided Design of Potent and Selective Ponatinib-Based Hybrid Inhibitors for RIPK1. Cell Rep。

21) 國際專利公開案第WO 2014/125444號。

22) 國際專利公開案第WO 2017/004500號。

【發明內容】

【0006】本文提供式I化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、CH_2-(C_3-C_6環烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6烷基-$N(R^N)_2$、苯基、苯甲基、4至8員雜環基及5至6員雜芳基；且其中R^1係視

需要經選自由以下組成之群之一或兩個取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6烷基-$N(R^N)_2$、羥基、C_1-C_6羥基烷基、氰基、C_1-C_6氰基烷基、$C(O)C_1$-C_6烷基、苯基、苯甲基、CH_2-(C_3-C_6環烷基)、5至6員雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；

n係0、1或2；

各R^2係獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷基；或兩個R^2與其等結合之氮原子一起形成4至6員雜環；

A環及B環稠合以形成多環系統，其中：

該A環係5員雜芳環，其具有以下作為其唯一雜原子：(i)兩個或三個氮原子，(ii)一個氮原子及一個氧原子，或(iii)一個氮原子及一個硫原子；其中該A環係視需要於一個碳原子處經選自由以下組成之群之一個取代基取代：氟、氯、甲基及三氟甲基；及

該B環係4至8員碳環，或4至8員雜環，其具有選自由以下組成之群之1至3個雜原子：氮、氧及硫；

p係1或2，及q係0或1；或p係0，及q係1；

其中當p係1時，R^{B1}係R^{3a}且當p係2時，R^{B1}獨立地係R^{3a}及R^{3b}且各R^{3a}及R^{3b}當存在時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氘、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$及氰基；其中兩個C_1-C_6烷基取代基可一起形成橋環或螺環；且其中若B環中之氮原子係經取代，則該取代基不為鹵素、氰基或C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基或具有直接結合至該氮原子之氧

原子或硫原子之C_1-C_6硫烷基；及

其中當q係1時，R^{B2}係R^4且R^4係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$、苯基、苯甲基、CH_2-(C_3-C_6環烷基)、CH_2CH_2-(C_3-C_6環烷基)、CH_2-(4至6員雜環基)、CH_2CH_2-(4至6員雜環基)、5至6員雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；

其中當R^4係苯基、雜芳基或苯甲基時，苯環或雜芳環係視需要經選自由以下組成之群之1至3個取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基及氰基。

【0007】 本文亦提供包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，及一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。具體實施例包括適用於經口遞送之醫藥組合物。

【0008】 本文亦提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，及適用於經口遞送之一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑之口服調配物。

【0009】 如下文進一步描述，本文亦提供治療與發炎、細胞死亡相關聯之疾病及失調症及與RIP1激酶相關之其他疾病及失調症之方法。

【0010】 本文亦提供用作治療活性物質之化合物或醫藥組合物。

【0011】 如下文進一步描述，本文亦提供化合物或醫藥組合物之用途，其用於治療與發炎、細胞死亡相關聯之疾病及失調症及與RIP1激酶相關之其他疾病及失調症。

【0012】 如下文進一步描述，本文亦提供化合物或醫藥組合物之用途，其用於製備用以治療與發炎、細胞死亡相關聯之疾病及失調症及與RIP1激酶相關之其他疾病及失調症之藥劑。

【0013】 如下文進一步描述，本文亦提供化合物或醫藥組合物，其用於治療與發炎、細胞死亡相關聯之疾病及失調症及與RIP1激酶相關之其他疾病及失調症。

【實施方式】

【0014】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2017年10月31日申請之美國臨時申請案第62/579,392號之優先權，該案係以全文引用之方式併入本文中。

【0015】

定義

如本文提供，所有化學式及一般化學結構應解釋為提供如由一般技術者瞭解之原子之間的適當化合價及化學穩定鍵。在適當之情況下，取代基可結合至多於一個相鄰原子(例如，包括其中存在兩個鍵之亞甲基之烷基)。

【0016】 在本文提供之化學式中，「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯及溴(即，F、Cl、Br)。

【0017】 除非另有明確定義，否則烷基係指視需要經取代之直鏈或分支鏈C_1-C_{12}烷基。在一些實施例中，烷基係指C_1-C_6烷基。示例性烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、正己基、正庚基及正辛基。本文提供之經取代之烷基係經選自由以下組成之群之一或多個取代基取代：鹵素、氰基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C_3-C_6環烷基、苯基、OH、CO_2H、CO_2(C_1-C_4烷　基)、NH_2、NH(C_1-C_4烷　基)、N(C_1-C_4烷　基)$_2$、

NH(C=O)C_1-C_4烷 基 、(C=O)NH(C_1-C_4烷 基)、(C=O)N(C_1-C_4烷 基)$_2$、S(C_1-C_4烷基)、SO(C_1-C_4烷基)、SO_2(C_1-C_4烷基)、SO_2NH(C_1-C_4烷基)、SO_2N(C_1-C_4烷基)$_2$及NHSO_2(C_1-C_4烷基)。在一些實施例中，該經取代之烷基具有1或2個取代基。在一些實施例中，該烷基係未經取代。

【0018】 除非另有明確定義，否則環烷基係指視需要經取代之C_3-C_{12}環烷基且包括稠合、螺環及橋接雙環基團，其中該等取代基係選自由以下組成之群：鹵素、氰基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C_3-C_6環烷基、苯基、OH、CO_2H、CO_2(C_1-C_4烷基)、NH_2、NH(C_1-C_4烷 基)、N(C_1-C_4烷 基)$_2$、NH(C=O)C_1-C_4烷 基 、(C=O)NH(C_1-C_4烷基)、(C=O)N(C_1-C_4烷基)$_2$、S(C_1-C_4烷基)、SO(C_1-C_4烷 基)、SO_2(C_1-C_4烷 基)、SO_2NH(C_1-C_4烷 基)、SO_2N(C_1-C_4烷 基)$_2$及NHSO_2(C_1-C_4烷基)。在一些實施例中，環烷基係指C_3-C_6環烷基。在一些實施例中，該C_3-C_6環烷基係視需要經1至3個鹵素原子取代。在一些實施例中，該C_3-C_6環烷基係視需要經1至3個氟原子取代。示例性C_3-C_6環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。示例性C_3-C_{12}環烷基進一步包括雙環[3.1.0]己基、雙環[2.1.1]己基、環庚基、雙環[4.1.0]庚基、螺[4.2]庚基、環辛基、螺[4.3]辛基、螺[5.2]辛基、雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[2.2.2]辛烷基、金剛烷基、十氫萘基及螺[5.4]癸烷基。在適當之情況下，環烷基可稠合至其他基團使得多於一個化學鍵存在於環烷基與另一環系統(例如，式I之C環)之間。在一些實施例中，該環烷基係未經取代。

【0019】 除非另有明確定義，否則鹵烷基係指直鏈或分支鏈C_1-C_{12}烷基，其中一或多個氫原子係經鹵素置換。在一些實施例中，鹵烷基係指C_1-C_6鹵烷基。在一些實施例中，該鹵烷基之1至3個氫原子係經鹵素置

換。在一些實施例中，該鹵烷基之每隔氫原子係經鹵素(例如，三氟甲基)置換。在一些實施例中，該鹵烷基係如本文定義，其中各實例中之鹵素係氟。示例性鹵烷基包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基及五氟乙基。

【0020】 除非另有明確定義，否則烷氧基係指直鏈或分支鏈C_1-C_{12}烷基，其中各實例中一或多個氧原子係存在於兩個碳原子之間。在一些實施例中，烷氧基係指C_1-C_6烷氧基。在一些實施例中，本文提供之C_1-C_6烷氧基具有一個氧原子。示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、CH_2OCH_3、$CH_2CH_2OCH_3$、$CH_2OCH_2CH_3$、$CH_2CH_2OCH_2CH_3$、$CH_2OCH_2CH_2CH_3$、$CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$CH_2OCH(CH_3)_2$、$CH_2OC(CH_3)_3$、$CH(CH_3)OCH_3$、$CH_2CH(CH_3)OCH_3$、$CH(CH_3)OCH_2CH_3$、$CH_2OCH_2OCH_3$、$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$及$CH_2OCH_2OCH_2OCH_3$。

【0021】 除非另有明確定義，否則環烷氧基係指如上文定義之C_4-C_{10}或C_4-C_6烷氧基，其中該基團係環形且含有一個氧原子。示例性環烷氧基包括氧雜環丁烷基、四氫呋喃基及四氫哌喃基。

【0022】 除非另有明確定義，否則鹵烷氧基係指如上文定義之C_1-C_6鹵烷基，其中各實例中一或兩個氧原子係存在於兩個碳原子之間。在一些實施例中，本文提供之C_1-C_6鹵烷氧基具有一個氧原子。示例性鹵烷氧基包括OCF_3、$OCHF_2$及CH_2OCF_3。

【0023】 除非另有明確定義，否則硫烷基係指如上文定義之C_1-C_{12}或C_1-C_6烷氧基，其中該氧原子係經硫原子置換。在一些實施例中，硫烷基可包括經一或兩個氧原子取代之硫原子(即，烷基砜及烷基亞砜)。示例性硫烷基係彼等上文之烷氧基之定義中示例者，其中在各實例中各氧原子

係經硫原子置換。

【0024】除非另有明確定義，否則硫環烷基係指如上文定義之C_4-C_{10}或C_4-C_6硫烷基，其中該基團係環形且含有一個硫原子。在一些實施例中，該硫環烷基之硫原子係經一或兩個氧原子取代(即，環碸或亞碸)。示例性硫環烷基包括硫雜環丁烷基、四氫噻吩基、噻烷基、1,1-二側氧基四氫噻吩基及1,1-二側氧基噻烷基。

【0025】除非另有明確定義，否則雜環基係指單一飽和或部分不飽和4至8員環，該環具有至少一個除碳外之原子，其中該原子係選自由氧、氮及硫組成之群；該術語亦包括多個縮合環系統，其具有至少一個此飽和或部分不飽和環，該等多個縮合環系統具有7至12個原子且下文進一步描述。因此，該術語包括具有約1至7個碳原子及約1至4個雜原子之單一飽和或部分不飽和環(例如，3、4、5、6、7或8員環)，該環中之該(等)雜原子係選自由以下氧、氮及硫組成之群。該環可為C分支鏈(即，經C_1-C_4烷基取代)。該環可經一或多(例如，1、2或3)個側氧基取代且硫原子及氮原子亦可以其等氧化形式存在。示例性雜環包括(但不限於)氮雜環丁烷基、四氫呋喃基及哌啶基。當符合化合價要求時，多個縮合環系統之環可經由稠合、螺接或橋接鍵彼此連接。應瞭解多個縮合環系統之個別環可相對於彼此以任何順序連接。亦應瞭解多個縮合環系統之結合點(如上文針對雜環定義)可處於多個縮合環系統之任何位置。亦應瞭解雜環或雜環多個縮合環系統之結合點可處於雜環基之任何合適之原子，包括碳原子及氮原子。示例性雜環包括(但不限於)氮雜環丙基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、高哌啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、哌嗪基、四氫呋喃基、二氫噁唑基、四氫哌喃基、四氫硫哌喃基、1,2,3,4-四氫喹啉基、苯并噁嗪基、二

氫噁唑基、苯并二氫哌喃基、1,2-二氫吡啶基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、1,4-苯并二噁烷基、螺[環丙烷-1,1'-異吲哚啉基]-3'-酮、異吲哚啉基-1-酮、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷基、咪唑啶-2-酮、N-甲基哌啶、咪唑啶、吡唑啶、丁內醯胺、戊內醯胺、咪唑啶酮、乙內醯脲、二氧雜環戊烷、鄰苯二甲醯亞胺、1,4-二噁烷、硫嗎啉、硫嗎啉-S-氧化物、硫嗎啉-S,S-氧化物、哌喃、3-吡咯啉、噻喃、哌喃酮、四氫噻吩、奎寧環、莨菪烷、2-氮雜螺[3.3]庚烷、(1R,5S)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、(1s,4s)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛烷及吡咯啶-2-酮。

【0026】在一些實施例中，雜環基係具有選自由以下組成之群之1至3個雜原子之C_4-C_{10}雜環基：氮、氧及硫。在一些實施例中，該雜環基既不為雙環亦不為螺環。在一些實施例中，該雜環基係具有1至3個雜原子之C_5-C_6雜環基，其中若存在3個雜原子，則至少2個係氮雜原子。

【0027】除非另有明確定義，否則芳基係指單一所有碳芳族環或多個縮合所有碳環系統，其中該等環中之至少一者係芳族的且其中該芳基具有6至20個碳原子、6至14個碳原子、6至12個碳原子或6至10個碳原子。芳基包括苯基。芳基亦包括具有約9至20個碳原子之多個縮合環系統(例如，包含2、3或4個環之環系統)，其中至少一個環係芳族的且其中其他環可為芳族或非芳族的(即，碳環)。此等多個縮合環系統係視需要在該多個縮合環系統之任何碳環部分上經一或多(例如，1、2或3)個側氧基取代。當符合化合價要求時，該多個縮合環系統之環可經由稠合、螺接及橋接鍵彼此連接。應瞭解多個縮合環系統之結合點(如上文定義)可處於該環系統之任何位置，包括該環之芳族環或碳環部分。示例性芳基包括苯基、茚

基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、蒽基及類似物。

【0028】 除非另有明確定義，否則雜芳基係指5至6員芳族環，該環具有至少一個除碳外之原子，其中該原子係選自由氧、氮及硫組成之群；「雜芳基」亦包括具有8至16個原子之多個縮合環系統，其等具有至少一個此芳族環，下文進一步描述該等多個縮合環系統。因此，「雜芳基」包括具有約1至6個碳原子及選自由以下組成之群之約1至4個雜原子之單一芳族環：氧、氮及硫。若該環係芳族的，則該等硫原子及氮原子亦可以氧化形式存在。示例性雜芳環系統包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、噁唑基或呋喃基。「雜芳基」亦包括多個縮合環系統(例如，包含2或3個環之環系統)，其中雜芳基(如上文定義)係與選自以下之一或多個環縮合：雜芳基(以形成(例如)萘啶基，諸如1,8-萘啶基)、雜環(以形成(例如)1,2,3,4-四氫萘啶基，諸如1,2,3,4-四氫-1,8-萘啶基)、碳環(以形成(例如)5,6,7,8-四氫喹啉基)及芳基(以形成(例如)吲哚基)以形成多個縮合環系統。因此，雜芳基(單一芳族環或多個縮合環系統)於該雜芳環內具有1至15個碳原子及約1至6個雜原子。此多個縮合環系統可視需要於該縮合環之碳環或雜環部分上經一或多(例如，1、2、3或4)個側氧基取代。當符合化合價要求時，該多個縮合環系統之環可經由稠合、螺接及橋接鍵彼此連接。應瞭解該多個縮合環系統之個別環可相對於彼此以任何順序連接。亦應瞭解多個縮合環系統之結合點(如上文針對雜芳基定義)可處於多個縮合環系統之任何位置(包括該多個縮合環系統之雜芳基、雜環、芳基或碳環部分)。亦應瞭解雜芳基或雜芳基多個縮合環系統之結合點可處於雜芳基或雜芳基多個縮合環系統之任何合適之原子(包括碳原子及雜原子(例如，氮))。示例性雜芳基包括(但不限於)吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基、吡唑基、噻

吩基、吲哚基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲唑基、喹喔啉基、喹唑啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、硫茚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基-4(3H)-酮、三唑基、4,5,6,7-四氫-1H-吲唑及3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙[3,4]環-戊[1,2-c]吡唑。

【0029】 如本文使用，術語「對掌性」係指具有鏡像夥伴之非重疊性之性質之分子，而術語「非對掌性」係指不可與鏡像夥伴重之分子。

【0030】 如本文使用，術語「立體異構體」係指具有相同化學構成，但關於原子或基團在空間中之排布不同之化合物。

【0031】 如本文使用，在化學結構中與鍵相交之波浪線「〰」指示該鍵之結合點，該波浪鍵在該化學結構中與分子之剩餘部分相交至。

【0032】 如本文使用，術語「C連接」意指該術語描述之基團通過環碳原子結合該分子之剩餘部分。

【0033】 如本文使用，術語「N連接」意指該術語描述之基團通過環氮原子結合至該分子之剩餘部分。

【0034】 「非對映異構體」係指具有兩個或更多個對掌性中心且分子彼此不為鏡像之立體異構體。非對映異構體具有不同物理性質，例如，熔點、沸點、光譜性質及反應性。非對映異構體之混合物可在高解析度分析程序下分離，諸如電泳及層析術。

【0035】 「對映異構體」係指化合物之兩種立體異構體，其等彼此為非重疊鏡像。

【0036】 本文使用之立體化學定義及規定通常遵循S. P. Parker編，McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book

Company, New York；及Eliel, E.及Wilen, S.，「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本發明之化合物可含有非對稱或對掌性中心，且因此以不同立體異構形式存在。本發明之化合物之所有立體異構形式(包括(但不限於)非對映異構體、對映異構體及構型異構體，及其混合物(諸如外消旋混合物))意欲形成本發明之一部分。許多有機化合物以光學活性形式存在，即，其等具有旋轉平面偏振光之平面之能力。在描述光學活性化合物時，前綴D及L，或R及S，係用以指示該分子關於其對掌性中心之絕對構型。前綴d及l或(+)及(-)係用以指定該化合物之平面偏振光之旋轉之標誌，及(-)或l意指該化合物係左旋的。以(+)或d為前綴之化合物係右旋的。就給定之化學結構而言，此等立體異構體係相同的，只是其等彼此為鏡像。特定之立體異構體亦可稱為對映異構體，且此等異構體之混合物通常被稱為對映異構混合物。對映異構體之50:50混合物被稱為外消旋混合物或外消旋物，其可在化學反應或過程中無立體選擇性或立體特異性之情況下出現。術語「外消旋混合物」及「外消旋物」係指兩種對映異構種類之等莫耳混合物，缺乏光學活性。

【0037】 當本文之化合物式中之鍵係以非立體化學方式(例如，扁平)繪製時，則該鍵所結合之原子包括所有立體化學可能性。當本文之化合物式中之鍵係以指定立體化學方式(例如，粗體、粗體楔形、虛線或虛線楔形)繪製時，除非另有說明，否則應瞭解該立體化學鍵所結合之原子係富集於本文繪示之絕對立體異構體中。在一項實施例中，該化合物可為至少51%本文繪示之絕對立體異構體。在另一實施例中，該化合物可為至少80%本文繪示之絕對立體異構體。在另一實施例中，該化合物可為至少

90%本文繪示之絕對立體異構體。在另一實施例中，該化合物可為至少95%本文繪示之絕對立體異構體。在另一實施例中，該化合物可為至少97%本文繪示之絕對立體異構體。在另一實施例中，該化合物可為至少98%本文繪示之絕對立體異構體。在另一實施例中，該化合物可為至少99%本文繪示之絕對立體異構體。

【0038】 如本文使用，術語「互變異構體」或「互變異構形式」係指經由低能量勢壘可互換之不同能量之結構異構體。例如，質子互變異構體(亦稱為質子轉移互變異構體)包括經由質子之遷移而互變，諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構化。價電子互變異構體包括藉由一些鍵合電子之重組進行互換。

【0039】 如本文使用，術語「溶劑合物」係指一或多個溶劑分子及本發明之化合物之結合或複合。形成溶劑合物之溶劑之實例包括(但不限於)水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。術語「水合物」係指其中溶劑分子為水之複合物。

【0040】 如本文使用，術語「保護基」係指常用以阻斷或保護化合物上之特定官能基之取代基。例如，「胺基-保護基」係結合至胺基之取代基，其在化合物中阻斷或保護胺基官能基。合適之胺基-保護基包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧基羰基(BOC)、苯甲氧基羰基(CBZ)及9-茀基亞甲氧基羰基(Fmoc)。同樣地，「羥基-保護基」係指羥基之取代基，其阻斷或保護羥基官能基。合適之保護基包括乙醯基及矽基。「羧基-保護基」係指羧基之取代基，其阻斷或保護羧基官能基。常見羧基-保護基包括苯基磺醯基乙基、氰基乙基、2-(三甲基矽基)乙基、2-(三甲基矽基)乙氧基甲基、2-(對甲苯磺醯基)乙基、2-(對硝基苯基硫基)乙基、2-(二苯基膦

基)-乙基、硝基乙基及類似物。就保護基及其等用途之一般描述而言，參見P.G.M. Wuts及T.W. Greene，Greene's Protective Groups in Organic Synthesis，第4版，Wiley-Interscience, New York, 2006。

【0041】 如本文使用，術語「哺乳動物」包括(但不限於)人類、小鼠、大鼠、豚鼠、猴、狗、貓、馬、牛、豬及羊。

【0042】 如本文使用，術語「醫藥上可接受之鹽」意欲包括活性化合物之鹽，其等係以相對非毒性酸或鹼(取決於本文描述之化合物上發現之特定取代基)製備。當本發明之化合物含有相對酸性官能基時，鹼加成鹽可藉由使此等化合物之中性形式與足量之所需鹼，純淨或於合適之惰性溶劑中接觸獲得。衍生自醫藥上可接受之無機鹼之鹽之實例包括鋁、銨、鈣、銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳、亞錳、鉀、鈉、鋅及類似物。衍生自醫藥上可接受之有機鹼之鹽包括以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺，包括經取代之胺、環胺、天然生成之胺及類似物，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡糖胺、葡萄胺糖、組胺酸、海巴胺、異丙基胺、離胺酸、甲基還原葡糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇及類似物。當本發明之化合物含有相對鹼性官能基時，酸加成鹽可藉由使此等化合物之中性形式與足量之所需酸，純淨或於合適之惰性溶劑中接觸獲得。醫藥上可接受之酸加成鹽之實例包括彼等衍生自無機酸者，諸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及類似物，及衍生自相對非毒性有機酸之鹽，諸如乙酸、丙酸、異丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥

珀酸、辛二酸、富馬酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸及類似物。亦包括胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽及類似物，及有機酸之鹽，諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及類似物(參見，例如，Berge, S. M.等人，「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19)。本發明之某些特定化合物含有鹼性及酸性官能基兩者，該等官能基容許該等化合物轉化為鹼加成鹽或酸加成鹽。

【0043】 化合物之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸及以習知方式分離親代化合物再生。該等化合物之親代形式在某些物理性質上不同於各種鹽形式，諸如在極性溶劑中之溶解性，但另外出於本發明之目的，該等鹽等同於該化合物之親代形式。

【0044】 除鹽形式外，本發明提供呈前藥形式之化合物。如本文使用，術語「前藥」係指彼等在生理條件下容易經受化學變化以提供本發明之化合物之化合物。另外，前藥可在離體環境中藉由化學或生物化學方法轉化為本發明之化合物。例如，前藥當放置在透皮貼劑貯庫中時用合適之酶或化學試劑可緩慢轉化為本發明之化合物。

【0045】 本發明之前藥包括其中胺基酸殘基(或兩個或更多(例如，二、三或四)個胺基酸殘基之多肽鏈)係通過醯胺或酯鍵共價連接至本發明之化合物之游離胺基、羥基或羧基之化合物。胺基酸殘基包括(但不限於)通常由三字母符號指定之20種天然生成胺基酸，且亦包括磷酸絲胺酸、磷酸蘇胺酸、磷酸酪胺酸、4-羥基脯胺酸、羥離胺酸、鎖鏈素、異鎖鏈素、γ-羧基麩胺酸、馬尿酸、八氫吲哚-2-羧酸、抑胃酶胺酸、1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸、青黴素胺、鳥胺酸、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、β-丙胺酸、

γ-胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、甲基-丙胺酸、對苯甲醯基苯丙胺酸、苯甘胺酸、炔丙基甘胺酸、肌胺酸、蛋胺酸碸及第三丁基甘胺酸。

【0046】 亦包含前藥之額外類型。例如，本發明之化合物之游離羧基可衍生為醯胺或烷基酯。作為另一項實例，包含游離羥基之本發明之化合物可藉由將該羥基轉化為諸如(但不限於)磷酸酯、半琥珀酸鹽、二甲基胺基乙酸鹽或磷氧基甲氧基羰基之基團衍生為前藥，如Fleisher, D.等人，(1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115中概述。亦包括羥基及胺基之胺甲酸酯前藥，亦包括羥基之碳酸鹽前藥、磺酸酯及硫酸酯。羥基之衍生，諸如(醯氧基)甲基及(醯氧基)乙醚，其中醯基可為視需要經以下基團取代之烷基酯，該等基團包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能基，或其中該醯基係如上文描述之胺基酸酯，亦包含於本文中。此類型之前藥係描述於J. Med. Chem.，(1996), 39:10中。更多特定實例包括醇基之氫原子經諸如以下之基團置換，諸如(C_{1-6})烷醯氧基甲基、1-((C_{1-6})烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C_{1-6})烷醯氧基)乙基、(C_{1-6})烷氧基羰氧基甲基、N-(C_{1-6})烷氧基羰基胺甲基、琥珀醯基、(C_{1-6})烷醯基、α-胺基(C_{1-4})烷醯基、芳醯基及α-胺醯基或α-胺醯基-α-胺醯基，其中各α-胺基醯基係獨立地選自天然生成之L-胺基酸、P(O) $(OH)_2$、-P(O) (O(C_{1-6})烷基)$_2$或糖基(產生自碳水化合物之半縮醛形式之羥基之移除的基團)。

【0047】 就前藥衍生物之額外實例而言，參見，例如，a) Design of Prodrugs， 由H. Bundgaard編(Elsevier, 1985)及Methods in Enzymology，第42卷，第309至396頁，由K. Widder等人編(Academic

Press, 1985)；b) A Textbook of Drug Design and Development，由Krogsgaard-Larsen及H. Bundgaard編，第5章，「Design and Application of Prodrugs」，由H. Bundgaard編，第113至191頁(1991)；c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992)；d) H. Bundgaard等人，Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988)；及e) N. Kakeya等人，Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)，其等中之各者係以全文引用之方式明確併入本文中。

【0048】另外，本發明提供本發明之化合物之代謝物。如本文使用，「代謝物」係指通過在體內代謝指定化合物或其鹽而產生之產物。此等產物可產生自(例如)經投與之化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、脫醯胺基、酯化、脫脂化、酶促裂解等。

【0049】代謝產物通常藉由製備本發明之化合物之放射性標記(例如，^{14}C或^{3}H)同位素，以可偵測之劑量(例如，大於約0.5 mg/kg)向動物(諸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴)或向人非經腸投與該同位素，容許足夠之時間進行代謝(通常約30秒至30小時)及自尿、血液或其他生物樣本分離其轉化產物進行識別。此等產物容易分離，因為其等係經標記(其他可藉助於可結合在代謝物中存活之抗原決定基之抗體進行分離)。代謝物結構係以習知方式判定，例如，藉由MS、LC/MS或NMR分析。一般而言，代謝物之分析係係以與熟習此項技術者熟知的習知藥物代謝研究相同之方法進行。該等代謝產物可用於針對本發明之化合物之治療給藥之診斷分析中，只要其等未於體內發現即可。

【0050】本發明之某些化合物可以非溶劑化形式及溶劑化形式存在，包括水合形式。一般而言，該等溶劑化形式係等同於非溶劑化形式且

意欲包含於本發明之範圍內。本發明之某些化合物可以多晶或非晶型形式存在。一般而言，所有物理形式等同於由本發明預期之用途且意欲包含於本發明之範圍內。

【0051】 本發明之某些化合物具有非對稱性碳原子(光學中心)或雙鍵；外消旋物、非對映異構體、幾何異構體、區域異構體及個別異構體(例如，不同之對映異構體)係全部意欲包含於本發明之範圍內。

【0052】 如本文使用，術語「組合物」意欲包含以規定量包含規定成分之產品，及直接或間接產生自規定成分以規定量之組合之任何產品。「醫藥上可接受」意指必須可與調配物之其他成分相容且對其接受者無害之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0053】 術語「治療」係指治療性治療及/或預防性治療或預防性措施兩者，其中目的係預防或減緩(減少)非所需之生理變化或失調症，諸如，例如，癌症之發展或擴散。出於本發明之目的，有利或所需之臨床結果包括(但不限於)症狀之緩解、疾病或失調症之程度之減輕、疾病或失調症之經穩定(即，未惡化)狀態、疾病進展之延遲或減慢、疾病狀態或失調症之改善或緩和、及緩解(無論部分或全部)，無論可偵測或不可偵測。「治療」亦可意指相較於若不接受治療之預期存活，延長存活。彼等需要治療者包括彼等已患有疾病或失調症者及彼等易於患有疾病或失調症者或彼等其中該疾病或失調症待預防者。

【0054】 片語「治療有效量」或「有效量」意指本發明之化合物之以下量：(i)治療或預防特定疾病、病症或失調症，ii)減弱、改善或消除該特定疾病、病症或失調症之一或多種症狀，或(iii)預防或延遲本文描述之該特定疾病、病症或失調症之一或多種症狀之發病。就癌症治療而言，效

用可(例如)藉由評估疾病進展之時間(TTP)及/或測定反應速率(RR)進行量測。

【0055】 術語「生物利用度」係指向病患投與之給定量之藥物之全身可用性(即，血液/血漿濃度)。生物利用度係絕對術語，其指示自經投與之劑型達成一般循環之藥物之時間(速率)及總量(程度)之量測。

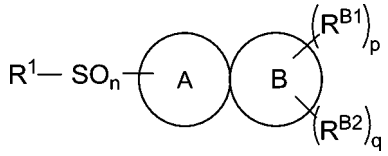
【0056】

RIP1激酶之抑制劑

本文描述之所有實施例可組合。

【0057】 本發明提供具有通式I之新穎化合物：

本文提供式I化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$、苯基、苯甲基、二氟(苯基)甲基、4至6員雜環基、5至6員雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；其中當R^1係苯基、苯甲基、二氟(苯基)甲基、5至6員雜芳基或CH_2-(5至6員雜芳基)時，R^1之苯基或芳基部分係視需要經選自由以下組成之群之一或兩個取代基取代：氟、氯、甲基、乙基、羥基、羥基甲基、甲氧基甲基、氰基、三氟甲基、二氟甲氧基及三氟甲氧基；

n係1或2；

各R^2係獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-

C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷基；或兩個R^2與其等結合之氮原子一起形成4至6員雜環；

A環及B環稠合以形成多環系統，其中：

該A環係5員雜芳環，其具有以下作為其唯一雜原子：(i)兩個或三個氮原子，(ii)一個氮原子及一個氧原子，或(iii)一個氮原子及一個硫原子；其中該A環係視需要於一個碳原子處經選自由以下組成之群之一個取代基取代：氟、氯、甲基及三氟甲基；及

該B環係4至8員碳環，或4至8員雜環，其具有選自由以下組成之群之1至3個雜原子：氮、氧及硫；

p係1或2，及q係0或1；或p係0，及q係1；

各R^{B1}係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氘、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$及氰基；其中兩個C_1-C_6烷基取代基可一起形成橋環或螺環；且其中若B環中之氮原子係經取代，則該取代基不為鹵素、氰基或C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基或具有直接結合至該氮原子之氧原子或硫原子之C_1-C_6硫烷基；及

R^{B2}係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$、苯基、苯甲基、CH_2-(C_3-C_6環烷基)、CH_2CH_2-(C_3-C_6環烷基)、CH_2-(4至6員雜環基)、CH_2CH_2-(4至6員雜環基)、5至6員雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；其中當R^{B2}係苯基或苯甲基時，該苯環係視需要經選自由以下組成之群之1至3個取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基及氰基。

在本文提供之一些實施例中，提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6烷基-$N(R^N)_2$、苯基、苯甲基、4至8員雜環基及5至6員雜芳基；其中R^1係由碳原子結合至相鄰之-SO_n-，且其中R^1係視需要經選自由以下組成之群之一或兩個取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6烷基-$N(R^N)_2$、羥基、C_1-C_6羥基烷基、氰基、C_1-C_6氰基烷基、$C(O)C_1$-C_6烷基、苯基、苯甲基、CH_2-(C_3-C_6環烷基)、5至6員雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；

n係1或2；

各R^2係獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷基；或兩個R^2與其等結合之氮原子一起形成4至6員雜環；

A環及B環稠合以形成多環系統，其中：

該A環係5員雜芳環，其具有以下作為其唯一雜原子：(i)兩個或三個氮原子，(ii)一個氮原子及一個氧原子，或(iii)一個氮原子及一個硫原子；其中該A環係視需要於一個碳原子處經選自由以下組成之群之一個取代基取代：氟、氯、甲基及三氟甲基；及

該B環係4至8員碳環，或4至8員雜環，其具有選自由以下組成之群之1至3個雜原子：氮、氧及硫；

p係1或2，及q係0或1；或p係0，及q係1；

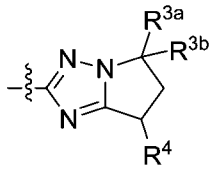
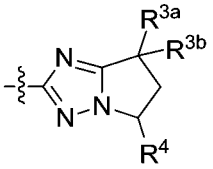
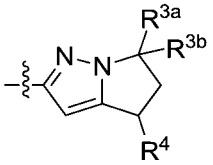
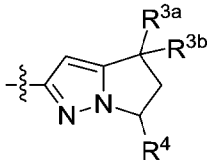
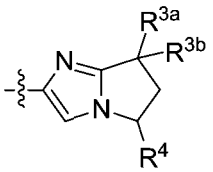
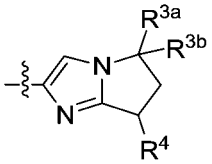
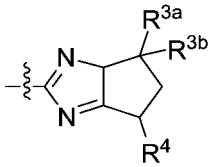
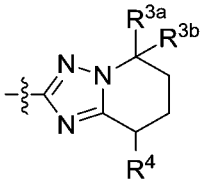
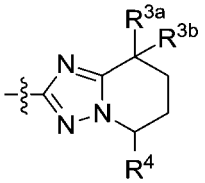
其中當p係1時，R^{B1}係R^{3a}且當p係2時，R^{B1}獨立地係R^{3a}及R^{3b}且各R^{3a}

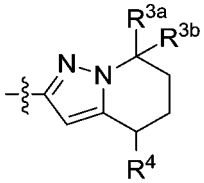
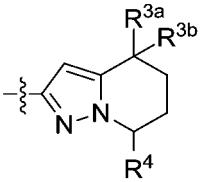
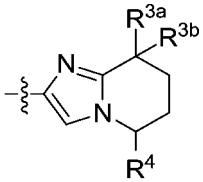
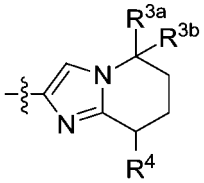
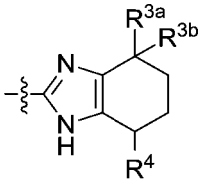
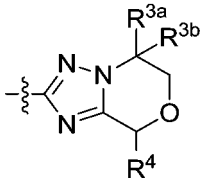
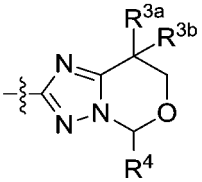
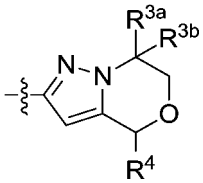
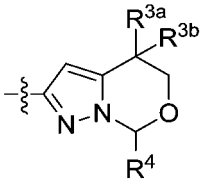
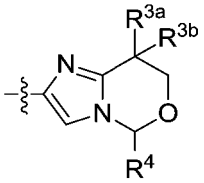
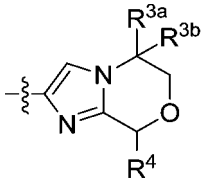
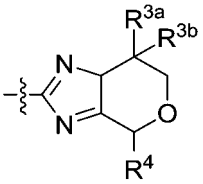
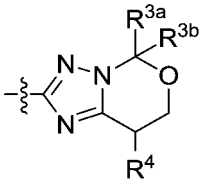
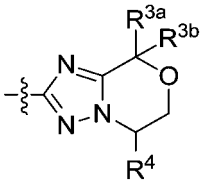
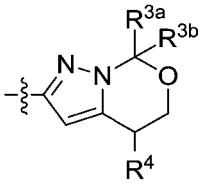
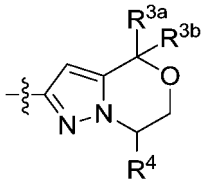
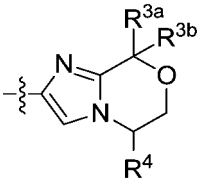
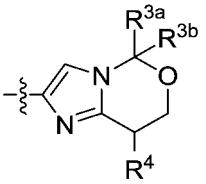
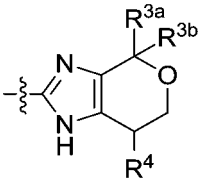
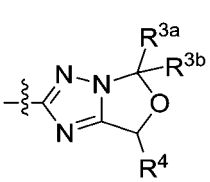
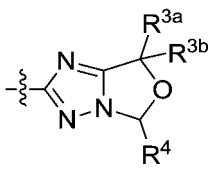
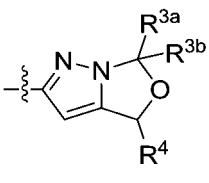
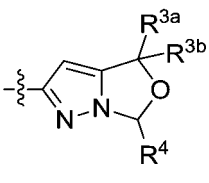
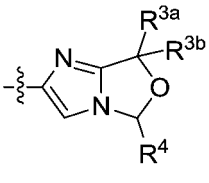
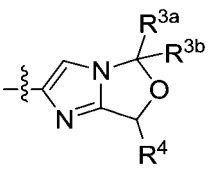
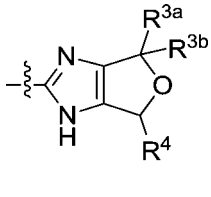
及R^{3b}當存在時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氘、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$及氰基；其中兩個C_1-C_6烷基取代基可一起形成橋環或螺環；且其中若B環中之氮原子係經取代，則該取代基不為鹵素、氰基或C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基或具有直接結合至該氮原子之氧原子或硫原子之C_1-C_6硫烷基；及

其中當q係1時，R^{B2}係R^4及R^4係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$、苯基、苯甲基、CH_2-(C_3-C_6環烷基)、CH_2CH_2-(C_3-C_6環烷基)、CH_2-(4至6員雜環基)、CH_2CH_2-(4至6員雜環基)、5至6員雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；

其中當R^4係苯基、雜芳基或苯甲基時，苯環或雜芳環係視需要經選自由以下組成之群之1至3個取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基及氰基。

【0058】 在一些實施例中，本文提供式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該A環及B環一起(包括取代基、p、q、R^{B1}及R^{B2})係選自由以下組成之群：


、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

及

；

其中：

R^{3a}及R^{3b}中之一者係H，且另一者係選自由以下組成之群：氫、氘、氟、氯、羥基、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、環丙基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；或

R^{3a}及R^{3b}中之各者係獨立地選自由以下組成之群：氘、氟、氯、羥基、氰基及甲基，限制條件為R^{3a}及R^{3b}兩者不可均為OH或CN；或

R^{3a}及R^{3b}與其等結合之碳原子一起形成1,1-伸環丙基；及

R^4係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、苯基、苯甲基、CH_2-

(C_3-C_6環 烷 基)、CH_2CH_2-(C_3-C_6環 烷 基)、CH_2-(4至6員 雜 環 基)、CH_2CH_2-(4至6員雜環基)、5至6員雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；其中當存在苯環時，其可經選自由以下組成之群之1至3個取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基及氰基。

【0059】在另一實施例中，R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}及R^4係：或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_3-C_6環烷基-C_1-C_3烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷氧基-C_1-C_6烷基、苯基、苯甲基、二氟(苯基)甲基、4至6員雜環基、5至6員雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；其中：

當R^1係苯基、苯甲基、二氟(苯基)甲基、5至6員雜芳基或CH_2-(5至6員雜芳基)時，R^1之苯基或雜芳基部分係視需要經獨立地選自由以下組成之群之一或兩個取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、羥基、羥基甲基、甲氧基甲基、氰基、三氟甲基、二氟甲氧基及三氟甲氧基；

當R^1係環烷基時，該環烷基係視需要經獨立地選自由以下組成之群之一、二或三個取代基取代：氟、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基或氰基；

n係1或2；

各R^2係獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷基；或兩個R^2與其等結合之氮原子一起形成4至6員雜環；

R^{3a}係氫及R^{3b}，當p係2時，R^{B1}獨立地係R^{3a}及R^{3b}且各R^{3a}及R^{3b}當存

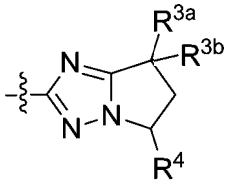
在時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氘、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$及氰基；或

R^{3a}及R^{3b}係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氘、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$及氰基；或R^{3a}及R^{3b}與其等結合之原子一起形成橋環或螺環；及

其中當q係1時，R^{B2}係R^4且R^4係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$、苯基、苯甲基、CH_2-(C_3-C_6環烷基)、CH_2CH_2-(C_3-C_6環烷基)、CH_2-(4至6員雜環基)、CH_2CH_2-(4至6員雜環基)、5至6員雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；

其中當R^4係苯基、雜芳基或苯甲基時，苯環或雜芳環係視需要經選自由以下組成之群之1至3個取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基及氰基。

【0060】 在一些實施例中，本文提供式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該A環及B環一起係：



；

其中

R^{3a}及R^{3b}係經如下選擇：

R^{3a}及R^{3b}中之一者係H，且另一者係選自由以下組成之群：氫、氘、氟、氯、羥基、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、環丙基、C_1-C_4烷氧基

及C_1-C_4鹵烷氧基；或

R^{3a}及R^{3b}中之各者係獨立地選自由以下組成之群：氘、氟、氯、羥基、氰基及甲基，限制條件為R^{3a}及R^{3b}兩者不可均為OH或CN；或

R^{3a}及R^{3b}與其等結合之碳原子一起形成1,1-伸環丙基；及

R^4係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、苯基、苯甲基、CH_2-(C_3-C_6環 烷 基)、CH_2CH_2-(C_3-C_6環 烷 基)、CH_2-(4至6員 雜 環 基)、CH_2CH_2-(4至6員雜環基)、5至6員雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；其中當存在苯環時，其可經選自由以下組成之群之1至3個取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基及氰基。

【0061】 在另一實施例中，R^{3a}及R^{3b}係經如下選擇：

R^{3a}及R^{3b}中之一者係H，且另一者係選自由以下組成之群：氫、氘、氟、氯、羥基、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、環丙基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；或

R^{3a}及R^{3b}中之各者係獨立地選自由以下組成之群：氫、氘、氟、氯、羥基、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、環丙基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；或限制條件為R^{3a}及R^{3b}兩者不可均為OH或CN；或

R^{3a}及R^{3b}與其等結合之碳原子一起形成1,1-伸環丙基。

【0062】 在又另一實施例中，R^{3a}及R^{3b}係經如下選擇：

R^{3a}及R^{3b}中之一者係H，且另一者係選自由以下組成之群：氫、氘、氟、氯、羥基、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、環丙基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；或

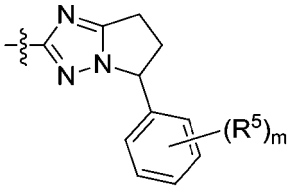
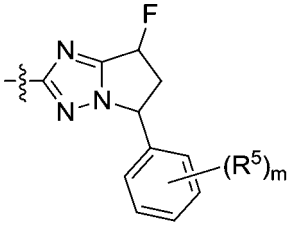
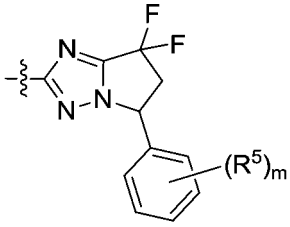
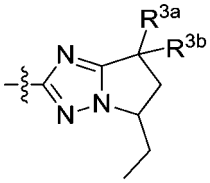
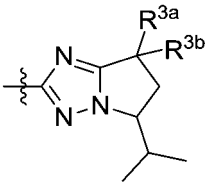
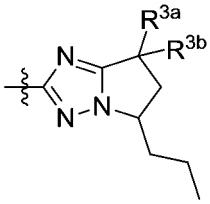
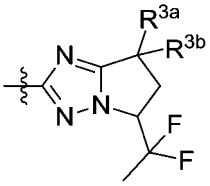
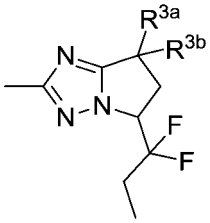
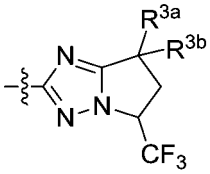
R^{3a}及R^{3b}中之各者係獨立地選自由以下組成之群：氘、氟、氯、羥

基、氰基及甲基，限制條件為R^{3a}及R^{3b}兩者不可均為OH或CN；或

R^{3a}及R^{3b}與其等結合之碳原子一起形成1,1-伸環丙基；及

R^4係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、苯基或吡啶基，其中該苯環或吡啶環係視需要經選自由以下組成之群之1至3個取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基及氰基。

【0063】 在一些實施例中，本文提供式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該A環及B環一起選自由以下組成之群：


、

、

、

、

、

、

、

及

；

其中：

R^{3a}及R^{3b}中之一者係H，且另一者係選自由以下組成之群：氫、氘、氟、氯、羥基、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、環丙基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；或

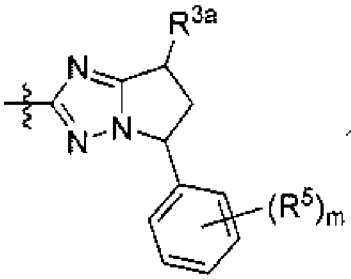
R^{3a}及R^{3b}中之各者係獨立地選自由以下組成之群：氘、氟、氯、羥基、氰基及甲基，限制條件為R^{3a}及R^{3b}兩者不可均為OH或CN；或

R^{3a}及R^{3b}與其等結合之碳原子一起形成1,1-伸環丙基；及各R^5係獨立

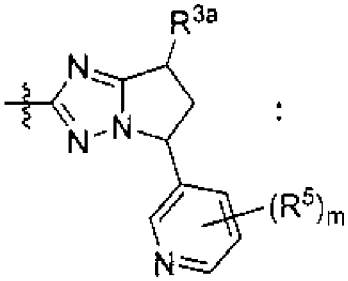
地選自由以下組成之群：H、F、Cl、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基；及

m係1、2或3。

【0064】 在一些實施例中，A環及B環一起選自由以下組成之群：



及



：

；

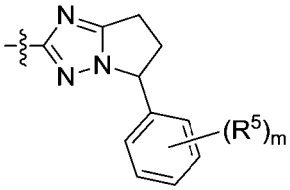
其中：

R^{3a}係氫或氟，

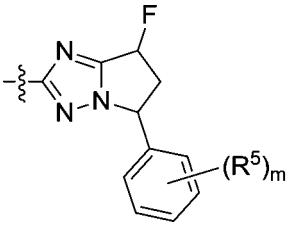
各R^5係選自由以下組成之群：氫、氟、氯、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基。

【0065】 在一項子實施例中，R^{3a}係氟。

【0066】 在一些實施例中，本文提供式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中A環及B環一起選自由以下組成之群：



及



；

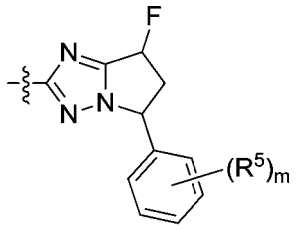
其中：

各R^5係選自由以下組成之群：氫、氟、氯、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基；及

m係1、2或3。

【0067】 在一些實施例中，本文提供式(I)化合物，或其醫藥上可接

受之鹽，其中A環及B環一起係：



;

其中：

各R^5係選自由以下組成之群：氫、氟、氯、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基；及

m係1、2或3。

【0068】在一些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、視需要經取代之C_3-C_6環烷基、C_3-C_6螺環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_1-C_6羥基烷基、苯基、苯甲基及二氟(苯基)甲基，或R^1係選自由以下組成之群：甲基、乙基、第三丁基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、氟環丙基、二氟環丙基、苯基、苯甲基及二氟(苯基)甲基，或者，R^1係選自由以下組成之群：乙基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、氟環丙基或二氟環丙基。

【0069】在上文實施例之一些中，n係1。在一些實施例中，n係2。

【0070】在上文實施例之一些中，m係1。在一些實施例中，m係2。在上文實施例之一些中，m係3。

【0071】在一些實施例中，R^5係鹵基。在一些實施例中，各R^5係獨立地選自氯及氟。

【0072】在上文實施例之一些中，R^1係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6鹵烷基、苯基、苯甲基及二氟(苯基)甲基。在一些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：甲基、乙基、第三丁基、二

氟甲基、三氟甲基、環丙基、苯基、苯甲基及二氟(苯基)甲基。在一些實施例中，R^1係選自由以下組成之群：乙基、二氟甲基、三氟甲基、苯甲基及二氟(苯基)甲基。

【0073】 在上文實施例之一些中，R^{3a}及R^{3b}係經如下選擇：

R^{3a}及R^{3b}中之一者係H，且另一者係選自由以下組成之群：氫、氘、氟、氯、羥基、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、環丙基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；或

R^{3a}及R^{3b}中之各者係係獨立地選自由以下組成之群：氘、氟、氯、羥基、氰基及甲基，限制條件為R^{3a}及R^{3b}兩者不可均為OH或CN。

【0074】 在上文實施例之一些中，R^{3a}及R^{3b}係各獨立地選自由以下組成之群：氫、氘、氟、氯、甲基及三氟甲基。在一些實施例中，R^{3a}及R^{3b}係各獨立地選自由以下組成之群：氫、氘、氟及氯。在一些實施例中，R^{3a}及R^{3b}係各獨立地選自由以下組成之群：氫、氟及氯。在一些實施例中，R^{3a}及R^{3b}各為氟。在一些實施例中，R^{3a}係氫及R^{3b}係氟。

【0075】 在上文實施例之一些中，R^4係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、苯基、5至6員雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；其中當存在苯環時，其可經選自由以下組成之群之1至3個取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基及氰基。

【0076】 在上文實施例之一些中，R^5係選自由以下組成之群：H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基。在上文實施例之一些中，R^5係選自由以下組成之群：H、F、Cl、CH_3、CH_2CH_3、OCH_3、CF_3、OCF_3、CF_2H及OCF_2H。在上文實施例之

一些中，R^5係選自由以下組成之群：H、F及Cl。

【0077】在另一實施例中，本文提供選自下表1之化合物或其醫藥上可接受之鹽之化合物。在另一實施例中，本文提供表1之化合物，其在RIP1K生物化學或基於細胞之分析(包括如本文描述之分析)中具有小於100 nM之K_i。在另一實施例中，表1之化合物在RIP1K生物化學或基於細胞之分析(包括如本文描述之分析)中具有小於50 nM之K_i。在又另一實施例中，表1之化合物在RIP1K生物化學或基於細胞之分析(包括如本文描述之分析)中具有小於25 nM之K_i。在又另一實施例中，表1之化合物在RIP1K生物化學或基於細胞之分析(包括如本文描述之分析)中具有小於10 nM之K_i。

【0078】在一些實施例中，本文提供表1之化合物之單一立體異構體，特徵在於其對掌性分離及離析(例如，如在實例中由對掌性SFC描述)。

【0079】在一些實施例中，本文提供包含如上文實施例之任何一者中描述之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽，及一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。具體實施例包括適用於經口遞送之醫藥組合物。

【0080】本文亦提供如上文實施例之任何一者中描述之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽，及一或多種適用於經口遞送之醫藥上可接受之載劑或賦形劑之口服調配物。

【0081】在一些實施例中，本文提供如上文實施例之任何一者中描述之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於治療神經退化性疾病及失調症。在一些實施例中，待治療之該等疾病及失調症係突觸核蛋

白病，諸如帕金森氏症(Parkinson’s Disease)、路易氏體失智症(Lewy body dementia)、多重系統退化症、帕金森疊加症候群(Parkinson-plus syndromes)。在一些實施例中，待治療之該等疾病及失調症係陶氏病(taupathies)，諸如阿茲海默症(Alzheimer’s Disease)及額顳葉失智症。在一些實施例中，待治療之該等疾病及失調症係脫髓鞘疾病，諸如多發性硬化症。

【0082】在一些實施例中，待治療之該等疾病及失調症係其他神經退化性疾病，諸如肌萎縮側索硬化症、脊髓性肌萎縮症、原發性側索硬化症、杭丁頓氏舞蹈症(Huntington’s disease)、局部缺血及中風。如本文提供之待治療之另外示例性神經退化性疾病包括(但不限於)顱內出血、腦出血、肌肉營養不良症、進行性肌萎縮症、假性延髓麻痺、進行性延髓麻痺、脊髓性肌萎縮症、遺傳性肌肉萎縮症、周圍神經病變、進行性核上性麻痺、皮質基底節退化症及脫髓鞘疾病。

【0083】在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係阿茲海默症。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係帕金森氏症。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係杭丁頓氏舞蹈症。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係多發性硬化症。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係肌萎縮側索硬化症(ALS)。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係脊髓性肌萎縮症(SMA)。

【0084】在一些實施例中，本文提供如上文實施例之任何一者中描述之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於治療炎性疾病及失調症。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係選自由以下組成之群：炎性腸疾病(包括克羅恩氏病(Crohn’s disease)及潰瘍性結腸炎)、銀

屑病、視網膜脫離、視網膜色素變性、黃斑變性、胰炎、特應性皮炎、關節炎(包括類風濕關節炎、骨性關節炎、脊柱關節炎、痛風、全身性發病幼年特發性關節炎(SoJIA)、銀屑病關節炎)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、鳩氏症候群(Sjogren's syndrome)、全身性硬皮病、抗磷脂症候群(APS)、血管炎、肝損傷/疾病(非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自體免疫性肝炎、自體免疫性肝膽疾病、原發性硬化性膽管炎(PSC)、對乙醯胺基酚毒性、肝毒性)、腎損傷/損害(腎炎、腎移植、外科手術、腎毒性藥物之投與(例如順鉑)、急性腎損傷(AKI)、乳糜瀉、自體免疫性特發性血小板減少性紫癜、移植排斥、實體器官缺血再灌注損傷、敗血症、全身發炎反應症候群(SIRS)、腦血管意外(CVA、中風)、心肌梗塞(MI)、動脈粥樣硬化、杭丁頓氏舞蹈症、阿茲海默症、帕金森氏症、肌萎縮側索硬化症(ALS)、脊髓性肌萎縮症(SMA)、過敏性疾病(包括哮喘及特應性皮炎)、多發性硬化症、I型糖尿病、華格納氏肉芽病(Wegener's granulomatosis)、肺結節病、白塞氏病(Behcet's disease)、介白素-1轉化酶(ICE，亦稱為卡斯蛋白酶-1)相關發燒症候群、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、腫瘤壞死因子受體相關週期性症候群(TRAPS)、牙周炎、NEMO缺乏症候群(F-κ-B必要調節基因(亦稱為IKK γ或IKKG)缺乏症候群)、HOIL-1缺乏((亦稱為RBCKl)血紅素氧化IRP2泛素連接酶-1缺乏)、線性泛素鏈組裝複合物(LUBAC)缺乏症候群、血液及實體器官惡性腫瘤、細菌感染及病毒感染(諸如肺結核及流感)及胞溶體貯積症(特定言之，高歇氏病(Gaucher Disease)且包括GM2、神經節苷脂症、α-甘露糖苷貯積症、天冬胺酸胺基葡萄糖尿症、膽固醇酯貯積症、慢性己糖胺酶A缺乏、胱胺酸症、溶酶體貯積症、法布裡疾病(Fabry disease)、法伯疾病

(Farber disease)、岩藻糖沈積症、半乳糖唾液酸沈積症、GM1神經節苷脂症、黏脂貯積病、嬰兒游離唾液酸貯積症、少年己糖胺酶A缺乏、克拉伯病(Krabbe disease)、溶酶體酸脂酶缺乏症、異色性腦白質營養不良、黏多醣貯積症、多硫酸酯酶缺乏症、尼曼-匹克病(Niemann-Pick Disease)、神經元蠟樣質脂褐質沈積症、龐貝氏症(Pompe disease)、緻密成骨不全症、桑德霍夫病(Sandhoff disease)、辛德勒疾病(Schindler disease)、唾液酸貯積症、戴薩克斯及沃爾曼疾病(Tay-Sachs and Wolman disease))。

【0085】在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係發炎性腸病。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係克羅恩氏病。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係青光眼。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係銀屑病。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係類風濕關節炎。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係脊柱關節炎。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係幼年特發性關節炎。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係骨性關節炎。

【0086】在一些實施例中，本文提供用於以治療有效量之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽治療或預防疾病或失調症之方法，其中該疾病或失調症係與發炎及/或壞死性凋亡相關聯。在一些實施例中，該疾病或失調症係選自本文列舉之特定疾病及失調症。

【0087】在一些實施例中，本文提供藉由使細胞與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽接觸抑制RIP1激酶活性之方法。

【0088】

醫藥組合物及投與

本文提供含有本發明之化合物(或立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物、同位素、醫藥上可接受之鹽或其前藥)，及治療惰性載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物或藥劑，及使用本發明之化合物以製備此等組合物及藥劑之方法。在一項實例中，式I化合物可藉由在周圍溫度下在適當之pH下，及在所需純度下，與生理上可接受之載劑(即，在用於草本製劑投與形式中之劑量及濃度下對接受者無毒之載劑)混合進行調配。該調配物之pH主要取決於化合物之特定用途及濃度，但較佳地隨時隨地在自約3至約8之範圍內變化。在一項實例中，式I化合物係調配於pH 5的酸緩衝劑中。在另一實施例中，該式I化合物係無菌的。該化合物可(例如)作為固體或非晶型組合物、作為凍乾調配物或作為水溶液儲存。

【0089】 組合物係以與良好之醫學實務一致之方式進行調配、給藥及投與。在本內文中需考慮之因素包括治療中之特定失調症、治療中之特定哺乳動物、個別病患之臨床病症、失調症之原因、遞送藥劑之位點、投與方法、投與之時間表及執業醫師已知的其他因素。在一些實施例中，待投與之化合物之「有效量」將由此等考量因素控制，且係抑制RIP1激酶活性以在治療中之哺乳動物內提供治療作用所需之最小量。另外，此有效量可低於對正常細胞或整個哺乳動物無毒之量。

【0090】 在一項實例中，靜脈內或非經腸投與之本發明之化合物之醫藥上有效量將係在約0.1至100 mg/kg，或者約0.1至20 mg/kg之病患體重每天，或或者約0.3至15 mg/kg/天之每劑量範圍內。

【0091】 在另一實施例中，經口單位劑型諸如錠劑及膠囊較佳含有

自約1至約1000 mg (例如，1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、40 mg、50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg或1000 mg)之本發明之化合物。在某些實施例中，每日劑量係作為單一每日劑量或以每天二至六次之分開劑量，或以緩釋形式給定。在70 kg成人之情況下，總每日劑量將通常為自約7 mg至約1,400 mg。此劑量方案可經調整以提供最佳化治療反應。該等化合物可以每天1至4次，較佳每天一至兩次之方案進行投與。

【0092】 在一些實施例中，投與低劑量之本發明之化合物以提供治療益處同時最小化或防止副作用。

【0093】 本發明之化合物可藉由任何合適之方式投與，包括經口、局部(包括經頰及舌下)、直腸、陰道、經皮、非經腸、皮下、腹腔內、肺內、皮膚內、鞘內及硬膜外及鼻內，且視需要用於局部治療、病灶內投與。非經腸輸注包括肌內、靜脈內、動脈內、腹腔內或皮下投與。在特定實施例中，式I化合物係經口投與。在其他特定實施例中，式I化合物係靜脈投與。

【0094】 本發明之化合物可以任何便利之投與形式投與，例如，錠劑、粉末、膠囊、溶液、分散劑、懸浮液、糖漿、噴霧、栓劑、凝膠、乳劑、貼劑等。此等組合物可含有醫藥製劑中習知的組分，例如，稀釋劑、載劑、pH修飾劑、甜味劑、填充劑及其他活性劑。

【0095】 典型調配物係藉由混合本發明之化合物及載劑或賦形劑進行製備。合適之載劑及賦形劑係為熟習此項技術者熟知且詳細描述(例如)於Ansel, Howard C.等人，Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins,

2004; Gennaro, Alfonso R.等人，Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005中。該等調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、表面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、助流劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑、稀釋劑及其他已知的添加劑以提供藥物(即，本發明之化合物或其醫藥組合物)之優雅呈現或有助於醫藥產品(即，藥劑)之製造。

【0096】 合適之載劑、稀釋劑及賦形劑係為熟習此項技術者熟知且包括材料，諸如碳水化合物、蠟、水溶性及/或可膨脹聚合物、親水性或疏水性材料、明膠、油、溶劑、水及類似物。使用之特定載劑、稀釋劑或賦形劑將取決於正採用本發明之化合物之方式及目的。溶劑係一般基於由熟習此項技術者認可向哺乳動物投與安全(GRAS)之溶劑進行選擇。一般而言，安全溶劑係無毒水溶劑，諸如水及可溶或可混溶於水中之其他無毒溶劑。合適之水溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如，PEG 400、PEG 300)等及其混合物。該等調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、表面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、助流劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑及其他已知添加劑以提供藥物(即，本發明之化合物或其醫藥組合物)之優雅呈現或有助於醫藥產品(即，藥劑)之製造。

【0097】 可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑及穩定劑在採用之劑量及濃度下對接受者無毒，且包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及蛋胺酸；防腐劑(諸如十八烷基二甲基苯

甲基氯化銨；六甲基氯化銨；苯紮氯銨、苄索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環已醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬複合物(例如，Zn-蛋白複合物)；及/或非離子表面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。本發明之活性醫藥成分(例如，式I化合物或其實施例)亦可包埋於(例如)藉由凝聚技術或藉由界面聚合製備之微膠囊(例如，分別羥甲基纖維素或明膠-微膠囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)中，包埋於膠體藥物遞送系統(例如，脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米顆粒及奈米膠囊)中或包埋於粗乳液中。此等技術係揭示於Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005)，第21版，Lippincott Williams & Wilkins, Philidelphia, PA中。

【0098】 可製備本發明之化合物(例如，式I化合物或其實施例)之緩釋製劑。緩釋製劑之合適實例包括含有式I化合物或其實施例之固體疏水性聚合物之半滲透基材，該等基材係以成型物件之形式，例如，薄膜或微膠囊。緩釋基材之實例包括聚酯、水凝膠(例如，聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸(美國專利案第3,773,919號)、L-麩胺酸及γ-乙基-L-麩胺酸鹽之共聚物(Sidman等人，Biopolymers 22:547, 1983)、不可降解之乙烯-乙酸乙烯酯(Langer等人，J. Biomed. Mater. Res. 15:167,

1981)、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物，諸如LUPRON DEPOT™ (由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙瑞林組成之可注射微球)及聚-D-(-)-3-羥基丁酸(EP 133,988A)。緩釋組合物亦包括經脂質體包埋之化合物，其等可藉由本身已知的方法進行製備(Epstein等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985；Hwang等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980；美國專利案第4,485,045及4,544,545號；及EP 102,324A)。通常，該等脂質體係小(約200至800埃)單層脂質類型，其中脂質含量係大於約30 mol%膽固醇，所選比例經調整用於最佳化治療。

【0099】 在一項實例中，式I化合物或其實施例可藉由在周圍溫度下在適當之pH下，及在所需純度下，與生理上可接受之載劑(即，在用於草本製劑投與形式中之劑量及濃度下對接受者無毒之載劑)混合進行調配。該調配物之pH主要取決於化合物之特定用途及濃度，但較佳地隨時隨地在自約3至約8之範圍內變化。在一項實例中，式I化合物(或其實施例)係調配於pH 5的酸緩衝劑中。在另一實施例中，該式I化合物或其實施例係無菌的。該化合物可(例如)作為固體或非晶型組合物、作為凍乾調配物或作為水溶液儲存。

【0100】 本文提供之合適之經口劑型之一項實例係含有約1至約500 mg (例如，約1 mg、5 mg、10 mg、25 mg、30 mg、50 mg、80 mg、100 mg、150 mg、250 mg、300 mg及500 mg)本發明之化合物與合適量之無水乳糖、交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啶酮(PVP) K30及硬脂酸鎂復合的錠劑。首先將粉狀成分混合在一起及然後與PVP之溶液混合。所得組合物可經乾燥、成粒、與硬脂酸鎂混合物並使用習知儀器壓製成錠劑形式。

【0101】 本發明之化合物(例如，式I化合物或其實施例)之調配物可呈無菌可注射製劑之形式，諸如無菌可注射水性或油質懸浮液。此懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之彼等合適之分散劑或潤濕劑及懸浮劑進行調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，諸如於1,3-丁二醇中之溶液或製備成凍乾粉。可接受之載體及溶劑尤其可採用水、林格溶液及等滲氯化鈉溶液。另外，無菌固定油可習知用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何簡單之固定油，包括合成之單甘酯或甘油二酯。另外，脂肪酸(諸如油酸)可同樣用於可注射物之製備中。

【0102】 可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量將取決於治療之宿主及特定之投與模式而變化。例如，意欲用於向人類經口投與之延時釋放調配物可含有約1至1000 mg之活性材料，該活性材料與適當且便利之量之載劑材料復合，載劑材料可在總組合物之自約5至約95% (重量:重量)之範圍內變化。可製備該醫藥組合物以提供易於量測之投與量。例如，意欲用於靜脈內輸注之水溶液可含有每毫升溶液自約3至500 μg之活性成分使得可發生以約30 mL/hr之速率輸注合適體積。

【0103】 適用於非經腸投與之調配物包括水性及非水性無菌注射溶液，其等可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使得該調配物與目標接受者之血液等滲之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其等可包括懸浮劑及增稠劑。

【0104】 調配物可包裝於單位劑量或多劑量容器中，例如密封安瓶及小瓶，且可儲存冷凍乾燥(凍乾)條件下，僅需添加無菌液體載劑，例如水，用於在使用前立即注射。臨時注射溶液及懸浮液係製備自先前業已描

述之無菌粉末、顆粒及錠劑。

【0105】 因此，一項實施例包括包含式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。在另一實施例中，包括包含式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽，以及醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。

【0106】 當結合標靶位於腦中時，本發明之某些實施例提供式I化合物(或其實施例)以橫跨血腦屏障。在此等實施例中，本文提供之化合物作為潛在治療劑在神經疾病中顯示足夠之腦滲透。在一些實施例中，腦滲透係藉由評估如在嚙齒動物中活體內藥物動力學研究量測之游離腦/血漿比率(Bu/Pu)，或藉由熟習此項技術者已知的其他方法進行評估(參見，例如，Liu, X.等人，J. Pharmacol. Exp. Therap., 325:349-56, 2008)。

【0107】 某些神經疾病係與血腦屏障之滲透性增加相關聯，使得式I化合物(或其實施例)可容易地引入腦中。當血腦屏障保持完整時，存在數種此項技術中已知的方法用於跨血腦屏障運輸分子，該等方法包括(但不限於)物理方法、基於脂質之方法及基於受體及通道之方法。跨血腦屏障運輸式I化合物(或其實施例)之物理方法包括(但不限於)完全繞過血腦屏障，或藉由在血腦屏障中形成開口。

【0108】 繞過方法包括(但不限於)直接注射至腦中(參見，例如，Papanastassiou等人，Gene Therapy 9:398-406, 2002)、經間質輸注/對流增強之遞送(參見，例如，Bobo等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 :2076-2080, 1994)，及在腦中移植遞送裝置(參見，例如，Gill等人，Nature Med. 9:589-595, 2003；及Gliadel Wafers™, Guildford。

【0109】 在屏障中形成開口之方法包括(但不限於)超聲(參見，例如，美國專利公開案第2002/0038086號)、滲透壓(例如，藉由投與高滲甘

露醇(Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation，第1及2卷，Plenum Press, N.Y., 1989))，及藉由(例如)緩激肽或滲透劑A-7透化(參見，例如，美國專利案第5,112,596、5,268,164、5,506,206及5,686,416號)。

【0110】跨血腦屏障運輸式I化合物(或其實施例)之基於脂質之方法包括(但不限於)將式I或I-I化合物(或其實施例)囊封於脂質體中，該等脂質體偶合至抗體結合片段，其等結合至血腦屏障之血管內皮上之受體(參見，例如，美國專利公開案第2002/0025313號)；並將式I化合物(或其實施例)包覆於低密度脂蛋白顆粒(參見，例如，美國專利公開案第2004/0204354號)或載脂蛋白E (參見，例如，美國專利公開案第2004/0131692號)中。

【0111】跨血腦屏障運輸式I化合物(或其實施例)之基於受體及通道之方法包括(但不限於)使用糖皮質激素阻斷劑以增加血腦屏障之滲透性(參見，例如，美國專利公開案第2002/0065259、2003/0162695及2005/0124533號)；活化鉀通道(參見，例如，美國專利公開案第2005/0089473號)、抑制ABC藥物轉運體(參見，例如，美國專利公開案第2003/0073713號)；用轉鐵蛋白包覆式I或I-I化合物(或其實施例)並調整一或多種轉鐵蛋白受體之活性(參見，例如，美國專利公開案第2003/0129186號)，及使該等抗體陽離子化(參見，例如，美國專利案第5,004,697號)。

【0112】就腦內用途而言，在某些實施例中，雖然可接受單次快速注射(bolus injection)，但該等化合物可藉由輸注至CNS之流體儲集器內進行連續投與。抑制劑可投與至腦室內或以其他方式引入CNS或脊髓液

內。投與可藉助於留置導尿管及連續投與方式諸如泵進行，或其可藉由植入投與，例如，緩釋載體之腦內移植。更具體言之，該等抑制劑可通過長期植入之插管進行注射或在滲透性微型泵之幫助下長期輸注。皮下泵可通過小導管將蛋白質遞送至腦室。高度精密之泵可通過皮膚重新填充且其等遞送速率可經設定而無需外科手術介入。涉及皮下泵裝置或通過完全植入之藥物遞送系統連續腦室內輸注之合適之投與方案及遞送系統之實例係彼等用於向阿茲海默症病患及帕金森氏症之動物模型投與多巴胺、多巴胺激動劑及膽鹼能激動劑者，如由Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271, 1987；及DeYebenes等人，Mov. Disord. 2: 143, 1987描述。

【0113】

適應症及治療方法

本發明之化合物抑制RIP1激酶活性。因此，本發明之化合物適用於治療由此途徑介導且與發炎及/或壞死性細胞死亡相關聯之疾病及失調症。

【0114】在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係神經退化性疾病或失調症。在一些實施例中，待治療之該等疾病及失調症係突觸核蛋白病，諸如帕金森氏症、路易氏體失智症、多重系統退化症、帕金森疊加症候群。在一些實施例中，待治療之該等疾病及失調症係陶氏病，諸如阿茲海默症及額顳葉失智症。在一些實施例中，待治療之該等疾病及失調症係脫髓鞘疾病，諸如多發性硬化症。

【0115】在一些實施例中，待治療之該等疾病及失調症係其他神經退化性疾病，諸如肌萎縮側索硬化症、脊髓性肌萎縮症、原發性側索硬化症、杭丁頓氏舞蹈症、局部缺血及中風。如本文提供之另外待治療之示例

性神經退化性疾病包括(但不限於)顱內出血、腦出血、肌肉營養不良症、進行性肌萎縮症、假性延髓麻痺、進行性延髓麻痺、脊髓性肌萎縮症、遺傳性肌肉萎縮症、周圍神經病變、進行性核上性麻痺、皮質基底節退化症及脫髓鞘疾病。

【0116】在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係阿茲海默症。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係帕金森氏症。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係杭丁頓氏舞蹈症。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係多發性硬化症。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係肌萎縮側索硬化症(ALS)。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係脊髓性肌萎縮症(SMA)。

【0117】在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係發炎性疾病或失調症。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係選自由以下組成之群：發炎性腸疾病(包括克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)、銀屑病、視網膜脫離、視網膜色素變性、黃斑變性、胰炎、特應性皮炎、關節炎(包括類風濕關節炎、骨性關節炎、脊柱關節炎、痛風、全身性發病幼年特發性關節炎(SoJIA)、銀屑病關節炎)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、鳩氏症候群、全身性硬皮病、抗磷脂症候群(APS)、血管炎、肝損傷/疾病(非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自體免疫性肝炎、自體免疫性肝膽疾病、原發性硬化性膽管炎(PSC)、對乙醯胺基酚毒性、肝毒性)、腎損傷/損害(腎炎、腎移植、手術、腎毒性藥物(例如，順鉑)之投與、急性腎損傷(AKI)、乳糜瀉、自體免疫性特發性血小板減少性紫癜、移植排斥、實體器官缺血再灌注損傷、敗血症、全身發炎反應症候群(SIRS)、腦血管意外(CVA、中風)、心肌梗塞(MI)、動脈粥樣硬化、杭丁頓氏舞蹈症、阿茲海

默症、帕金森氏症、肌萎縮側索硬化症(ALS)、脊髓性肌萎縮症(SMA)、過敏性疾病(包括哮喘及特應性皮炎)、多發性硬化症、I型糖尿病、華格納氏肉芽病、肺結節病、白塞氏病、介白素-1轉化酶(ICE，亦稱為卡斯蛋白酶-1)相關發燒症候群、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、腫瘤壞死因子受體相關週期性症候群(TRAPS)、牙周炎、NEMO缺乏症候群(F-κ-B必要調節基因(亦稱為IKK γ或IKKG)缺乏症候群)、HOIL-1缺乏((亦稱為RBCKl)血紅素氧化IRP2泛素連接酶-1缺乏)、線性泛素鏈組裝複合物(LUBAC)缺乏症候群、血液及實體器官惡性腫瘤、細菌感染及病毒感染(諸如肺結核及流感)，及胞溶體貯積症(特定言之，高歇氏病，且包括GM2、神經節苷脂症、α-甘露糖苷貯積症、天冬胺酸胺基葡萄糖尿症、膽固醇酯貯積症、慢性己糖胺酶A缺乏、胱胺酸症、溶酶體貯積症、法布裡疾病、法伯疾病、岩藻糖沈積症、半乳糖唾液酸沈積症、GM1神經節苷脂症、黏脂貯積病、嬰兒游離唾液酸貯積症、少年己糖胺酶A缺乏、克拉伯病、溶酶體酸脂酶缺乏症、異色性腦白質營養不良、黏多醣貯積症、多硫酸酯酶缺乏症、尼曼-匹克病、神經元蠟樣質脂褐質沈積症、龐貝氏症、緻密成骨不全症、桑德霍夫病、辛德勒疾病、唾液酸貯積症、戴薩克斯及沃爾曼疾病)。

【0118】在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係發炎性腸病。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係克羅恩氏病。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係青光眼。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係銀屑病。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係類風濕關節炎。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係脊柱關節炎。在一些實施例中，待治療

之疾病或失調症係幼年特發性關節炎。在一些實施例中，待治療之疾病或失調症係骨性關節炎。

【0119】在一些實施例中，本文提供之治療方法係治療上文列舉之疾病或失調症之一或多種症狀。

【0120】本文亦提供本發明之化合物在治療中之用途。在一些實施例中，本文提供本發明之化合物於治療或預防上文之疾病及失調症之用途。本文亦提供本發明之化合物在用於治療或預防上文之疾病及失調症之藥劑之製造中之用途。本文亦提供用於治療或預防上文之疾病及失調症之本發明之化合物。

【0121】本文亦提供在需要此治療之哺乳動物中治療如本文提供之疾病或失調症之方法，其中該方法包括向該哺乳動物投與治療有效量之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，該哺乳動物係人類。

【0122】本文亦提供在需要此治療之哺乳動物中治療疾病或失調症之症狀之方法，該疾病或失調症係選自由以下組成之群：腸易激失調症(IBD)、腸易激症候群(IBS)、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、心肌梗死、中風、創傷性腦損傷、動脈粥樣硬化、腎、肝及肺之缺血再灌注損傷、由環鉑誘發之腎損傷、敗血症、全身發炎反應症候群(SIRS)、胰炎、銀屑病、視網膜色素變性、視網膜變性、慢性腎疾病、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)及慢性阻塞性肺疾病(COPD)，其中該方法包括向該哺乳動物投與治療有效量之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

【0123】本文亦提供在需要此治療之人類病患中治療疾病或失調症之方法，該疾病或失調症係選自彼等上文提供者，其中該方法包括經口投

與治療有效量之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽，作為經口可接受之醫藥組合物。

【0124】

組合治療

本發明之化合物可與本發明之一或多種其他化合物或一或多種其他治療劑組合成其任何組合，以治療本文提供之疾病及失調症。例如，本發明之化合物可與已知適用於治療選自彼等上文列舉之疾病或失調症者之其他治療劑組合同時、順序或分別投與。

【0125】如本文使用，「組合」係指本發明之一或多種化合物及本發明之一或多種其他化合物或一或多種額外治療劑之任何混合物或排列。除非內文另有明確說明，否則「組合」可包括本發明之化合物與一或多種治療劑之同時或順序遞送。除非內文另有明確說明，否則「組合」可包括本發明之化合物及另一種治療劑之劑型。除非內文另有明確說明，否則「組合」可包括本發明之化合物及另一種治療劑之投與途徑。除非內文另有明確說明，否則「組合」可包括本發明之化合物及另一種治療劑之調配物。劑型、投與途徑及醫藥組合物包括(但不限於)彼等本文描述者。

【0126】在一些實施例中，本文提供之化合物可與如WO 2016/027253中列舉之另一種治療活性劑組合，該案件之內容係以全文引用之方式併入本文中。在此等實施例中，在WO 2016/027253中列舉之組合中抑制RIP1激酶之化合物係經本發明之式I化合物置換。

【0127】在一些實施例中，本文提供之化合物可與DLK抑制劑組合以治療神經退化性疾病及失調症諸如彼等在本文別處列舉者，且包括(但不限於)以下：帕金森氏症、路易氏體失智症、多重系統退化症、帕金森

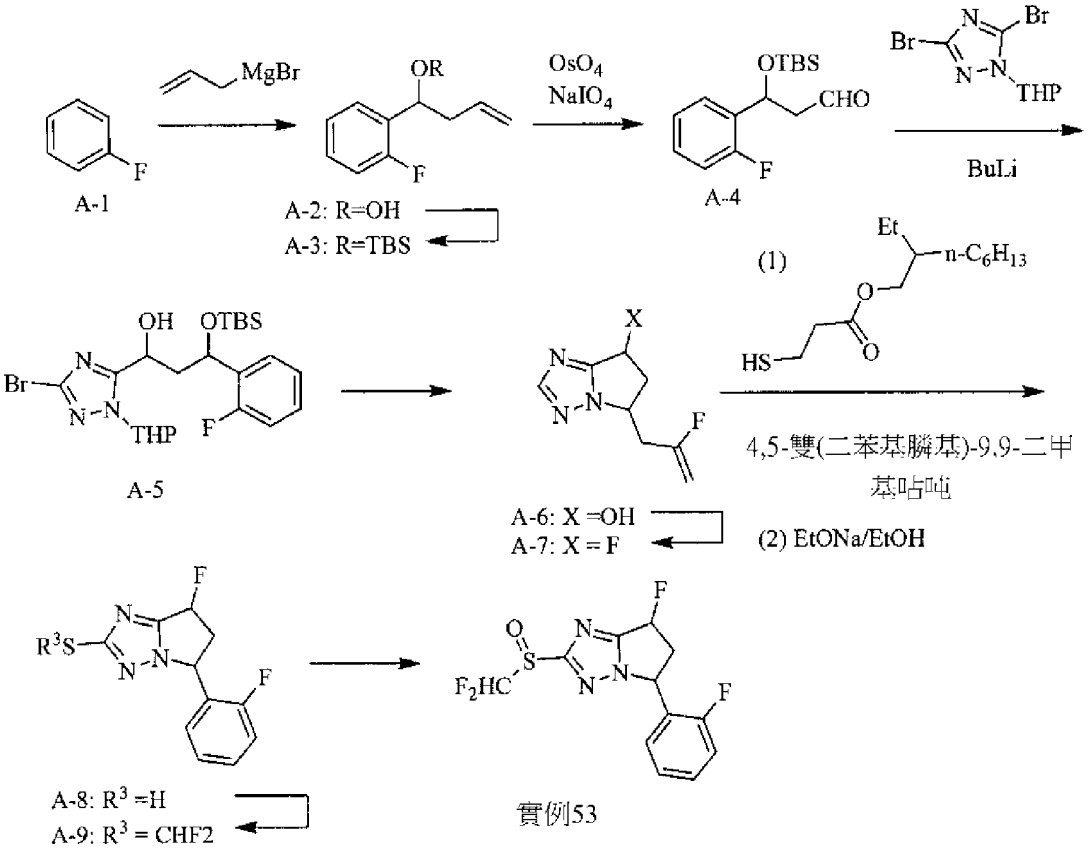
疊加症候群、阿茲海默症、額顳葉失智症、脫髓鞘疾病諸如多發性硬化症、肌萎縮側索硬化症、脊髓性肌萎縮症、原發性側索硬化症、杭丁頓氏舞蹈症、局部缺血、中風、顱內出血、腦出血、肌肉營養不良症、進行性肌萎縮症、假性延髓麻痺、進行性延髓麻痺、脊髓性肌萎縮症、遺傳性肌肉萎縮症、周圍神經病變、進行性核上性麻痺及皮質基底節退化症。DLK抑制劑係描述(例如)於WO 2013/174780、WO 2014/177524、WO 2014/177060、WO 2014/111496、WO 2015/091889及WO 2016/142310中。

【0128】

合成方案

本發明之化合物可如實驗部分中描述進行製備。儘管反應方案可變化以適應製備中之個別化合物，但基本方法闡述於方案A至D中。額外化合物藉由下列一般方案容易製備。製備之細節可在以下實驗部分中找到。

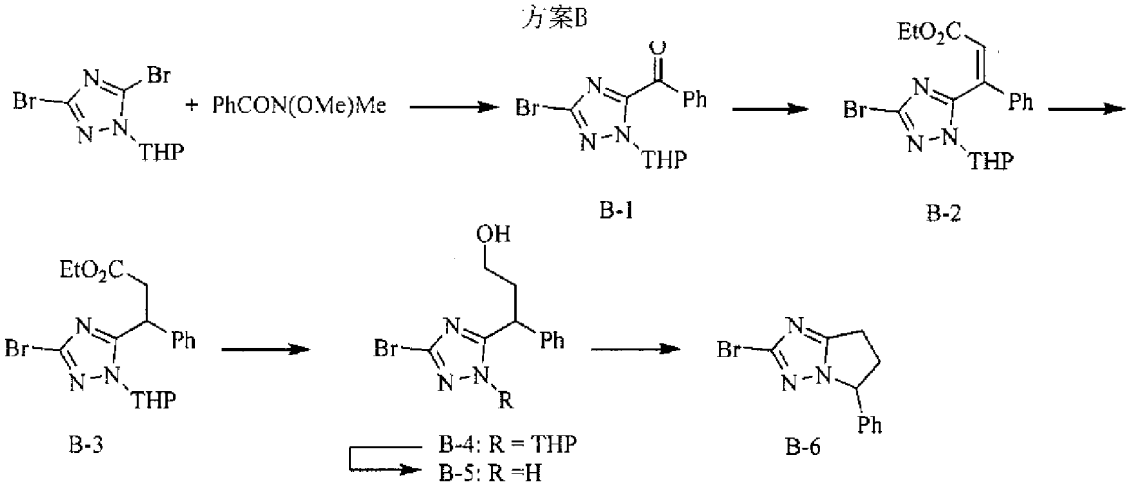
方案A-方法21



【0129】 此程序之變體係描述於方案B中。此方法容許將各種部分(就苯基或雜芳基部分而言)引入分子內。

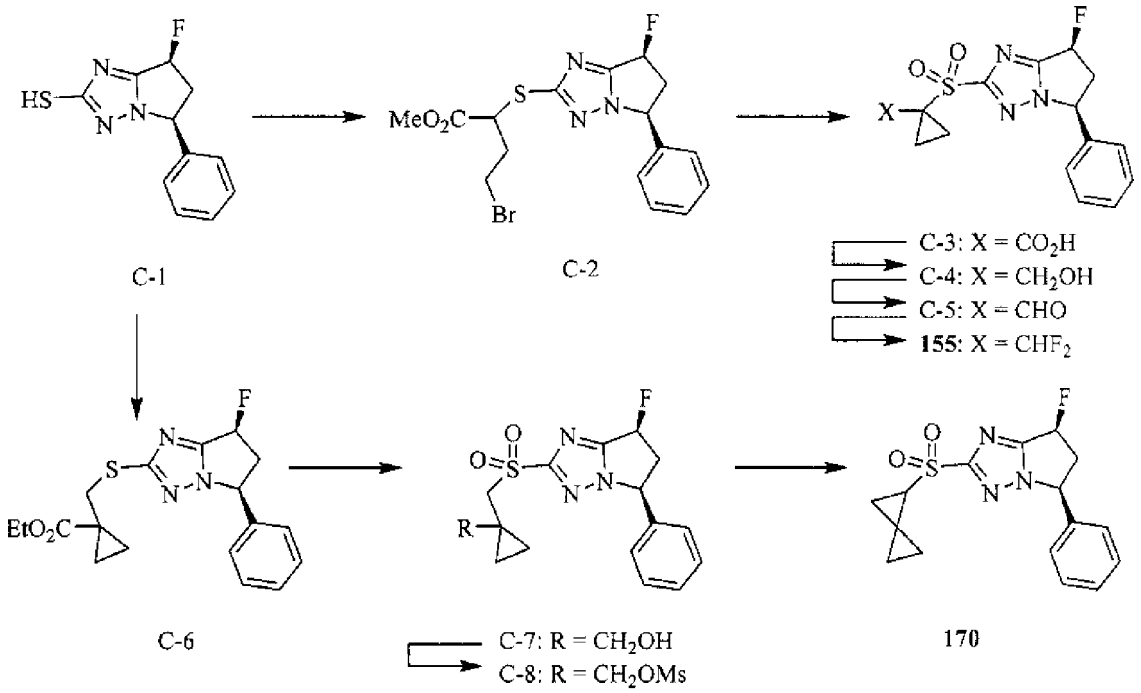
【0130】 在一些實例中，環丙基或雙環丙基環係在將無環片段引入至6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑片段之硫原子上之後製備，方案B

方案B



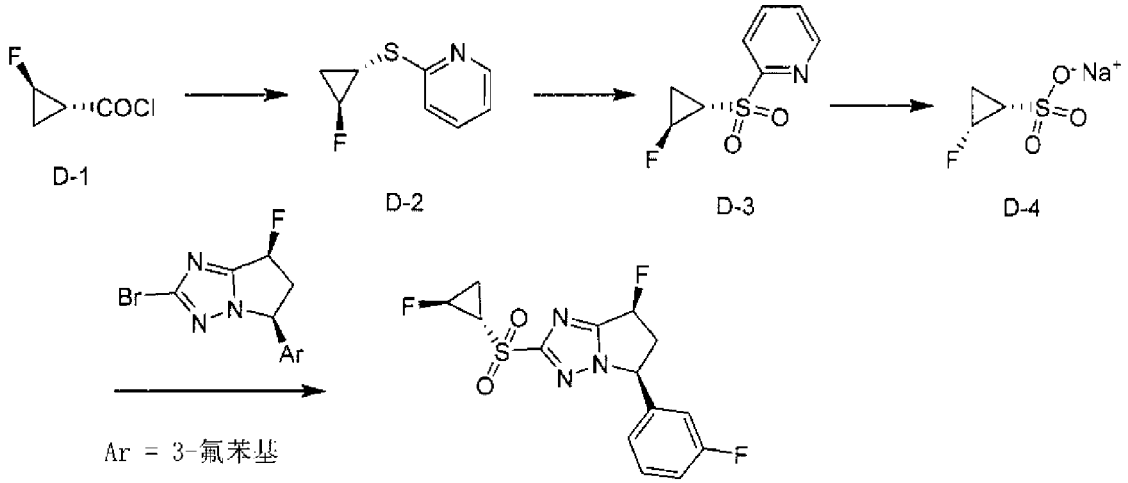
【0131】在一些實例中，環丙基或雙環丙基環係在引入6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑片段內後製備，方案C

方案C



【0132】或者，如方案D中繪示，經製備之R^1片段可藉由亞磺酸鈉鹽與(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑縮合引入

方案D



【0133】

實例

參考下列實例，將更充分瞭解本發明。然而，該等實例不應視為對本發明之範圍之限制。

【0134】 此等實例有助於向熟習技工提供指導以製備及使用本發明之化合物、組合物及方法。儘管描述本發明之特定實施例，但熟習技工將知曉可作出各種變化及修飾而不背離本發明之精神及範圍。

【0135】 本文描述之實例中之化學反應可容易地適用於製備本發明之許多其他化合物，及用於製備本發明之化合物之替代方法被視為在本發明之範圍內。例如，根據本發明之非示例性化合物之合成可藉由熟習此項技術者顯而易見之修飾成功進行，例如，藉由適當地保護干擾基團、藉由利用此項技術中已知的其他合適之試劑，例如，藉由適當地保護干擾基團、藉由利用此項技術中已知的其他合適之試劑(除彼等本文描述者外)及/或藉由對反應條件作出例行性修飾。

【0136】 除非另有說明，否則在下文實例中，所有溫度係以攝氏度闡述。市售試劑係購買自供應商諸如Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI或Maybridge且除非另有說明否則無需進一步純化即可使用。下文闡述之反應係通常在氮或氬之正壓力下或用乾燥管(除非另有說明)於無水溶劑中進行，且反應燒瓶通常配備橡膠隔片用於經由注射器引入受質及試劑。玻璃器皿係經烘箱乾燥及/或熱乾燥。^{1}H NMR光譜係於氘化$CDCl_3$、d_6-DMSO、CH_3OD或d_6-丙酮溶劑溶液(以ppm記錄)中使用三甲基矽烷(TMS)或殘餘之非氘化溶劑峰作為參考標準獲得。當記錄峰多重性時，使用下列縮寫：s (單重峰)、d (雙重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、m (多重峰)、br (寬峰)、dd (雙重雙重峰)、dt (雙重三重峰)。當給定時，

偶合常數係以Hz (Hertz)記錄。

【0137】 用以描述試劑、反應條件或設備之所有縮寫意欲與下列縮寫列表中闡述之定義一致。本發明之離散化合物之化學名稱係通常使用ChemDraw命名程序之結構命名特徵獲得。

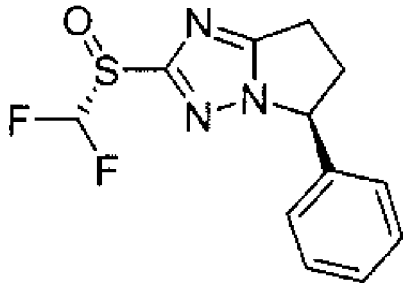
【0138】

縮寫

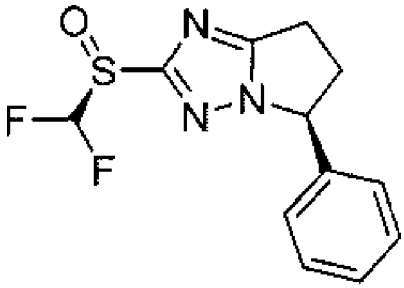
ACN	乙腈
Boc	第三丁氧基羰基
DAST	二乙基胺基三氟化硫
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DPPH	2,2-二苯基-1-苦基肼
HPLC	高效液相層析術
LCMS	液相層析質譜法
PCC	氯鉻酸吡啶鎓
RP	逆相
RT或R_T	滯留時間
SEM	2-(三甲基矽基)乙氧基甲基
SFC	超臨界流體層析術
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

【0139】

實例1：合成方法1

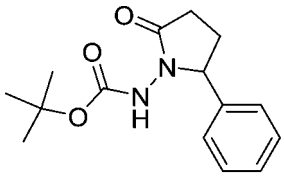


及



【0140】

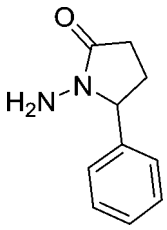
步驟1：N-(2-側氧基-5-苯基-吡咯啶-1-基)胺甲酸第三丁基酯



向4-側氧基-4-苯基-丁酸甲酯(25000 mg，130 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(200 mL)及乙酸(100 mL)中之溶液添加肼羧酸第三丁基酯(34379 mg，260 mmol，2.0當量)。將所得混合物加熱至60℃，歷時16 h。16 h後，將該混合物冷卻至0℃並向其添加氰基硼氫化鈉(24520 mg，390 mmol，3.0當量)。將所得混合物在0℃下攪拌1 h，然後在70℃下攪拌6 h。6 h後，將該混合物濃縮成黏性油，然後用3M NaOH (200 mL)中和並用乙酸異丙酯(3 x 100 mL)萃取。合併之有機物用飽和碳酸氫鈉(150 mL)、水(150 mL)及鹽水(150 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至100%乙酸異丙酯於庚烷中)純化以提供呈白色固體之N-(2-側氧基-5-苯基-吡咯啶-1-基)胺甲酸第三丁基酯(26500 mg，74%產率)。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時2.5 min)滯留時間1.51 min，ESI+實測值[M+H] = 277。

【0141】

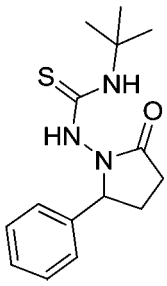


步驟2：1-胺基-5-苯基-吡咯啶-2-酮

在0℃下將乙醯氯(28.5 mL，31400 mg，400 mmol，4.17當量)緩慢添加至甲醇(100 mL)。在0℃下將該混合物攪拌15 min，然後在0℃下向其添加N-(2-側氧基-5-苯基-吡咯啶-1-基)胺甲酸第三丁基酯(26500 mg，95.9 mmol，1.00當量)於甲醇(100 mL)中之溶液。容許將該混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16 h。16 h後，將該混合物濃縮至乾燥，然後分配至飽和碳酸鈉(300 mL)與酸異丙酯(75 mL)之間。將層分離，且水層用乙酸異丙酯萃取四次以上。合併之有機物係於硫酸鈉上乾燥並濃縮以提供呈黃色油之1-胺基-5-苯基-吡咯啶-2-酮(16500 mg，98%產率)，其無需進一步純化即可使用。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時2.5 min)滯留時間1.26 min，ESI+實測值[M+H] = 177。

【0142】



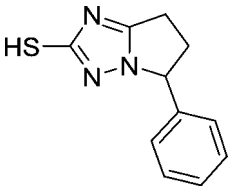
步驟3：1-第三丁基-3-(2-側氧基-5-苯基-吡咯啶-1-基)硫脲

向1-胺基-5-苯基-吡咯啶-2-酮(8000 mg，45.4 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷(80 mL)中之溶液添加異硫氰酸第三丁基酯(17.1 mL，15689

mg，136.2 mmol，3.0當量)。將所得混合物加熱至95℃，歷時72 h及然後濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至100%乙酸異丙酯於庚烷中)純化以提供呈白色固體之1-第三丁基-3-(2-側氧基-5-苯基-吡咯啶-1-基)硫脲(2600 mg，20%產率)。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時2.5 min)滯留時間1.48 min，ESI+實測值[M+H] = 292。

【0143】

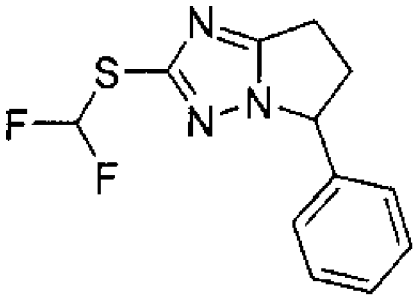


步驟4：5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇

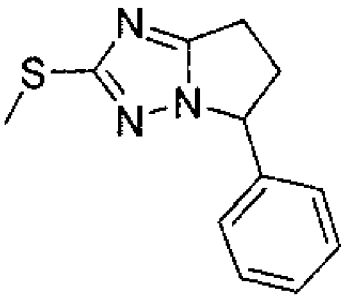
將1-第三丁基-3-(2-側氧基-5-苯基-吡咯啶-1-基)硫脲(2600 mg，8.9 mmol，1.0當量)於濃(~37%)鹽酸(20 mL)中之溶液加熱至90℃，歷時16 hr。16 hr後，濃縮該混合物，且殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%甲醇於二氯甲烷中)純化以提供呈白色固體之5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(1600 mg，83%產率)。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時2.5 min)滯留時間1.02 min，ESI+實測值[M+H] = 218。

【0144】



及



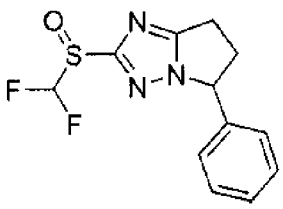
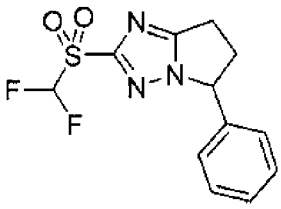
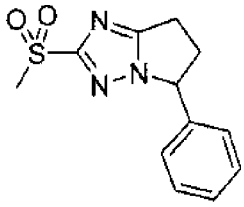
步驟5：2-(二氟甲基氫硫基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-

b][1,2,4]三唑及2-甲基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑。

向5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(1400 mg，6.4 mmol，1.0當量)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液添加碳酸銫(5200 mg，16 mmol，2.5當量)及氯二氟乙酸鈉(1200 mg，8.1 mmol，1.3當量)。將所得混合物加熱至100℃，歷時16 h，然後使其濾過矽藻土並濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至10%甲醇於二氯甲烷中)純化以提供呈棕色油之2-(二氟甲基氫硫基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及2-甲基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(540 mg，31%產率)之混合物。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時2.5 min)，滯留時間：1.48 min，ESI+實測值[M+H] = 268 (二氟甲基化產物)及滯留時間1.30 min，ESI+實測值[M+H] = 232 (甲基化產物)

【0145】


及

及


步驟6：2-(二氟甲基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及2-(二氟甲基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及2-甲基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向2-(二氟甲基氫硫基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及2-甲基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(來自先

前步驟之混合物)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(904 mg，4.04 mmol，2.0當量)。在室溫下將所得混合物攪拌16 h。16 h後，該混合物用DCM (100 mL)稀釋並用飽和硫代硫酸鈉水溶液(50 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)之1:1混合物中止。二氯甲烷層用水及鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥並濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至15%甲醇於二氯甲烷中)部分純化以提供兩種溶離份：一種含有2-(二氟甲基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及2-甲基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(500 mg)及另一種溶離份含有呈白色固體之純2-(二氟甲基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(12.9 mg，2%產率)。含有兩種化合物之混合物之溶離份係藉由逆相HPLC (Gemini-NX C18，50 x 30 mm管柱；溶劑A：0.1%氫氧化銨於水中；溶劑B：乙腈；10至60% B之梯度)進一步純化以提供呈白色固體之純2-(二氟甲基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(292 mg，51%產率)及2-甲基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(33 mg，6%產率)。

2-(二氟甲基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.50 – 7.19 (m, 6H), 5.68 (dd, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 3.30 – 3.02 (m, 3H), 2.69 – 2.52 (m, 1H)。LC-MS RT = 3.96 min，m/z = 284.0 $(M+H)^+$。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時10 min)滯留時間3.96 min，ESI+實測值[M+H] = 284.0。

2-(二氟甲基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.62 – 7.22 (m, 6H), 5.77 – 5.70

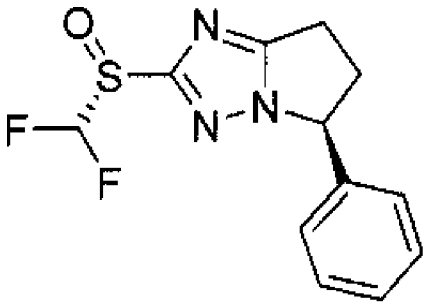
(m, 1H), 3.30 – 3.03 (m, 3H), 2.78 – 2.54 (m, 1H)。LC-MS RT = 4.46 min，m/z = 300.1 $(M+H)^+$。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時10 min)滯留時間4.46 min，ESI+實測值[M+H] = 300.1。

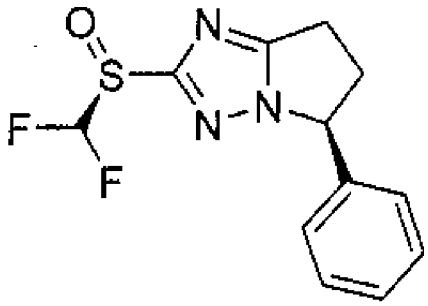
2-甲基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.50 – 7.22 (m, 5H), 5.70 – 5.55 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.27 – 2.98 (m, 3H), 2.70 – 2.55 (m, 1H)。LC-MS RT = 3.53 min，m/z = 264.1 $(M+H)^+$。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時10 min)滯留時間3.53 min，ESI+實測值[M+H] = 264.1。

【0146】



及



步驟7：(5S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

2-(二氟甲基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(292 mg)係藉由對掌性SFC進一步純化以提供任意分配之以下：呈白色固體之(5S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰3，SFC分析滯留時間= 1.12 min，Chiralpak AD，等度10% MeOH+0.1% NH_4OH，2.5 min方法) (58.4 mg，20%)。1H NMR

(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 – 7.16 (m, 6H), 5.71 – 5.64 (m, 1H), 3.27 – 3.02 (m, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 1H)。LC-MS RT = 3.94 min，m/z = 284.1 (M+H) +。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時10 min)滯留時間3.94 min，ESI+實測值[M+H] = 284.1。

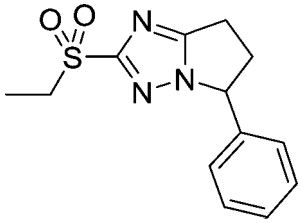
呈白色固體之(5S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰4，SFC分析滯留時間= 1.38 min，Chiralpak AD，等度10% MeOH+0.1% NH_4OH，2.5 min方法) (52.1 mg，18%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.51 – 7.16 (m, 6H), 5.72 – 5.64 (m, 1H), 3.28 – 3.01 (m, 3H), 2.70 – 2.55 (m, 1H)。LC-MS RT = 3.98 min，m/z = 284.1 (M+H) +。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時10 min)滯留時間3.98 min，ESI+實測值[M+H] = 284.1。

SFC條件(製備)：以兩個階段進行：第一管柱：Chiralpak AD 250 x 21.2 mm，5 μm，流動相：A：CO_2；B：0.1%氫氧化銨於甲醇中，等度15% B，流動速率：70 mL/min，管柱溫度40℃。第二管柱：Whelk O-1 (S,S) 150 x 21.2 mm，5 μm，流動相：A：CO_2；B：0.1%氫氧化銨於甲醇中，等度30% B，流動速率：70 mL/min，管柱溫度40℃。

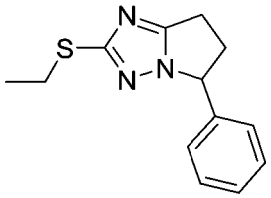
【0147】

實例2：方法2



2-乙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

【0148】

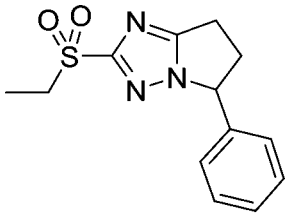


步驟1：2-乙基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(300 mg，1.38 mmol，1.0當量，如於方法1中製備)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液添加碳酸銫(900 mg，2.76 mmol，2.0當量)及碘乙烷(0.332 mL，646.0 mg，4.14 mmol，3.0當量)。在室溫下將該混合物攪拌16 h。16 h後，使該混合物濾過矽藻土並濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至10%甲醇於二氯甲烷中)純化以提供呈黃色油之2-乙基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100 mg，29%產率)。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時2.5 min)滯留時間1.40 min，ESI+實測值[M+H] = 246。

【0149】



步驟2：2-乙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

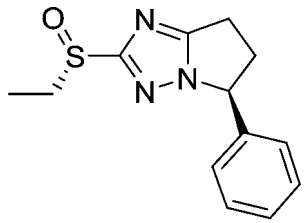
向2-乙基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100 mg，0.41 mmol，1.0當量)於乙腈(5 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸

(352 mg，2.04 mmol，5.0當量)。在室溫下將所得混合物攪拌16 h。LCMS看起來良好。用飽和硫代硫酸鈉水溶液(20 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)中止，然後用乙酸異丙酯(3 x 50 mL)萃取。合併之有機物用水及鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥並濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至15%甲醇於二氯甲烷中)部分純化及藉由非對掌性SFC (Torus 1-AA管柱，5至60% 0.1%氫氧化銨於甲醇梯度中於CO_2中)進一步純化以提供呈白色固體之2-乙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(38.3 mg，34%產率)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 5.65 (dd, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 3.45 – 2.99 (m, 5H), 2.67 – 2.52 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LC-MS RT = 3.80 min，m/z = 278.1 (M+H)+。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時10 min)滯留時間3.80 min，ESI+實測值[M+H] = 278.1。

【0150】

實例3：方法3



(5S)-2-[(S)-乙基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向冷卻至0℃之2-乙基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(90 mg，0.37 mmol，1.0當量)於乙腈(2 mL)中之溶液添加過硫酸氫鉀製劑(113 mg，0.18 mmol，0.5當量)於水(1 mL)中之溶液。將該反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌2 h。2 h後，該混合物用水(50 mL)

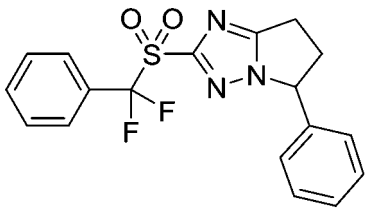
稀釋並用乙酸異丙酯(3 x 50 mL)萃取。合併之有機物用水及鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥並濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至15%甲醇於二氯甲烷中)部分純化以提供呈白色固體之2-乙基亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(40 mg，42%產率)。非對映異構體之混合物係藉由對掌性SFC進一步純化以提供任意分配之呈白色固體之(5S)-2-[(S)-乙基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(3.6 mg，4%產率)。(峰3，SFC分析滯留時間= 0.94 min，Whelk O-1 (S,S)，等度35% MeOH+0.1% NH_4OH，2.5 min方法) (50.8 mg，9%)，呈白色固體。LC-MS RT = 3.37 min，m/z = 262.0 (M+H) +。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時10 min)滯留時間3.37 min，ESI+實測值[M+H] = 262.0。

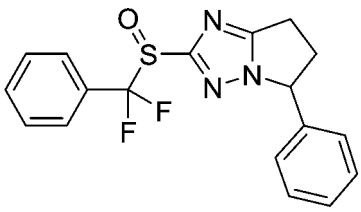
SFC條件(製備)：以兩個階段進行：第一管柱：Whelk O-1 (S,S) 150 x 21.2 mm，5 μm，流動相：A：CO_2；B：0.1%氫氧化銨於甲醇中，等度35% B，流動速率：70 mL/min，管柱溫度40℃。第二管柱：Chiralpak IC 250 x 21.2 mm，5 μm，流動相：A：CO_2；B：0.1%氫氧化銨於甲醇中，等度40% B，流動速率：70 mL/min，管柱溫度25℃。

【0151】

實例4及5：方法4



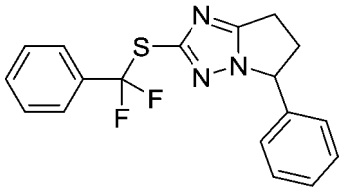
及



2-[二氟(苯基)甲基]磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及2-[二氟(苯基)甲基]亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-

b][1,2,4]三唑

【0152】

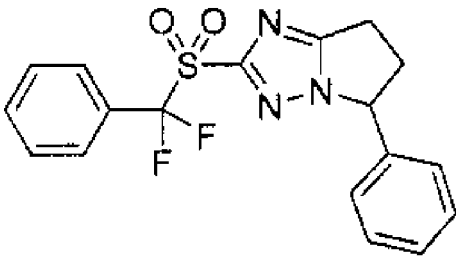


步驟1：2-[二氟(苯基)甲基]氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

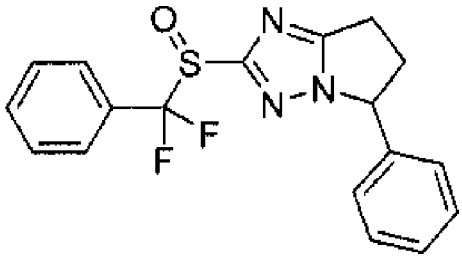
向5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(450 mg，2.07 mmol，1.0當量)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液添加碳酸銫(1349 mg，4.14 mmol，2.0當量)及(溴二氟甲基)苯(903 mg，4.14 mmol，2.0當量)。在室溫下將所得混合物攪拌16 h。16 h後，使該混合物濾過矽藻土並濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至10%甲醇於二氯甲烷中)純化以提供呈橙色油之2-[二氟(苯基)甲基]氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(440 mg，62%產率)。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時2.5 min)滯留時間1.69 min，ESI+實測值[M+H] = 344。

【0153】



及



步驟2：2-[二氟(苯基)甲基]磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及2-[二氟(苯基)甲基]亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向2-[二氟(苯基)甲基]氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-

b][1,2,4]三唑(220 mg，0.64 mmol，1.0當量)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之溶液他添加3-氯過氧苯甲酸(415 mg，1.85 mmol，2.89當量)並攪拌16 h。該反應用飽和硫代硫酸鈉水溶液(25 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(25 mL)中止，用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。合併之有機物用飽和碳酸氫鈉，水及鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥並濃縮。殘餘物係藉由逆相HPLC (Gemini-NX C18，50 x 30 mm管柱；溶劑A：0.1%甲酸於水中；溶劑B：乙腈；20至70% B之梯度)純化以提供呈白色固體之2-[二氟(苯基)甲基]磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(47.1 mg，16%)及2-[二氟(苯基)甲基]亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(104.9 mg，46%)。針對2-[二氟(苯基)甲基]磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑之分析資料：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 – 7.68 (m, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 4H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 3.33 – 3.05 (m, 3H), 2.73 – 2.57 (m, 1H)。LC-MS RT = 5.46 min，m/z = 376.1 (M+H) +。

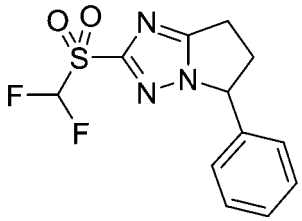
LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時10 min)滯留時間5.46 min，ESI+實測值[M+H] = 376.1。

針對2-[二氟(苯基)甲基]亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑之分析資料：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.60 (dt, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.19 (m, 8H), 7.19 – 7.05 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 3.23 – 2.89 (m, 3H)。LC-MS RT = 4.90 min，m/z = 360.1 (M+H) +。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時10 min)，滯留時間：4.90 min，ESI+實測值[M+H] = 360.1。

【0154】

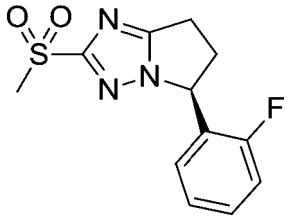
實例6



實例6之化合物係於實例1中使用上文之方法1進行製備。

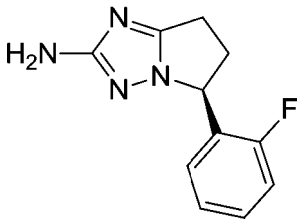
【0155】

實例7：方法5



(S)-5-(2-氟苯基)-2-甲基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

【0156】

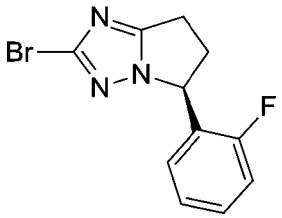


步驟1：(S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-胺

經由注射器在氮氣氛下向(S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羧酸(1.79 g，7.24 mmol)、4 A分子篩(1.0 g)、三乙胺(3.03 mL，21.72 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之混合物添加疊氮基二苯基磷酸酯(4.13 mL，18.10 mmol)。在20℃下將該混合物攪拌2 h，及然後在95℃下在氮氣氛下添加至1,4-二噁烷(100 mL)及水(33 mL)之混合

物。在95℃下將所得混合物加熱18 h並藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(4 mL)中止。在減壓下濃縮該混合物且殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至5%甲醇於二氯甲烷中)純化以提供呈白色固體之(5S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-胺(1.10 g，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 5.46 – 5.42 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.91 – 2.73 (m, 2H), 2.41 – 2.31 (m, 1H)。

【0157】

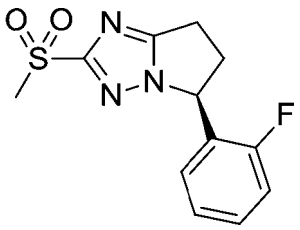


步驟2：(S)-2-溴-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在75℃下將(5S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-胺(600 mg，2.75 mmol)、溴化銅(II) (368 mg，1.65 mmol)及亞硝酸第三丁基酯(567mg, 5.50 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物加熱2 h及然後藉由添加飽和氯化銨水溶液(20 mL)中止。該混合物用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色固體之(5S)-2-溴-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(620 mg，80%)。LCMS R_T = 0. 716 min，m/z = 282.0 $[M + H]^+$。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時1.5 min)滯留時間0.716 min，ESI+實測值[M+H] = 282.0。

【0158】



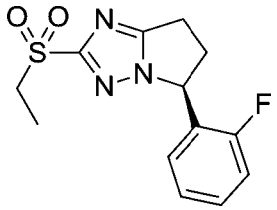
步驟3：(S)-5-(2-氟苯基)-2-甲基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

將(5S)-2-溴-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(30 mg，0.11 mmol)、甲磺酸鈉(18 mg，0.17 mmol)、(1R,2R)-N^1,N^2-二甲基環己烷-1,2-二胺(6 mg，0.04 mmol)及雙((三氟甲基磺醯基)氧基)銅(II)(7 mg，0.02 mmol)於二甲亞碸(2 mL)中之混合物加熱至110℃，歷時12 h。冷卻後，該混合物用水(5 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC(乙腈25至55%/0.05%鹽酸鹽於水中)純化以提供任意分配之呈白色固體之(S)-5-(2-氟苯基)-2-甲基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(8.8 mg，29%，85%ee)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.40 (m, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 3H), 5.84 – 5.79 (m, 1H), 3.34 – 3.33 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 2.78 – 2.71 (m, 1H)。LCMS R_T = 0. 638 min，m/z = 282.0 $[M + H]^+$。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時1.5 min)滯留時間0.638 min，ESI+實測值[M+H] = 282.0。

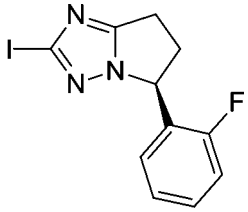
【0159】

實例8：方法6



(S)-2-乙基磺醯基-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

【0160】

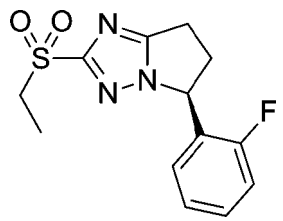


步驟1：(S)-5-(2-氟苯基)-2-碘-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在75℃下將(S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-胺(60 mg，0.27 mmol)、二碘甲烷(368 mg，1.37 mmol)及亞硝酸第三丁基酯(56.7 mg，0.55 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物加熱2 h及然後藉由添加飽和氯化銨水溶液(20 mL)中止。該混合物用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。合併之有機物係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈淺黃色固體之(5S)-5-(2-氟苯基)-2-碘-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(65 mg，72%)。LCMS R_T = 0. 703 min，m/z = 329.8 $[M + H]^+$。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時1.5 min)滯留時間0.703 min，ESI+實測值[M+H] = 329.8。

【0161】



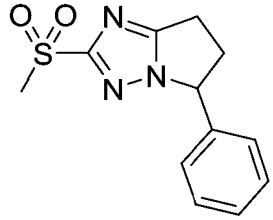
步驟2：(S)-2-乙基磺醯基-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在微波條件下將(S)-2-碘-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(30 mg，0.09 mmol)、甲磺酸鈉(53 mg，0.46 mmol)、(1R,2R)-N^1,N^2-二甲基環己烷-1,2-二胺(1 mg，0.01 mmol)及雙((三氟甲基磺醯基)氧基)銅(II) (4 mg，0.01 mmol)於二甲亞碸(2.5 mL)中之混合物加熱至120℃，歷時2 h。冷卻後，該混合物用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈20至50%/0.225%甲酸於水中)純化以提供任意分配之呈白色固體之(S)-2-乙基磺醯基-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(8.3 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 3H), 5.83 – 5.79 (m, 1H), 3.37 – 3.25 (m, 3H), 3.25 – 3.08 (m, 2H), 2.75 – 2.70 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS R_T = 0.784 min，m/z = 295.9 $[M + H]^+$。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時1.5 min)滯留時間0.784 min，ESI+實測值[M+H] = 295.9。

【0162】

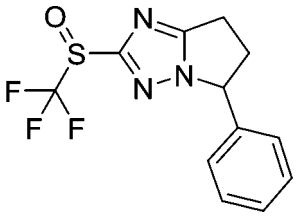
實例9



實例6之化合物係於實例1中使用上文之方法1進行製備。

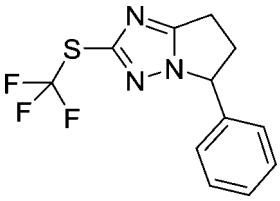
【0163】

實例10：方法7



5-苯基-2-(三氟甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

【0164】

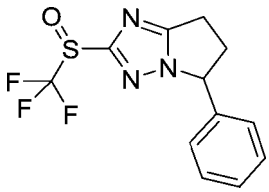


步驟1：5-苯基-2-(三氟甲基氫硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(500 mg，2.3 mmol，1.0當量)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液添加碳酸銫(750 mg，2.3 mmol，1.0當量)及3,3-二甲基-1-(三氟甲基)-1,2-苯并碘氧雜戊環(880 mg，2.53 mmol，1.1當量)。在室溫下將所得混合物攪拌72 h。72 h後，使該混合物濾過矽藻土並濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至10%甲醇於二氯甲烷中)純化以提供呈黃色油之5-苯基-2-(三氟甲基氫硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(130 mg，20%產率)。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時2.5 min)滯留時間1.59 min，ESI+實測值[M+H] = 286。

【0165】



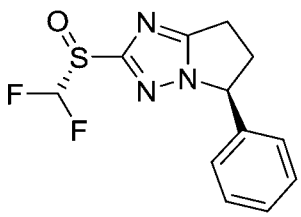
步驟2：5-苯基-2-(三氟甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向5-苯基-2-(三氟甲基氫硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(130 mg，0.456 mmol，1.0當量)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(818 mg，3.64 mmol，8.0當量)。將所得混合物加熱至50 ℃並攪拌16 h。16 h後，該混合物用二氯甲烷(100 mL)稀釋，用飽和碳酸氫鈉(3 x 50 mL)、水及鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥並濃縮。殘餘物係藉由逆相HPLC (Gemini-NX C18，50 x 30 mm管柱；溶劑A：0.1%氫氧化銨於水中；溶劑B：乙腈；20至60% B之梯度)純化以提供呈白色固體之5-苯基-2-(三氟甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(27.7 mg，20%產率)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 3.39 – 3.04 (m, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 1H)。LC-MS RT = 4.49 min，m/z = 302.1 (M+H) +。

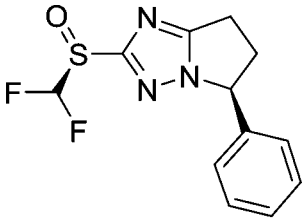
LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時10 min)滯留時間4.49 min，ESI+實測值[M+H] = 302.1。

【0166】

實例11及12



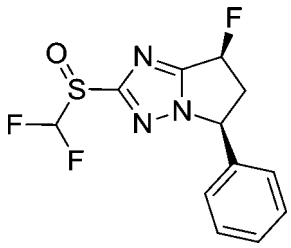
及



實例11及12之化合物係分離自如於上文之方法1中提供之實例1之混合物。

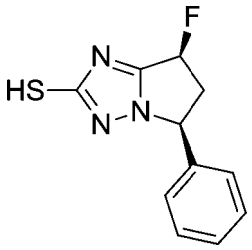
【0167】

實例13：方法8



外消旋-(5S,7S)-2-((二氟甲基)亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

【0168】



步驟1：

外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇

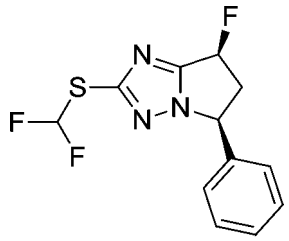
在100℃下在氮氣氛下將4-甲氧基苯甲基硫醇(437 mg，2.84 mmol)、外消旋-(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(400 mg，1.42 mmol)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0) (1299 mg，1.42 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(820 mg，1.42 mmol)及三乙胺(430 mg，4.25 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)中之混合物加熱15 h並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈淺黃色固體之外消旋-(5S,7S)-

7-氟-2-[(4-甲氧基苯基)甲基氫硫基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(500 mg，99%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 7.38 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.19 – 7.17 (m, 2H), 6.80 – 6.78 (m, 2H), 6.0 – 5.98 (m, 0.5H), 5.86 – 5.84 (m, 0.5H), 5.39 – 5.34 (m, 1H) , 4.35 – 4.29 (m, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 1H)。

在90℃下將外消旋-(5S,7S)-7-氟-2-[(4-甲氧基苯基)甲基氫硫基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(400 mg，1.13 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(7 mL)中之溶液加熱16 h及然後在減壓下濃縮以產生呈淺黃色固體之粗外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(290 mg，100%)。LCMS R_T = 0.785 min，m/z = 236.1 $[M + H]^+$。

LCMS (10至80%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時2 min)滯留時間0.785 min，ESI+實測值[M+H] = 236.1。

【0169】



步驟2：

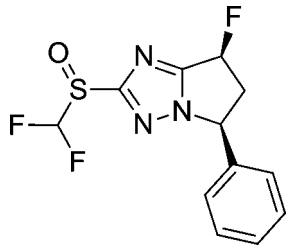
外消旋-(5S,7S)-2-((二氟甲基)硫基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在100℃下將外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(270 mg，1.15 mmol)、(2-氯-2,2-二氟-乙醯基)氧基鈉(219 mg，1.43 mmol)及碳酸銫(1122 mg，3.44 mmol)於1-甲基-2-吡咯

啶酮(15 mL)中之混合物加熱3 h並用水(15 mL)稀釋。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)清洗，於無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈20至45%/0.05%HCl於水中)純化以產生呈白色固體之外消旋-(5S,7S)-2-(二氟甲基氫硫基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(42 mg，13%)。LCMS R_T = 1.108 min，m/z = 286.1 $[M + H]^+$。

LCMS (10至80%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時2 min)滯留時間1.108 min，ESI+實測值[M+H] = 286.1。

【0170】



步驟3：

外消旋-(5S,7S)-2-((二氟甲基)亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

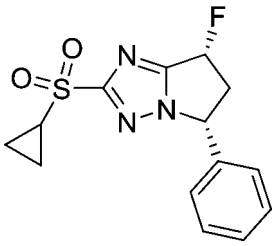
在0℃下將外消旋-(5S,7S)-2-(二氟甲基氫硫基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(35 mg，0.12 mmol)及3-氯過氧苯甲酸(27 mg，0.13 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物攪拌3 h並藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(15 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈25至55%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供任意分配之呈白色固體之外消旋-(5S,7S)-2-((二氟甲基)亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(18 mg，48%)。^{1}H

NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 7.41 – 7.38 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.95 – 6.68 (m, 1H), 6.12 – 6.09 (m, 0.5H), 5.95 – 5.90 (m, 0.5H), 5.76 – 5.70 (m, 0.5H), 5.53 – 5.51 (m, 0.5H),3.70 – 3.61 (m, 0.5H), 3.45 – 3.35 (m, 0.5H), 3.03 – 2.96 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.989 min，m/z = 302.1 $[M + H]^+$。

LCMS (10至80%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時2 min)滯留時間0.989 min，ESI+實測值[M+H] = 302.1。

【0171】

實例14：方法9



(5R,7R)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

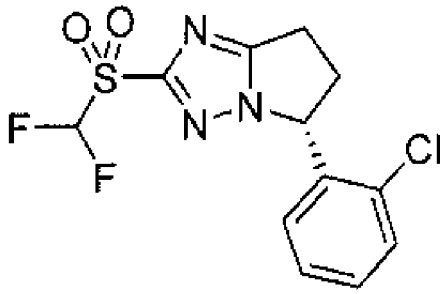
在110℃下在微波條件下將任意分配之(5R,7R)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(80 mg，0.28 mmol)、環丙烷亞磺酸鈉(182 mg，1.42 mmol)、(1R,2R)-N^1,N^2-二甲基環己烷-1,2-二胺(20 mg，0.14 mmol)及碳酸鉀(47 mg，0.34 mmol)於二甲亞砜(5 mL)中之混合物加熱2 h並用水(10 mL)稀釋。該混合物用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈36至66% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供任意分配之呈白色固體之(5R,7R)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(40.3 mg，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45

– 7.37 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.21 – 6.18 (m, 0.5H), 6.07 – 6.04 (m, 0.5H), 5.70 – 5.62 (m, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 1H), 2.91 – 2.78 (m, 2H), 1.33 – 1.28 (m, 2H), 1.19 – 1.11 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.695 min，m/z = 308.1 $[M + H]^+$。

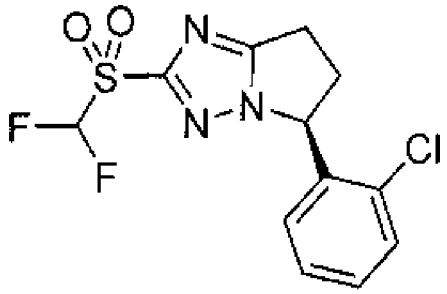
LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時1.5 min)滯留時間0.695 min，ESI+實測值[M+H] = 308.1。

【0172】

實例15及16



及



(5R)-5-(2-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑b][1,2,4]三唑及(5S)-5-(2-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

(5R)-5-(2-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S)-5-(2-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法1起始自4-(2-氯苯基)-4-側氧基丁酸甲酯(Rieke Metals)進行製備。針對任意分配之呈白色固體之(5R)-5-(2-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑之分析資料：(峰1，SFC分析滯留時間= 0.74 min，Chiralpak IC，等度15% MeOH+0.1% NH_4OH，2.5 min方法) (52.0 mg，9%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.48 – 7.29 (m, 3H), 7.16 (dd, J

= 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 3.43 – 3.10 (m, 3H), 2.70 – 2.56 (m, 1H)。LC-MS RT = 4.86 min，m/z = 334.0 (M+H) +。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時10 min)滯留時間4.86 min，ESI+實測值[M+H] = 334.0。

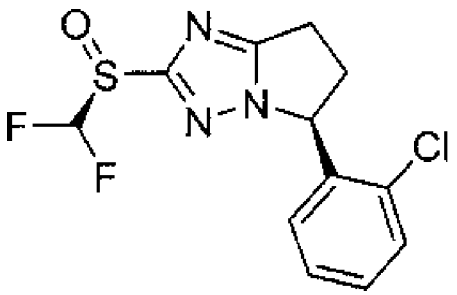
針對任意分配之呈白色固體之(5S)-5-(2-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑之分析資料：(峰2，SFC分析滯留時間= 1.09 min，Chiralpak IC，等度15% MeOH+0.1% NH_4OH，2.5 min方法) (52.2 mg，9%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.28 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 3.31 – 3.08 (m, 3H), 2.70 – 2.57 (m, 1H)。LC-MS RT = 4.86 min，m/z = 334.0 (M+H) +。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時10 min)滯留時間4.86 min，ESI+實測值[M+H] = 334.0。

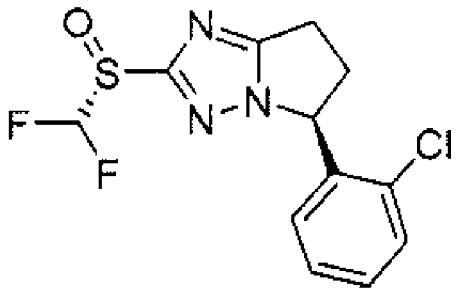
SFC條件(製備)：Chiralpak IC 250 x 21.2 mm，5 μm，流動相：A：CO_2 B：0.1%氫氧化銨於甲醇中，等度15% B，流動速率：70 mL/min，管柱溫度40℃。

【0173】

實例17及18



及



(5S)-5-(2-氯苯基)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并

[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S)-5-(2-氯苯基)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法1起始自4-(2-氯苯基)-4-側氧基丁酸甲酯(Rieke Metals)進行製備。針對呈白色固體之(5S)-5-(2-氯苯基)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑之分析資料：(峰2，SFC分析滯留時間= 0.96 min，Chiralpak IC，等度15% MeOH+0.1% NH_4OH，2.5 min方法) (45.3 mg，8%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.56 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.18 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 3.35 – 3.22 (m, 1H), 3.20 – 3.08 (m, 2H), 2.59 (ddt, J = 12.8, 8.8, 6.3 Hz, 1H)。LC-MS RT = 4.44 min，m/z = 318.0 (M+H) +。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時10 min)滯留時間4.44 min，ESI+實測值[M+H] = 318.0。

針對呈白色固體之(5S)-5-(2-氯苯基)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑之分析資料：(峰3，SFC分析滯留時間 = 1.02 min，Chiralpak IC，等度15% MeOH+0.1% NH_4OH，2.5 min方法) (50.8 mg，9%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.20 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 3.34 – 3.25 (m, 1H), 3.19 – 3.07 (m, 2H), 2.66 – 2.53 (m, 1H)。LC-MS RT = 4.43 min，m/z = 318.0 (M+H) +。

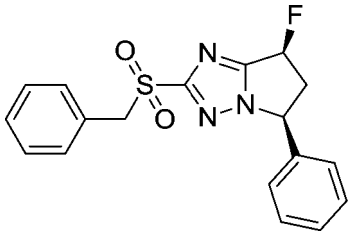
LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.1%甲酸，歷時10 min)滯留時間4.43 min，ESI+實測值[M+H] = 318.0。

SFC條件(製備)：Chiralpak IC 250 x 21.2 mm，5 μm，流動相：A：CO_2 B：0.1%氫氧化銨於甲醇中，等度15% B，流動速率：70

mL/min，管柱溫度25℃。

【0174】

實例19：方法10



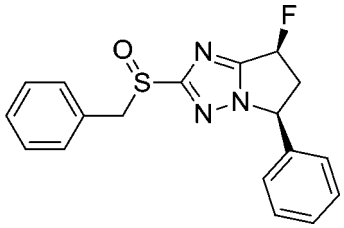
(5S,7S)-2-苯甲基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向(5S,7S)-2-苯甲基氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(40 mg，0.12 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(63 mg，0.37 mmol)。在25℃下將所得混合物攪拌12 h並用二氯甲烷(20 mL)稀釋。該混合物用碳酸氫鈉水溶液(2 x 10 mL)、鹽水(10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供任意分配之(5S,7S)-2-苯甲基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(13.8 mg，30%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.38 (m, 5H), 7.32 – 7.25 (m, 3H), 7.13 – 7.11 (m, 2H), 6.10 – 5.94 (m, 1H), 5.49 – 5.45 (m, 1H), 4.65 – 4.57 (m, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.910 min，m/z = 358.1 $[M + H]^+$。

LCMS (10至80%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時3 min)滯留時間1.910 min，ESI+實測值[M+H] = 358.1。

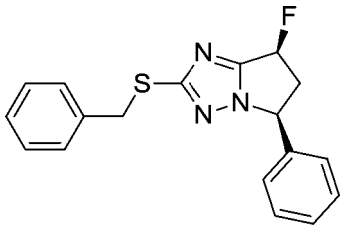
【0175】

實例20：方法11



(5S,7S)-2-苯甲基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

【0176】

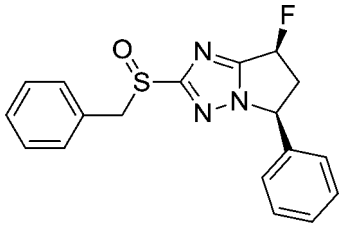


步驟1：(5S,7S)-2-苯甲基氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在100℃下在氮氣氛下將(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(10 mg，0.35 mmol)、苯甲基硫醇(100 mg，0.81 mmol)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(169 mg，0.35 mmol)、三乙胺(108 mg，1.06 mmol)及參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0) (325 mg，0.35 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)中之混合物加熱15 h並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (35%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.2)純化以提供任意分配之呈黃色固體之(5S,7S)-2-苯甲基氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(80 mg，69%)。LCMS R_T = 0.831 min，m/z = 326.1 $[M + H]^+$。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時1.5 min)滯留時間0.831 min，ESI+實測值[M+H] = 326.1。

【0177】



步驟2：

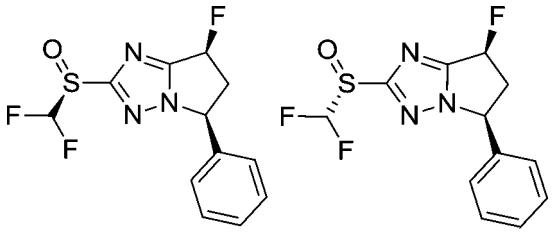
(5S,7S)-2-苯甲基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向(5S,7S)-2-苯甲基氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(25 mg，0.08 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(13 mg，0.08 mmol)。在0℃下將所得混合物攪拌2 h並用二氯甲烷(20 mL)稀釋。該混合物用碳酸氫鈉水溶液(2 x 10 mL)、鹽水(10 mL)清洗，於無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈黃色固體之(5S,7S)-2-苯甲基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(8.49 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 3H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 6.12 –5.96 (m, 1H), 5.47 – 5.43 (m, 1H), 4.56 – 4.39 (m, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.734 min，m/z = 342.1 $[M + H]^+$。

LCMS (10至80%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時3 min)滯留時間1.734 min，ESI+實測值[M+H] = 342.1。

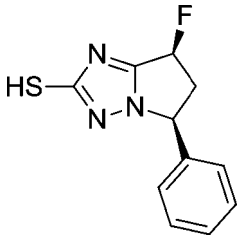
【0178】

實例21及22：方法12



(5S,7S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

【0179】

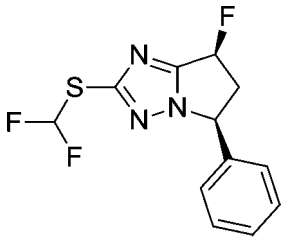


步驟1：

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇

在90℃下將三異丙基矽烷硫醇(1.02 g，5.32 mmol)、(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯 基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三 唑(1.00 g，3.54 mmol)、第三丁醇鈉(1.02 g，10.63 mmol)及Rockphos-Pd-G3 (297 mg，0.35 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物加熱16 h並在減壓下濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(40 mL)稀釋並過濾。在減壓下濃縮濾液以產生呈淺黃色固體之粗(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(1.6 g，100%)。

【0180】



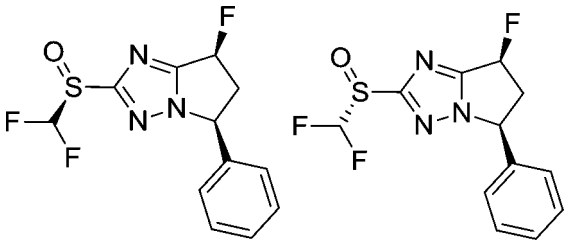
步驟2：

(5S,7S)-2-((二氟甲基)硫基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在100℃下將(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(800 mg，3.40 mmol)、(2-氯-2,2-二氟-乙醯基)氧基鈉(648 mg，4.25 mmol)及碳酸銫(2769 mg，8.50 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(20 mL)中之混合物加熱3 h及然後用水(15 mL)稀釋。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)清洗，於無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(二氟甲基氫硫基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(200 mg，21%)。LCMS R_T = 1.230 min，m/z = 286.1 $[M + H]^+$。

LCMS (10至80%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時2 min)滯留時間1.230 min，ESI+實測值[M+H] = 286.1。

【0181】



步驟3：

(5S,7S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向(5S,7S)-2-(二氟甲基氫硫基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(200 mg，0.70 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(213 mg，1.05 mmol)。在0℃下將該反應攪拌16 h，及然後用二氯甲烷(20 mL)稀釋。該混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 x 10

mL)、鹽水(10 mL)清洗，於無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈20至45%/0.225%HCl於水中)純化以提供任意分配之呈無色油之(5S,7S)-2-(二氟甲基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(90 mg，43%)。LCMS R_T = 1.116 min，m/z = 302.1 $[M + H]^+$。

LCMS (10至80%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時2 min)滯留時間1.116 min，ESI+實測值[M+H] = 302.1。

此外消旋材料(90 mg，0.30 mmol)係藉由對掌性SFC進一步分離以提供任意分配之以下：

呈白色固體之(5S,7S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 2.977 min) (39.0 mg，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 – 7.40(m, 3H), 7.40 – 7.26 (m, 2H), 7.09 – 6.95 (m, 1H), 6.23 – 6.20 (m, 0.5H), 6.08 – 6.06 (m, 0.5H), 5.71 – 5.69 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.630 min，m/z = 302.0 $[M + H]^+$。

LCMS (10至80%乙腈於水中+ 0.1%氨水，歷時3.0 min)滯留時間1.630 min，ESI+實測值[M+H] =302.0。

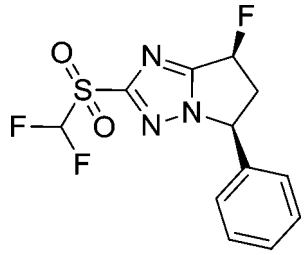
呈白色固體之(5S,7S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 3.832 min) (40.0 mg，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.41 (m, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.09 – 6.95 (m, 1H), 6.23 – 6.21 (m, 0.5H), 6.09 –6.07 (m, 0.5H), 5.70 – 5.69 (m, 1H),3.84 –3.73(m, 1H), 2.85 – 2.81 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.602 min，m/z = 302.0 $[M + H]^+$。

LCMS (10至80%乙腈於水中+ 0.1%氨水，歷時3.0 min)滯留時間1.602 min，ESI+實測值[M+H] =302.0。

SFC條件：管柱：Chiralcel AD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm流動相：A：CO_2 B：異丙醇(0.05% DEA)，梯度：在5 min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時2.5 min，然後5%之B，歷時2.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃。

【0182】

實例23：方法13



(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

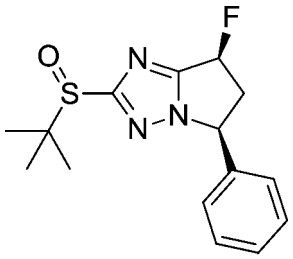
向(5S,7S)-2-(二氟甲基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(200 mg，0.70 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之混合物添加3-氯過氧苯甲酸(214 mg，1.05 mmol)。在25℃下將該反應攪拌16 h並藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(15 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(15 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈20至45%/0.225% HCl於水中)純化以提經任意分配之呈白色固體之(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(21.1 mg，9%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.42 (m, 3H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.08 – 6.95 (m, 1H), 6.24 – 6.22 (m, 0.5H), 6.10 –6.08 (m, 0.5H), 5.74 – 5.72

(m, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.823 min，m/z = 318.0 $[M + H]^+$。

LCMS (10至80%乙腈於水中+ 0.1%氨水，歷時3.0 min)滯留時間1.823 min，ESI+實測值[M+H] =318.0。

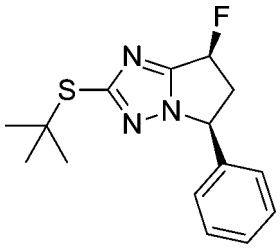
【0183】

實例24：方法14



(5S,7S)-2-(第三丁基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

【0184】



步驟1：

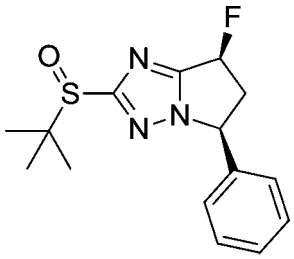
(5S,7S)-2-(第三丁基硫基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在100℃下在氮氣氛下將(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(200 mg，0.71 mmol)、2-甲基-2-丙硫醇(0.51 mL，4.55 mmol)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0) (629 mg，0.69 mmol)、三乙胺(215 mg，2.13 mmol)及4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(416 mg，0.72 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之混合物加熱16 h。然後向該混合

物添加次氯酸鈉(2 mL)並攪拌0.5 h。然後該混合物用水(15 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 x 15 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈棕色固體之(5S,7S)-2-第三丁基氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(160 mg，47%，60%純度)。LCMS R_T = 0.839 min，m/z = 292.1 $[M+H]^+$。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時1.5 min)滯留時間0.839 min，ESI+實測值[M+H] = 292.1。

【0185】



步驟2：

(5S,7S)-2-(第三丁基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

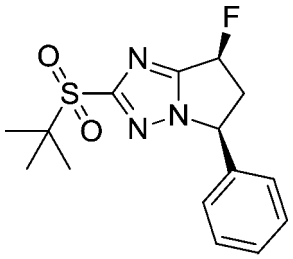
在0℃下將(5S,7S)-2-第三丁基氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(80 mg，0.16 mmol)及3-氯過氧苯甲酸(31 mg，0.18 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物攪拌1 h並藉由添加飽和亞硫酸鈉水溶液(2 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈26至56%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈無色油之(5S,7S)-2-第三丁基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(25.8 mg，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 –

7.38 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.19 – 6.16 (m, 0.5H), 6.05 – 6.02 (m, 0.5H), 5.64 – 5.62 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 1.70 (s, 9H)。LCMS R_T = 0.726 min，m/z = 308.1 $[M+H]^+$。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時1.5 min)滯留時間0.726 min，ESI+實測值[M+H] = 308.1。

【0186】

實例25：方法15



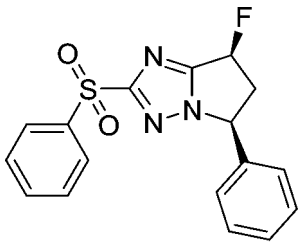
(5S,7S)-2-(第三丁基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在0℃下將(5S,7S)-2-第三丁基氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(80 mg，0.16 mmol)及3-氯過氧苯甲酸(84 mg，0.41 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物攪拌1 h並藉由添加飽和亞硫酸鈉水溶液(2 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈32至62%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供任意分配之呈白色固體之(5S,7S)-2-第三丁基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(32.9 mg，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.22 – 6.20 (m, 0.5H), 6.08 – 6.06 (m, 0.5H), 5.69 – 5.68 (m, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 2.86 – 2.79(m, 1H), 1.36 (s, 9H)。LCMS R_T = 0.612 min，m/z = 324.1 $[M+H]^+$。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時1.5 min)滯留時間0.612 min，ESI+實測值[M+H] = 324.1。

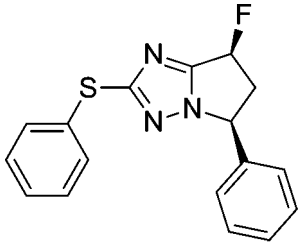
【0187】

實例26：方法16



(5S,7S)-2-(苯 磺 醯 基)-7-氟-5-苯 基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑

【0188】



步驟1：

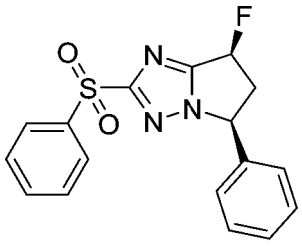
(5S,7S)-7-氟-5-苯 基-2-(苯 基 硫 基)-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑

在70℃下將(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(0.1 mL，0.64 mmol)、苯基二羥基硼酸(0.22 mL，1.91 mmol)、2,2'-聯吡啶(33 mg，0.21 mmol)、噻吩-2-羧酸銅(I) (41 mg，0.21 mmol)、碳酸鈉(203 mg，1.91 mmol)於1,2-二氯乙烷(3 mL)中之混合物攪拌5 h。該混合物藉由添加飽和氯化銨水溶液(20 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。在減壓下濃縮合併之有機層且殘餘物係藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈無色油之(5S,7S)-

7-氟-5-苯基-2-苯基氫硫基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(60 mg，30%)。LCMS R_T = 1.309 min，m/z =312.1 $[M+H]^+$。

LCMS (10至80%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時2 min)滯留時間：1.309 min，ESI+實測值[M+H] = 312.1。

【0189】



步驟2：

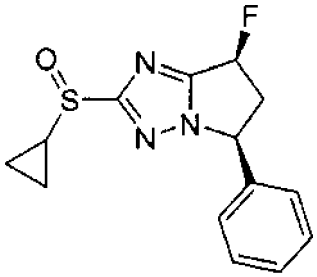
(5S,7S)-2-(苯磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在0℃下將(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-苯基氫硫基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(30 mg，0.10 mmol)及3-氯過氧苯甲酸(83 mg，0.48 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物攪拌2 h及然後用二氯甲烷(20 mL)稀釋。該混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 x 10 mL)、鹽水(10 mL)清洗，於無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供任意分配之呈白色固體之(5S,7S)-2-(苯磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(10.8 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.73 – 7.62 (m, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.40 – 7.38 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.04 – 5.88 (m, 1H), 5.49 – 5.46 (m, 1H), 3.67 – 3.54 (m, 1H), 2.99 – 2.89 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.879 min，m/z = 343.9 $[M+H]^+$。

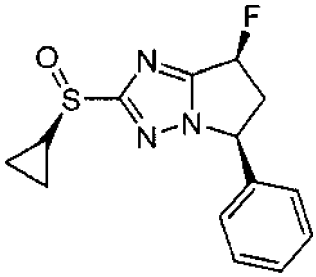
【0190】

實例27、28及29：方法43

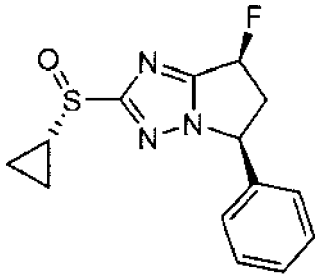
(5S,7S)-2-環丙基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-[(R)-環丙基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-[(S)-環丙基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



實例 27



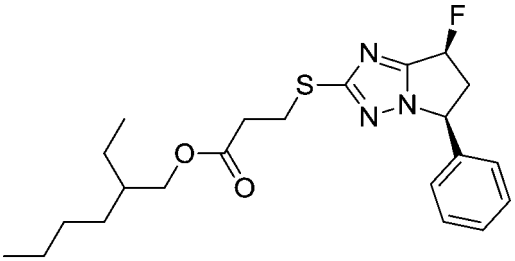
實例 27



實例 27

【0191】

步驟1：3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)丙酸2-乙基己基酯

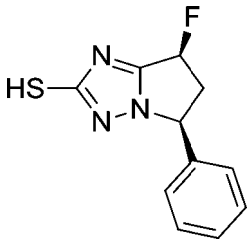


在110℃下在氮氣氛下將參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0) (1.95 g，2.13 mmol)、(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(3.0 g，10.6 mmol)、3-巯基丙酸2-乙基己基酯(3.0 g，1.89 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(6.1 g，10.6 mmol)及三乙胺(3.2 g，31.9 mmol)於1,4-二噁烷(60 mL)中之混合物攪拌15 h。該混合物用水(100 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈淺黃色油之3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-

二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]丙酸2-乙基己基酯(2.7 g，61%)。LCMS R_T = 1.355 min，m/z = 420.3 $[M + H]^+$。

LCMS (10至80%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時2.0 min)滯留時間1.355 min，ESI+實測值[M+H] = 420.3。

【0192】

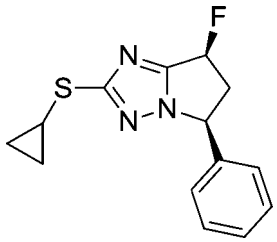


步驟2：(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇

向3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]丙酸1-乙基己基酯(2.7 g，6.44 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液添加乙醇鈉(1.31 g，19.31 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌1 h並在減壓下濃縮。殘餘物用水(30 mL)稀釋，用乙酸乙酯(20 mL)清洗並藉由添加檸檬酸調整至pH = 6。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮以提供呈黃色固體之粗(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(2.1 g，100%)。LCMS R_T = 0.454 min，m/z = 236.1 $[M + H]^+$。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時1.5 min)滯留時間0.454 min，ESI+實測值[M+H] = 236.1。

【0193】



步驟3：(5S,7S)-2-(環丙基硫基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在70℃下將2,2'-聯吡啶(22 mg，0.14 mmol)、(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(100 mg，0.43 mmol)、環丙基二羥基硼酸(109 mg，1.7 mmol)、噻吩-2-羧酸銅(I) (27 mg，0.14 mmol)及碳酸鈉(135 mg，1.27 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之混合物攪拌5 h並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.5)純化以提供呈黃色油之(5S,7S)-2-(環丙基硫基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(30 mg，17%)。LCMS R_T = 0.638 min，m/z = 276.1 $[M + H]^+$。

【0194】

步驟4：向(5S,7S)-2-環丙基氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(20 mg，0.07 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(85%，15 mg，0.07 mmol)。在0℃下將所得混合物攪拌2 h並藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)中止。該混合物用二氯甲烷(2 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈黃色固體之(5S,7S)-2-環丙基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(13.1 mg，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.17 (m, 3H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 6.05 – 5.76 (m, 1H), 5.37 – 5.21

(m, 1H), 3.59 – 3.48 (m, 1H), 2.96 – 2.74 (m, 1H), 2.73 – 2.52 (m, 1H), 1.28 – 1.15 (m, 1H), 1.01 – 0.85 (m, 3H)。LC-MS R_T = 0.795 min，m/z =291.9 $[M + H]^+$。

呈粉紅色固體之(5S,7S)-2-[(R)-環丙基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2於SFC上，滯留時間= 4.926 min) (20.8 mg，13%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.15 – 5.95 (m, 1H), 5.53 – 5.48 (m, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.03 – 2.97 (m, 1H), 2.82 – 2.77 (m, 1H), 1.37 – 1.35 (m, 1H), 1.11 – 1.02 (m, 3H)。LC-MS R_T = 0.779 min，m/z = 292.0 [M+H] +。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時1.5 min)滯留時間0.779 min，ESI+實測值[M+H] = 292.0。

呈粉紅色固體之(5S,7S)-2-[(S)-環丙基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1於SFC上，滯留時間= 4.304 min) (25 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.12 – 5.95 (m, 1H), 5.52 – 5.48 (m, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.79 – 2.75 (m, 1H), 1.35 – 1.33 (m, 1H), 1.10 – 1.01 (m, 3H)。LC-MS R_T = 0.769 min，m/z = 291.9 [M+H] +。

LCMS (5至95%乙腈於水中+ 0.03%三氟乙酸，歷時1.5 min)滯留時間0.769 min，ESI+實測值[M+H] = 291.9。

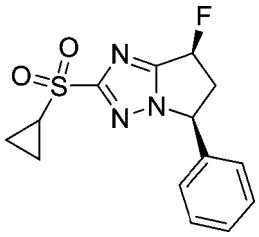
分析SFC條件：管柱：ChiralPak AD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm；流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：於5.5min內，自5%至40%之B，並保持40%；歷時3 min，然後5%之B，歷時1.5 min；流動速

率：2.5 mL/min，管柱溫度：40℃。

【0195】

實例30：方法17

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

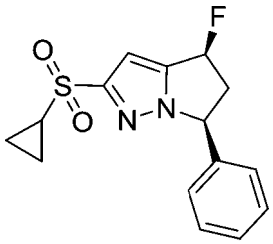


在110℃下在微波條件下將(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50 mg，0.18 mmol)、環丙烷亞磺酸鈉(113 mg，0.89 mmol)、碘化銅(I) (8 mg，0.04 mmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基-1,2-環己烷二胺(13 mg，0.09 mmol)及碳酸鉀(29 mg，0.21 mmol)於二甲亞碸(5 mL)中之混合物加熱1 h。該混合物用水(5 mL)稀釋並用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈33至63%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(26 mg，47%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.39 (m, 3H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.11 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 0.5H), 5.99 (d, J = 5.6 Hz, 0.5H), 5.56 – 5.49 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.06 – 2.92 (m, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 1.52 – 1.43 (m, 2H), 1.16 – 1.11 (m, 2H)。LC-MS R_T = 0.736 min，m/z = 308.1 $[M+H]^+$。

【0196】

實例31：方法1

(4S,6S)-2-環丙基磺醯基-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑



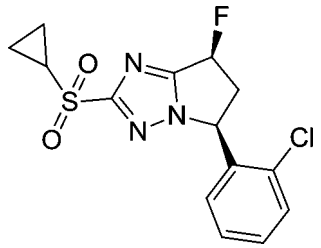
(4S,6S)-2-環丙基磺醯基-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑係根據方法3起始自順式-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-硫醇進行製備。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生呈白色固體之(4S,6S)-2-環丙基磺醯基-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑(峰2，滯留時間= 3.894 min) (24 mg，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.35 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.10 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 5.95 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 5.55 – 5.52 (m, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.65 – 2.61 (m, 1H), 1.38 – 1.36 (m, 2H), 1.05 – 1.03 (m, 2H)。LC-MS R_T = 0.835 min，m/z = 306.9 $[M+H]^+$。

SFC條件：管柱：OJ-H (250 mm x 30 mm，5 μm)；流動相：A：CO_2 B：0.1%NH_3H_2O EtOH；梯度：自30%至30%之B；流動速率：50 mL/min，管柱溫度：40℃。

【0197】

實例32：方法18

(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-2-(環丙基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

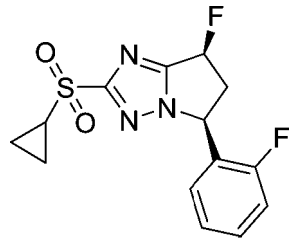


(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-2-(環丙基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-7-氟-5-(2-氯苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法21起始自2-氯苯甲醛製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-2-(環丙基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(42.8 mg，64%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 3H), 6.75 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.12 – 5.93 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 2.94 – 2.81 (m, 1H), 2.80 – 2.76 (m, 1H), 1.55 – 1.48 (m, 2H), 1.20 – 1.13 (m, 2H)。LC-MS R_T = 0.798 min，m/z = 342.1 $[M+H]^+$。

【0198】

實例33：方法18

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



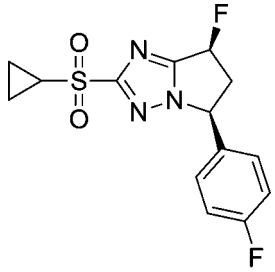
(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法21起始自2-氟苯甲醛製

備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈44至74%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(30 mg，53%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.12 – 6.99 (m, 1H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.88 – 5.84 (m, 1H), 3.77 – 3.71 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.79 – 2.75 (m, 1H), 1.52 – 1.48 (m, 2H), 1.19 – 1.15 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.831 min，m/z = 325.9 $[M + H]^+$。

【0199】

實例34

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



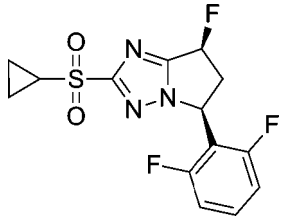
(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法21起始自4-氟苯甲醛製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈28至58%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(33 mg，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 6.24 – 6.02 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 1H), 2.94 – 2.76 (m, 2H), 1.38 – 1.30 (m, 2H), 1.22 – 1.08 (m, 2H)。LCMS RT = 0.961 min，m/z

= 326.2 $[M + H]^+$。

【0200】

實例35

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

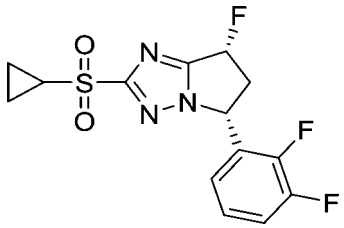


(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法21起始自2,6-二氟苯甲醛製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈30至60/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-環丙基氫硫基-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(24 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57 – 7.44 (m, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 2H), 6.26 – 6.07 (m, 1H), 6.03 – 5.95 (m, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.88 – 2.79 (m, 1H), 1.36 – 1.25 (m, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.973 min，m/z = 344.1 $[M + H]^+$。

【0201】

實例36

(5R,7R)-2-環丙基磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

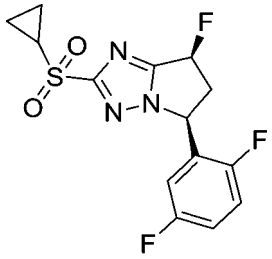


(5R,7R)-2-環丙基磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5R,7R)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法21起始自2,3-二氟苯甲醛製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈35至65%/0.225%甲酸於水中)純化以產生呈白色固體之(5R,7R)-2-環丙基磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(51 mg，56%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 6.81 – 6.68 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 0.5H), 5.99 (J = 5.2 Hz, 0.5H), 5.91 – 5.81 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.03 – 2.89 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 1.51 – 1.48 (m, 2H), 1.18 – 1.14 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.641 min，m/z = 344.1 $[M + H]^+$。

【0202】

實例37

(5S,7S)-2-(環丙基磺醯基)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



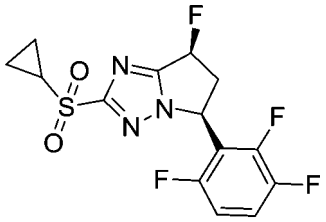
(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-

6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法21起始自2,5-二氟苯甲醛製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈30至60/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(22 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 – 7.04 (m, 2H), 6.70 – 6.64 (m, 1H), 6.14 – 5.95 (m, 1H), 5.85 – 5.77 (m, 1H), 3.84 – 3.59 (m, 1H), 3.07 – 2.87 (m, 1H), 2.84 – 2.70 (m, 1H), 1.53 – 1.50 (m, 2H), 1.19 – 1.15 (m, 2H)。LCMS R_T = 1.001 min，m/z = 344.1 $[M + H]^+$。

【0203】

實例38

(5S,7S)-2-(環丙基磺醯基)-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



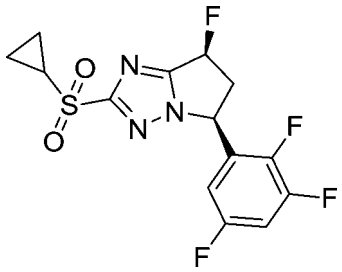
(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-5-(2,3,6-三氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法21起始自2,3,6-三氟苯甲醛製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈40至50%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(19.1 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 0.5H), 6.11 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 6.09 – 6.00 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 2.98 – 2.86 (m,

1H), 2.85 – 2.82 (m, 1H), 1.32 – 1.28 (m, 2H), 1.17 – 1.15 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.988 min，m/z = 362.1 $[M + H]^+$。

【0204】

實例39

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

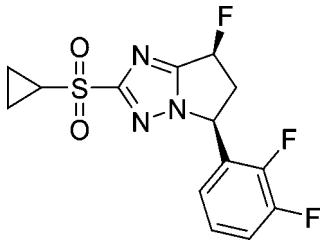


(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-5-(2,3,5-三氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法21起始自2,3,5-三氟苯甲醛製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈39至69%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈棕色固體之(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(9.5 mg，9%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 – 7.25 (m, 1H), 6.81 – 6.78 (m, 1H), 6.24 – 6.08 (m, 1H), 5.97 – 5.92 (m, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 1.36 – 1.29 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 2H)。LCMS R_T = 1.025 min，m/z = 362.1 $[M + H]^+$。

【0205】

實例40

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

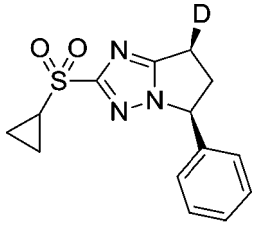


(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法21起始自2,3-二氟苯甲醛製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈35至65% / 0.225%甲酸於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(45 mg，53%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 6.21 – 6.19 (m, 0.5H), 6.07 – 6.05 (m, 0.5H), 5.97 – 5.89 (m, 1H), 3.89 – 3.74 (m, 1H), 2.95 – 2.80 (m, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 2H), 1.16 – 1.13 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.641 min，m/z = 344.1 $[M + H]^+$。

【0206】

實例41：方法19

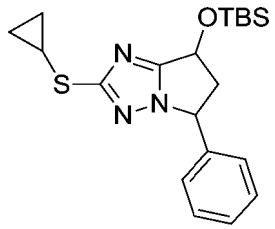
(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氘化-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



【0207】

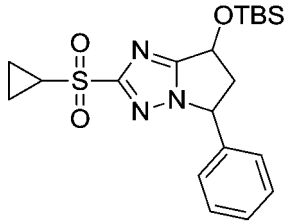
步驟1：第三丁基-[(2-環丙基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并

[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基)氧基]-二甲基-矽烷



在50℃下將2,2'-聯吡啶(315 mg，2.0 mmol)、7-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(3.5 g，10.0 mmol)、碳酸鈉(3.2 g，30.2 mmol)及噻吩-2-羧酸銅(I) (1.9 g，10.1 mmol)於1,2-二氯乙烷(100 mL)中之混合物攪拌3 h並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至40%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈棕色固體之第三丁基-[(2-環丙基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基)氧基]-二甲基-矽烷(2.5 g，64%)。

【0208】

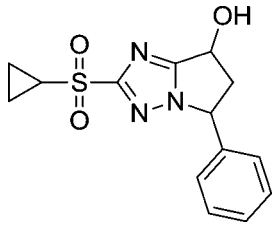


步驟2：第三丁基-[(2-環丙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基)氧基]-二甲基-矽烷

在20℃下將第三丁基-[(2-環丙基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基)氧基]-二甲基-矽烷(2.5 g，6.45 mmol)及3-氯過氧苯甲酸(3.3 g，19.4 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物攪拌16 h並用水(20 mL)稀釋。該混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之第三丁基-[(2-環丙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-

b][1,2,4]三唑-7-基)氧基]-二甲基-矽烷(2.0 g，74%)。LCMS R_T = 0.858 min，m/z = 420.0 $[M + H]^+$。

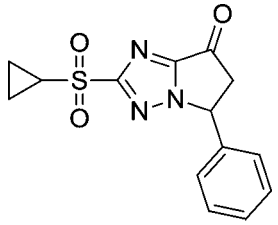
【0209】



步驟3：2-環丙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

向第三丁基-[(2-環丙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基)氧基]-二甲基-矽烷(2.0 g，4.77 mmol)之溶液添加鹽酸(4.0 M於1,4-二噁烷中，20 mL，80.0 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌6 h並在減壓下濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋並用鹽水(2 x 20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至60%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之2-環丙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(1.4 g，96%)。

【0210】

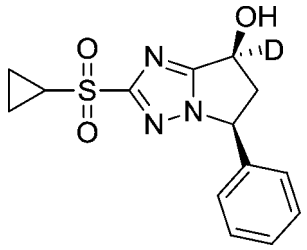


步驟4：2-環丙基磺醯基-5-苯基-5,6-二氫吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-酮

向2-環丙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(1.38 g，4.5 mmol)於1,2-二氯乙烷(20 mL)中之溶液添加二氧化錳(1.9

g，22.6 mmol)。在60℃下將該混合物攪拌4 h並用水(20 mL)稀釋。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 x 20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之2-環丙基磺醯基-5-苯基-5,6-二氫吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-酮(1.0 g，73%)。LCMS R_T = 0.583 min，m/z = 304.1 $[M + H]^+$。

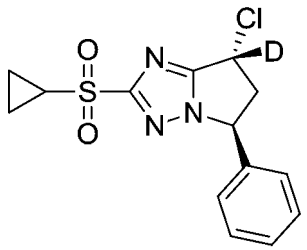
【0211】



步驟5：順式-2-環丙基磺醯基-7-氘化-5-苯基-5,6-二氫吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

向2-環丙基磺醯基-5-苯基-5,6-二氫吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-酮(0.95 g，3.1 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物添加硼氘化鈉(393 mg，9.4 mmol)。在20℃下將該混合物攪拌1 h並在減壓下濃縮。殘餘物用水(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(40 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並濃縮以提供呈黃色固體之粗順式-2-環丙基磺醯基-7-氘化-5-苯基-5,6-二氫吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(0.5 g，52%)。LCMS R_T = 0.566 min，m/z = 307.1 $[M + H]^+$。

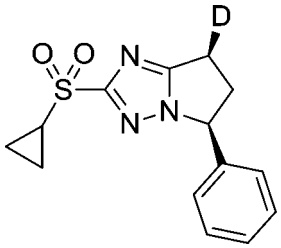
【0212】



步驟6：反式-7-氯-2-環丙基磺醯基-7-氘化-5-苯基-5,6-二氫吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向順式-2-環丙基磺醯基-7-氘化-5-苯基-5,6-二氫吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(50 mg，0.16 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物添加磺醯氯(66 mg，0.49 mmol)。在20℃下將該混合物攪拌1 h並在減壓下濃縮。殘餘物用水(20 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並濃縮以提供呈黃色固體之粗反式-7-氯-2-環丙基磺醯基-7-氘化-5-苯基-5,6-二氫吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(30 mg，57%)。LCMS R_T = 0.889 min，m/z = 325.0 $[M + H]^+$。

【0213】



步驟7：(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氘化-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在25℃下將反式-7-氯-2-環丙基磺醯基-7-氘化-5-苯基-5,6-二氫吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(120 mg，0.37 mmol)及雷氏鎳(108 mg，1.85 mmol)於甲醇(15 mL)中之混合物氫化(15 psi) 2 h並過濾。在減壓下濃縮濾液。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之順式-2-環丙基磺醯基-7-氘化-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50 mg，47%)。LCMS R_T = 0.609 min，m/z = 291.1 $[M + H]^+$。

順式混合物係藉由對掌性SFC進一步分離以產生任意分配之以下：

呈白色固體之(5R,7R)-2-環丙基磺醯基-7-氘化-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 3.083 min) (2.5 mg，5%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 – 7.34 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 5.61 – 5.56 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 1H), 2.86 – 2.74 (m, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 1H), 1.29 – 1.23 (m, 2H), 1.15 – 1.10 (m, 2H)。LCMS R_T = 1.455 min，m/z = 291.1 $[M + H]^+$。

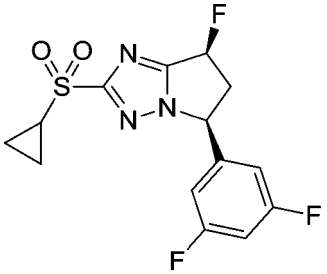
呈白色固體之(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氘化-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 4.591 min) (11.4 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 5.60 – 5.55 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 1H), 2.76 – 2.60 (m, 1H), 1.30 – 1.24 (m, 2H), 1.16 – 1.11 (m, 2H)。LCMS R_T = 1.453 min，m/z = 291.1 $[M + H]^+$。

SFC條件：管柱：Chiralpak IC 100*4.6 mm I.D.，3 μm流動相：40%之乙醇(0.05% DEA)於CO_2中，流動速率：3 mL/min，管柱溫度：40 ℃。

【0214】

實例42

(5S,7S)-2-(環丙基磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



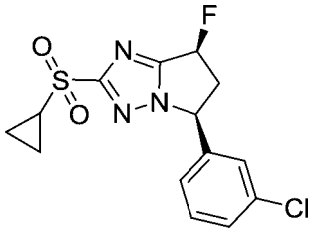
(5S,7S)-2-(環丙基磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯

并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法23起始自3,5-二氟苯甲酸製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈44至74%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(21.5 mg，60%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 – 6.77 (m, 3H), 6.14 – 5.95 (m, 1H), 5.53 – 5.48 (m, 1H), 3.76 – 3.59 (m, 1H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.78 – 2.74 (m, 1H), 1.53 – 1.47 (m, 2H), 1.17 – 1.15 (m, 2H)。LC-MS R_T = 0.972 min，m/z = 344.1 $[M+H]^+$。

【0215】

實例43

(5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-(環丙基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



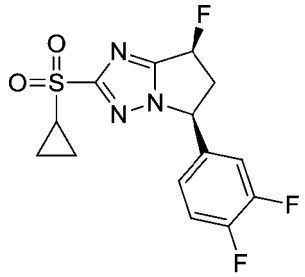
(5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-7-氟-5-(3-氯苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法23起始自3-氯苯甲酸乙酯製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈35至65% / 0.225%甲酸於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(85 mg，59%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.16 –

7.10 (m, 1H), 6.14 – 5.95 (m, 1H), 5.56 – 5.45 (m, 1H), 3.78 – 3.57 (m, 1H), 3.06 – 2.87 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 1.22 – 1.07 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.918 min，m/z = 341.9 $[M + H]^+$。

【0216】

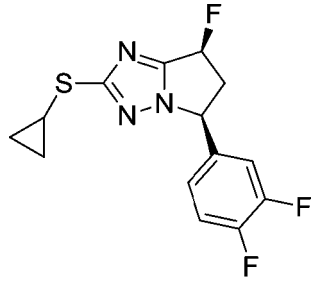
實例44

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



【0217】

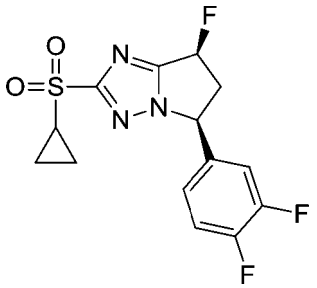
步驟1：(5S,7S)-2-環丙基氫硫基-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



在50℃下將2,2'-聯吡啶(17 mg，0.11 mmol)、(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(150 mg，0.55 mmol)、環丙基二羥基硼酸(143 mg，0.55 mmol)、噻吩-2-羧酸銅(I) (105 mg，0.55 mmol)及碳酸鈉(176 mg，1.66 mmol)於1,2-二氯乙烷(7.5 mL)中之混合物攪拌3 h並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.5)純化以提供呈黃色固體之(5S,7S)-2-環丙

基氫硫基-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(80 mg，47%)。LCMS R_T = 0.868 min，m/z = 312.0 $[M + H]^+$。

【0218】



步驟2：(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

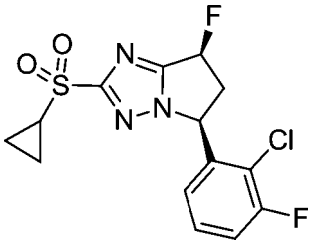
在30℃下將氯化釕(III) (5 mg，0.03 mmol)、過碘酸鈉(220 mg，1.03 mmol)及(5S,7S)-2-環丙基氫硫基-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(80 mg，0.26 mmol)於乙腈(2.5 mL) /水(2.5 mL) /乙酸乙酯(2.5 mL)中之混合物攪拌1 h並過濾。濾液用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈35至65% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(67.7 mg，87%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.14 – 7.12 (m, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 6.15 – 5.97 (m, 1H), 5.55 – 5.45 (m, 1H), 3.73 – 3.59 (m, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 1.52 – 1.46 (m, 2H), 1.20 – 1.13 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.902 min，m/z = 343.9 $[M + H]^+$。

【0219】

實例45

(5S,7S)-5-(2-氯-3-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯

并[1,2-b][1,2,4]三唑



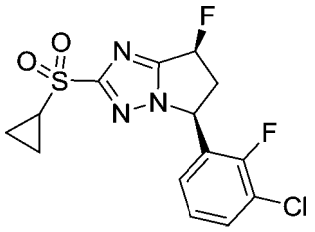
(5S,7S)-5-(2-氯-3-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-5-(2-氯-3-氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法23起始自2-氯-3-氟苯甲酸製備)進行製備。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-5-(2-氯-3-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(10.1 mg，22%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 – 7.32 (m, 2H), 6.78 – 6.75 (m, 1H), 6.23 – 6.06 (m, 2H), 3.92 – 3.81 (m, 1H), 2.92 – 2.78 (m, 2H), 1.36 – 1.32 (m, 2H), 1.21 – 1.17 (m, 2H)。LC-MS R_T = 0.914 min，m/z = 360.0 $[M+H]^+$。

SFC條件(製備)：管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250 mm x 30 mm，5 μm)；流動相：A：CO_2 B：0.1%NH_3H_2O EtOH；梯度：自25%至25%之B；流動速率：50 mL/min，管柱溫度：40℃。

【0220】

實例46

(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

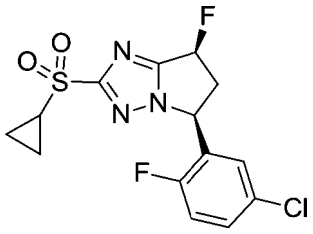


(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法23起始自3-氯-2-氟苯甲酸製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70% / 0.05%鹽酸於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(41.2 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.24 – 6.07 (m, 1H), 5.96 – 5.91 (m, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 1.36 – 1.30 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.923 min，m/z = 359.9 $[M + H]^+$。

【0221】

實例47

(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-2-(環丙基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

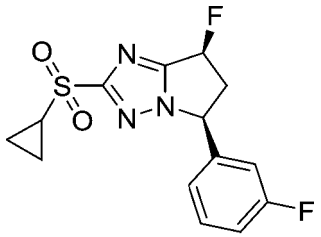


(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法23起始自5-氯-2-氟苯甲酸製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈45至75/0.225%甲酸於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(40

mg，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.17 – 7.04 (m, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 6.17 – 5.96 (m, 1H), 5.81 – 5.76 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.23 – 1.12 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.995 min，m/z = 360.1 $[M + H]^+$。

【0222】

實例48



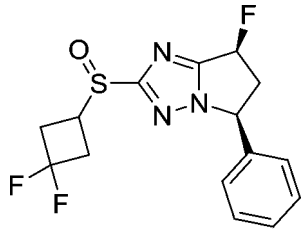
(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法23起始自3-氟苯甲醛製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈30至60% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(37 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 3H), 6.25 – 6.02 (m, 1H), 5.77 – 5.65 (m, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 2H), 1.38 – 1.25 (m, 2H), 1.21 – 1.07 (m, 2H)。LCMS R_T = 1.005 min，m/z = 326.1 $[M + H]^+$。

【0223】

實例49

(5S,7S)-2-(3,3-二氟環丁基)亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

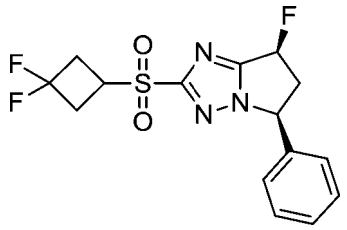


向(5S,7S)-2-(3,3-二氟環丁基)氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(30 mg，0.09 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(85%，19 mg，0.09 mmol)。在0℃下將該混合物攪拌2 h並藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈25至55%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈黃色油之(5S,7S)-2-(3,3-二氟環丁基)亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(16.4 mg，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.10 – 5.94 (m, 1H), 5.52 – 5.47 (m, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.71 – 3.58 (m, 1H), 3.46 – 3.26 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.997 min，m/z = 342.1 $[M + H]^+$。

【0224】

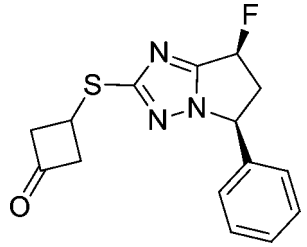
實例50：方法20

(5S,7S)-2-(3,3-二氟環丁基)磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



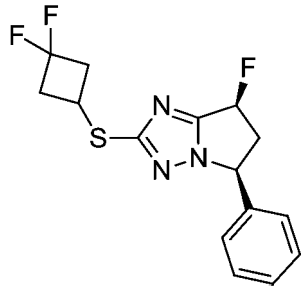
【0225】

步驟1：3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁酮



在0℃下在氮氣氛下向(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(400 mg，1.70 mmol)及3-溴環丁酮(329 mg，2.21 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物添加氫化鈉(60%，102 mg，2.55 mmol)。在20℃下將該混合物攪拌16 h並藉由添加水(20 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色油之3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁酮(300 mg，58%)。LCMS R_T = 1.660 min，m/z = 304.1 $[M + H]^+$。

【0226】

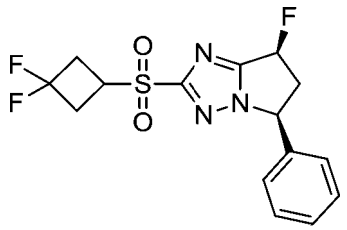


步驟2：(5S,7S)-2-(3,3-二氟環丁基)氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-

5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁酮(120 mg，0.40 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液添加二乙基胺基三氟化硫(0.5 mL，1.98 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌2 h並用二氯甲烷(20 mL)稀釋。經分離之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 x 15 mL)、鹽水(20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈棕色油之(5S,7S)-2-(3,3-二氟環丁基)氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(60 mg，47%)。LCMS R_T = 0.721 min，m/z = 326.1 $[M + H]^+$。

【0227】



步驟3：(5S,7S)-2-(3,3-二氟環丁基)磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

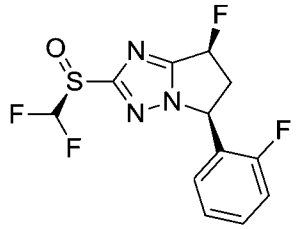
向(5S,7S)-2-(3,3-二氟環丁基)氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(60 mg，0.18 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(85%，112 mg，0.55 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌2 h並藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈35至65% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-2-(3,3-二氟環丁基)磺醯基-7-

氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(28 mg，42 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.41 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.13 – 6.11 (m, 0.5H), 6.00 – 5.97 (m, 0.5H), 5.55 – 5.52 (m, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.26 – 3.22 (m, 2H), 3.07 – 2.90 (m, 3H)。LCMS R_T = 1.064 min，m/z = 358.1 $[M + H]^+$。

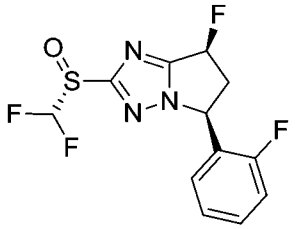
【0228】

實例51、52及53：方法21

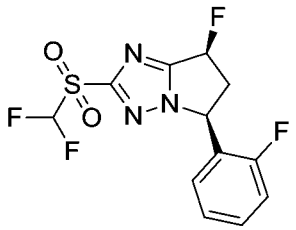
(5S,7S)-2-((S)-(二氟甲基)亞磺醯基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(51)、(5S,7S)-2-((R)-(二氟甲基)亞磺醯基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(52)及(5S,7S)-2-((二氟甲基)磺醯基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(53)



(51)



(52)



(53)

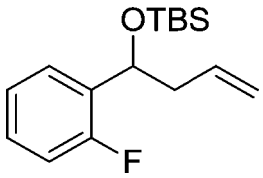
【0229】

步驟1：1-(2-氟苯基)丁-3-烯-1-醇

在0℃下在氮氣氛下向2-氟苯甲醛(15.0 g，120.86 mmol)於四氫呋喃(250 mL)中之溶液添加烯丙基溴化鎂(1.0 M於四氫呋喃中，150.0 mL，150.0 mmol)。添加後，容許將該混合物升溫至25℃並攪拌2 h，然後藉由添加飽和氯化銨水溶液(100 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉

由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至5%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色油之1-(2-氟苯基)丁-3-烯-1-醇(6.0 g，24%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 – 7.27 (m, 1H), 7.29 – 7.12 (m, 2H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 5.89 – 5.80 (m, 1H), 5.20 – 5.13 (m, 2H), 5.15 – 5.07 (m, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 1H), 2.57 – 5.48 (m, 1H)。

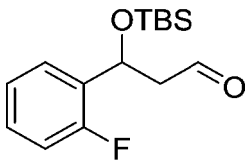
【0230】



步驟2：第三丁基((1-(2-氟苯基)丁-3-烯-1-基)氧基)二甲基矽烷

向1-(2-氟苯基)丁-3-烯-1-醇(6.0 g，36.1 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液添加咪唑(4.9 g，72.2 mmol)及第三丁基二甲基氯矽烷(7.1 g，146.9 mmol)。在25℃下將該反應混合物攪拌16 h並藉由添加水(100 mL)中止。該混合物用二氯甲烷(2 x 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，100%石油醚)純化以提供呈輕油之第三丁基-[1-(2-氟苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-矽烷(8.5 g，84%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 – 7.36 (m, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 2H), 7.13 – 7.02 (m, 1H), 5.97 – 5.85 (m, 1H), 5.21 – 5.07 (m, 3H), 2.60 – 2.48 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

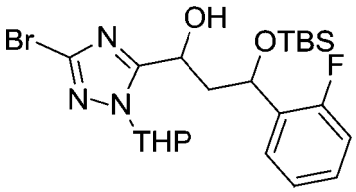
【0231】



步驟3：3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-(2-氟苯基)丙醛

向第三丁基-[1-(2-氟苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-矽烷(8.50 g，30.3 mmol)於水(100 mL)及四氫呋喃(100 mL)中之溶液添加四氧化鋨(0.15 g，0.6 mmol)。在25℃下攪拌30 min後，小批量添加過碘酸鈉(25.90 g，121.2 mmol)，歷時2 h。在25℃下將所得混合物攪拌2 h並藉由添加冷飽和硫代硫酸鈉水溶液(100 mL)中止。將該混合物攪拌30 min及然後用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。合併之有機層用水(50 mL)、鹽水(50 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至5%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黑色油之3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(2-氟苯基)丙醛(5.5 g，64%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.84 – 9.77 (m, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 1H), 5.58 – 5.55 (m, 1H), 2.85 – 2.80 (m, 1H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 0.92 – 0.85 (m, 9H), 0.09 (s, 3H), –0.09 (s, 3H)。

【0232】

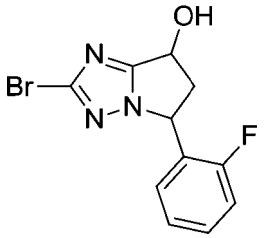


步驟4：1-(3-溴-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-(2-氟苯基)丙-1-醇

在氮氣氛下向3,5-二溴-1-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑(6.3 g，20.1 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之冷卻(-78℃)溶液添加正丁基鋰(2.5 M於己烷中，8.6 mL，21.4 mmol)。在-78℃下將該混合物攪拌30 min，然後滴加3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(2-氟苯基)丙醛(5.5 g，19.5 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液。添加後，在-78℃下將該混合物攪拌1.5 h及

然後藉由添加飽和氯化銨水溶液(50 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至10%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色油之1-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(2-氟苯基)丙-1-醇(8.0 g，80%)。

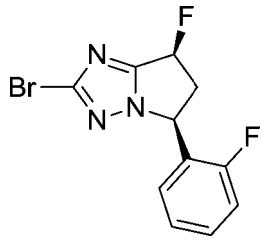
【0233】



步驟5：2-溴-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

在50℃下將1-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(2-氟苯基)丙-1-醇(8.0 g，15.55 mmol)及三氟乙酸(30.0 mL)於二氯甲烷(3.0 mL)中之混合物攪拌5 h並在減壓下濃縮。藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液將該殘餘物調整至pH = 9並用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。合併之有機層用水(50 mL)、鹽水(50 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈淺黃色固體之2-溴-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(2.0 g，43%)。LCMS R_T = 0.505 min，m/z = 298.1 $[M+H]^+$。

【0234】



步驟6：(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在0℃下向2-溴-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(750 mg，2.52 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液添加二乙基胺基三氟化硫(1.62 g，10.0 6 mmol)。在0℃下將該反應混合物攪拌1 h及然後在0℃下緩慢添加至冰水(20 mL)中。該混合物用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。合併之有機層用水(50 mL)、鹽水(50 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至15%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈淺黃色固體之外消旋-(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(250 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.27 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 7.01 – 6.97 (m, 1H), 6.10 – 5.89 (m, 1H), 5.84 – 5.75 (m, 1H), 3.70 – 3.53 (m, 1H), 2.96 – 2.75 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.112 min，m/z = 300.0 $[M+H]^+$。

此順式混合物係藉由對掌性SFC進一步分離以產生：

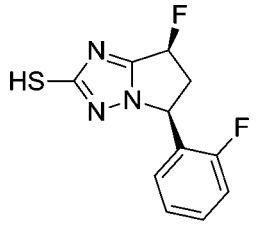
呈白色固體之(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 3.408 min) (100 mg，40%)。(亦收集5R,7R-異構體(峰1，滯留時間= 3.139 min) (100 mg，40%))。

SFC條件：管柱：ChiralPak AD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5 min內，自5%至40%之B，

並保持40%，歷時2.5 min，然後，5%之B，歷時2.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃。

【0235】

步驟7：(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇

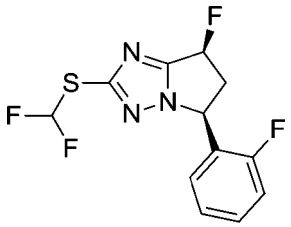


在110℃下將(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(500 mg，1.67 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.89 mL，5.00 mmol)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(305 mg，0.33 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(964 mg，1.67 mmol)及3-巯基丙酸-2-乙基己基酯(582 mg，2.67 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之混合物攪拌16 h並用水(10 mL)稀釋。該混合物用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。在減壓下濃縮合併之有機層且殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈淺黃色固體之粗3-[[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]丙酸2-乙基己基酯(530 mg，73%)。

在20℃下將上文粗產物(480 mg，1.1 mmol)及乙醇鈉(224 mg，3.29 mmol)於乙醇(10 mL)中之混合物攪拌30 min並在減壓下濃縮。殘餘物用水(20 mL)稀釋並用乙酸乙酯(20 mL)清洗。藉由添加檸檬酸將水相調整至pH = 6並用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮以產生呈黃色固體之粗(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(300 mg，100%，合併兩批)。

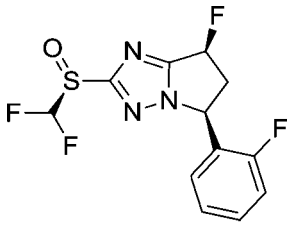
【0236】

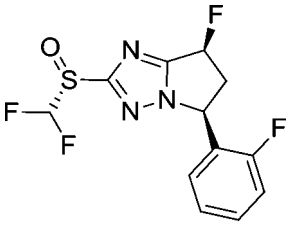
步驟8：(5S,7S)-2-((二氟甲基)硫基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



在100℃下將(2-氯-2,2-二氟-乙醯基)氧化鈉(113 mg，0.74 mmol)、(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(150 mg，0.59 mmol)及碳酸銫(482 mg，1.48 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(5 mL)中之混合物攪拌3 h。該反應用水(20 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取。在減壓下濃縮合併之有機層。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(二氟甲基氫硫基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(43 mg，24%)。

【0237】





步驟9：(5S,7S)-2-((S)-(二氟甲基)亞磺醯基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-((R)-(二氟甲基)亞磺醯基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在25℃下將(5S,7S)-2-(二氟甲基氫硫基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(70 mg，0.23 mmol)及3-氯過氧苯甲酸(70 mg，0.35 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之混合物攪拌16 h並藉由添加飽和

碳酸氫鈉水溶液(15 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈20至45% / 0.225% HCl於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(二氟甲基亞磺醯基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(65 mg，88%)。此外消旋材料係藉由對掌性SFC進一步分離以產生：呈白色固體之(5S,7S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 2.437 min) (22.6 mg，48%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.24 (m, 1H), 7.22 – 6.96 (m, 4H), 6.24 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 0.5H), 6.10 (d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 5.98 – 5.90 (m, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.671 min，m/z = 320.1 $[M+H]^+$。

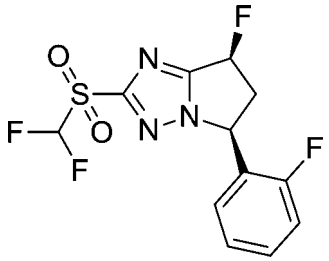
呈白色固體之(5S,7S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 3.071 min) (17.9 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.24 – 6.96 (m, 4H), 6.23 (dd, J = 3.2, 7.2 Hz, 0.5H), 6.10 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 5.98 – 5.90 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.651 min，m/z = 320.1 $[M+H]^+$。

SFC條件：管柱：ChiralPak AD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：於5.5min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時3 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：30 ℃。

【0238】

步驟10：(5S,7S)-2-((二氟甲基)磺醯基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫

-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

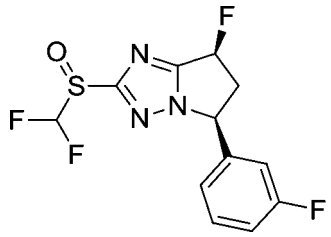


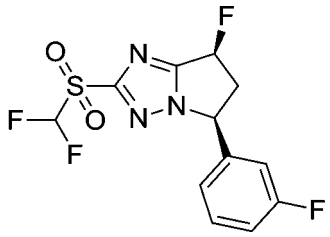
在40℃下將(5S,7S)-2-(二氟甲基亞磺醯基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(20 mg，0.06 mmol)及3-氯過氧苯甲酸(85%，25 mg，0.13 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之混合物攪拌16 h並用水(20 mL)稀釋。該混合物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 x 20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈20至45%/0.225% HCl於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(14.9 mg，70%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49 – 7.46 (m, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 3H), 7.97 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 2.8, 8.0 Hz, 0.5H), 6.10 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 6.00 – 5.94 (m, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 2.96 – 2.88 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.847 min，m/z = 336.0 $[M+H]^+$。

【0239】

實例54及55

(5S,7S)-2-((二氟甲基)亞磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(54)及(5S,7S)-2-((二氟甲基)磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(55)





(5S,7S)-2-((二氟甲基)亞磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-((二氟甲基)磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法21起始自3-氟苯甲醛進行製備。

(5S,7S)-2-((二氟甲基)亞磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(38.0 mg，18%，白色固體)係藉由RP-HPLC (乙腈15至45% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.42 (m, 1H), 7.22 – 6.95 (m, 4H), 6.21 – 6.05 (m, 1H), 5.72 – 5.70 (m, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.955 min，m/z = 320.1 $[M+H]^+$。

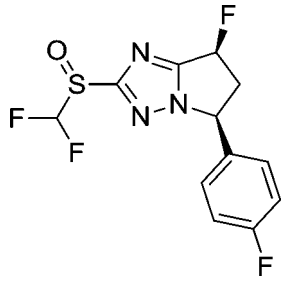
(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(40.0 mg，18%，白色固體)係藉由RP-HPLC (乙腈40至50% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.15 – 6.83 (m, 4H), 6.23 – 6.07 (m, 1H), 5.75 – 5.74 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.027 min，m/z = 336.1 $[M+H]^+$。

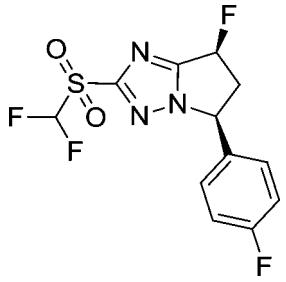
【0240】

實例55及56

(5S,7S)-2-(二氟甲基亞磺醯基)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(4-氟苯基)-

6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑





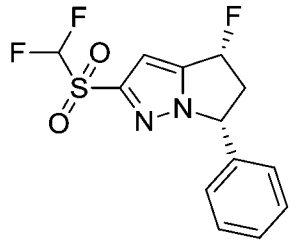
(5S,7S)-2-(二氟甲基亞磺醯基)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法21起始自4-氟苯甲醛進行製備。

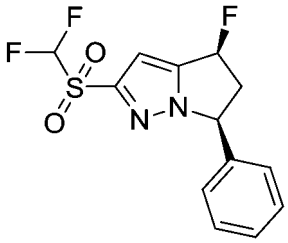
(5S,7S)-2-(二氟甲基亞磺醯基)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(17.3 mg，10%，無色油)係藉由RP-HPLC (乙腈36至66% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34 – 7.31 (m, 2H), 7.19 – 6.94 (m, 3H), 6.22 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 0.5H), 6.07 (d, J = 7.2H, 0.5H), 5.71 – 5.70 (m, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.979 min，m/z = 320.1 $[M + H]^+$。

【0241】

實例57

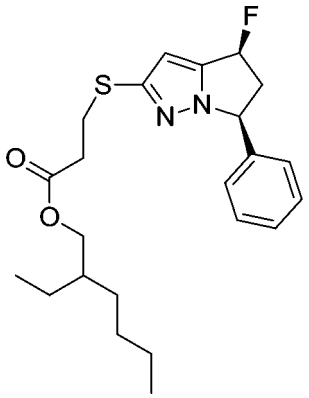
(4R,6R)-2-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑及(4S,6S)-2-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑





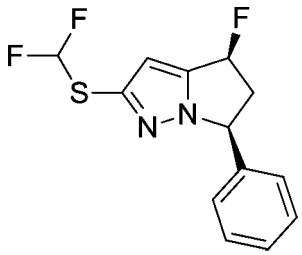
【0242】

步驟1：3-[順式-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]氫硫基]丙酸2-乙基己基酯



在115℃下將N,N-二異丙基乙胺(0.6 mL，3.2 mmol)、順式-2-溴-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑(300 mg，1.1 mmol)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0) (200 mg，0.2 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(600 mg，1.1 mmol)及3-巯基丙酸2-乙基己基酯(300 mg，1.4 mmol)於1,4-二噁烷(150 mL)中之混合物攪拌15 h並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈淺黃色油之3-[[順式-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]氫硫基]丙酸2-乙基己基酯(300 mg，67%)。LCMS R_T = 0.919 min，m/z = 419.2 $[M + H]^+$。

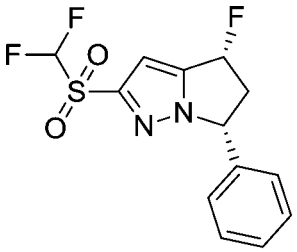
【0243】

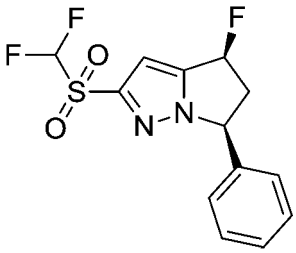


步驟2：順式-2-(二氟甲基氫硫基)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑

向3-[[順式-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]氫硫基]丙酸2-乙基己基酯(200 mg，0.48 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液添加乙醇鈉(2.0 M於乙醇中，0.38 mL，0.76 mmol)。在0℃下將該混合物攪拌0.5 h並添加(2-氯-2,2-二氟-乙醯基)氧化鈉(109 mg，0.72 mmol)及碳酸鉀(99 mg，0.72 mmol)。在80℃下將所得混合物攪拌1 h並稀釋。該混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 x 15 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (用於石油醚中之30%乙酸乙酯溶析)純化以產生呈無色油之順式-2-(二氟甲基氫硫基)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑(25 mg，18%)。LCMS R_T = 0.747 min，m/z = 285.1 $[M + H]^+$。

【0244】





步驟3：(4R,6R)-2-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑及(4S,6S)-2-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑

向氯化釕(III) (2 mg，0.01 mmol)及順式-2-(二氟甲基氫硫基)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑(24 mg，0.08 mmol)於乙酸乙酯(2 mL)、乙腈(2 mL)及水(2 mL)中之混合物添加過碘酸鈉(90 mg，0.42 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌2 h並用水(30 mL)稀釋。該混合物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC純化以產生粗產物，其係

藉由對掌性SFC進一步分離以提供(任意分配之立體化學)以下：

呈白色固體之(4R,6R)-2-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑(峰1，滯留時間= 3.877 min) (6.9 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.20 – 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 4.4 Hz, 0.5H), 5.99 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 5.61 – 5.55 (m, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.863 min，m/z = 316.8 $[M+H]^+$。

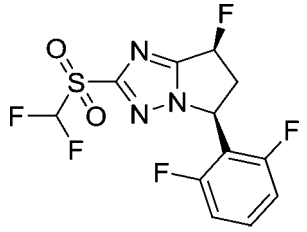
呈白色固體之(4S,6S)-2-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑(峰2，滯留時間= 6.030 min) (8.5 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz,CDCl3) δ 7.39 – 7.36 (m, 3H), 7.20 – 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.14 (m, 1H), 6.13 (s, 0.5H) , 5.99 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 5.60 – 5.58 (m, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 2.97 – 2.87 (m,1H)。LC-MS R_T = 0.711 min，m/z = 317.1 $[M+H]^+$。

SFC條件(製備)：Phenomenex-纖維素-2 (250 mm*30 mm，5 μm)；流動相：A：CO_2 B：0.1%NH_3H_2O EtOH；梯度：自45%至45%之B；流動速率：60 mL/min，管柱溫度：40℃。

【0245】

實例58

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

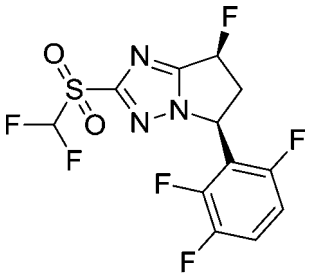


(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法21起始自2,6-二氟苯甲醛進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈35至65%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(33 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 – 7.38 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 6.25 – 6.04 (m, 1H), 6.00 – 5.90 (m, 1H), 3.91 – 3.74 (m, 1H), 3.18 – 3.01 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.033 min，m/z = 354.1 $[M + H]^+$。

【0246】

實例59

(5S,7S)-2-((二氟甲基)磺醯基)-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



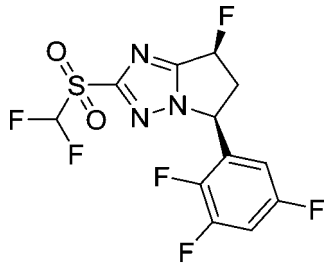
(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法21起始自2,3,6-三氟苯甲醛進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈40至50%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(11.7 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.11 – 6.83 (m, 2H), 6.28 – 6.13 (m, 1H), 6.07 – 6.03 (m, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.06 – 2.95 (m,

1H)。LCMS R_T = 1.841 min，m/z = 372.0 $[M + H]^+$。

【0247】

實例60

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

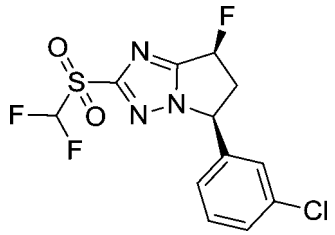


(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法21起始自2,3,5-三氟苯甲醛進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(18.8 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33 – 7.26 (m, 1H), 6.99 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 1H), 6.27 – 6.11 (m, 1H), 6.02 – 5.97 (m, 1H), 3.92 – 3.79 (m, 1H), 3.01 – 2.89 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.081 min，m/z = 372.1 $[M + H]^+$。

【0248】

實例61

(5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

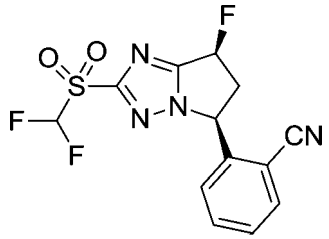


(5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法16起始自3-氯苯甲酸乙酯進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈50至80%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(350 mg，79%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 6.68 – 6.27 (m, 1H), 6.26 – 5.98 (m, 1H), 5.62 – 5.50 (m, 1H), 3.85 – 3.56 (m, 1H), 3.12 – 2.86 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.962 min，m/z = 352.0 $[M + H]^+$。

【0249】

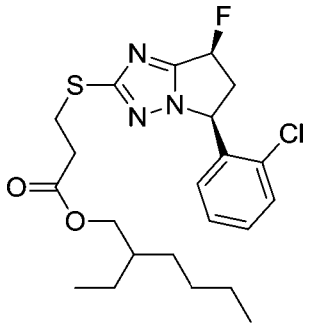
實例62：方法24

2-[(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈



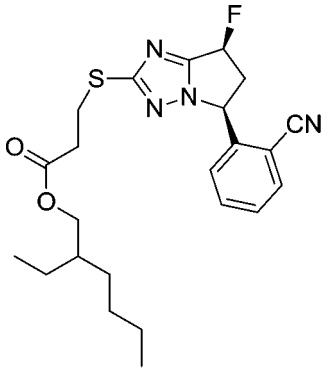
【0250】

步驟1：3-(((5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)丙酸2-乙基己基酯



在110℃下將(5S,7S)-2-溴-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(1.0 g，3.2 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(1.69 mL，9.5 mmol)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0) (579 mg，0.63 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(1.8 g，3.2 mmol)及3-巯基丙酸2-乙基己基酯(1.0 g，4.7 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之混合物攪拌15 h並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，15至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈淺黃色油之3-[[(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]丙酸2-乙基己基酯(1.0 g，70%)。LC-MS R_T = 0.955 min，m/z = 454.2 $[M+H]^+$。

【0251】

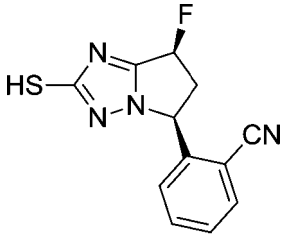


步驟2：3-(((5S,7S)-5-(2-氰基苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)丙酸2-乙基己基酯

在100℃下將3-[[(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]丙酸2-乙基己基酯(500 mg，1.1 mmol)、三水合六氰鐵(II)酸鉀(465 mg，1.1 mmol)、乙酸鉀(14 mg，0.14

mmol)、聯苯基-2-胺甲磺酸t-BuXPhos Phos鈀(II) (88 mg，0.11 mmol)及2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(47 mg，0.11 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(15 mL)中之混合物攪拌18 h並過濾。濾液用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈淺棕色油之3-[[(5S,7S)-5-(2-氰基苯基)-7-氟-6,7-二氫5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]丙酸2-乙基己基酯(74 mg，15%)。LC-MS R_T = 0.899 min，m/z = 445.3 $[M+H]^+$。

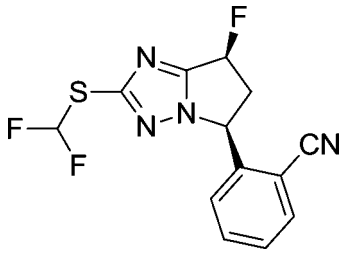
【0252】



步驟3：2-((5S,7S)-7-氟-2-巯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基)苯甲腈

在10℃下將乙醇鈉(2.0 M於乙醇中，0.17 mL，0.34 mmol)、3-[[(5S,7S)-5-(2-氰基苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]丙酸2-乙基己基酯(74 mg，0.17 mmol)於乙醇(0.4 mL)中之混合物攪拌2 h並在減壓下濃縮。殘餘物用水(20 mL)稀釋並用乙酸乙酯(20 mL)清洗。藉由添加鹽酸(1.0 M)將水相調整至pH = 6並用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮以提供呈紅色固體之粗2-[(5S,7S)-7-氟-2-氫硫基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈(43 mg，99%)。LC-MS R_T = 0.590 min，m/z = 261.1 $[M+H]^+$。

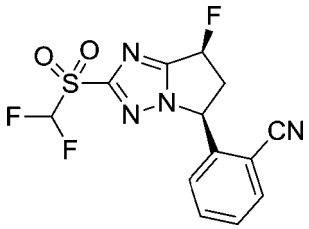
【0253】



步驟4：2-((5S,7S)-2-((二氟甲基)硫基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基)苯甲腈

在90℃下將(2-氯-2,2-二氟-乙醯基)氧化鈉(32 mg，0.21 mmol)、2-[(5S,7S)-7-氟-2-氫硫基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈(43 mg，0.17 mmol)及碳酸鉀(57 mg，0.41 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(3.6 mL)中之混合物攪拌10 min並藉由添加水(10 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 x 5 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈淺黃色油之2-[(5S,7S)-2-(二氟甲基氫硫基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈(27 mg，53%)。LC-MS R_T = 0.682 min，m/z = 311.1 $[M+H]^+$。

【0254】



步驟5：2-[(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈

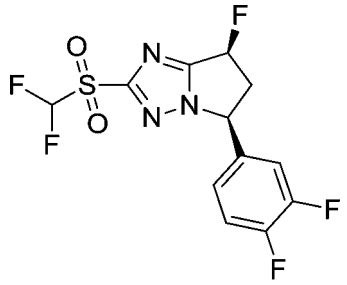
在25℃下將氯化釕(III) (2 mg，0.01 mmol)、2-[(5S,7S)-2-(二氟甲

基氫硫基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈(27 mg，0.09 mmol)及過碘酸鈉(19 mg，0.09 mmol)於乙酸乙酯(0.3 mL) /乙腈(0.3 mL) /水(0.3 mL)中之混合物攪拌10 min。所得混合物用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 x 5 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈45至75% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈白色固體之2-[(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈(5.3 mg，18%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 6.20 – 6.03 (m, 2H), 3.96 – 3.81 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.919 min，m/z = 343.1 [M+H] +。

【0255】

實例63：方法23

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



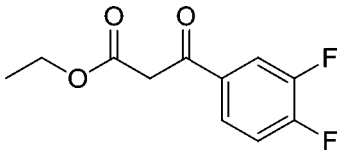
【0256】

步驟1：3,4-二氟苯甲酸甲酯

向3,4-二氟苯甲酸(50.0 g，316.3 mmol)於甲醇(150 mL)中之溶液添加濃硫酸(26.0 mL，478.4 mmol)。添加後，在80℃下將該混合物攪拌15 h並冷卻至室溫。該混合物用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。合併之有機層

係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮以提供呈黃色油之粗3,4-二氟苯甲酸甲酯(54.0 g，99%)。

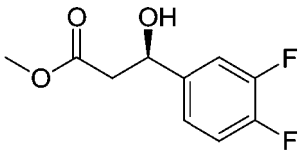
【0257】



步驟2：3-(3,4-二氟苯基)-3-側氧基-丙酸乙酯

在-78℃下在氮氣氛下向乙酸乙酯(31.0 mL，278.9 mmol)於四氫呋喃(300 mL)中之溶液添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰(1.0 M於四氫呋喃中，349.0 mL，349.0 mmol)，接著添加3,4-二氟苯甲酸甲酯(40.0 g，232.4 mmol)。添加後，在-78℃下將該混合物攪拌2 h並藉由添加飽和氯化銨水溶液(100 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈棕色油之3-(3,4-二氟苯基)-3-側氧基-丙酸乙酯(27.0 g，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 – 7.66 (m, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.19 – 4.01 (m, 2H), 3.05 – 2.81 (m, 2H), 1.34 – 1.20 (m, 3H)。

【0258】

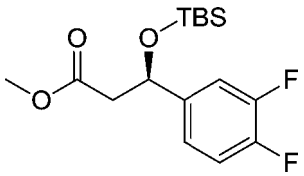


步驟3：(3R)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羥基-丙酸甲酯

在氮氣氛下向甲酸鉀(99.50 g，1.2 mol)及[[(1R,2R)-2-胺基-1,2-二苯基-乙基]-(對甲苯基磺醯基)胺基]-氯-釕；1-異丙基-4-甲基-苯(0.75 g，1.18 mmol)於甲醇(250 mL)中之混合物添加3-(3,4-二氟苯基)-3-側氧基-丙酸乙酯(27.00 g，118.3 mmol)並在40℃下攪拌18 h。所得混合物用水

(200 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 300 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至15%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈紅色油之(3R)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羥基-丙酸甲酯(25.0 g，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 5.10 – 4.98 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.77 – 2.72 (m, 2H)。

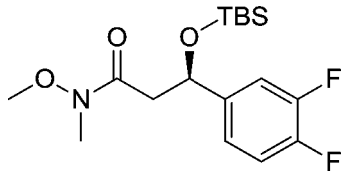
【0259】



步驟4：(3R)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)丙酸甲酯

向(3R)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羥基-丙酸甲酯(25.0 g，115.6 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液添加咪唑(15.8 g，231.3 mmol)及第三丁基二甲基氯矽烷(22.7 g，150.3 mmol)。添加後，在25℃下將該混合物攪拌16 h並藉由添加水(100 mL)中止。所得混合物用二氯甲烷(3 x 300 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至5%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈無色油之(3R)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)丙酸甲酯(24.0 g，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 – 7.18 (m, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 5.11 – 5.09 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.69 – 2.66 (m, 1H), 2.53 – 2.50 (m, 1H), 0.86 – 0.84 (m, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.03 (s, 3H)。

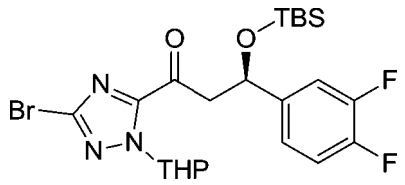
【0260】



步驟5：(3R)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-丙醯胺

在-78℃下在氮氣氛下向(3R)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)丙酸甲酯(24.0 g，72.6 mmol)及N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(14.2 g，145.3 mmol)於四氫呋喃(250 mL)中之溶液添加異丙基氯化鎂(2.0 M於四氫呋喃中，109.0 mL，218.0 mmol)。添加後，容許將該混合物升溫至15℃並攪拌16 h。該混合物然後藉由添加飽和氯化銨水溶液(200 mL)中止並用乙酸乙酯(2 x 500 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈無色油之(3R)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-丙醯胺(18.0 g，69%)。LC-MS R_T = 1.156 min，m/z = 360.0 $[M + H]^+$。

【0261】

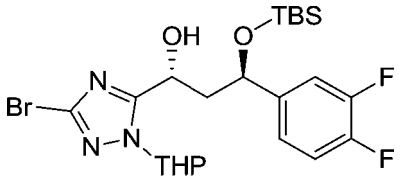


步驟6：(3R)-1-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)丙-1-酮

在氮氣氛下向(3R)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基-丙醯胺(17.0 g，47.3 mmol)及3,5-二溴-1-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑(14.7 g，47.3 mmol)於四氫呋喃(200 mL)中之冷卻(-78℃)溶液添加異丙基氯化鎂(2.0 M於四氫呋喃中，28.0 mL，56.0 mmol)。

添加後，在15℃下將該混合物攪拌16 h及然後藉由添加飽和氯化銨水溶液(200 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(2 x 500 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至10%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之(3R)-1-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)丙-1-酮(19.0 g，76%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 6.24 – 6.22 (m, 1H), 5.31 – 5.27 (m, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.56 – 3.53 (m, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 1H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 2H), 0.79 (d, J = 2.0 Hz, 9H), -0.04 (d, J = 7.6 Hz, 3H), -0.18 (d, J = 8.0 Hz, 3H)。LCMS R_T = 1.282 min，m/z = 552.1 $[M + Na]^+$。

【0262】

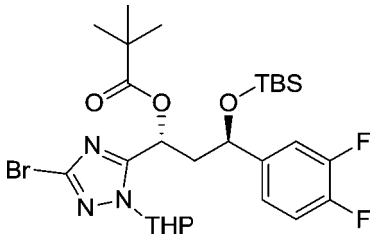


步驟7：(1R,3R)-1-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)丙-1-醇

在氮氣氛下向三乙胺(50.0 mL，358.2 mmol)、甲酸(7.0 mL，179.1 mmol)及[[(1R,2R)-2-胺基-1,2-二苯基-乙基]-(對甲苯基磺醯基)胺基]-氯-釕、1-異丙基-4-甲基-苯(230 mg，0.4 mmol)於甲醇(150 mL)中之混合物添加(3R)-1-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)丙-1-酮(19.0 g，35.8 mmol)。添加後，在30℃下將該混合物攪拌16 h並用水(200 mL)稀釋。所得混合物用乙酸乙酯

(3 x 200 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。所得殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至15%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈無色油之(1R,3R)-1-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)丙-1-醇(17.0 g，89%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 – 7.08 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.64 – 5.49 (m, 1H), 5.15 – 5.12 (m, 1H), 5.12 – 5.08 (m, 1H), 5.07 – 5.03 (m, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 4.4 Hz, 9H), 0.10 (d, J = 1.2 Hz, 3H), -0.09 (d, J = 5.6 Hz, 3H)。

【0263】

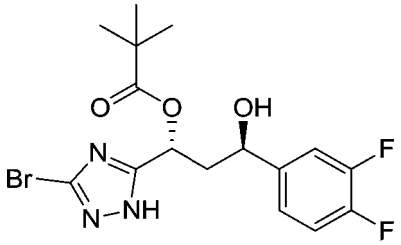


步驟8：2,2-二甲基丙酸[(1R,3R)-1-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)丙基]酯

在氮氣氛下向三乙胺(12.0 mL，84.5 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(3.4 g，28.2 mmol)及(1R,3R)-1-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)丙-1-醇(15.0 g，28.2 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液添加三甲基乙醯氯(5.0 g，41.5 mmol)。添加後，在15℃下將該混合物攪拌1.5 h並用水(300 mL)稀釋。該混合物用二氯甲烷(3 x 200 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至15%

乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈無色油之2,2-二甲基丙酸[(1R,3R)-1-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)丙基]酯(16.0 g，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 – 7.05 (m, 2H), 6.99 – 6.97 (m, 1H), 6.18 – 6.17 (m, 0.5H), 5.95 – 5.70 (m, 1H), 5.57 – 5.48 (m, 0.5H), 4.85 – 4.70 (m, 1H), 4.12 – 3.95 (m, 1H), 3.77 – 3.60 (m, 1H), 2.49 – 2.24 (m, 2H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.77 – 1.60 (m, 3H), 1.24 (d, J = 3.2 Hz, 9H), 0.91 (d, J = 3.6 Hz, 9H), 0.03 (d, J = 11.2 Hz, 3H), -0.21 (s, 3H)。

【0264】

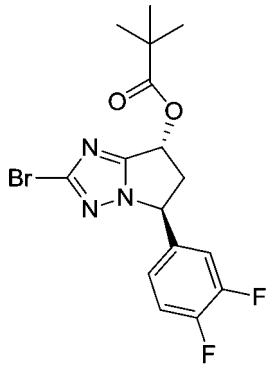


步驟9：2,2-二甲基丙酸[(1R,3R)-1-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羥基-丙基]酯

在15℃下將2,2-二甲基丙酸[(1R,3R)-1-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-(3,4-二氟苯基)丙基]酯(16.0 g，25.9 mmol)於鹽酸(4.0 M於甲醇中，60 mL，240.0 mmol)中之混合物攪拌1.5 h並在減壓下濃縮。藉由添加飽和碳酸鈉水溶液將殘餘物調整至pH = 7且然後用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至15%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈白色固體之2,2-二甲基丙酸[(1R,3R)-1-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羥基-丙基]酯(9.0 g，83%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 –

7.10 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.13 – 6.11 (m, 1H), 4.84 – 4.82 (m, 1H), 2.63 – 2.26 (m, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 9H)。

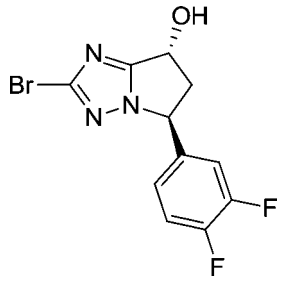
【0265】



步驟10：2,2-二甲基丙酸[(5S,7R)-2-溴-5-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]酯

在氮氣氛下向2,2-二甲基丙酸[(1R,3R)-1-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羥基-丙基]酯(9.0 g，21.5 mmol)、三苯膦(6.8 g，25.8 mmol)於四氫呋喃(135 mL)中之溶液添加偶氮二甲酸二異丙酯(5.2 g，25.8 mmol)。添加後，在25℃下將該混合物攪拌1.5 h並用水(100 mL)稀釋。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之2,2-二甲基丙酸[(5S,7R)-2-溴-5-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]酯(4.0 g，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 – 7.16 (m, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 1H), 6.93 – 6.91 (m, 1H), 6.16 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.58 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H)。

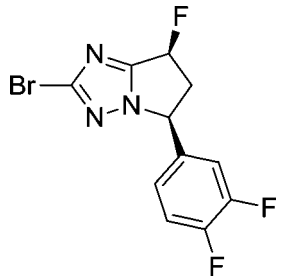
【0266】



步驟11：(5S,7R)-2-溴-5-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

向2,2-二甲基丙酸[(5S,7R)-2-溴-5-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]酯(2.0 g，5 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液添加於水(15 mL)中之氫氧化鈉(600 mg，14.99 mmol)。添加後，在15℃下將該混合物攪拌16 h並用水(20 mL)稀釋。該混合物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之(5S,7R)-2-溴-5-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(1.3 g，82%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.30 – 7.31 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.20 – 7.07 (m, 1H), 5.69 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.31 – 5.29 (m, 1H), 3.04 – 2.86 (m, 2H)。

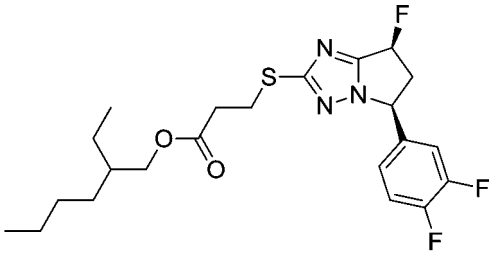
【0267】



步驟12：(5S,7S)-2-溴-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在氮氣氛下向(5S,7R)-2-溴-5-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(2.2 g，7.0 mmol)於甲苯(20 mL)中之冷卻(-30℃)溶液添加二乙基胺基三氟化硫(4 mL，27.8 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液。添加後，在0℃下將該混合物攪拌1 h並用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。將所得混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中並用乙酸乙酯(3 x 40 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈棕色固體之(5S,7S)-2-溴-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(1.0 g，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 – 7.17 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 6.11 – 5.88 (m, 1H), 5.49 – 5.36 (m, 1H), 3.67 – 3.49 (m, 1H), 2.96 – 2.77 (m, 1H)。

【0268】

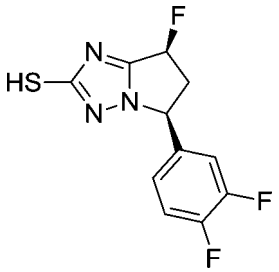


步驟13：3-[[(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]丙酸2-乙基己基酯

在110℃下在氮氣氛下將參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0) (432 mg，0.47 mmol)、(5S,7S)-2-溴-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(500 mg，1.57 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.8 mL，4.72 mmol)、3-巯基丙酸2-乙基己基酯(412 mg，1.89 mmol)及4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(910 mg，1.57 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌15 h。該混合物用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃

取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈淺黃色油之3-[[(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]丙酸2-乙基己基酯(500 mg，31%)。LCMS R_T = 1.05 min，m/z = 456.1 $[M + H]^+$。

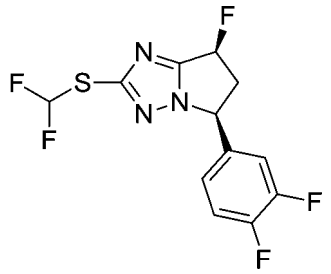
【0269】



步驟14：(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇

向3-[[(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]丙酸2-乙基己基酯(500 mg，1.10 mmol)於乙醇(7 mL)中之溶液添加乙醇鈉(224 mg，3.29 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌1 h並在減壓下濃縮。殘餘物用水(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(20 mL)清洗並藉由添加檸檬酸調整至pH = 6。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮以提供呈黃色固體之粗(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(100 mg，34%)。LCMS R_T = 0.692 min，m/z = 272.0 $[M + H]^+$。

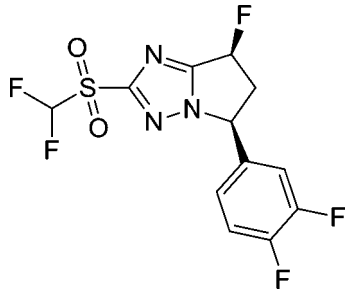
【0270】



步驟15：(5S,7S)-2-(二氟甲基氫硫基)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在90℃下在氮氣氛下將(2-氯-2,2-二氟-乙醯基)氧化鈉(70 mg，0.46 mmol)、(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(100 mg，0.37 mmol)及碳酸鉀(127 mg，0.92 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物攪拌10 min。該混合物用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.5)純化以提供呈淺黃色油之(5S,7S)-2-(二氟甲基氫硫基)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50 mg，47%)。LCMS R_T = 0.874 min，m/z = 322.0 $[M + H]^+$。

【0271】



步驟16：(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

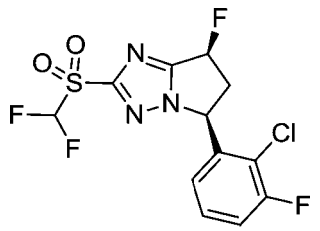
在30℃下在氮氣氛下將氯化釕(III) (3 mg，0.16 mmol)、過碘酸鈉(133 mg，0.62 mmol)及(5S,7S)-2-(二氟甲基氫硫基)-5-(3,4-二氟苯基)-7-

氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50 mg，0.16 mmol)於乙腈(1 mL)、水(1 mL)及乙酸乙酯(1 mL)中之混合物攪拌1 h並過濾。濾液用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈45至75% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(14.2 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.12 – 7.11 (m, 1H), 7.05 – 7.04 (m, 1H), 6.44 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.20 – 5.99 (m, 1H), 5.58 –5.57 (m, 1H), 3.81 – 3.62 (m, 1H), 3.09 – 2.93 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.025 min，m/z = 354.1 $[M + H]^+$。

【0272】

實例64

(5S,7S)-5-(2-氯-3-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-5-(2-氯-3-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法23起始自2-氯-3-氟苯甲酸進行製備。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-5-(2-氯-3-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(12.8 mg，23%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.00 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.77 – 6.75 (m, 1H), 6.26 – 6.10 (m, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.957

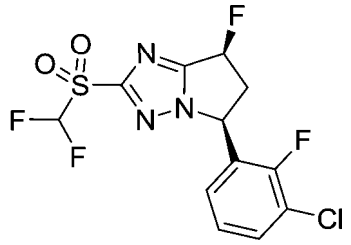
min，m/z = 371.4 $[M+H]^+$。

SFC條件(製備)：管柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm*30 mm，5 μm)；流動相：A：CO_2 B：0.1%NH_3H_2O EtOH；梯度：自25%至25%之B；流動速率：50 mL/min，管柱溫度：40℃。

【0273】

實例63

(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



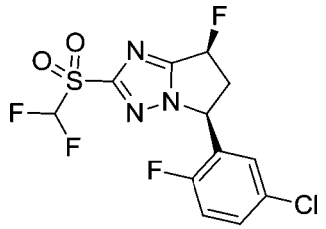
(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法23起始自3-氯-2-氟苯甲酸進行製備。最終化合物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(21.0 mg，23%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.99 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.27 – 6.10 (m, 1H), 6.01 – 5.95 (m, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.953 min，m/z = 369.9 $[M + H]^+$。

【0274】

實例66

(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟苯基)-2-((二氟甲基)磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-

吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

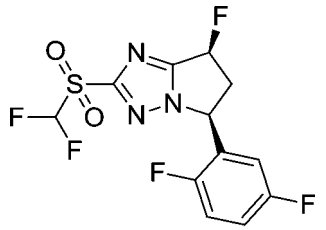


(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法23起始自5-氯-2-氟苯甲酸進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈48至78%/0.225甲酸於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(34 mg，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.12 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 6.45 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 6.15 – 6.02 (m, 1H), 5.87 – 5.80 (m, 1H), 3.85 – 3.65 (m, 1H), 3.07 – 2.94 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.051 min，m/z = 370.1 $[M + H]^+$。

【0275】

實例67

(5S,7S)-2-((二氟甲基)磺醯基)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



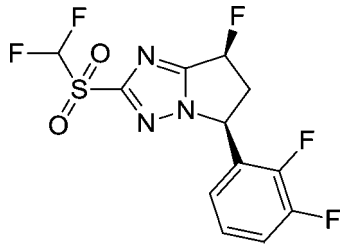
(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法21起始自2,5-二氟苯甲醛進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈35至65%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-

6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(90 mg，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 – 7.06 (m, 2H), 6.71 – 6.64 (m, 1H), 6.44 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.19 – 6.00 (m, 1H), 5.95 – 5.88 (m, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.059 min，m/z = 354.1 $[M + H]^+$。

【0276】

實例68

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

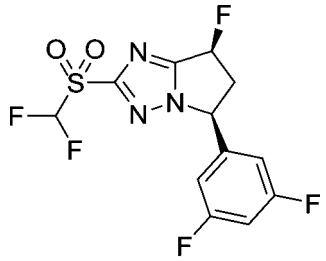


(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法21起始自2,3-二氟苯甲醛進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈35至65%/0.225%甲酸於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(26.1 mg，37%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 6.71 – 6.69 (m, 1H), 6.43 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 5.6 Hz, 0.5H), 6.00 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 5.98 – 5.92 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.839 min，m/z = 354.0 $[M + H]^+$。

【0277】

實例69

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



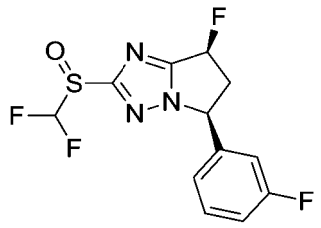
(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法23起始自3,5-二氟苯甲酸進行製備。最終化合物係首先藉由RP-HPLC (乙腈43至73%/0.04%氫氧化銨+ 10 mm NH_4HCO_3於水中)純化，及然後藉由SFC純化以產生(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50 mg，50%，白色固體)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 – 6.85 (m, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 6.44 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.17 – 6.01 (m, 1H), 5.59 – 5.57 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 3.07 – 2.97 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.030 min，m/z = 354.1 $[M+H]^+$。

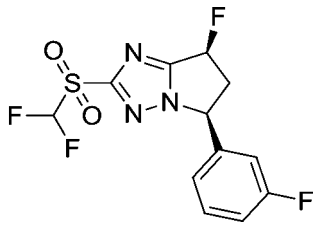
SFC條件(製備)：管柱：chiralcel OD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm；流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：於5 min內，自5%至40%之B，及於0.5 min內，自40%至5%之B，保持5%之B，歷時1.5 min；流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：35℃。

【0278】

實例70

(5S,7S)-2-((二氟甲基)亞磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-((二氟甲基)磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑





(5S,7S)-2-((二氟甲基)亞磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-((二氟甲基)磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法17起始自3-氟苯甲醛進行製備。

(5S,7S)-2-((二氟甲基)亞磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(38.0 mg，18%，白色固體)係藉由RP-HPLC (乙腈15至45% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.42 (m, 1H), 7.22 – 6.95 (m, 4H), 6.21 – 6.05 (m, 1H), 5.72 – 5.70 (m, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.955 min，m/z = 320.1 $[M+H]^+$。

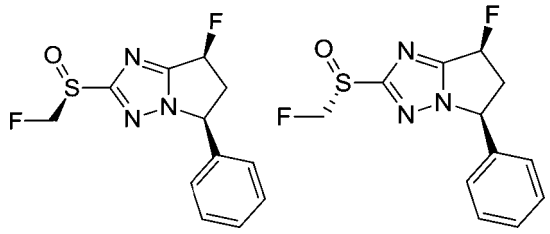
(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(40.0 mg，18%，白色固體)係藉由RP-HPLC (乙腈40至50% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.15 – 6.83 (m, 4H), 6.23 – 6.07 (m, 1H), 5.75 – 5.74 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.027 min，m/z = 336.1 $[M+H]^+$。

【0279】

實例71：方法25

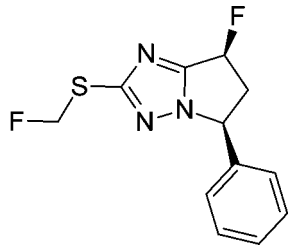
(5S,7S)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二

氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



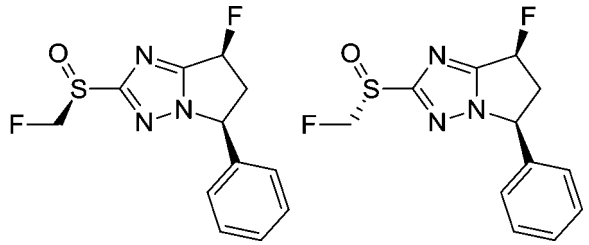
【0280】

步驟1：(5S,7S)-7-氟-2-(氟甲基氫硫基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



向(5S,7S)-7-氟-2-甲基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(149 mg，0.60 mmol)於乙腈(4 mL)中之冷卻(0℃)溶液添加1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (222 mg，0.63 mmol)。在0℃下將該混合物攪拌2 h並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.4)純化以產生呈無色油之(5S,7S)-7-氟-2-(氟甲基氫硫基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(65 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.14 – 6.06 (m, 1H), 6.06 – 6.03 (m, 0.5H), 6.01 – 5.93 (m, 1H), 5.92 – 5.88 (m, 0.5H), 5.47 – 5.36 (m, 1H), 3.67 – 3.48 (m, 1H), 2.97 – 2.79 (m, 1H)。

【0281】



步驟2：(5S,7S)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向(5S,7S)-7-氟-2-(氟甲基氫硫基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(65 mg，0.24 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之冷卻(0℃)溶液添加3-氯過氧苯甲酸(85%，42 mg，0.24 mmol)。在0℃下將該混合物攪拌2 h並用二氯甲烷(20 mL)稀釋。該混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 x 10 mL)、鹽水(2 x 10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (47%乙酸乙酯及6% 乙醇於石油醚中，R_f = 0.4、0.3)純化以提供兩種異構體：

呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1於SFC上，滯留時間= 3.597 min) (14.1 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.14 – 5.96 (m, 1H), 5.72 – 5.66 (m, 1H), 5.61 – 5.55 (m, 1H), 5.54 – 5.48 (m, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.701 min，m/z = 284.1 $[M+H]^+$。

呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2於SFC上，滯留時間= 3.947 min) (15.7 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.13 – 5.96 (m, 1H), 5.73 – 5.62 (m, 1H), 5.61 – 5.48 (m,

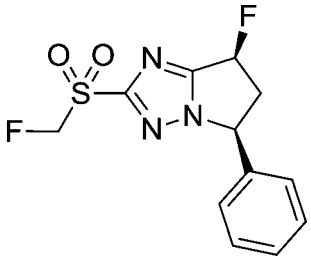
2H), 3.74 – 3.59 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.692 min，m/z = 284.1 $[M+H]^+$。

分析SFC條件：SFC條件：管柱：ChiralPak AD-3流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5.5min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時3 min，然後5%之B，歷時1.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：40℃。

【0282】

實例72

(5S,7S)-7-氟-2-((氟甲基)磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



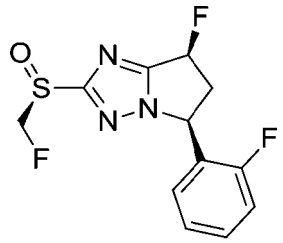
向(5S,7S)-7-氟-2-(氟甲基氫硫基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(60 mg，0.22 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(85%，91 mg，0.45 mmol)。在20℃下將該反應混合物攪拌16 h並用二氯甲烷(20 mL)稀釋。該混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 x 10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈22至52%/0.05%鹽酸於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-(氟甲基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(23 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.40 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.59 – 5.53 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.932 min，

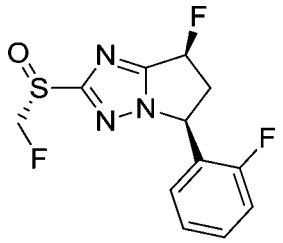
m/z = 300.1 $[M + H]^+$。

【0283】

實例74及75

(5S,7S)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑





(5S,7S)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法25起始自(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-(甲基硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑進行製備。最終化合物係藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.4、0.3)純化以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1於SFC上，滯留時間= 3.300 min) (10.4 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.43 (m, 1H), 7.34 – 6.98 (m, 3H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 6.06 – 5.91 (m, 1H), 5.87 – 5.77 (m, 1H), 5.75 – 5.64 (m, 1H), 3.88 – 3.73 (m, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.828 min，m/z = 301.9 $[M+H]^+$。

呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2於SFC上，滯留時間= 3.476

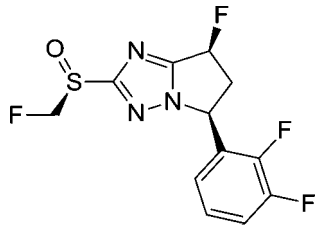
min) (21.6 mg，23%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 6.21 (d, J = 1.6 Hz, 0.5H), 6.07 (d, J = 1.6 Hz, 0.5H), 5.80 – 5.78 (m, 1H), 5.77 – 5.75 (m, 1H), 5.74 – 5.64 (m, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 2.93 – 2.81 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.828 min，m/z = 302.1 $[M+H]^+$。

分析SFC條件：SFC條件：管柱：ChiralPak AD-3流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5 min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時2.5 min，然後，5%之B，歷時2.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃。

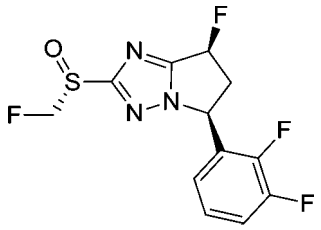
【0284】

實例76及77

(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(77)



(76)

(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法25起始自(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-(甲基硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑進行製備。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 3.277 min)(31.9 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35 – 7.33 (m, 1H), 7.21 – 7.20 (m, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 6.23 – 6.07 (m, 1H), 5.96 – 5.94 (m, 1H), 5.84 – 5.78 (m, 1H), 5.74 – 5.66 (m, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.720 min，m/z = 320.1 $[M+H]^+$。

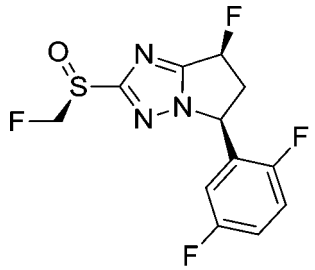
呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 3.552 min)(36.4 mg，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 6.23 – 6.07 (m, 1H), 5.96 – 5.94 (m, 1H), 5.84 – 5.78 (m, 1H), 5.74 – 5.66 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.712 min，m/z = 320.1 $[M+H]^+$。

SFC條件：Chiralcel OD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5 min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時2.5 min，然後5%之B，歷時1.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：40℃。

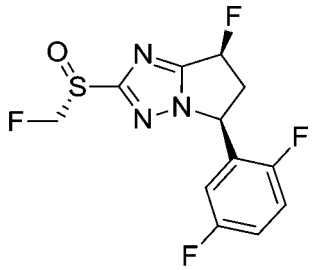
【0285】

實例78及79

(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-((S)-(氟甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-((R)-(氟甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(79)



(78)

(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-((S)-(氟甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-((R)-(氟甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法25起始自(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-(甲基硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑進行製備。最終化合物係藉由製備型TLC ((50%乙酸乙酯於石油醚中，Rf = 0.2)純化以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1於SFC上，滯留時間= 2.985 min) (14.5 mg，18%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26 – 7.19 (m, 2H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.89 – 5.67 (m, 3H), 3.88 – 3.74 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.869 min，m/z = 320.1 $[M+H]^+$。

呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2於SFC上，滯留時間= 3.221 min) (20 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 6.91 (m, 1H), 6.20 – 6.06 (m, 1H), 5.89 – 5.65 (m, 3H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.853 min，m/z = 320.1 $[M+H]^+$。

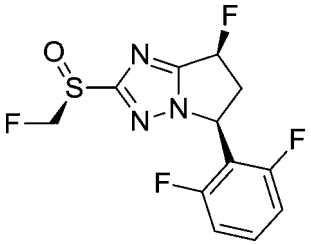
分析SFC條件：SFC條件：管柱：ChiralPak AD-3流動相：A：

CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5 min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時2.5 min，然後，5%之B，歷時2.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃。

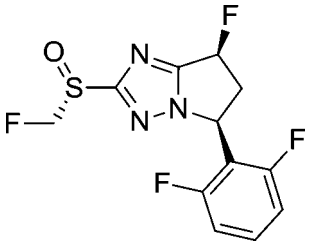
【0286】

實例80及81

(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-((S)-(氟甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-((R)-(氟甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(81)



(80)

(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-((S)-(氟甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-((R)-(氟甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法25起始自(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-(甲基硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈30至60%/0.05% HCl於水中)純化以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1於SFC上，滯留時間=3.157 min) (9.7 mg，13%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 6.23 – 6.08 (m, 1H), 6.00 – 5.98 (m, 1H), 5.80 – 5.75 (m, 1H), 5.74 – 5.65 (m, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.01 –

2.99 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.836 min，m/z = 320.1 $[M+H]^+$。

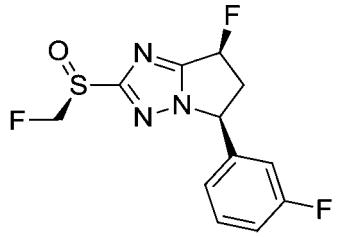
呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2於SFC上，滯留時間= 3.53 min) (2.7 mg，4%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 6.03 – 5.87 (m, 1H), 5.63 – 5.61 (m, 1H), 5.60 – 5.49 (m, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.14 – 3.02 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.585 min，m/z = 320.1 $[M+H]^+$。

分析SFC條件：SFC條件：管柱：ChiralPak AD-3流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5 min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時2.5 min，然後，5%之B，歷時2.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃。

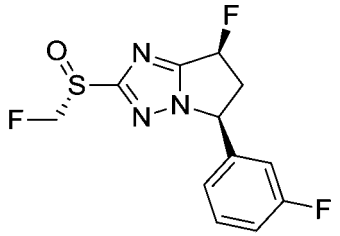
【0287】

實例82及83

(5S,7S)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(83)



(82)

(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-(甲基硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-5-(3-氟苯基)-

6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 3.305 min) (22.6 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.37 (m, 1H), 7.17 – 7.00 (m, 2H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.12 – 5.95 (m, 1H), 5.70 – 5.68 (m, 1H), 5.63 – 5.52 (m, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.857 min，m/z = 302.1 $[M+H]^+$。

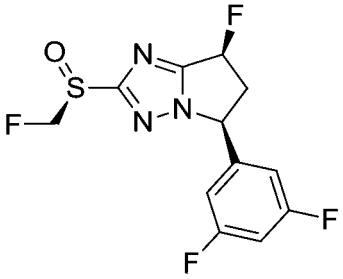
呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 3.695 min) (24.7 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.10 – 7.09 (m, 2H), 6.97 – 6.95 (m, 1H), 6.12 – 5.96 (m, 1H), 5.72 – 5.60 (m, 2H), 5.58 – 5.51 (m, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.837 min，m/z = 302.1 $[M+H]^+$。

SFC條件：管柱：AD (250 mm*30 mm， 5 μm)；流動相：A：CO_2 B：0.1%NH_3H_2O MeOH；梯度：自25%至25%之B；流動速率：50 mL/min，管柱溫度：35℃。

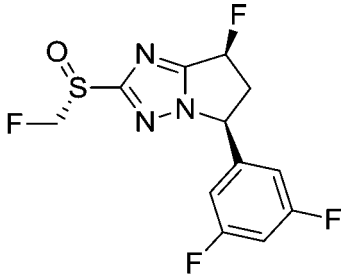
【0288】

實例84及85

(5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-2-((S)-(氟甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-2-((R)-(氟甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(85)



(84)

標題化合物係根據方法25起始自(5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-2-(甲基硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑進行製備。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生：

(5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 2.932 min) (7.4 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.00 – 6.98 (m, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 6.20 – 6.18 (m, 1H), 5.87 – 5.67 (m, 3H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.625 min，m/z = 320.1 $[M+H]^+$。

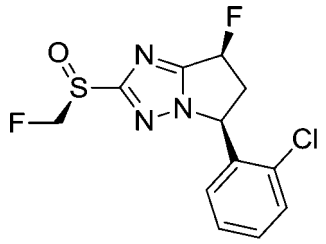
呈白色固體之(5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 3.144 min) (5.4 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.01 – 6.98 (m, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 6.20 – 6.06 (m, 1H), 5.86 – 5.65 (m, 3H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.617 min，m/z = 320.1 $[M+H]^+$。

SFC條件：管柱：Phenomenex-直鏈澱粉-1 (250 mm*30 mm，5 μm)，3 μm流動相：A：CO_2 B：0.1%$NH_3 \cdot H_2O$-MeOH梯度：自20%至20%之B，流動速率：50 mL/min，管柱溫度：40℃。

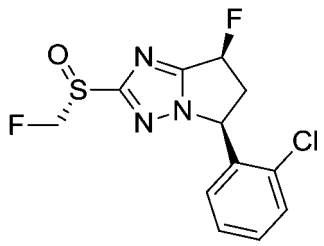
【0289】

實例86及87

(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-((S)-(氟甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-((R)-(氟甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(87)



(86)

(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-((S)-(氟甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-((R)-(氟甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法10起始自(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-(甲基硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑進行製備。最終化合物係藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.2)純化以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1於SFC上，滯留時間= 3.763 min) (35 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 – 7.52 (m, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 6.91 – 6.89 (m, 1H), 6.21 – 6.18 (m, 0.5H), 6.08 – 6.05 (m, 1.5H), 5.86 – 5.68 (m, 2H), 3.91 – 3.79 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.929 min，m/z = 318.1 $[M+H]^+$。

呈白色固體之(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2於SFC上，滯留時間= 3.971 min) (20 mg，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 – 7.52 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 6.91 – 6.89 (m, 1H), 6.21 – 6.18 (m, 0.5H), 6.08 – 6.05 (m, 1.5H), 5.87 – 5.69 (m, 2H), 3.90 – 3.77 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.536 min，m/z = 318.0 $[M+H]^+$。

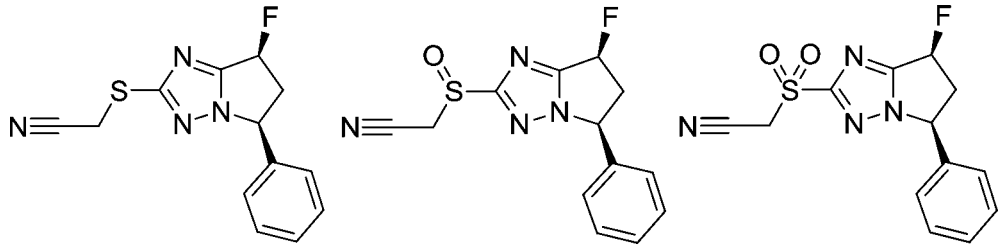
分析SFC條件：SFC條件：管柱：ChiralPak AD-3流動相：A：

CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5 min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時2.5 min，然後，5%之B，歷時2.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃。

【0290】

實例88、89及102

2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]乙腈(89)、2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(102)及2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙腈(88)



(89) (102) (88)

2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]乙腈、2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈及2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙腈係根據方法26起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及氯乙腈進行製備。

2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]乙腈係藉由RP-HPLC (乙腈30至60%/0.05%氫氧化銨於水中)純化(250 mg，85%)，呈淺黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.26 – 6.09 (m, 1H), 5.65 –

5.62 (m, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.825 min，m/z = 274.9 $[M+H]^+$。

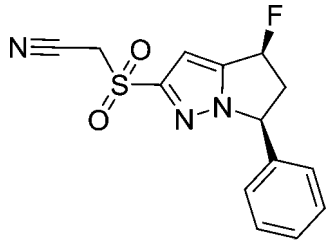
2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈係藉由RP-HPLC (乙腈45至75%/0.05%氫氧化銨於水中)純化(20.8 mg，39%)，呈黃色油。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 6.16– 5.99 (m, 1H), 5.63 – 5.54 (m, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.847 min，m/z = 291.1 $[M + H]^+$。

2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙腈係藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中)純化(16.7 mg，37%)，呈黃色油。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.33 – 7.15 (m, 1H), 6.17 – 6.00 (m, 1H), 5.65 – 5.57 (m, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 2H), 3.79 – 3.64 (m, 1H), 3.10 – 2.99 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.956 min，m/z =307.1 $[M+H]^+$。

【0291】

實例90

2-(((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)磺醯基)乙腈



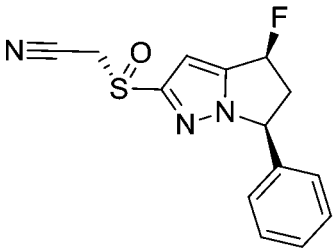
2-(((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)磺醯基)乙腈係根據方法26起始自(4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并

[1,2-b]吡唑-2-硫醇及氯乙腈進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈32至62%/0.1%碳酸氫鹽於水中)純化以產生呈白色固體之2-(((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)磺醯基)乙腈(14 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 7.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 5.99 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 5.70 – 5.55 (m, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 3.65 – 3.50 (m, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.787 min，m/z = 306.1 $[M+H]^+$。

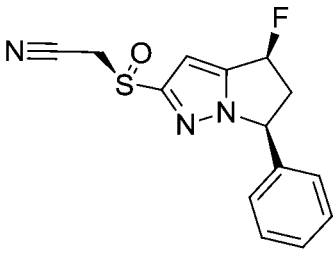
【0292】

實例91及92

2-((S)-((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)亞磺醯基)乙腈(92)及2-((R)-((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)亞磺醯基)乙腈(91)



(92)



(91)

2-((S)-((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)亞磺醯基)乙腈及2-((R)-((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)亞磺醯基)乙腈係根據方法11起始自(4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-硫醇及氯乙腈進行製備。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生：

呈白色固體之2-((S)-((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-

b]吡唑-2-基)亞磺醯基)乙腈(峰1，滯留時間= 3.727 min) (7 mg，12%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.13 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 5.99 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 4.09 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.62 – 3.49 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.718 min，m/z = 290.1 $[M+H]^+$。

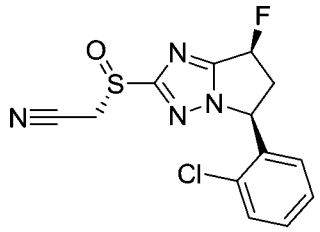
呈白色固體之2-((R)-((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)亞磺醯基)乙腈(峰2，滯留時間= 3.964 min) (6 mg，11%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.13 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 5.98 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 4.10 (d, J =15.6 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.711 min，m/z = 290.1 $[M+H]^+$。

SFC條件：Phenomenex-直鏈澱粉-1 (250 mm*30 mm，5 μm)；流動相：A：CO_2 B：0.1%NH_3H_2O EtOH；梯度：自20%至20%之B；流動速率：50 mL/min，管柱溫度：40℃。

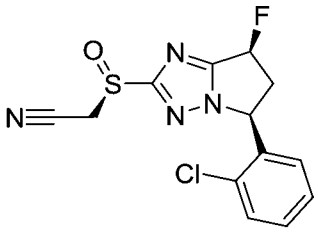
【0293】

實例93及94

2-[(S)-[(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈及2-[(R)-[(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈



(93)



(94)

2-[(S)-[(5S,7S)-5-(2-氯 苯 基)-7-氟-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈及2-[(R)-[(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈係根據方法26起始自(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及氯乙腈進行製備。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生：

呈白色固體之2-[(S)-[(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(峰1，滯留時間= 4.505 min) (22 mg，29%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 0.5H), 7.25 – 7.23 (m, 0.5H), 6.75 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 5.6 Hz, 0.5H), 6.05 – 5.96 (m, 1.5H), 4.37 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.83 – 3.67 (m, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.956 min，m/z = 325.1 $[M+H]^+$。

呈白色固體之2-[(R)-[(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(峰2，滯留時間= 5.032 min) (17 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 6.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 6.06 – 5.95 (m, 1.5H), 4.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.949

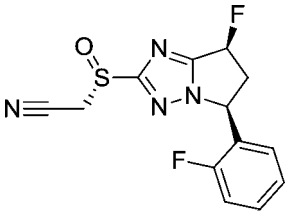
min，m/z = 325.1 $[M+H]^+$。

SFC條件：管柱：chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5 min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時2.5 min，然後，5%之B，歷時2.5 min；流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：35℃。

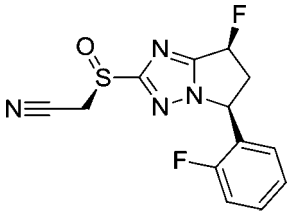
【0294】

實例95及96

2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟 苯 基)-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(95)及2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(96)



(95)



(96)

2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟 苯 基)-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈及2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈係根據方法11起始自(5S,7S)-5-(2-氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及氯乙腈進行製備。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生：

呈白色固體之2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(峰1，滯留時間= 3.929 min)(33 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 7.10 – 6.99 (m, 1H), 6.15 – 6.00 (m, 1H), 5.90 – 5.88 (m, 1H), 4.34 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.79 –

3.67 (m, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.775 min，m/z = 308.9 $[M + H]^+$。

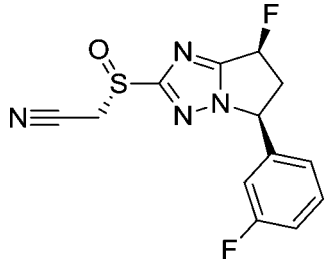
呈白色固體之2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(峰2，滯留時間= 4.366 min) (33 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.01 – 6.98 (m, 1H), 6.15 – 6.00 (m, 1H), 5.99 – 5.89 (m, 1H), 4.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.762 min，m/z = 308.9 $[M + H]^+$。

SFC條件：管柱：Chiral直鏈澱粉-C (250 mm*30 mm， 5 μm)；條件：0.1%NH_3H_2O EtOH；開始B 30%結束B 30%；流動速率 (60 mL/min)，管柱溫度：40℃。

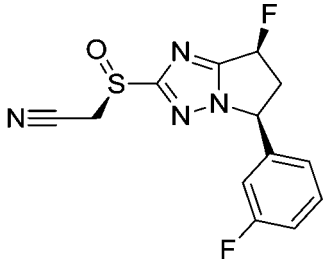
【0295】

實例97及98

2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(97)及2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(98)



(97)



(98)

2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈及2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-

6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈係根據方法26起始自(5S,7S)-5-(3-氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及氯乙腈進行製備。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生：

呈白色固體之2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(峰1，滯留時間= 3.324 min) (20 mg，23%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.16 – 6.89 (m, 3H), 6.18 – 5.95 (m, 1H), 5.68 – 5.58 (m, 1H), 4.31 – 4.10 (m, 2H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.914 min，m/z = 309.1 $[M + H]^+$。

呈白色固體之2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(峰2，滯留時間= 3.948 min) (17 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.17 – 6.92 (m, 3H), 6.18 – 5.96 (m, 1H), 5.58 – 5.54 (m, 1H), 4.44 – 4.03 (m, 2H), 3.81 – 3.62 (m, 1H), 3.04 – 2.89 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.894 min，m/z = 309.1 $[M + H]^+$。

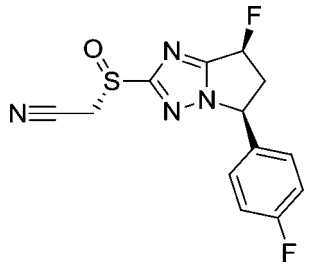
SFC條件：管柱：Chiralpak IC -3 100×4.6 mm I.D.，3 μm流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於3.5 min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時2.5 min，然後5%之B，歷時1.5 min，流動速率：3 mL/min，管柱溫度：40℃。

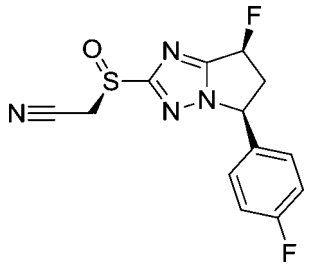
【0296】

實例99及100

2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(99)及2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯

基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(100)





(99)　　(100)

2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈及2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈係根據方法26起始自(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及氯乙腈進行製備。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生：

呈白色固體之2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(峰1，滯留時間= 3.293 min) (189 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.25 (m, 2H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.62 – 5.58 (m, 1H), 4.37 – 4.07 (m, 2H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.907 min，m/z = 309.1 $[M + H]^+$。

呈白色固體之2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(峰2，滯留時間= 3.964 min) (22 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 6.19 – 5.96 (m, 1H), 5.70 – 5.55 (m, 1H), 4.39 – 4.06 (m, 2H), 3.79 – 3.61 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.899 min，m/z = 309.1 $[M + H]^+$。

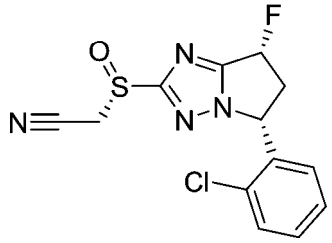
SFC條件：Chiralpak IC -3 100×4.6 mm I.D.，3 μm；流動相：A：

CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：於3.5 min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時2.5 min，然後5%之B，歷時1.5 min；流動速率：3 mL/min；管柱溫度：40℃。

【0297】

實例101

2-[(S)-[(5R,7R)-5-(2-氯 苯 基)-7-氟-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈



任意分配之2-[(S)-[(5R,7R)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈係根據方法26起始自(5R,7R)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及氯乙腈進行製備。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生：

呈任意分配之白色固體之2-[(S)-[(5R,7R)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(峰1，滯留時間= 5.070 min) (11 mg，17%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 6.12 – 6.05 (m, 1.5H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 3.38 – 3.31 (m, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.741 min，m/z = 325.0 $[M+H]^+$。

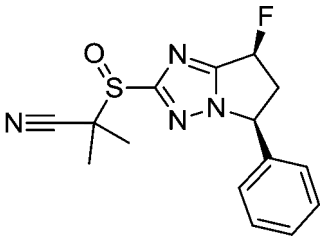
SFC條件：管柱：chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D. 3 μm；流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：於5 min內，自5%至40%之

B，並保持40%，歷時2.5 min，然後，5%之B，歷時2.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃。

【0298】

實例103：方法27

2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]-2-甲基-丙腈

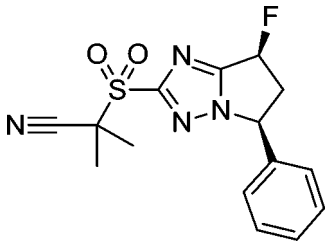


向2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈(40 mg，0.14 mmol) (使用方法16之一般程序製備)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液添加氫化鈉(60%，22 mg，0.55 mmol)。在20℃下攪拌5 min後，向該反應混合物添加碘甲烷(2.0 g，14.1 mmol)。在20℃下將所得混合物再攪拌2 h並藉由添加飽和氯化銨水溶液(10 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈25至55%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈黃色固體之2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]-2-甲基-丙腈(14.3 mg，29%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 6.14 – 6.11 (m, 0.5H), 5.99 – 5.97 (m, 0.5H), 5.59 – 5.54 (m, 1H), 3.74 – 3.62 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 1.79 – 1.77 (m, 6H)。LC-MS R_T = 0.796 min，m/z = 340.9 $[M+Na]^+$。

【0299】

實例104

2-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)-2-甲基丙腈

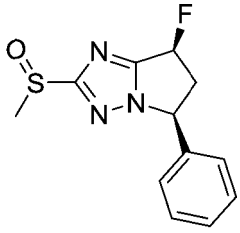


2-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)-2-甲基丙腈係根據方法24起始自2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙腈進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (40-70/0.04%NH_3H_2O+10 mm NH_4HCO_3於水中)純化以產生呈白色固體之2-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)-2-甲基丙腈(13.6 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.17 – 6.00 (m, 1H), 5.64 – 5.61 (m, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.08 – 2.97 (m, 1H), 1.89 – 1.87 (m, 6H)。LCMS R_T = 1.794 min，m/z = 335.1 $[M + H]^+$。

【0300】

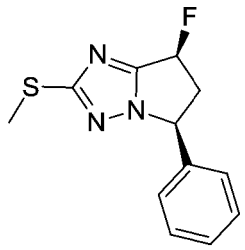
實例105：方法26

(5S,7S)-7-氟-2-甲基亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

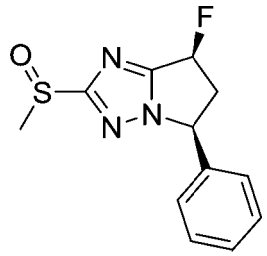


【0301】

步驟1：(5S,7S)-7-氟-2-甲基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



向(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(200 mg，0.85 mmol)及碳酸鉀(352 mg，2.55 mmol)於乙腈(3 mL)中之混合物添加碘甲烷(1.2 g，8.45 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌1 h並過濾。在減壓下濃縮濾液且殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈淺棕色固體之(5S,7S)-7-氟-2-甲基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(190 mg，90%)。



【0302】

步驟2：(5S,7S)-7-氟-2-甲基亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

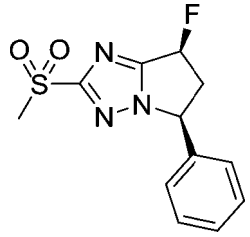
向(5S,7S)-7-氟-2-甲基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(40 mg，0.16 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(85%，33 mg，0.16 mmol)。在0℃下將所得混合物攪拌2 h並用二氯甲烷(20 mL)稀釋。該混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 x 10 mL)、鹽水(2 x 10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-

HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈黃色油之(5S,7S)-7-氟-2-甲基亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(23.4 mg，54%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 – 7.34 (m, 3H), 7.27 – 7.26 (m, 2H), 6.18 – 5.91 (m, 1H), 5.51 – 5.50 (m, 1H), 3.79 – 3.52 (m, 1H), 3.08 – 3.05 (m, 3H), 3.02 – 2.90 (m, 1H)。LCMS R_T =1.218 & 1.256min，m/z = 266.1 $[M + H]^+$。

【0303】

實例106

(5S,7S)-7-氟-2-甲基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



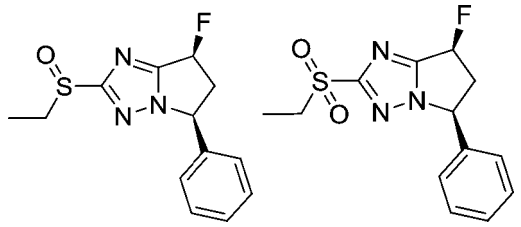
向(5S,7S)-7-氟-2-甲基氫硫基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(70 mg，0.28 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(85%，285 mg，1.40 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌2 h並用二氯甲烷(20 mL)稀釋。該混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 x 10 mL)、鹽水(2 x 10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-甲基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(75.0 mg，91%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 6.16 – 5.95 (m, 1H), 5.53 – 5.46 (m, 1H), 3.75 – 3.63 (m, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 3H), 3.05 – 2.95 (m, 1H)。LC-MS R_T =

1.471 min，m/z = 282.1 $[M + H]^+$。

【0304】

實例107及實例108

(5S,7S)-2-乙基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-乙基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-2-乙基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-乙基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及碘乙烷進行製備。(5S,7S)-2-乙基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係藉由RP-HPLC (乙腈25至55%/0.05%氫氧化銨於水中) (16.7 mg，52%)純化，呈白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.12 – 5.95 (m, 1H), 5.53 – 5.48 (m, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 3.02 – 2.92 (m, 1H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS R_T = 0.756 min，m/z = 280.1 $[M + H]^+$。

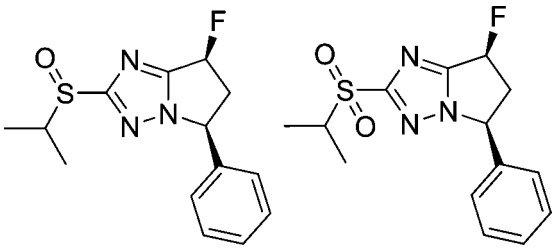
(5S,7S)-2-乙基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係藉由RP-HPLC (乙腈30至60%/0.05%氫氧化銨於水中) (13.3 mg，39%)純化，呈白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.14 – 5.97 (m, 1H), 5.56 – 5.51 (m, 1H), 3.75 – 3.60 (m, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 3.06 – 2.95 (m, 1H),

1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LCMS R_T = 0.799 min，m/z = 295.9 $[M + H]^+$。

【0305】

實例109及實例110

(5S,7S)-7-氟-2-異丙基亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-2-異丙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-7-氟-2-異丙基亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-2-異丙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及2-溴丙烷進行製備。

(5S,7S)-7-氟-2-異丙基亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係藉由RP-HPLC (乙腈50至80%/0.05%氫氧化銨於水中)(21.2 mg，44%)純化，呈黃色油。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 – 7.25 (m, 3H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 6.00 – 5.84 (m, 1H), 5.41 – 5.37 (m, 1H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.41 – 3.21 (m, 1H), 2.96 – 2.71 (m, 1H), 1.23 – 1.09 (m, 6H)。LCMS R_T = 0.785 min，m/z = 293.9 $[M + H]^+$。

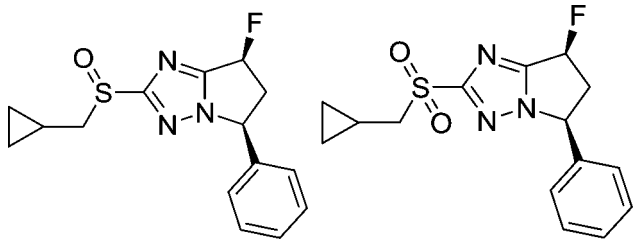
(5S,7S)-7-氟-2-異丙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中)(23.4 mg，49%)純化，呈黃色油。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 –

7.30 (m, 3H), 7.28 – 7.14 (m, 2H), 6.22 – 5.89 (m, 1H), 5.59 – 5.53 (m, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 1H), 3.08 – 2.90 (m, 1H), 1.40 – 1.25 (m, 6H)。LCMS R_T = 0.826 min，m/z = 309.9 $[M + H]^+$。

【0306】

實例111及實例112

(5S,7S)-2-(環丙基甲基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-(環丙基甲基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-2-(環丙基甲基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-(環丙基甲基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及環丙基溴甲烷進行製備。

(5S,7S)-2-(環丙基甲基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中) (13.7 mg，28%)純化，呈黃色油。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.24 (m, 3H), 7.19 – 7.02 (m, 2H), 5.99 – 5.85 (m, 1H), 5.41 – 5.35 (m, 1H), 3.61 – 3.48 (m, 1H), 3.18 – 2.83 (m, 3H), 1.05 – 0.98 (m, 1H), 0.60 – 0.45 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.811 min，m/z = 305.9 $[M + H]^+$。

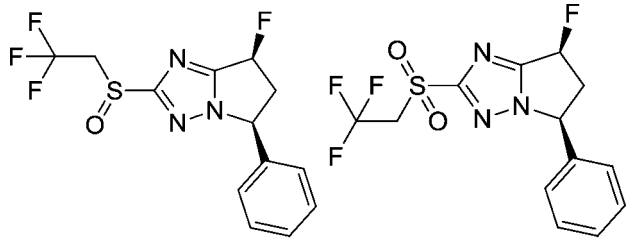
(5S,7S)-2-(環丙基甲基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并

[1,2-b][1,2,4]三唑係藉由RP-HPLC (乙腈30至70% / 0.05%氫氧化銨於水中) (14.7 mg，29%)純化，呈黃色油。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.32 (m, 3H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.57 – 5.53 (m, 1H), 3.82 – 3.58 (m, 1H), 3.35 – 3.23 (m, 2H), 3.12 – 2.95 (m, 1H), 1.27 – 1.13 (m, 1H), 0.69 – 0.48 (m, 2H), 0.31 – 0.11 (m, 2H)。LC-MS R_T = 0.831 min，m/z = 321.9 $[M + H]^+$。

【0307】

實例113及實例114

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及2-碘-1,1,1-三氟乙烷進行製備。

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯於石油醚中) (10 mg，35.3%)純化，呈無色油。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.15 – 5.97 (m, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 1H),

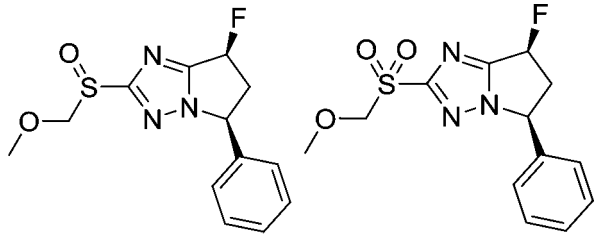
4.20 – 4.09 (m, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.837 min，m/z = 333.9 $[M + H]^+$。

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯於石油醚中) (19 mg，30%)純化，呈白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 – 7.38 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 6.19 – 5.97 (m, 1H), 5.63 – 5.53 (m, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 1H), 3.07 – 3.06 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.674 min，m/z = 350.1 $[M + H]^+$。

【0308】

實例115及實例116

(5S,7S)-7-氟-2-(甲氧基甲基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-2-(甲氧基甲基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-7-氟-2-(甲氧基甲基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-2-(甲氧基甲基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及氯(甲氧基)甲烷進行製備。

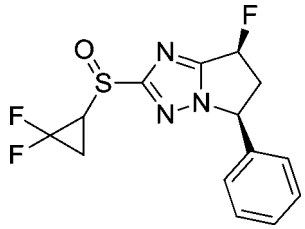
(5S,7S)-7-氟-2-(甲氧基甲基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係藉由RP-HPLC (乙腈40至50%/0.05%氫氧化銨於水

中) (49.4 mg，44%)純化，呈黃色油。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.16 – 5.96 (m, 1H), 5.57 – 5.51 (m, 1H), 5.01 – 4.85 (m, 2H), 3.70 – 3.68 (m, 3H), 3.69 – 3.55 (m, 1H), 3.03 – 2.82 (m, 1H)。LC-MS RT = 0.761 min，m/z =295.9 $[M + H]^+$。

(5S,7S)-7-氟-2-(甲氧基甲基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係藉由RP-HPLC (乙腈30至65%/0.05%氫氧化銨於水中) (22.6 mg，20%)純化，呈黃色油。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 6.15 – 5.99 (m, 1H), 5.58 – 5.55 (m, 1H), 4.86 – 4.77 (m, 2H), 3.79 – 3.61 (m, 4H), 3.06 – 2.94 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.580 min，m/z = 312.1 $[M + H]^+$。

【0309】

實例117：方法43



(5S,7S)-2-((2,2-二氟環丙基)亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

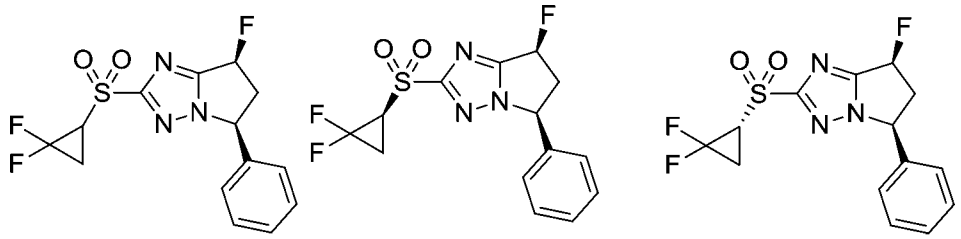
在25℃下將(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50 mg，0.16 mmol) (類似於實例16製得)及3-氯過氧苯甲酸(85%，49 mg，0.24 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之混合物攪拌16 h並藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)中止。該混合物用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈40至50%/0.05%氫氧

化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)亞磺醯基-7-氟-5-苯 基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三 唑(2mg, 3%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 – 7.38 (m, 3H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 6.21 – 6.19 (m, 0.5H), 6.07 – 6.04 (m, 0.5H), 5.69 – 5.65 (m, 1H), 3.87 – 3.72 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 2.25 – 2.10 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.571 & 1.619 min，m/z = 328.1 $[M + H]^+$。

【0310】

實例118、實例119及實例120

(5S,7S)-2-((2,2-二氟環丙基)磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-(((S)-2,2-二氟環丙基)磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-2-(((R)-2,2-二氟環丙基)磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-2-((2,2-二氟環丙基)磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法28起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈40至50%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(2 mg，3%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.75 – 5.66 (m, 1H), 3.90 – 3.22 (m, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.38 –

2.25 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.727 & 1.782 min，m/z = 344.1 $[M + H]^+$。

一批外消旋材料係藉由對掌性SFC進一步分離以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-2-(((S)-2,2-二氟環丙基)磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 3.214 min) (117 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.71 – 5.66 (m, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.42 – 2.38 (m, 1H), 2.29 – 2.25 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.771 min，m/z = 344.0 $[M+H]^+$。

呈白色固體之(5S,7S)-2-(((R)-2,2-二氟環丙基)磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 4.159 min) (139 mg，35%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.71 – 5.67 (m, 1H), 3.88 – 3.74 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.42 – 2.38 (m, 1H), 2.30 – 2.26 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.770 min，m/z = 344.1 $[M+H]^+$。

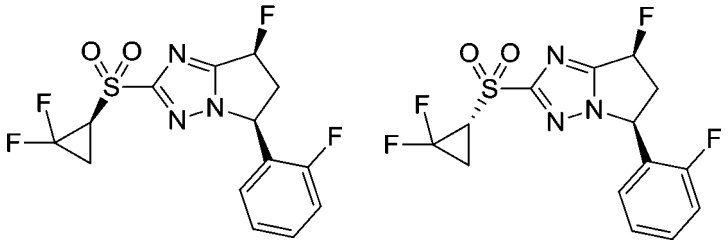
SFC條件：管柱：ChiralPak AD-3流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5.5min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時3 min，然後5%之B，歷時1.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：40℃。

【0311】

實例119及實例124：方法28

(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1R)-2,2-

二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



【0312】

步驟1：4-甲基苯磺酸乙烯基酯

在35℃下在氮氣氛下將正丁基鋰(2.5 M於己烷中，40.0 mL，100.0 mmol)於四氫呋喃(110 mL)中之溶液攪拌4 h及然後冷卻至-78℃。滴加對甲基苯磺醯氯(15.3 g，80.3 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液，歷時30 min。將所得混合物在-78℃下攪拌1 h並在25℃下攪拌1 h，且然後倒入水(250 mL)中。該溶液用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥及然後在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至10%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈無色油之4-甲基苯磺酸乙烯基酯(12.0 g，75%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 – 7.73 (m, 2H), 7.50 – 7.29 (m, 2H), 6.65 – 6.51 (m, 1H), 4.92 – 4.80 (m, 1H), 4.74 – 4.51 (m, 1H), 2.51 – 2.36 (m, 3H)。

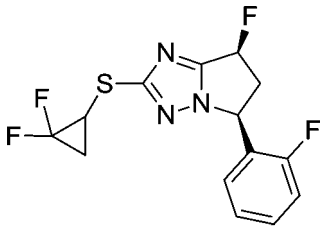
【0313】

步驟2：4-甲基苯磺酸2,2-二氟環丙基酯

在120℃下向4-甲基苯磺酸乙烯基酯(10.0 g，50 mmol)及氟化鈉(0.21 g，5.05 mmol)於鄰二甲苯(10 mL)中之溶液滴加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸三甲基矽基酯(59.64 mL，303 mmol)。在120℃下將所得混合物攪拌2 h並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至10%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈淺黃色固體之4-甲基苯磺酸

(2,2-二氟環丙基)酯(8.0 g，64%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 – 7.80 (m, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 2H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.70 – 1.53 (m, 2H)。

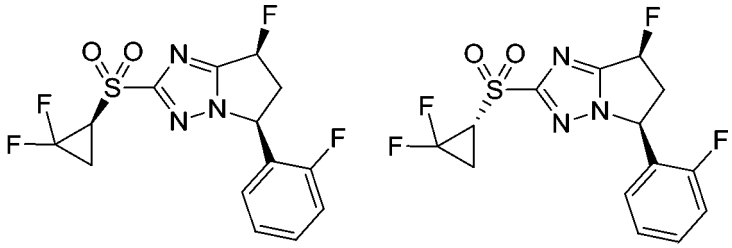
【0314】



步驟3：(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)氫硫基-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(170 mg，0.67 mmol)及碳酸銫(656 mg，2.01 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之混合物添加4-甲基苯磺酸(2,2-二氟環丙基)酯(833 mg，3.36 mmol)。在50℃下將該混合物攪拌16 h並藉由添加水(50 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(2 x 100 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至5%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色油之(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)氫硫基-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(170 mg，77%)。LC-MS R_T = 0.734 min，m/z = 330.1 $[M+H]^+$。

【0315】



步驟4：(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-

6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在30℃下將氯化釕(III) (10 mg，0.05 mmol)、過碘酸鈉(441 mg，2.06 mmol)及(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)氫硫基-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(170 mg，0.52 mmol)於乙腈(10 mL)/水(10 mL)/乙酸乙酯(10 mL)中之混合物攪拌16 h並用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(80 mg，43%)。外消旋混合物係藉由對掌性SFC進一步分離以任意提供：

呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 2.766 min) (5 mg，6%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.27 – 7.11 (m, 3H), 6.26 – 6.06 (m, 1H), 5.96 – 5.87 (m, 1H), 3.92 – 3.74 (m, 2H), 2.96 – 2.80 (m, 1H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 2.30 – 2.27 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.010 min，m/z = 362.1 $[M+H]^+$。

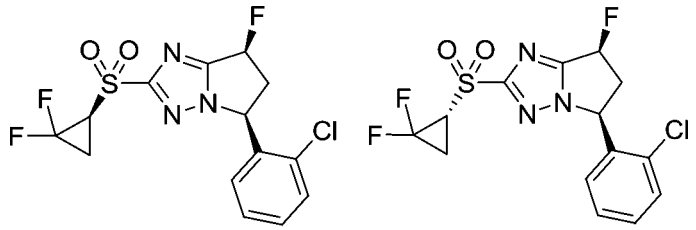
呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 3.151 min) (11 mg，13%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.26 – 7.10 (m, 3H), 6.26 – 6.06 (m, 1H), 5.95 – 5.88 (m, 1H), 3.95 – 3.72 (m, 2H), 2.99 – 2.77 (m, 1H), 2.49 – 2.36 (m, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.009 min，m/z = 362.1 $[M+H]^+$。

SFC條件：管柱：chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm；流動相：A：CO_2 B：甲醇(0.05% DEA)；梯度：於5.5 min內，自5%至40%之B，然後5%之B，歷時1.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：40 ℃。

【0316】

實例120及實例125

(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法28起始自(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終化合物係首先藉由RP-HPLC (乙腈15至45%/0.05%氫氧化銨於水中)純化，然後藉由對掌性SFC純化以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 3.228 min) (27 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 6.79 – 6.71 (m, 1H), 6.16 – 6.10 (m, 0.5H), 6.08 – 6.01 (m, 1H), 6.00 – 5.96 (m, 0.5H), 3.80 – 3.68 (m, 1H), 3.58 – 3.47

(m, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.061 min，m/z = 378.1 $[M+H]^+$。

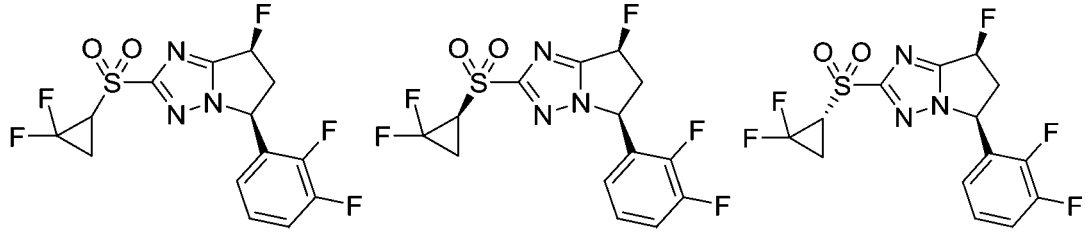
呈白色固體之(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 3.615 min) (26 mg，31%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 6.07 – 6.01 (m, 1H), 5.99 (d, J = 7.2 Hz, 0.5H), 3.84 – 3.67 (m, 1H), 3.56 – 3.45 (m, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.69 – 2.49 (m, 1H), 2.23 – 2.09 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.062 min，m/z = 378.1 $[M+H]^+$。

SFC條件：管柱：chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm；流動相：A：CO_2 B：甲醇(0.05% DEA)；梯度：於5.5 min內，自5%至40%之B，然後5%之B，歷時1.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：40 ℃。

【0317】

實例121、實例128及實例129

(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(72.4 mg，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.77 – 6.70 (m, 1H), 6.16 – 6.00 (m, 1H), 5.95 – 5.85 (m, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.70 – 2.52 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.823 min，m/z = 380.0 $[M+H]^+$。

外消旋材料係藉由對掌性SFC進一步分離以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 2.263 min) (26.6 mg，38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 6.77 – 6.72 (m, 1H), 6.16 – 6.00 (m, 1H), 5.95 – 5.85 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.55 – 3.46 (m, 1H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 2.16 – 2.12 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.830 min，m/z = 380.0 $[M + H]^+$。

呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 2.606 min)) (26 mg，37%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 1H), 6.77 – 6.72 (m, 1H), 6.16 – 6.00 (m, 1H), 5.98 – 5.85 (m, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 3.05 – 2.88

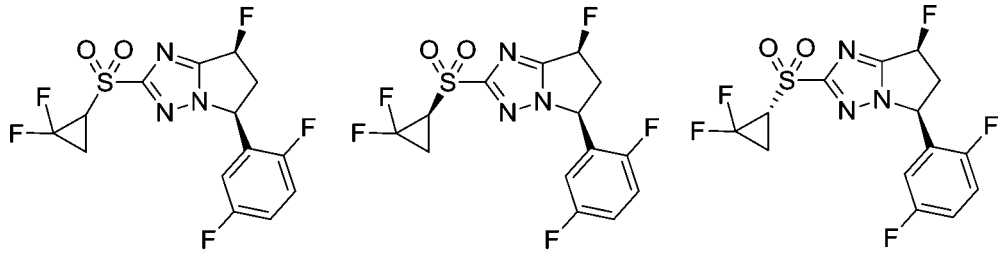
(m, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 1H), 2.17 – 2.13 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.826 min，m/z = 380.0 $[M + H]^+$。

SFC條件管柱：Chiralpak AS (150 mm*4.6 mm，3 μm)，流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5 min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時2.5 min，然後，5%之B，歷時2.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃。

【0318】

實例122、實例126及實例127

(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法28起始自(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70% /0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(12 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 – 7.09 (m, 2H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 6.15 – 5.99

(m, 1H), 5.90 – 5.85 (m, 1H), 3.79 – 3.68 (m, 1H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.024 min，m/z = 380.1 $[M+H]^+$。

另一批外消旋材料係藉由對掌性SFC進一步分離以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 2.668 min) (5 mg，10%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 – 7.05 (m, 2H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 6.16 – 6.00 (m, 1H), 5.95 – 5.85 (m, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 1H), 3.60 – 3.47 (m, 1H), 3.03 – 2.98 (m, 1H), 2.70 – 2.52 (m, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.808 min，m/z = 380.0 $[M + H]^+$。

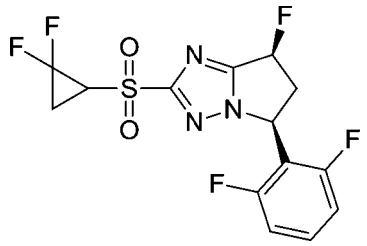
呈白色固體之(5S,7S)-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 2.945 min) (4.9 mg，10%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 – 7.05 (m, 2H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 6.16 – 5.95 (m, 1H), 5.90 – 5.80 (m, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 1H), 3.62 – 3.40 (m, 1H), 3.07 – 2.92 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.808 min，m/z = 380.1 $[M + H]^+$。

SFC條件：管柱：Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5 min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時2.5 min，然後，5%之B，歷時2.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃。

【0319】

實例123

(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

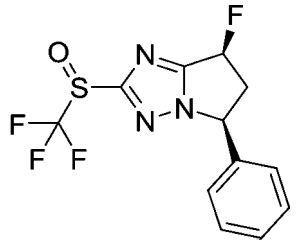


(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法28起始自(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈36至66%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(19 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.38 (m, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.20 – 6.03 (m, 1H), 5.91 – 5.87 (m, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.15 – 3.00 (m, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 1H), 2.14 – 2.08 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.004 min，m/z = 380.1 $[M + H]^+$。

【0320】

實例132：方法29

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(三氟甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

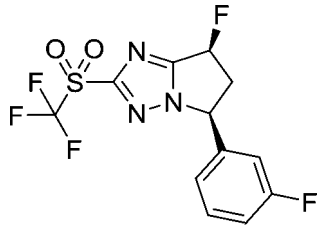


(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法29起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。向(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(三氟甲基氫硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(65 mg，0.21 mmol)於氯仿(6 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(85%，131 mg，0.64 mmol)。在60℃下將該反應混合物攪拌16 h並藉由添加飽和硫代硫酸鈉水溶液(15 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈黃色油之(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(三氟甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(24.8 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.17 – 6.13 (m, 0.5H), 6.03 – 6.00 (m, 0.5H), 5.58 – 5.55 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.862 min，m/z = 319.9 $[M + H]^+$。

【0321】

實例135

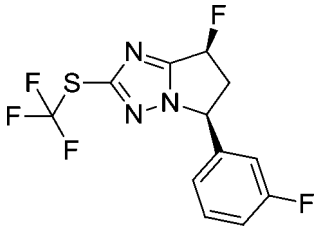
(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



【0322】

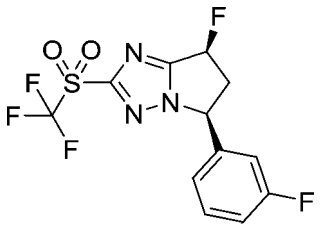
步驟1：(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-(三氟甲基氫硫基)-6,7-二氫-

5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



在-78℃下向3,3-二甲基-1-(三氟甲基)-1,2-苯并碘氧雜戊環(72 mg，0.22 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液添加(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(50 mg，0.20 mmol)。在-78℃下將該混合物攪拌3.5 h並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈無色油之(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-(三氟甲基氫硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(40 mg，63%)。LCMS R_T = 0.761 min，m/z = 322.1 $[M + H]^+$。

【0323】



步驟2：(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

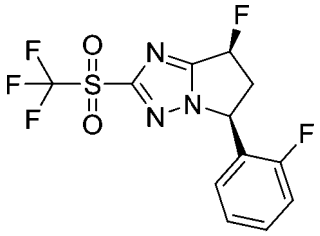
在30℃下將氯化釕(III) (2 mg，0.01 mmol)、過碘酸鈉(80 mg，0.37 mmol)及(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-(三氟甲基氫硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(30 mg，0.09 mmol)於乙腈(1 mL)、水(1 mL)及乙酸乙酯(1 mL)中之混合物攪拌20 min並過濾。濾液用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (30%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.4)純化以產生呈淡黃色固體之(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-(三氟甲基磺醯基)-

6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(18 mg，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 3H), 6.26 – 6.10 (m, 1H), 5.79 – 5.76 (m, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 2.96 – 2.85 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.135 min，m/z = 354.1 $[M + H]^+$。

【0324】

實例133

(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



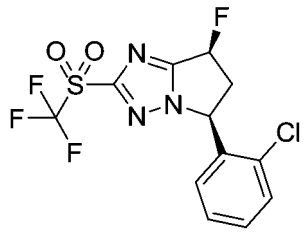
(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法29起始自(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈47至77%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(37 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 6.18 (d, J = 7.2 Hz, 0.5H), 6.05 (d, J = 7.2 Hz, 0.5H), 5.96 – 5.93 (m, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.08 – 2.92 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.929 min，m/z = 353.8 $[M+H]^+$。

【0325】

實例134

(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并

[1,2-b][1,2,4]三唑

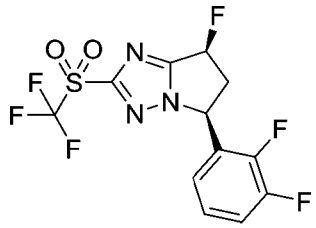


(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法29起始自(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈50至80%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈黃色油之(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(98 mg，74%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.2 Hz, 0.5H), 6.13 – 6.07 (m, 1H), 6.02 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 3.87 – 3.71 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.900 min，m/z = 370.0 $[M+H]^+$。

【0326】

實例136

(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



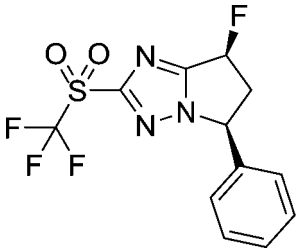
(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法29起始自(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終化合物

係藉由RP-HPLC (乙腈40至70% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三 唑(48 mg，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 6.74 – 6.70 (m, 1H), 6.20 – 6.04 (m, 1H), 5.96 – 5.94 (m, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 1H)。LC-MS R_T = 2.022 min，m/z = 372.0 $[M + H]^+$。

【0327】

實例137

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

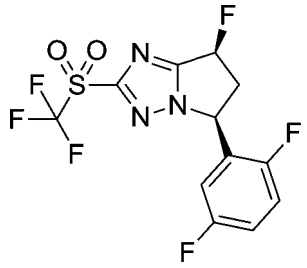


(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法29起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈43至63%/0.05%碳酸氫銨於水中)純化以產生呈黃色油之(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(20 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.42 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.19 – 6.05 (m, 1H), 5.64 – 5.60 (m, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 1H), 3.12 – 3.01 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.123 min，m/z = 336.1 $[M + H]^+$。

【0328】

實例138

(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

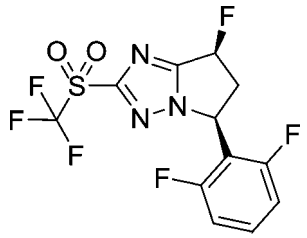


(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法29起始自(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈50至80%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(17 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.70 – 6.67 (m, 1H), 6.19 – 6.03 (m, 1H), 5.90 – 5.89 (m, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.08 – 2.97 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.134 min，m/z = 372.1 $[M+H]^+$。

【0329】

實例139

(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



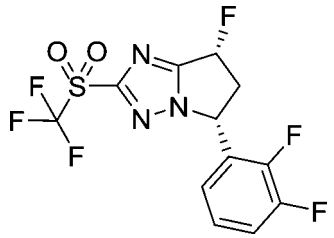
(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡

咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法29起始自(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終化合物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(15 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 6.29 – 6.13 (m, 1H), 6.08 – 6.06 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.124 min，m/z = 372.1 $[M + H]^+$。

【0330】

實例140

(5R,7R)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



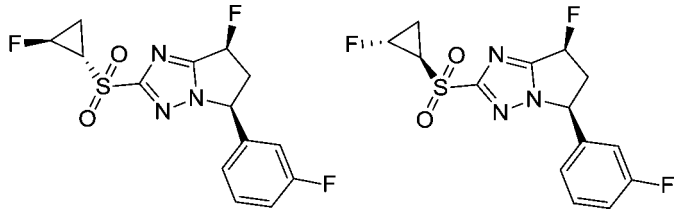
任意分配之(5R,7R)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法29起始自(5R,7R)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈50至80%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之任意分配之(5R,7R)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(60 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 6.75 – 6.71 (m, 1H), 6.21 – 6.05 (m, 1H), 6.02 – 5.95 (m, 1H), 3.88 –

3.75 (m, 1H), 3.08 – 2.97 (m, 1H)。LC-MS R_T = 2.031 min，m/z = 372.0 $[M + H]^+$。

【0331】

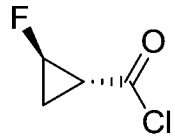
實例141及實例142：方法30

(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



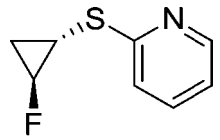
【0332】

步驟1：反式-2-氟環丙烷碳醯氯



在0℃下向反式-2-氟環丙烷羧酸(25.0 g，240 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(1.8 g，24 mmol)於二氯甲烷(227 mL)中之混合物添加草醯氯(30.5 mL，360 mmol)。在20℃下將該混合物攪拌16 h並在減壓下濃縮以產生粗反式-2-氟環丙烷碳醯氯(29.4 g，99%)。

【0333】

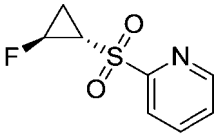


步驟2：2-[反式-2-氟環丙基]氫硫基吡啶

在黑暗下向反式-2-氟環丙烷碳醯氯(29.4 g，240.2 mol)於二氯甲烷(454 mL)中之冷卻(0℃)溶液分批添加4-二甲基胺基吡啶(2.9 g，24 mmol)

及1-氧化吡啶-2-硫酮鈉(53.7 g，360 mmol)。添加後，將該混合物攪拌2 h並藉由添加水(200 mL)中止。使經分離之有機層濾過短矽藻土墊並用二氯甲烷(2 x 100 mL)清洗。在減壓下濃縮合併之有機層(不加熱)。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(300 mL)中並用600 W鹵素燈照射直至巴頓酯(Barton ester)完全耗盡。粗產物然後無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。

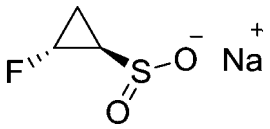
【0334】



步驟3：2-[反式-2-氟環丙基]磺醯基吡啶

向粗2-[反式-2-氟環丙基]氫硫基吡啶於乙酸乙酯(300 mL)及水(300 mL)中之冷卻(0℃)混合物添加氯化釕(III) (249 mg，1.2 mmol)及過碘酸鈉(205.3 g，959.7 mmol)。在20℃下將該反應攪拌16 h並用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)清洗，於硫酸鎂上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈無色油之2-[反式-2-氟環丙基]磺醯基吡啶(13.5 g，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 – 8.84 (m, 1H), 8.21 – 8.17 (m, 1H), 8.08 – 8.06 (m, 1H), 7.81 – 7.80 (m, 1H), 5.30 – 5.27 (m, 0.5H), 5.13 – 5.12 (m, 0.5H), 3.68 – 3.63 (m, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.64 – 1.59 (m, 1H)。

【0335】

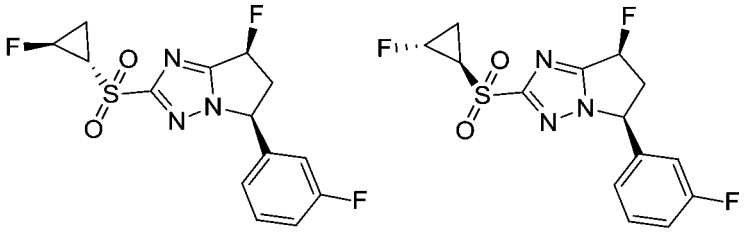


步驟4：反式-2-氟環丙烷亞磺酸鈉

在0℃下向2-[反式-2-氟環丙基]磺醯基吡啶(7.5 g，37.3 mmol)於四

氫呋喃(150 mL)中之混合物添加乙硫氰酸鈉(3.8 g，44.7 mmol)。添加後，在18℃下將該混合物攪拌16 h並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至30%甲醇於二氯甲烷中)純化以產生呈白色固體之反式-2-氟環丙烷亞磺酸鈉(4.5 g，83%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.55 – 4.52 (m, 0.5H), 4.38 – 4.36 (m, 0.5H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 1.02 – 0.89 (m, 2H)。

【0336】



步驟5

(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在100℃下在微波條件下將(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(300 mg，1.00 mmol)、反式-2-氟環丙烷亞磺酸鈉(292 mg，2.00 mmol)、三氟甲磺酸銅(I)苯複合物(100 mg，0.20 mmol)、碘化鉀(83 mg，0.50 mmol)及(1R,2R)-N~1~,N~2~-二甲基-1,2-環己烷二胺(71 mg，0.50 mmol)於二甲亞碸(10 mL)中之溶液加熱2 h。冷卻後，該反應混合物用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC(乙腈31至61%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-[反式-2-氟環丙基]磺醯基-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-

b][1,2,4]三唑(75 mg，22%)。此反式混合物係藉由對掌性SFC進一步分離以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 4.035 min)(6 mg，7%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 1H), 6.16 – 5.98 (m, 1H), 5.58 – 5.51 (m, 1H), 5.24 – 5.04 (m, 1H), 3.77 – 3.62 (m, 1H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H)。LC-MS RT = 0.974 min，m/z = 344.1 $[M+H]^+$。

呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 4.600 min)(15 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.59 – 5.49 (m, 1H), 5.22 – 5.06 (m, 1H), 3.80 – 3.64 (m, 1H), 3.24 – 3.10 (m, 1H), 3.08 – 2.94 (m, 1H), 1.93 – 1.75 (m, 2H)。LC-MS R_T = 0.974 min，m/z = 344.1 $[M+H]^+$。

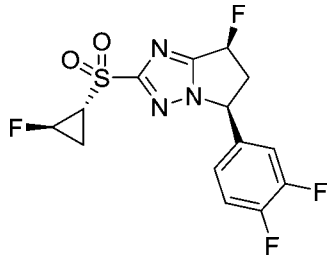
SFC條件：管柱：chiralpak AY 150×4.6 mm I.D.，3 μm，流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5 min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時2.5 min，然後，5%之B，歷時2.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃。

【0337】

實例126及實例127

(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-

二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法29起始自(5S,7S)-2-溴-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑進行製備。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生任意分配之以下：

呈白色固體之(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 3.495 min) (15 mg，5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 7.06 – 7.03 (m, 1H), 6.14 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 6.00 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 5.53 – 5.21 (m, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 0.5H), 5.06 – 3.02 (m, 0.5H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.16 – 3.12 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 2H)。LC-MS R_T = 0.972 min，m/z = 362.1 $[M+H]^+$。

呈白色固體之(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 3.709 min) (17 mg，6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.13 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H),

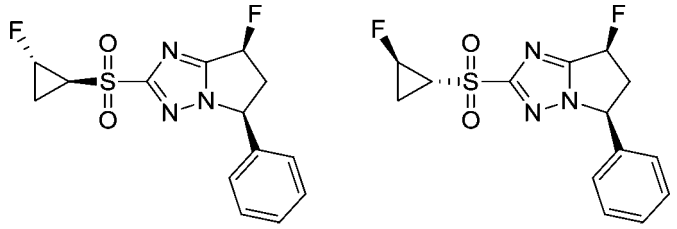
6.00 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 5.54 – 5.21 (m, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 0.5H), 5.06 – 5.02 (m, 0.5H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H)。LC-MS R_T = 0.792 min，m/z = 362.1 $[M+H]^+$。

SFC條件：AY-H (250 mm x 30 mm，5 μm)；流動相：A：CO_2 B：0.1%NH_3H_2O EtOH；梯度：自25%至25%之B；流動速率：50 mL/min，管柱溫度：40℃。

【0338】

實例145及實例146

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法20起始自(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑進行製備。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生任意分配之以下：

呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 4.973 min) (2.5 mg，2%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.32 –

7.30 (m, 2H), 6.24 – 6.08 (m, 1H), 5.71 – 5.69 (m, 1H), 5.22 – 5.06 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 1.89 – 1.84 (m, 1H), 1.75 – 1.70 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.669 min，m/z = 326.1 $[M + H]^+$。

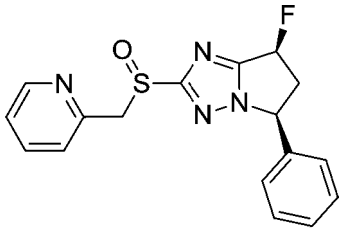
呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 5.569 min) (2.7 mg，2%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.31 – 7.29 (m, 2H), 6.24 – 6.08 (m, 1H), 5.71 – 5.69 (m, 1H), 5.22 – 5.05 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.670 min，m/z = 326.1 $[M + H]^+$。

SFC條件：管柱：ChiralPak AY-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5.5min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時3 min，然後5%之B，歷時1.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：40℃。

【0339】

實例147

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-((吡啶-2-基甲基)亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



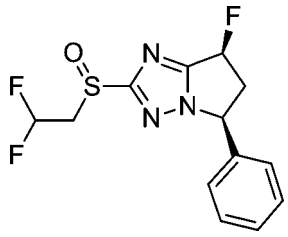
(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2-吡啶基甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-

5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及2-(氯甲基)吡啶鹽酸鹽進行製備。最終化合物係藉由管柱層析術(矽膠，0至65%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2-吡啶基甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(20 mg，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 – 8.46 (m, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 5H), 7.26 – 7.25 (m, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 6.19 – 6.03 (m, 1H), 5.64 – 5.60 (m, 1H), 4.76 – 4.71 (m, 2H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 1H)。LC-MS R_T = 1.428 min，m/z = 343.1 $[M+H]^+$。

【0340】

實例148

(5S,7S)-2-(2,2-二氟乙基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



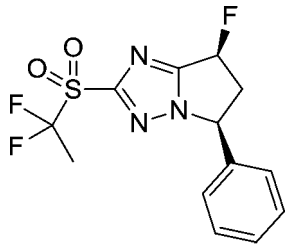
(5S,7S)-2-(2,2-二氟乙基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及2-碘-1,1-二氟乙烷進行製備。最終化合物係藉由製備型TLC (40%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.2)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(2,2-二氟乙基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(23.1 mg，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.31 – 6.15 (m, 1H), 6.13 – 5.97 (m, 1H), 5.54 – 5.50 (m, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 1H), 3.73 –

3.62 (m, 2H), 3.05 – 2.98 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.806 min，m/z = 315.9 $[M+H]^+$。

【0341】

實例149：方法31

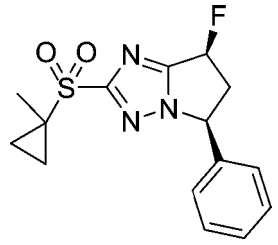
(5S,7S)-2-(1,1-二氟乙基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-2-(1,1-二氟乙基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法31起始自2,2-二氟丙酸進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈35至65% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈黃色固體之(5S,7S)-2-(1,1-二氟乙基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(2 mg，18%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.41 (m, 3H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.24 – 6.08 (m, 1H), 5.75 – 5.70 (m, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.06 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS R_T = 1.081 min，m/z = 332.1 $[M + H]^+$。

【0342】

實例150



(5S,7S)-7-氟-2-(1-甲基環丙基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并

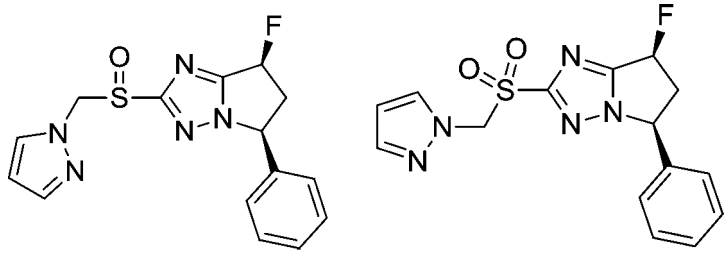
[1,2-b][1,2,4]三唑

(5S,7S)-7-氟-2-(1-甲基環丙基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法31起始自1-甲基環丙烷羧酸進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈38至68/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-(1-甲基環丙基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(2 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.13 – 6.11 (m, 0.5H), 6.00 – 5.97 (m, 0.5H), 5.56 – 5.53 (m, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 0.94 – 0.87 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.831 min，m/z = 321.9 $[M + H]^+$。

【0343】

實例151及實例152

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(吡唑-1-基甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(吡唑-1-基甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(吡唑-1-基甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(吡唑-1-基甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及1-(溴甲基)吡唑進行製備。

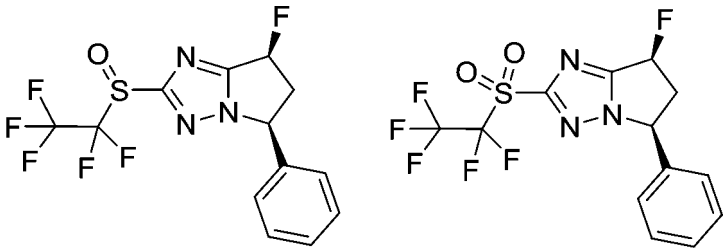
(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(吡唑-1-基甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係藉由製備型TLC (66%乙酸乙酯於石油醚中) (16 mg，41%)純化，呈白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.41 – 7.39 (m, 3H), 7.26 –7.22 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.15 – 5.98 (m, 1H), 5.69 – 5.55 (m, 2H), 5.53 – 5.47 (m, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.876 min，m/z = 332.2 $[M+H]^+$。

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(吡唑-1-基甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係藉由RP-HPLC (乙腈35至65%/0.05%氫氧化銨於水中) (15 mg，38%)純化，呈白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (s, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 6.28 – 6.27 (m, 1H), 6.10 – 5.96 (m, 1H), 5.75 – 5.65 (m, 2H), 5.55 – 5.48 (m, 1H), 3.75 – 3.60 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.905 min，m/z = 348.1 $[M+H]^+$。

【0344】

實例153及實例154

(5S,7S)-7-氟-2-(1,1,2,2,2-五氟乙基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-2-(1,1,2,2,2-五氟乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-7-氟-2-(1,1,2,2,2-五氟乙基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-

吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-2-(1,1,2,2,2-五氟乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及五氟碘乙烷進行製備。

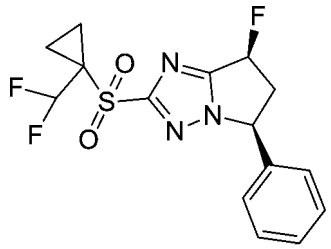
(5S,7S)-7-氟-2-(1,1,2,2,2-五氟乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係藉由RP-HPLC (乙腈40至50%/0.05%氫氧化銨於水中) (6.7 mg，4%)純化，呈白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 6.25 – 6.22 (m, 0.5H), 6.11 – 6.08 (m, 0.5H), 5.73 – 5.70 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.959 min，m/z = 370.0 $[M+H]^+$。

(5S,7S)-7-氟-2-(1,1,2,2,2-五氟乙基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係藉由RP-HPLC (乙腈40至50%/0.05%氫氧化銨於水中) (30.4 mg，23%)純化，呈白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 – 7.41 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.27 – 6.24 (m, 0.5H), 6.13 – 6.10 (m, 0.5H), 5.77 – 5.75 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H)。LCMS R_T = 2.113 min，m/z = 386.0 $[M+H]^+$。

【0345】

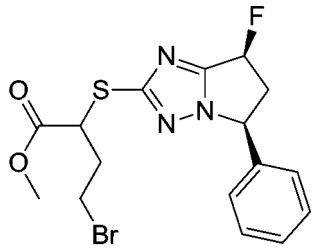
實例155：方法17

(5S,7S)-2-[1-(二氟甲基)環丙基]磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



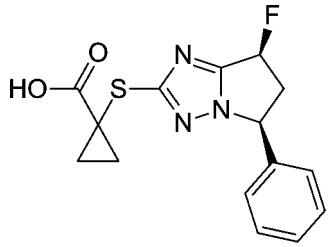
【0346】

步 驟1：4-溴-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯 基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]丁酸甲酯



向(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(500 mg，2.13 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液添加碳酸鉀(441 mg，3.19 mmol)及2,4-二溴丁酸甲酯(829 mg，3.19 mmol)。在20℃下將該混合物攪拌3 h並過濾。在減壓下濃縮濾液。殘餘物係藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.5)純化以產生呈無色油之4-溴-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]丁酸甲酯(520 mg，59%)。

【0347】

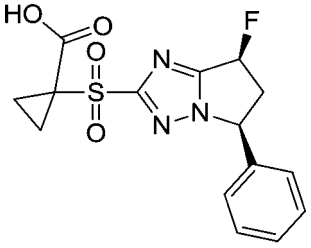


步驟2：1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷羧酸

向4-溴-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]丁酸甲酯(520 mg，1.26 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液添加第三丁醇鈉(1.0 M於四氫呋喃中，2.51 mL，2.51 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌3 h並藉由添加水(20 mL)中止。藉由添加鹽酸水溶液(1.0

M)將所得溶液調整至pH = 4並用乙酸乙酯(2 x 15 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮以提供呈棕色固體之粗1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷羧酸(380 mg，95%)。

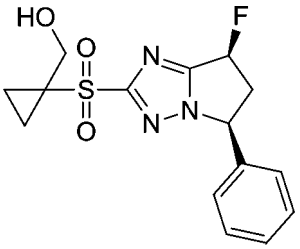
【0348】



步驟3：1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷羧酸

在20℃ 下 將1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯 基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷羧酸(200 mg，0.63 mmol)、過碘酸鈉(536 mg，2.51 mmol)及氯化釕(III) (1.3 mg，0.01 mmol)於水(1 mL)/乙酸乙酯(1 mL)/乙腈(1 mL)中之混合物攪拌2 h並用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。該混合物用鹽水(30 mL)清洗。經分離之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮以提供呈深棕色固體之粗1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷羧酸(120 mg，55%)。

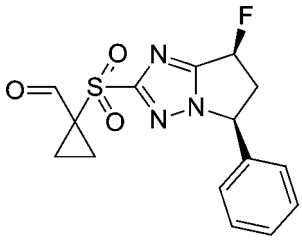
【0349】



步驟4：[1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙基]甲醇

在氮氣氛下向1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷羧酸(120 mg，0.34 mmol)及三乙胺(0.06 mL，0.44 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之冷卻(0℃)溶液添加氯甲酸異丁酯(0.06 mL，0.44 mmol)。在20℃下將該混合物攪拌30 min並過濾。在0℃下向濾液添加於水(0.40 mL)中之硼氫化鈉(26 mg，0.68 mmol)並在20℃下攪拌2 h。該混合物藉由添加飽和氯化銨水溶液(10 mL)中止並用乙酸乙酯(2 x 10 mL)萃取。合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)、鹽水(10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮以產生呈淺棕色油之粗[1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙基]甲醇(110 mg，96%)。

【0350】

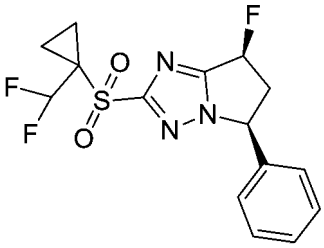


步驟5：1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲醛

向[1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙基]甲醇(100 mg，0.30 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液添加氯鉻酸吡啶(96 mg，0.44 mmol)。在20℃下將該混合物攪拌18 h並添加另一批氯鉻酸吡啶(192 mg，0.88 mmol)。將所得混合物攪拌48 h並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯於石油醚中，Rf = 0.4)純化以提供呈淺黃色油之1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲醛(70 mg，70%)。^{1}H NMR

(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.14 – 5.92 (m, 1H), 5.60 – 5.46 (m, 1H), 3.76 – 3.54 (m, 1H), 3.12 – 2.89 (m, 1H), 2.06 – 2.01 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H)。

【0351】



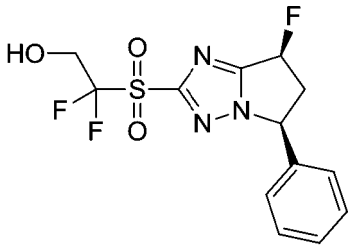
步驟6：(5S,7S)-2-[1-(二氟甲基)環丙基]磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在40℃下將1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲醛(60 mg，0.18 mmol)及二乙基胺基三氟化硫(2.0 mL，0.18 mmol)之混合物加熱1 h。該混合物用二氯甲烷(20 mL)稀釋並倒入經冰冷卻之飽和碳酸氫鈉水溶液中。水層用二氯甲烷(2 x 10 mL)萃取。合併之有機層用水(10 mL)、鹽水(20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈43至73%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-[1-(二氟甲基)環丙基]磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(28.8 mg，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.57 (t, J = 56.8 Hz, 1H), 6.12 – 5.96 (m, 1H), 5.56 – 5.53 (m, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H), 1.90 – 1.84 (m, 2H), 1.50 – 1.44 (m, 2H)。LCMS R_T = 1.043 min，m/z = 358.1 $[M + H]^+$。

【0352】

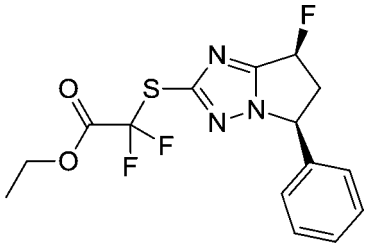
實例156：方法18

2,2-二氟-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙醇



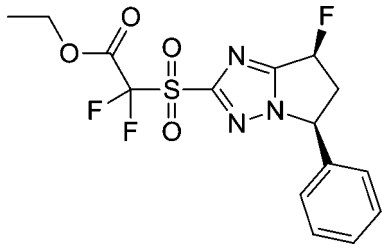
【0353】

步驟1：2,2-二氟-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]乙酸乙酯



在10℃下在氮氣氛下將(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(300 mg，1.28 mmol)、溴二氟乙酸乙酯(388 mg，1.91 mmol)及碳酸銫(831 mg，2.55 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物攪拌3 h並用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。該混合物用水(50 mL)、鹽水(50 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色油之2,2-二氟-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]乙酸乙酯(280 mg，61%)。LCMS R_T = 0.892 min，m/z = 358.0 $[M+H]^+$。

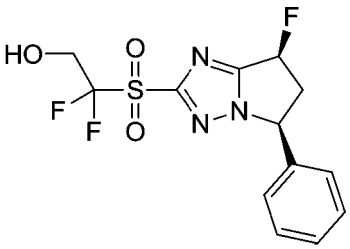
【0354】



步驟2：2,2-二氟-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙酸乙酯

在35℃下將氯化釕(III) (15 mg，0.07 mmol)、過碘酸鈉(748 mg，3.5 mmol)及2,2-二氟-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]乙酸乙酯(250 mg，0.70 mmol)於乙酸乙酯(4 mL)、水(4 mL)及乙腈(4 mL)中之混合物攪拌5 h並藉由添加飽和亞硫酸鈉水溶液(10 mL)中止。該混合物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合併之有機層用水(20 mL)、鹽水(20 mL)清洗並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至40%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色固體之2,2-二氟-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙酸乙酯(120 mg，44%)。

【0355】



步驟3：2,2-二氟-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙醇

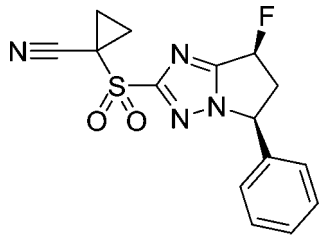
向2,2-二氟-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙酸乙酯(90 mg，0.23 mmol)於甲醇(4 mL)中之混合物添加硼氫化鈉(26 mg，0.69 mmol)。添加後，在10℃下將該混

合物攪拌2 h並藉由添加飽和氯化銨水溶液(10 mL)中止。該混合物用水(20 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)清洗並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈36至66%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈白色固體之2,2-二氟-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙醇(30 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.24 –6.08 (m, 1H), 5.73 – 5.71 (m, 1H), 4.19 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.972 min，m/z = 348.1 $[M + H]^+$。

【0356】

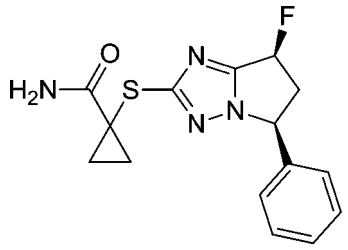
實例157：方法19

1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈



【0357】

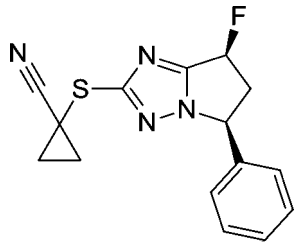
步驟1：1-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丙烷甲醯胺



在20℃ 下 將1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯 基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-

b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷羧酸(150 mg，0.47 mmol)、氯化銨(75 mg，1.41 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸鹽(196 mg，0.52 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(182 mg，1.41 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物攪拌2 h並用水(10 mL)稀釋。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮以提供呈棕色固體之粗1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷甲醯胺(160 mg，100%)。LC-MS R_T = 0.617 min，m/z = 319.1 $[M + H]^+$。

【0358】

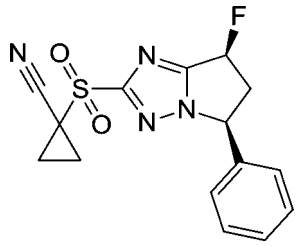


步驟2：1-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丙烷甲腈

向1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷甲醯胺(160 mg，0.50 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液滴加三乙胺(153 mg，1.51 mmol)及三氟乙酸酐(211 mg，1.01 mmol)。在25℃下將該反應混合物攪拌2 h並藉由添加水(10 mL)中止。該混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.4)純化以產生呈白色固體之1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫

基]環丙烷甲腈(150 mg，99%)。LC-MS R_T = 0.687 min，m/z = 301.2 $[M + H]^+$。

【0359】



步驟3：1-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)環丙烷甲腈

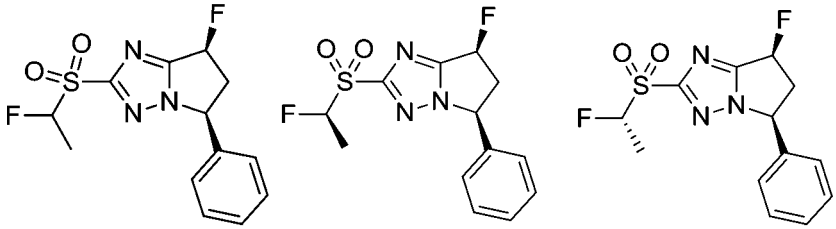
在30℃下將1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷甲腈(150 mg，0.50 mmol)及3-氯過氧苯甲酸(85%，406 mg，2 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之混合物攪拌5 h並藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3 x 10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈(32.4 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.25 (m, 3H), 6.16 – 6.00 (m, 1H), 5.67 – 5.59 (m, 1H), 3.78 – 3.64 (m, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 2H), 1.95 – 1.80 (m, 2H)。LC-MS R_T = 0.842 min，m/z = 354.9 $[M+Na]^+$。

【0360】

實例158、實例159及實例160：方法20

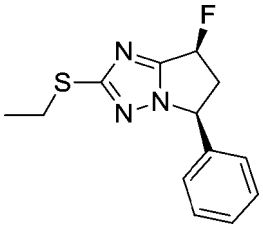
(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-

b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1S)-1-氟乙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1R)-1-氟乙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

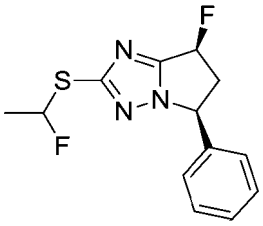


【0361】

步驟1：(5S,7S)-2-乙基氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



向(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(100 mg，0.43 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液添加碳酸鉀(1.3 mL，1.28 mmol)及碘乙烷(133 mg，0.85 mmol)。在20℃下將該反應攪拌1 h並用水(10 mL)稀釋。該混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色固體之(5S,7S)-2-乙基氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(110 mg，98%)。LC-MS R_T = 0.700 min，m/z = 264.1 $[M+H]^+$。



【0362】

步驟2：(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟乙基氫硫基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向(5S,7S)-2-乙基氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(110 mg，0.42 mmol)於乙腈(8 mL)中之溶液添加三乙胺(63 mg，0.63 mmol)及1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (222 mg，0.63 mmol)。在0℃下將該反應攪拌1 h並用水(20 mL)稀釋。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色固體之(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟乙基氫硫基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(80 mg，68%)。LC-MS R_T = 0.696 min，m/z = 282.1 $[M+H]^+$。

【0363】

步驟3：(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1S)-1-氟乙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1R)-1-氟乙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在40℃下將(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟乙基氫硫基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(30 mg，0.11 mmol)及3-氯過氧苯甲酸(85%，300 mg，1.48 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物攪拌16 h。該混合物用水(20 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用飽和氯化銨水溶液(20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈30至60%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-

b][1,2,4]三唑(17 mg，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.15 – 5.98 (m, 1H), 5.74 – 5.56 (m, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 3H)。LC-MS R_T = 1.692 min，m/z = 314.1 $[M+H]^+$。

一批外消旋材料係藉由對掌性SFC進一步分離以產生：呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-[(1S)-1-氟乙基]磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 3.814 min) (11.2 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.74 – 5.72 (m, 0.5H), 5.62 – 5.57 (m, 1.5H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.06 – 2.96 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 3H)。LCMS R_T = 1.705 min，m/z = 314.1 $[M+H]^+$。

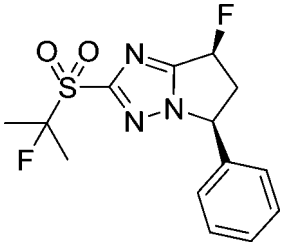
呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-[(1R)-1-氟乙基]磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 3.979 min) (9.4 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.15 – 5.98 (m, 1H), 5.74 – 5.71 (m, 0.5H), 5.62 – 5.56 (m, 1.5H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 3H)。LCMS R_T = 1.704 min，m/z = 314.1 $[M+H]^+$。

SFC條件：管柱：ChiralPak OD_3_EtOH_DEA_5_40_25 mL_7 min；流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)；梯度：於5.5min內，自5%至40%之B，並保持40%，歷時3 min，然後5%之B，歷時1.5 min；流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：40℃。

【0364】

實例165：方法35

(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟-1-甲基-乙基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

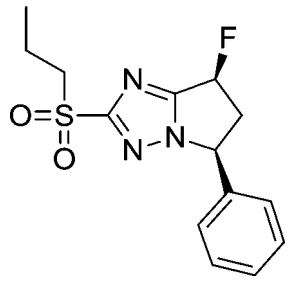


向(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50 mg，0.16 mmol)於四氫呋喃(9 mL)中之溶液添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰(1.0 M於四氫呋喃中，0.4 mL，0.4 mmol)及碘甲烷(1.2 g，8.44 mmol)。在-78℃下將該反應攪拌1 h並藉由添加水(10 mL)中止。該反應混合物用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (40%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.3)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟-1-甲基-乙基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(3.1 mg，6%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.24 – 6.21 (m, 0.5H), 6.09 – 6.07 (m, 0.5H), 5.72 – 5.69 (m, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 1.87 – 1.69 (m, 6H)。LCMS R_T = 1.745 min，m/z = 328.1 $[M+H]^+$。

【0365】

實例161

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(丙基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

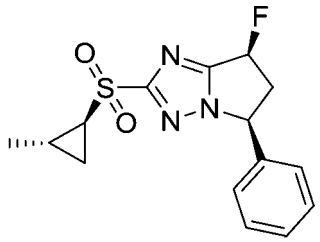


(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(丙基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及1-溴丙烷進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈39至69%/0.05%氫氧化銨)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(丙基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(63.8 mg，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.13 – 6.11 (m, 0.5H), 5.99 – 5.97 (m, 0.5H), 5.54 – 5.52 (m, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.36 – 3.32 (m, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS R_T = 0.847 min，m/z = 309.9 $[M + H]^+$。

【0366】

實例162

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1S,2S)-2-甲基環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



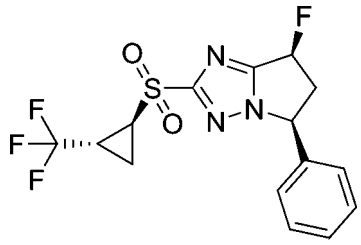
(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1S,2S)-2-甲基環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及反式-2-甲基環丙基]硼

酸進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈36至66%/0.225%甲酸於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1S,2S)-2-甲基環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(1.5 mg，5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.40 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.12 – 6.10 (m, 0.5H), 5.99 – 5.97 (m, 0.5H), 5.54 – 5.51 (m, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 1.89 – 1.86 (m, 1H), 1.63 – 1.61 (m, 1H), 1.16 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 0.97 – 0.95 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.689 min，m/z = 322.1 $[M + H]^+$。

【0367】

實例163

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1S,2R)-2-(三氟甲基)環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



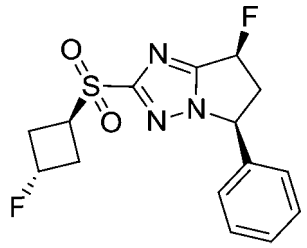
(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1S,2R)-2-(三氟甲基)環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及反式-2-(三氟甲基)環丙基]硼酸進行製備。最終化合物係藉由製備型TLC (30%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.4)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1S,2R)-2-(三氟甲基)環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(11 mg，25.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.14 – 6.12 (m, 0.5H), 6.00 – 5.98

(m, 0.5H), 5.57 – 5.53 (m, 1H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.13 – 2.96 (m, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 1.92 – 1.88 (m, 1H), 1.60 – 1.55 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.846 min，m/z = 376.1 $[M + H]^+$。

【0368】

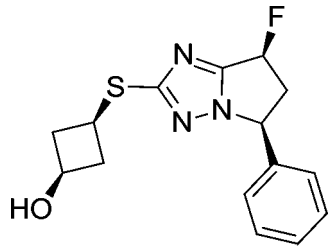
實例164：方法7a

(5S,7S)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-氟環丁基)磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



【0369】

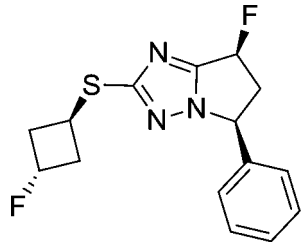
步驟1：(1R,3S)-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁醇



向3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁酮(300 mg，0.99 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物添加硼氫化鈉(112 mg，2.97 mmol)。在20℃下將該混合物攪拌1 h並在減壓下濃縮。殘餘物用水(50 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮以提供呈黃色固體之(1R,3S)-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁醇(300 mg，99%)。LCMS R_T = 0.616

min，m/z = 306.1 $[M + H]^+$。

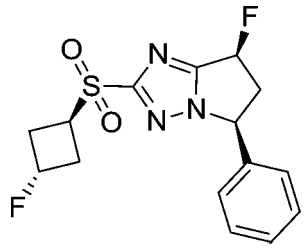
【0370】



步驟2：(5S,7S)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-氟環丁基)硫基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向(1R,3S)-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁醇(300 mg，0.98 mmol)於甲苯(10 mL)中之冷卻溶液(-50℃)添加二乙基胺基三氟化硫(633 mg，3.93 mmol)。在-50℃下將該混合物攪拌1 h並藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮以提供呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-氟環丁基)硫基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(150 mg，50%)。LCMS R_T = 3.205 min，m/z = 307.9 $[M + H]^+$。

【0371】



步驟3：(5S,7S)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-氟環丁基)磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

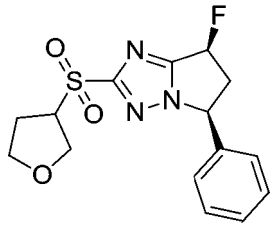
在30℃下將氯化釕(III) (10 mg，0.05 mmol)、過碘酸鈉(418 mg，1.95 mmol)及(5S,7S)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-氟環丁基)硫基)-5-苯基-6,7-二

氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(150 mg，0.49 mmol)於乙腈(5 mL)、水(5 mL)及乙酸乙酯(5 mL)中之混合物攪拌4 h。該混合物用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機物用鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/氫氧化銨於水中)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-(((1R,3S)-3-氟環丁基)磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(24 mg，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.12 –5.96 (m, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 5.40 – 5.24 (m, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 1H), 3.71 – 3.66 (m, 1H), 3.06 – 2.99 (m, 3H), 2.67 – 2.64 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.679 min，m/z = 340.1 $[M + H]^+$。

【0372】

實例166

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-四氫呋喃-3-基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



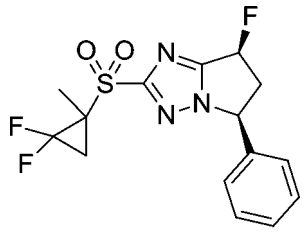
(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-四氫呋喃-3-基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及3-溴四氫呋喃進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈26至56%/0.225%乙酸於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-四氫呋喃-3-基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(26.2 mg，13%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41

– 7.39 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.13 –5.96 (m, 1H), 5.56 – 5.53 (m, 1H), 4.33 – 4.30 (m, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 4.00 – 3.77 (m, 2H), 3.75 – 3.60 (m, 1H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H)。LC-MS R_T = 0.905 min，m/z = 338.1 $[M+H]^+$。

【0373】

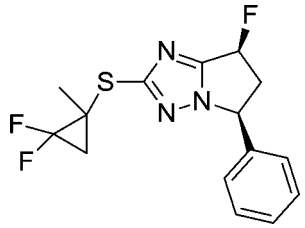
實例167：方法16

(5S,7S)-2-((2,2-二氟-1-甲基環丙基)磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



【0374】

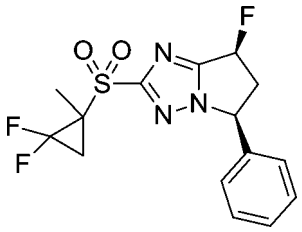
步驟1：(5S,7S)-2-((2,2-二氟-1-甲基環丙基)硫基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



在80℃下將(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(400 mg，1.7 mmol)、2,2-二氟-1-甲基-環丙烷羧酸(694 mg，5.1 mmol)、硝酸銀(577 mg，3.4 mmol)及過硫酸銨(776 mg，3.4 mmol)於乙腈(12 mL)及水(4 mL)中之混合物攪拌3 h。該反應用水(35 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 35 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2 x 35 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物首先藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至24%乙酸乙酯於石油醚中)純化，然後藉由製備

型TLC (35%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.4)純化以產生呈無色油之(5S,7S)-2-(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(18 mg，3%)。LC-MS R_T = 0.740 min，m/z = 326.1 $[M + H]^+$。

【0375】



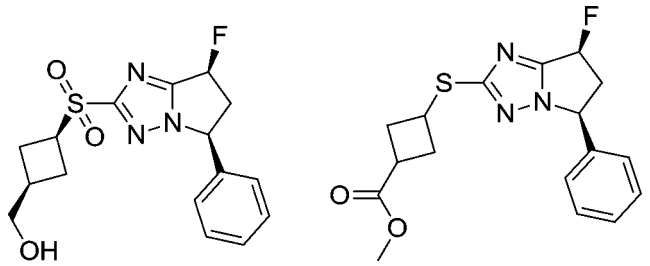
步驟2：(5S,7S)-2-((2,2-二氟-1-甲基環丙基)磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在25℃下將氯化釕(III) (0.8 mg)、過碘酸鈉(33 mg，0.15 mmol)及(5S,7S)-2-(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(16 mg，0.04 mmol)於乙腈(0.4 mL)、水(0.4 mL)及乙酸乙酯(0.4 mL)中之混合物攪拌1 h並用乙酸乙酯(8 mL)稀釋。該溶液用鹽水(2 x 8 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈45至75%/0.05%鹽酸於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-2-(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(4.8 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.77 – 5.65 (m, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 2.62 – 2.57 (m, 1H), 1.96 – 1.93 (m, 1H), 1.61 – 1.57 (m, 3H)。LC-MS R_T = 0.708 min，m/z = 358.1 $[M + H]^+$。

【0376】

實例168：方法36

((1R,3S)-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)環丁基)甲醇

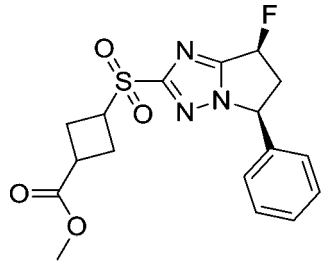


【0377】

步驟1：3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]硫基]環丁烷羧酸甲酯

向(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(500 mg，2.13 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液添加3-溴環丁烷羧酸甲酯(820 mg，4.25 mmol)及碳酸鉀(881 mg，6.38 mmol)。在25℃下將該反應混合物攪拌2 h並倒入水(15 mL)中。該混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈無色油之3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁烷羧酸甲酯(610 mg，83%)。

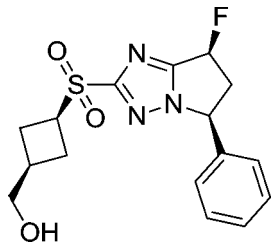
【0378】



步驟2：3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁烷羧酸甲酯

向3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁烷羧酸甲酯(590 mg，1.70 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(85%，1700 mg，8.49 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌2 h並藉由添加飽和碳酸鈉水溶液(20 mL)中止。所得混合物用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至40%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈白色固體之3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁烷羧酸甲酯(540 mg，84%)。

【0379】



步驟3：((1R,3S)-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)環丁基)甲醇

在25℃下向3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁烷羧酸甲酯(470 mg，1.24 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液添加硼氫化鋰(54 mg，2.48 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌2 h並藉由添加水(20 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物首先藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至80%乙酸乙酯於石油醚中)純化，然後藉由對掌性SFC純化以產生呈無色油之((1R,3S)-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)環丁基)甲醇(任意分配之LHS立體化學) (150 mg，38%)。^{1}H NMR (400 MHz,

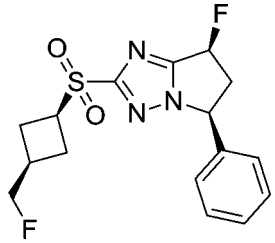
$CDCl_3$) δ 7.41 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.11 –5.95 (m, 1H), 5.53 – 5.49 (m, 1H), 4.10 – 4.05 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 3H), 2.99 – 2.95 (m, 1H), 2.60 – 2.56 (m, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 4H)。LC-MS R_T = 0.862 min，m/z = 352.1 $[M+H]^+$。

SFC條件：管柱：ChiralPak AD-3 150×4.6 mm I.D.，3 μm流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5.5 min內，自5%至40%之B，然後5%之B，歷時1.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：40 ℃。

【0380】

實例169

((1R,3S)-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)環丁基)甲醇



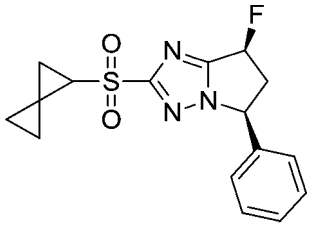
在0℃下向((1R,3S)-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)環丁基)甲醇(129 mg，0.28 mmol)於甲苯(8 mL)中之溶液添加二乙基胺基三氟化硫(0.15 mL，1.14 mmol)。在0℃下將該混合物攪拌1 h並藉由添加飽和碳酸氫鈉(20 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。所得殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈42至72%/0.225%甲酸於水中)純化以提供呈白色固體之((1R,3S)-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)環丁基)甲醇(9.9 mg，10%)。^1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.12 –5.95 (m, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 5.43 – 4.29 (m, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 3.70 – 3.64 (m, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.57 – 2.47 (m, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 2H)。LC-MS R_T = 0.976 min，m/z = 354.1 $[M+H]^+$。

【0381】

實例170：方法23

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-螺[2.2]戊烷-2-基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

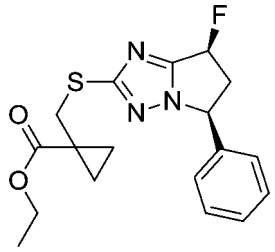


【0382】

步驟1：1-(甲基磺醯氧基甲基)環丙烷羧酸乙酯

向1-(羥基甲基)環丙烷-1-羧酸乙酯(5.0 g，34.7 mmol)於二氯甲烷(40 mL)及三乙胺(10.5 g，104 mmol)中之溶液添加甲磺醯氯(3.66 mL，47 mmol)。在0℃下將該混合物攪拌2 h並用二氯甲烷(50 mL)稀釋。該溶液然後用檸檬酸(2 x 40 mL)，鹽水(15 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈白色固體之1-(甲基磺醯氧基甲基)環丙烷羧酸乙酯(3.0 g，39 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.34 – 4.30 (m, 2H), 4.20 – 4.13 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.45 – 1.41 (m, 2H), 1.29 – 1.24 (m, 3H), 1.07 – 1.03 (m, 2H)。

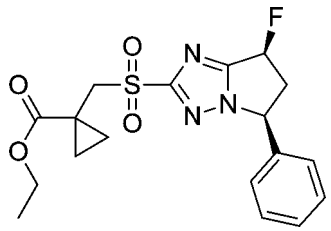
【0383】



步驟2：1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基甲基]環丙烷羧酸乙酯

向(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(1.0 g，4.3 mmol)及1-(甲基磺醯氧基甲基)環丙烷羧酸鹽(945 mg，4.25 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之溶液添加氫化鈉(60%，450 mg，11.2 mmol)。添加後，在0℃下將該混合物攪拌4 h並藉由添加飽和氯化銨水溶液(40 mL)中止。所得溶液用乙酸乙酯(2 x 40 mL)萃取。合併之有機層用水(20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈黃色固體之1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基甲基]環丙烷羧酸乙酯(1.2 g，79%)。

【0384】

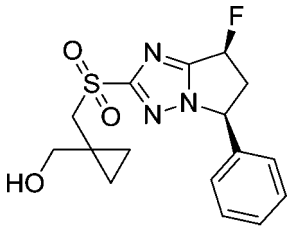


步驟3：1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基甲基]環丙烷羧酸乙酯

向1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基甲基]環丙烷羧酸乙酯(1.0 g，2.77 mmol)於二氯甲烷(20 mL)

中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(85%，1.7 g，8.3 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌2 h並藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合併之有機物用鹽水(30 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至100%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈黃色油之1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基甲基]環丙烷羧酸乙酯(1.0 g，92%)。LCMS R_T = 1.063 min，m/z = 394 $[M+H]^+$。

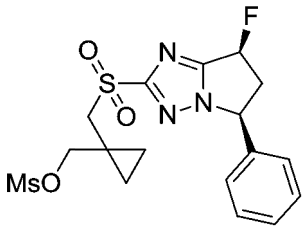
【0385】



步驟4：[1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基甲基]環丙基]甲醇

在氮氣氛下向1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基甲基]環丙烷羧酸乙酯(1.0 g，2.54 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液添加二異丁基氫化鋁(1.0 M於二氯甲烷中，12.7 mL，12.7 mmol)。在20℃下將該混合物攪拌16 h並藉由緩慢添加十水合硫酸鈉(1.0 g)中止。過濾沈澱並在減壓下濃縮濾液以產生呈黃色油之粗[1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基甲基]環丙基]甲醇(740 mg，83%)。LCMS R_T = 0.886 min，m/z = 352.2 $[M+H]^+$。

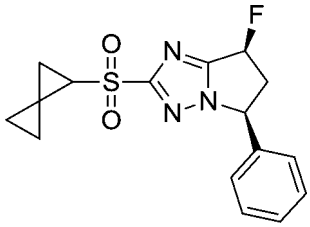
【0386】



步驟5：[1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基甲基]環丙基]甲磺酸甲酯

向[1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基甲基]環丙基]甲醇(740 mg，2.11 mmol)及三乙胺(1.2 g，11.86 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液添加甲磺醯氯(840 mg，7.33 mmol)。在0℃下將該混合物攪拌2 h並用二氯甲烷(50 mL)稀釋。該溶液用水(2 x 30 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至100%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈白色固體之[1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基甲基]環丙基]甲磺酸甲酯(450 mg，50%)。

【0387】



步驟6：(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-螺[2.2]戊烷-2-基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

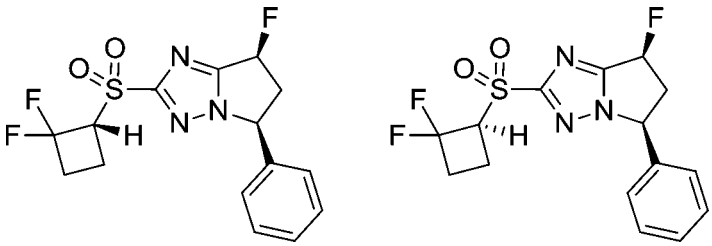
在-70℃下在氮保護下向[1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基甲基]環丙基]甲磺酸甲酯(150 mg，0.35 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液添加雙(三甲基矽基)醯胺鋰(1.0 M於四氫呋喃中，1.05 mL，1.05 mmol)。在-70℃下將該混合物攪拌2 h並藉由添加飽和氯化銨水溶液(20 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(2 x 20 mL)

萃取。合併之有機層用水(2 x 10 mL)、鹽水(10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈25至60%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-螺[2.2]戊烷-2-基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(7.3 mg，6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.12 – 5.95 (m, 1H), 5.53 – 5.50 (m, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 2H), 1.97 – 1.94 (m, 1H), 1.61 – 1.57 (m, 1H), 1.28 – 1.24 (m, 1H), 1.18 – 1.12 (m, 1H), 0.98 – 0.85 (m, 2H)。LCMS R_T = 1.768 min，m/z = 334.1$[M + H]^+$。

【0388】

實例171及實例172

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1R)-2,2-二氟環丁基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1S)-2,2-二氟環丁基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1R)-2,2-二氟環丁基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1S)-2,2-二氟環丁基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法20起始自2-溴環丁酮進行製備。最終化合物係藉由對掌性SFC純化以產生：呈黃色固體之(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1R)-2,2-二氟環丁基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 4.129 min) (12.2 mg，22%，68%

ee)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.12 – 5.96 (m, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 4.62 – 4.56 (m, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.57 – 2.50 (m, 2H), 2.30 – 2.22 (m, 1H)。LC-MS RT = 0.918 min，m/z = 358.0 $[M+H]^+$。

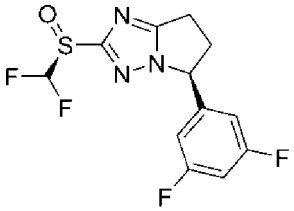
呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1S)-2,2-二氟環丁基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 3.512 min) (8.5 mg，15%，63% ee)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.13 – 5.96 (m, 1H), 5.56 – 5.50 (m, 1H), 4.64 – 4.56 (m, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 2.30 – 2.27 (m, 1H)。LC-MS RT = 0.915 min，m/z = 357.9 $[M+H]^+$。

SFC條件(製備)：管柱：AD-H (250 mm x 30 mm，5 μm)；流動相：A：CO_2 B：0.1%NH_3H_2O MeOH；梯度：保持25%之B；流動速率：50 mL/min，管柱溫度：40℃。

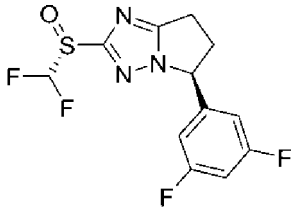
【0389】

實例173及實例174：方法1

(5S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



及



2-(二氟甲基亞磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-

b][1,2,4]三唑之非對映異構混合物係藉由對掌性SFC分離。針對任意分配之以下之分析資料：

呈白色固體之(5S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑：(峰2，SFC分析滯留時間= 0.73 min，Whelk O-1 (S,S)，等度15% MeOH+0.1% NH_4OH，2.5 min方法) (5.5 mg，1%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.53 – 7.19 (m, 2H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 3.07 (ddd, J = 16.1, 9.7, 6.1 Hz, 1H), 2.70 – 2.52 (m, 1H)。

LC-MS RT = 4.30 min，m/z = 320.0 (M+H) +。

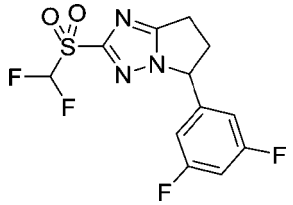
呈白色固體之(5S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑：(峰4，SFC分析滯留時間= 1.13 min，Whelk O-1 (S,S)，等度15% MeOH+0.1% NH_4OH，2.5 min方法) (8.7 mg，2%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 – 7.20 (m, 2H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 3.29 – 3.14 (m, 2H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 1H)。LC-MS RT = 4.26 min，m/z = 320.0 (M+H) +。

SFC條件(製備)：Whelk O-1 (S,S) 250 x 21.2 mm，5 μm，流動相：A：CO_2 B：0.1%氫氧化銨於甲醇中，等度18% B，流動速率：80 mL/min，管柱溫度30℃。

【0390】

實例175：方法38

2-(二氟甲基磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

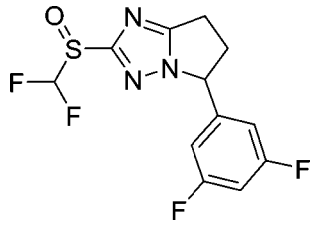


向2-(二氟甲基亞磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(70 mg，0.22 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(393 mg，1.75 mmol，8.0當量)。在室溫下將該混合物攪拌16 h。16 h後，該反應用飽和硫代硫酸鈉水溶液(25 mL)及飽和碳酸氫鈉(25 mL)中止。將層分離，且水層用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取三次以上。合併之有機物用水及鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥並濃縮。殘餘物係藉由逆相HPLC (Gemini-NX C18，50 x 30 mm管柱；溶劑A：0.1%甲酸於水中；溶劑B：乙腈；20至60% B之梯度)純化以提供呈白色固體之2-(二氟甲基磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(24 mg，33%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 5.82 – 5.70 (m, 1H), 3.26 – 3.01 (m, 3H), 2.71 – 2.60 (m, 1H)。LC-MS RT = 4.73 min，m/z = 336.0 (M+H) +。

【0391】

實例176

2-(二氟甲基亞磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



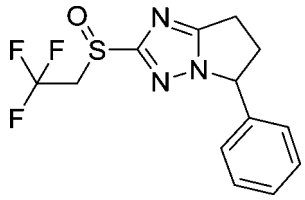
根據方法1起始自4-(3,5-二氟苯基)-4-側氧基-丁酸乙酯(Rieke Metals) (就最終步驟而言，140 mg，26%產率)進行製備。1H NMR (400

MHz, DMSO-d6) δ 7.52 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 7.00 (m, 2H), 5.77 – 5.67 (m, 1H), 3.28 – 3.14 (m, 2H), 3.07 (ddd, J = 16.3, 9.8, 6.2 Hz, 1H), 2.71 – 2.57 (m, 1H)。LC-MS RT = 4.35 min，m/z = 320.0 (M+H) +。

【0392】

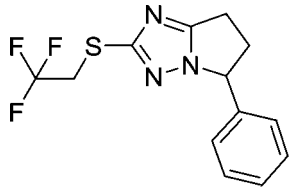
實例177：方法39

5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



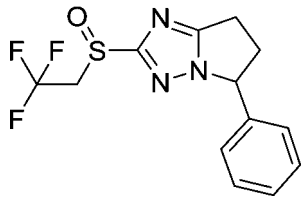
【0393】

步驟1：5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基氫硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



向5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(800 mg，3.68 mmol，1.0當量)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液添加碳酸銫(3600 mg，11.0 mmol，3.0當量)及2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸鹽(2.19 mL，3520 mg，14.7 mmol，4.0當量)。在室溫下將所得異質混合物攪拌16 h。16 h後，使該混合物濾過矽藻土並濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至10%甲醇於二氯甲烷中)純化以提供呈黃色油之5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基氫硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(270 mg，25%)。

【0394】



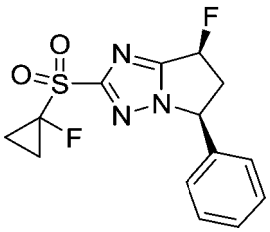
步驟2：5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

向5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基氫硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(270 mg，0.90 mmol，1.0當量)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(303 mg，1.35 mmol，1.5當量)。在室溫下將所得混合物攪拌16 h。16 h後，該反應用飽和硫代硫酸鈉水溶液(50 mL)及飽和碳酸氫鈉(50 mL)中止。將層分離，且水層用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取三次以上。合併之有機物用水及鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥並濃縮。殘餘物係藉由逆相HPLC (Gemini-NX C18，50 x 30 mm管柱；溶劑A：0.1%甲酸於水中；溶劑B：乙腈；20至60% B之梯度)純化以提供呈白色固體之5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(111 mg，39%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 – 7.33 (m, 3H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 5.66 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 – 4.38 (m, 2H), 3.29 – 2.98 (m, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 1H)。LC-MS RT = 4.33 min，m/z = 316.0 (M+H) +。

【0395】

實例178：方法40

(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟環丙基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



向(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(1000 mg，3.25 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(15 mL)中之冷卻至-78℃之溶液添加2,2,6,6-四甲基哌啶基氯化鎂-氯化鋰複合物(Sigma-Aldrich，1 M於四氫呋喃/甲苯中，3.9 mL，1.2當量)之溶液。在-78℃下將所得混合物攪拌30 min，然後向其添加呈固體之N-氟苯磺醯亞胺(1230 mg，3.9 mmol，1.2當量)。在-78℃下將所得混合物攪拌30 min，然後用5%檸檬酸水溶液(100 mL)中止。該混合物用乙酸異丙酯(3 x 75 mL)萃取。合併之有機物用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥並濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至90%乙酸異丙酯於庚烷中)部分純化，然後藉由逆相HPLC (Gemini-NX C18，50 x 30 mm管柱；溶劑A：0.1%甲酸於水中；溶劑B：乙腈；20至60% B之梯度)進一步純化以提供呈無色殘餘物之(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟環丙基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(27 mg，3%產率)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 – 7.36 (m, 3H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 6.31 (ddd, J = 56.1, 7.3, 2.2 Hz, 1H), 5.82 (ddd, J = 8.4, 6.5, 3.4 Hz, 1H), 3.79 (dddd, J = 25.0, 15.5, 8.5, 7.3 Hz, 1H), 2.77 (dddd, J = 27.1, 15.1, 3.4, 2.1 Hz, 1H), 1.86 – 1.63 (m, 4H)。LC-MS RT = 4.89 min，m/z = 326.0 (M+H) +。

表II：對掌性分離條件(CPCT) –儀器：PIC 200 Chiral–溶劑：A CO_2 -偵測器波長215 nm -管柱尺寸150 x 21.2 mm 5 μm

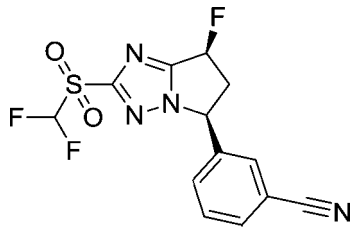
編號	量/產率	溶劑B	%B		樣品溶劑	管柱	流動速率	運行時間(min)
			初始	最終				
179	7.1 mg / 33%	0.1% NH_4OH 於MeOH中	20	20	MeOH	Chiralpak AD	70	9
180	6.1 mg / 26%	0.1% NH_4OH 於MeOH中	20	20	MeOH	Cellulose-4	70	9
181	6.8 mg / 30%	0.1% NH_4OH 於MeOH中	20	20	MeOH	Cellulose-4	70	9
182	7 mg / 32%	0.1% NH_4OH 於MeOH中	20	20	MeOH	Chiralpak AD	70	9
183	1.7 mg / 12%	0.1% NH_4OH 於MeOH中	20	20	MeOH /ACN	Whelko-01	70	30
184	2.9 mg / 26%	0.1% NH_4OH 於MeOH中	25	25	MeOH	Chiralpak AD	70	40
185	1.9 mg / 13%	0.1% NH_4OH 於MeOH中	20	20	MeOH /ACN	Whelko-01	70	30
186	2.9 mg / 26%	0.1% NH_4OH 於MeOH中	25	25	MeOH	Chiralpak AD	70	40
187	4.7 mg / 25%	0.1% NH_4OH 於MeOH中	40	40	MeOH /ACN	Chiralcel OX	70	46

188	4 mg / 26%	0.1% NH_4OH 於MeOH 中	40	40	MeOH /ACN	Chiralcel OX	70	31
189	5.4 mg / 28%	0.1% NH_4OH 於MeOH 中	40	40	MeOH /ACN	Chiralcel OX	70	46
190	2 mg / 13%	0.1% NH_4OH 於MeOH 中	40	40	MeOH /ACN	Chiralcel OX	70	31
191	8.8 mg / 34%	0.1% NH_4OH 於MeOH 中	35	35	MeOH	Chiralpak IG	70	24

【0396】

實例192：方法41

3-[(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈



向(5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(250 mg，0.71 mmol，如方法16中製得)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0) (130 mg，0.14 mmol)及1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵(158 mg，0.28 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(12 mL)中之溶液添加鋅(5 mg，0.09 mmol)及氰化鋅(150 mg，1.28 mmol)。該混合物用氮淨化並在120 ℃下攪拌18 h。過濾所得混合物。濾液用水(20 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物首先藉由RP-HPLC (乙腈23至53%/0.05%碳酸氫銨於水中)純化，然後藉由SFC純化以產生呈白色固體之3-[(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-

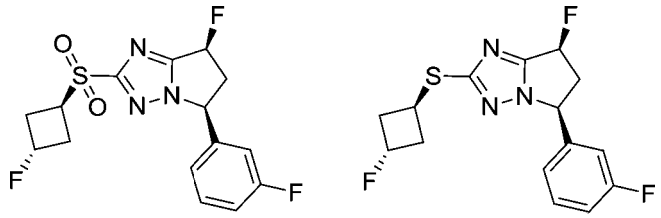
二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈(3.6 mg，1.5%)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.21 – 6.02 (m, 1H), 5.66 – 5.62 (m, 1H), 3.84 – 3.67 (m, 1H), 3.10 – 2.96 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.058 min，m/z = 343.1 $[M + H]^+$。

SFC條件：管柱：Chiralcel OJ-H (150*4.6 mm， 5 μm)，流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5.5 min內，自5%至40%之B，然後5% B，歷時1.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：40℃。

【0397】

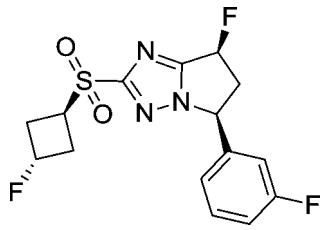
實例226：方法42

(5S,7S)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)磺醯基-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



在氮氣氛下向順式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁醇(480 mg，1.48 mmol)於甲苯(12 mL)中之冷卻(-30℃)溶液添加二乙基胺基三氟化硫(0.78 mL，5.94 mmol)，歷時20 min。添加後，在0℃下將該混合物攪拌1 h，用乙酸乙酯(30 mL)稀釋並倒入飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)中。該混合物用乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈棕色固體之(5S,7S)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)氫硫基-5-

(3-氟 苯 基)-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三 唑(170 mg，35%)。LCMS R_T = 0.976 min，m/z = 325.9 $[M + H]^+$。

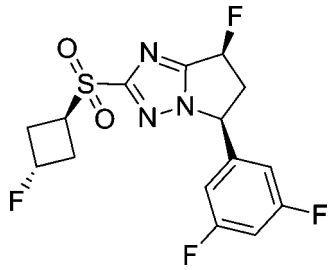


在30℃下將(5S,7S)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)氫硫基-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(150 mg，0.46 mmol)、氯化釕(III) (10 mg，0.05 mmol)及過碘酸鈉(395 mg，1.84 mmol)於乙腈(3 mL)、水(3 mL)及乙酸乙酯(3 mL)中之混合物攪拌1 h並過濾。濾液用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈42至72% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)磺醯基-5-(3-氟 苯 基)-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三 唑(92.0 mg，91%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 1H), 6.15 – 5.92 (m, 1H), 5.56 – 5.49 (m, 1H), 5.44 – 5.19 (m, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 1H), 3.78 – 3.57 (m, 1H), 3.11 – 2.96 (m, 3H), 2.76 – 2.61 (m, 2H)。LCMS RT = 0.918 min，m/z = 357.9 $[M + H]^+$。

【0398】

實例193：方法42

(5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

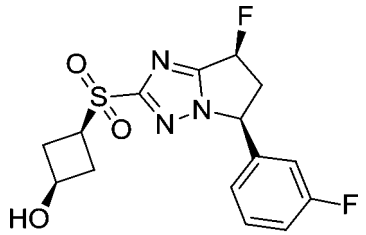


(5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係使用方法42起始自(5S,7S)-7-氟-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終化合物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈黃色固體之(5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(20.0 mg，10.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 – 6.83 (m, 1H), 6.79 – 6.77 (m, 2H), 6.12 – 5.95 (m, 1H), 5.53 – 5.51 (m, 1H), 5.50 – 5.25 (m, 1H), 4.17 – 4.12 (m, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 3.15 – 2.98 (m, 3H), 2.75 – 2.66 (m, 2H)。LCMS RT = 1.142 min，m/z = 376.1 $[M + H]^+$。

【0399】

實例195：方法44

順式-[[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁醇



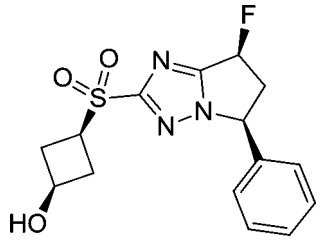
順式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁醇係根據方法44起始自(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終

化合物係藉由RP-HPLC (乙腈28至58%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈無色油之順式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁醇(20.6 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.34 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 1H), 6.16 – 5.94 (m, 1H), 5.61 – 5.50 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 3.80 – 3.60 (m, 2H), 3.01 – 2.88 (m, 1H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.60 – 2.35 (m, 3H)。LCMS R_T = 0.825 min，m/z = 356.1 $[M + H]^+$。

【0400】

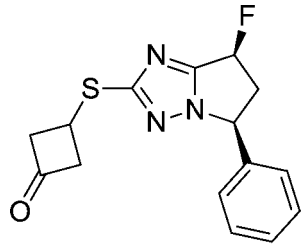
實例225：方法44

順式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁醇



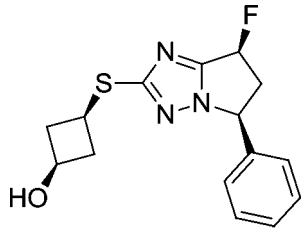
【0401】

步驟1：3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)環丁酮



在0℃下在氮氣氛下向(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(650 mg，2.8 mmol)及3-溴環丁酮(535 mg，3.6

mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液添加氫化鈉(60%，165 mg，4.1 mmol)。在20℃下將該溶液攪拌2 h並藉由添加水(20 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色油之3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁酮(800 mg，96%)。

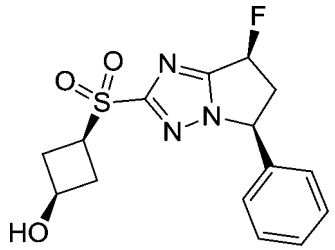


【0402】

步驟2：順式-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁醇

向3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁酮(200 mg，0.66 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物添加硼氫化鈉(74.8 mg，2.0 mmol)。在20℃下將該混合物攪拌1 h並藉由添加水(30 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(40 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至80%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈淺黃色固體之順式-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁醇(140 mg，70%)。

【0403】



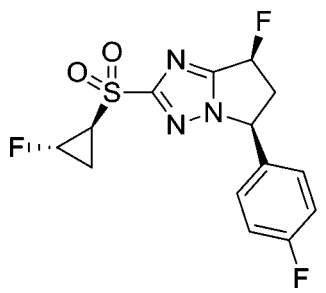
步驟3：順式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁醇

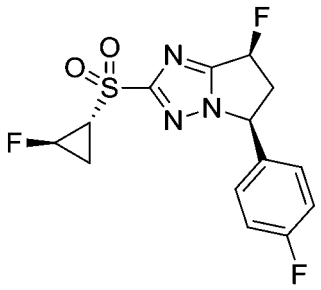
在25℃下將3-[[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁醇(90 mg，0.28 mmol)及3-氯過氧苯甲酸(85%，226 mg，1.11 mmol)於二氯甲烷(9 mL)中之混合物攪拌4 h。該反應混合物用水(30 mL)稀釋並用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 x 20 mL)、鹽水(20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈28至58%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以提供呈無色油之3-[[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁醇(20.6 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.20 – 6.18 (m, 0.5H), 6.05 – 6.03 (m, 0.5H), 5.67 – 5.65 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 2H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 2.38 – 2.35 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.585 min，m/z = 338.1 $[M + H]^+$。

【0404】

實例196及實例197

(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑





(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法30(起始自(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑進行製備。最終化合物係首先藉由急速層析術於二氧化矽(溶劑梯度：0至25%乙酸乙酯於石油醚中)上純化，及然後藉由SFC純化以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 3.735 min)(14.5 mg，13%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 6.17 – 5.94 (m, 1H), 5.57 – 5.50 (m, 1H), 5.27 – 4.98 (m, 1H), 3.79 – 3.56 (m, 1H), 3.20 – 3.15 (m, 1H), 3.05 – 2.91 (m, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.952 min，m/z = 344.1 $[M + H]^+$。

呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 4.033 min)(22.0 mg，19.8%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.20 – 5.92 (m, 1H), 5.57 – 5.49 (m, 1H), 5.27 – 4.98 (m, 1H), 3.79 – 3.56 (m, 1H), 3.19 – 3.08 (m, 1H), 3.05 – 2.90 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.956 min，

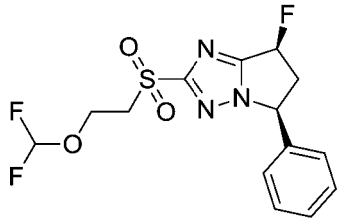
m/z = 344.1 $[M + H]^+$。

SFC條件：管柱：Chiralcel AD-3 (150*4.6 mm，3 μm)，流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5.5 min內，自5%至40%之B及5%之B，歷時1.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：40℃。

【0405】

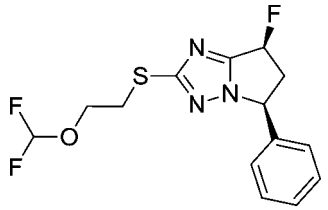
實例198：方法45

(5S,7S)-2-[2-(二氟甲氧基)乙基磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



【0406】

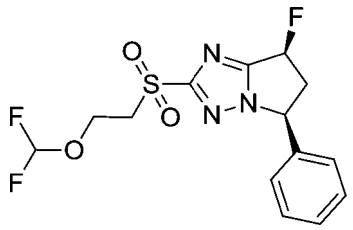
步驟1：(5S,7S)-2-[2-(二氟甲氧基)乙基氫硫基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



在50℃下向2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]乙醇(200 mg，0.72 mmol)及碘化銅(I) (30 mg，0.2 mmol)於乙腈(1.0 mL)中之混合物添加二氟(氟磺醯基)乙酸(500 mg，2.8 mmol)於乙腈(0.5 mL)中之溶液。在50℃下將該混合物攪拌40 min並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈黃色油之(5S,7S)-2-[2-(二氟甲氧基)乙基氫硫基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(45

mg，19%)。LCMS R_T = 0.726 min，m/z = 330.1 $[M + H]^+$。

【0407】



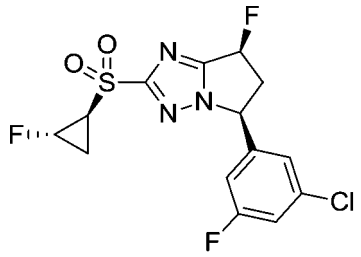
步驟2：(5S,7S)-2-[2-(二氟甲氧基)乙基磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

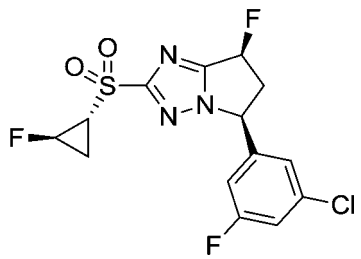
在30℃下將(5S,7S)-2-[2-(二氟甲氧基)乙基氫硫基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(45 mg，0.14 mmol)、氯化釕(III) (6 mg，0.03 mmol)及過碘酸鈉(117 mg，0.55 mmol)於乙腈(1.8 mL)、水(1.8 mL)及乙酸乙酯(1.8 mL)中之混合物攪拌1 h並過濾。在減壓下濃縮濾液且殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈25至55%/0.225%甲酸於水中)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-2-[2-(二氟甲氧基)乙基磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(5.3 mg，10.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 6.22 (t. J = 74.8 Hz, 1H), 6.21 – 6.03 (m, 1H), 5.68 – 5.66 (m, 1H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 – 3.74(m, 3H), 1.31 – 1.28 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.943 min，m/z = 362.1 $[M + H]^+$。

【0408】

實例199及實例200

(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑





(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法30起始自(5S,7S)-2-溴-5-(3-氯-5-氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(根據方法23製備)進行製備。最終化合物係首先藉由RP-HPLC (乙腈42至72%/0.225%甲酸於水中)純化，及然後藉由SFC純化以提供：

呈白色固體之(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 4.266 min) (15.5 mg，34%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.52 – 5.47 (m, 1H), 5.25 – 5.05 (m, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 2H)。LCMS R_T = 1.030 min，m/z = 378.1 $[M + H]^+$。

呈白色固體之(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 4.480 min) (8.6 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.52 – 5.47 (m, 1H), 5.24 – 5.05 (m, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 2H)。LCMS RT = 0.952 min，m/z

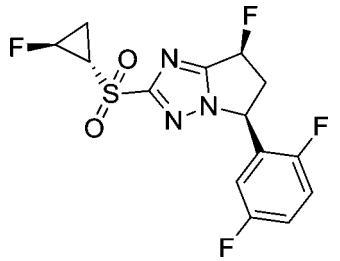
= 377.9 [M + H]+。

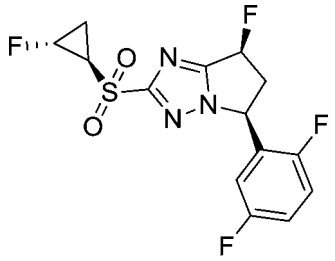
SFC條件：管柱：Chiralcel OD-3 (150*4.6 mm，3 μm)，流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5 min內，自5%至40%之B，及保持40%之B，歷時2.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：35 ℃。

【0409】

實例201及實例202

(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑





(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法30起始自(5S,7S)-2-溴-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑進行製備。最終化合物係首先藉由RP-HPLC (乙腈40至70%/0.05%氫氧化銨於水中)純化，及然後藉由SFC純化以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 2.467 min) (25.4 mg，23%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 – 7.04 (m, 2H), 6.75 – 6.65 (m, 1H), 6.18 – 5.95 (m, 1H), 5.89 – 5.80 (m, 1H), 5.29

– 5.01 (m, 1H), 3.83 – 3.64 (m, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 1H), 3.05 – 2.89 (m, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.955 min，m/z = 362.1 $[M + H]^+$。

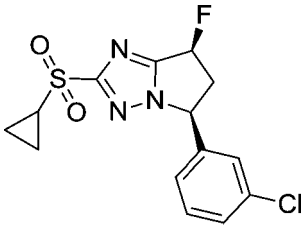
呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 2.544 min) (61.4 mg，55%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 – 7.05 (m, 2H), 6.76 – 6.67 (m, 1H), 6.17 – 5.97 (m, 1H), 5.88 – 5.80 (m, 1H), 5.29 – 5.05 (m, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 3.05 – 2.90 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 2H)。LCMS RT = 0.952 min，m/z = 362.1 $[M + H]^+$。

SFC條件：管柱：Chiralcel AS-3 (150*4.6 mm，3 μm)，流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5 min內，自5%至40%之B，及於0.5 min內，自40%至5%之B，保持5%之B，歷時1.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃。

【0410】

實例203

(5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



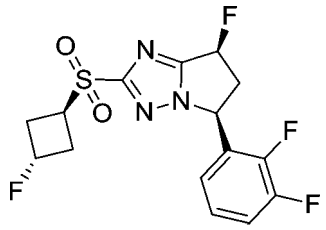
(5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-5-(3-氯苯基)-7-氟-6,7-二

氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈35至65%/0.225%甲酸於水中)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(145 mg，81%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 6.14 – 5.95 (m, 1H), 5.56 – 5.48 (m, 1H), 3.78 – 3.57 (m, 1H), 3.06 – 2.87 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 1.22 – 1.07 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.917 min，m/z = 341.9 $[M + H]^+$。

【0411】

實例204：方法42

(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



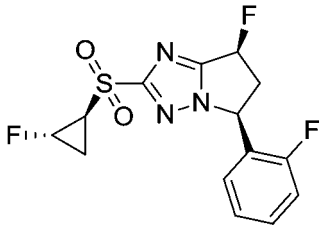
(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法42起始自(5S,7S)-7-氟-5-(2,3-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈45至75% / 0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(11.9 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 6.75 – 6.72 (m, 1H), 6.17 – 5.95 (m, 1H), 5.92 – 5.81 (m, 1H), 5.46 – 5.19 (m, 1H),

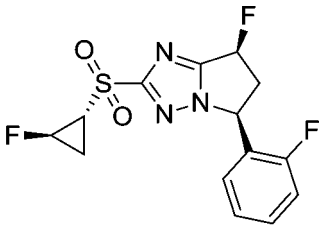
4.24 – 4.08 (m, 1H), 3.85 – 3.64 (m, 1H), 3.14 – 2.91 (m, 3H), 2.79 – 2.61 (m, 2H)。LCMS RT = 1.845 min，m/z = 376.1 $[M + H]^+$。

【0412】

實例205及實例206

(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑





(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法30起始自(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑進行製備。最終化合物係首先藉由RP-HPLC (乙腈42至72%/0.05%氫氧化銨於水中)純化，及然後藉由SFC純化以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 2.623 min) (37.5 mg，31.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.99 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.16 – 5.98 (m, 1H), 5.89 – 5.87 (m, 1H), 5.27 – 5.04 (m, 1H), 3.81 – 3.64 (m, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 1H), 3.06 – 2.90 (m, 1H), 1.91 – 1.75 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.897 min，m/z = 343.9 $[M + H]^+$。

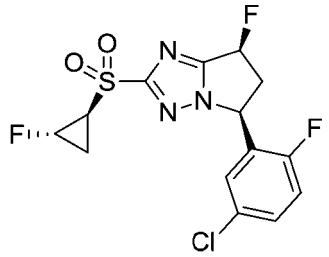
呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 2.747 min) (36.4 mg，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.19 – 5.96 (m, 1H), 5.88 – 5.85 (m, 1H), 5.28 – 5.07 (m, 1H), 3.83 – 3.63 (m, 1H), 3.18 – 3.16 (m, 1H), 3.06 – 2.90 (m, 1H), 1.94 – 1.74 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.896 min，m/z = 343.9 $[M + H]^+$。

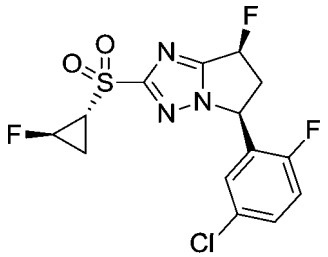
SFC條件：管柱：Chiralcel AS-3 (150*4.6 mm，3 μm)，流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5 min內，自5%至40%之B，及於0.5 min內，自40%至5%之B，保持5%之B，歷時1.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃。

【0413】

實例207及實例218

(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑





(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法30起始自(5S,7S)-2-溴-5-(5-氯-2-氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡

咯并[1,2-b][1,2,4]三唑進行製備。最終化合物係首先藉由RP-HPLC (42至72%乙腈/ 0.05%鹽酸於水中)純化，及然後藉由SFC純化以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 4.275 min) (10.2 mg，10%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.12 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.17 – 5.95 (m, 1H), 5.84 – 5.76 (m, 1H), 5.27 – 5.06 (m, 1H), 3.80 – 3.63 (m, 1H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 2H)。LCMS R_T = 1.018 min，m/z = 378.1 $[M + H]^+$。

呈白色固體之(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 4.504 min) (14.1 mg，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 6.29 – 6.05 (m, 1H), 5.95 – 5.80 (m, 1H), 5.30 – 5.02 (m, 1H), 3.94 – 3.71 (m, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 1H), 3.01 – 2.81 (m, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 1H)。LCMS R_T = 1.010 min，m/z = 378.1 $[M + H]^+$。

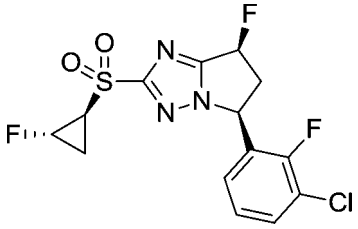
SFC條件：管柱：Chiralcel OD-3 (150 x 4.6 mm，3 μm)，流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5 min內，自5%至40%之B，及於0.5 min內，自40%至5%之B，保持5%之B，歷時1.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：35℃。

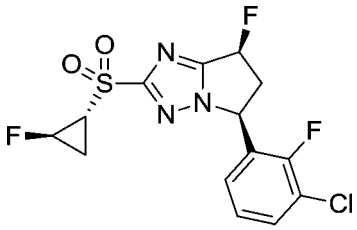
【0414】

實例219及實例208

(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-

6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑





(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法30起始自(5S,7S)-2-溴-5-(3-氯-2-氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑進行製備。最終化合物係首先藉由RP-HPLC (45至72%乙腈/ 0.05%鹽酸於水中)純化，及然後藉由SFC純化以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 4.561 min) (9.9 mg，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.88 – 6.84 (m, 1H), 6.15 – 5.98 (m, 1H), 5.90 – 5.85 (m, 1H), 5.24 – 5.08 (m, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 1.89 – 1.84 (m, 2H)。LCMS R_T = 1.029 min，m/z = 378.1 $[M + H]^+$。

呈白色固體之(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2，滯留時間= 4.332 min) (20.0 mg，29%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 6.89 – 6.85 (m, 1H), 6.15 – 5.98 (m, 1H), 5.90 – 5.85 (m, 1H), 5.24 – 5.03 (m, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 1H), 3.23 – 3.14

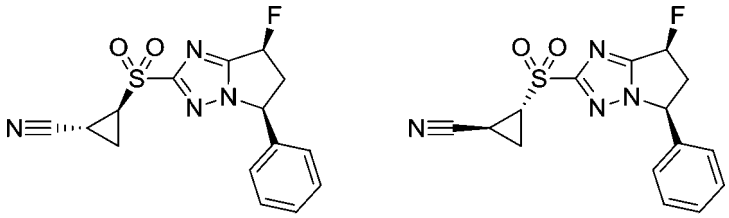
(m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.939 min，m/z = 337.9 $[M + H]^+$。

SFC條件：管柱：Chiralcel AD-3 (150 x 4.6 mm，3 μm)，流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：於5.5 min內，自5%至40%之B及5%之B，歷時1.5 min，流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：40℃。

【0415】

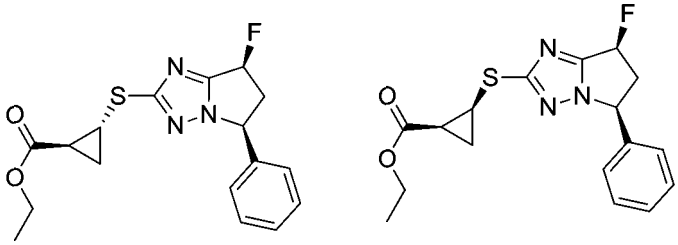
實例209及實例212：方法46

(1R,2S)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈及(1S,2R)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈



【0416】

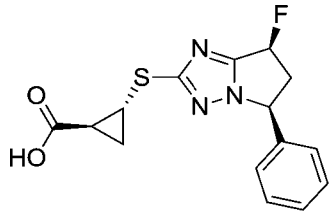
步驟1：反式-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷羧酸乙酯及順式-2-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丙烷羧酸乙酯



在50℃下在氮氣氛下將2,2'-聯吡啶(71 mg，0.45 mmol)、(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(535 mg，2.3 mmol)、碳酸鈉(723 mg，6.8 mmol)、(2-乙氧基羰基環丙基)二羥基硼酸(387 mg，2.5 mmol)及噻吩-2-羧酸銅(I) (445 mg，2.3 mmol)於1,2-二氯

乙烷(25 mL)中之混合物攪拌3 h。將該混合物倒入水(10 mL)中並用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生反式-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷羧酸乙酯(195 mg，25%)及順式-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷羧酸乙酯(210 mg，27%)，兩者均呈淺黃色固體。

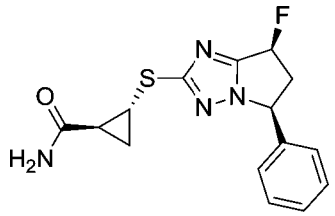
【0417】



步驟2：反式-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷羧酸

向反式-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷羧酸乙酯(180 mg，0.5 mmol)於四氫呋喃(10 mL)及水(2 mL)中之溶液添加水合氫氧化鋰(37 mg，1.6 mmol)。在25℃下將該反應混合物攪拌4 h並在減壓下濃縮。藉由添加鹽酸(4 M)將該殘餘物調整至pH = 3並用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮以提供呈白色固體之粗反式-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷羧酸(150 mg，91%)。LCMS R_T = 0.902 min，m/z = 320.1 $[M + H]^+$。

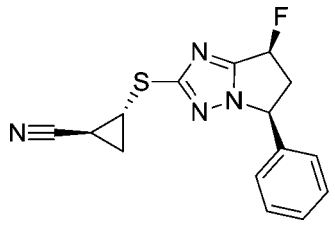
【0418】



步驟3：反式-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷甲醯胺

向1-羥基苯并三唑(64 mg，0.5 mmol)、氯化銨(50 mg，0.94 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(182 mg，1.4 mmol)及反式-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷羧酸(150 mg，0.47 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)中之混合物添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(90 mg，0.47 mmol)。在25℃下將該混合物攪拌18 h並倒入水(30 mL)中。所得溶液用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。在減壓下濃縮合併之有機層且殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至8%甲醇於乙酸乙酯中)純化以提供呈無色油之反式-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷甲醯胺(100 mg，67%)。LCMS R_T = 0.590 min，m/z = 319.1 $[M + H]^+$。

【0419】

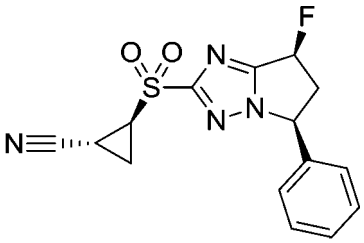


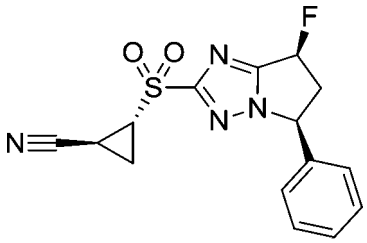
步驟4：反式-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷甲腈

向反式-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.31 mmol)於1,4-二噁烷(10

mL)中之溶液添加三乙胺(158 mg，1.57 mmol)及三氟乙酸酐(198 mg，0.94 mmol)。在25℃下將該反應混合物攪拌4 h並藉由添加水(20 mL)中止。該混合物用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至70%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之反式-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷甲腈(70 mg，74%)。LCMS R_T = 0.811 min，m/z = 301.1 $[M + H]^+$。

【0420】





步驟5：(1R,2S)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈及(1S,2R)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈

在25℃下將反式-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丙烷甲腈(70 mg，0.23 mmol)及3-氯過氧苯甲酸(85%，187 mg，0.93 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物攪拌4 h。該混合物用水(30 mL)稀釋並用二氯甲烷(3 x 15 mL)萃取。合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)、鹽水(15 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至80%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之反式-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈(60

mg，77%)。LCMS R_T = 0.653 min，m/z = 333.1 $[M + H]^+$。

上文外消旋混合物(60 mg，0.18 mmol)係藉由對掌性SFC進一步分離以提供：

呈白色固體之(1R,2S)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈(峰1，滯留時間= 2.795 min)(19.7 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.31 – 7.29 (m, 2H), 6.23 – 6.21 (m, 0.5H), 6.09 – 6.07 (m, 0.5H), 5.70 – 5.69 (m, 1H), 3.85 – 3.69 (m, 2H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.54 – 2.50 (m, 1H), 1.90 – 1.83 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.655 min，m/z = 333.1 $[M + H]^+$。

呈白色固體之(1S,2R)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈(峰2，滯留時間= 3.005 min)(11.4 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.24 – 6.21 (m, 0.5H), 6.10 – 6.07 (m, 0.5H), 5.71 – 5.68 (m, 1H), 3.86 – 3.68 (m, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.51 – 2.50 (m, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.655 min，m/z = 333.1 $[M + H]^+$。

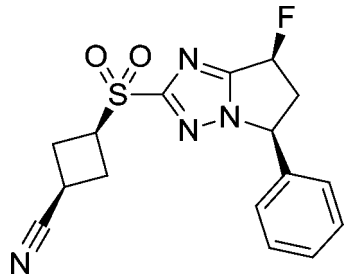
SFC條件：管柱：Daicel chiralpak AS-H (250 mm x 30 mm，5 μm)，流動相：A：CO_2，B：0.1%氫氧化銨乙醇，梯度：自30% B至30% B，流動速率：65 mL/min，管柱溫度：40℃。

【0421】

實例210：方法47

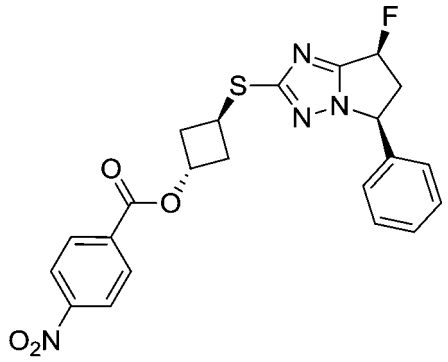
順式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三

唑-2-基]磺醯基]環丁烷甲腈



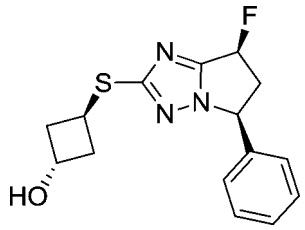
【0422】

步驟1：4-硝基苯甲酸反式-[3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁基]酯



在0℃下在氮氣氛下向順式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁醇(500 mg，1.6 mmol)、4-硝基苯甲酸(355 mg，2.1 mmol)及三苯膦(644 mg，2.5 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之混合物添加偶氮二甲酸二異丙酯(497 mg，2.5 mmol)。在50℃下將該混合物攪拌16 h並用水(30 mL)稀釋。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈白色固體之4-硝基苯甲酸反式-[3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁基]酯(950 mg，43%)。LCMS R_T = 0.824 min，m/z = 455.1 $[M + H]^+$。

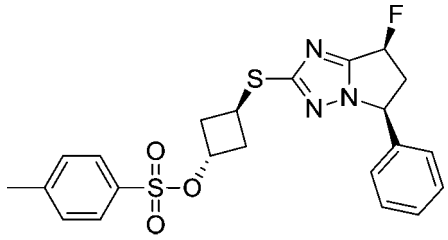
【0423】



步驟2：反式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁醇

在25℃下將碳酸鉀(175 mg，1.3 mmol)及4-硝基苯甲酸反式-[3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁基]酯(850 mg，0.64 mmol)於甲醇(15 mL)及水(5 mL)中之混合物攪拌1.5 h。該反應用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之反式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]環丁醇(430 mg，43%純度，41%)。

【0424】

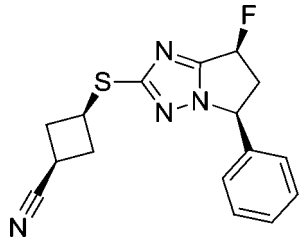


步驟3：4-甲基苯磺酸反式-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁酯

向反式-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁醇(200 mg，43%純度，0.28 mmol)、三乙胺(71 mg，0.7 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(7 mg，0.06 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物添加對甲基苯磺醯氯(80 mg，0.42 mmol)。在20℃下將該

混合物攪拌2.5 h並藉由添加水(20 mL)中止。該混合物用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之4-甲基苯磺酸反式-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁酯(120 mg，93%)。

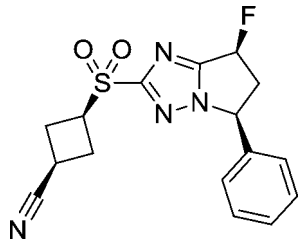
【0425】



步驟4：順式-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁烷甲腈

在100℃下在氮氣氛下將4-甲基苯磺酸反式-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁酯(90 mg，0.2 mmol)及氰化鈉(19 mg，0.39 mmol)於二甲亞碸(9 mL)中之混合物攪拌16 h。該反應混合物用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至40%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈無色油之順式-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁烷甲腈(80.0 mg，81%)。LCMS R_T = 0.685 min，m/z = 315.1 $[M + H]^+$。

【0426】



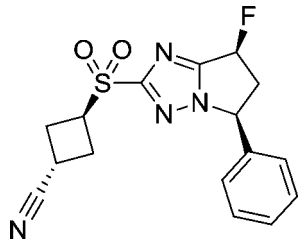
步驟5：順式3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁烷甲腈

在25℃下將3-氯過氧苯甲酸(85%，155 mg，0.76 mmol)及順式-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁烷甲腈(60 mg，0.19 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物攪拌2 h並藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)中止。所得混合物用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈28至58/0.05%鹽酸於水中)純化以提供呈白色固體之順式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁烷甲腈(14.6 mg，21%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.35 – 6.18 (m, 1H), 5.77 – 5.73 (m, 1H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 2.79 – 2.74 (m, 1H), 2.72 – 2.57 (m, 4H)。LCMS R_T = 0.908 min，m/z = 347.1 $[M + H]^+$。

【0427】

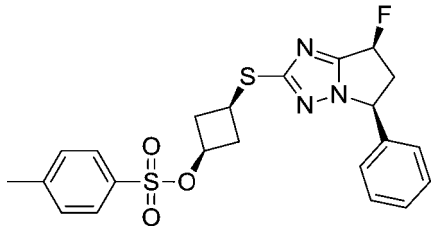
實例211：方法34

反式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁烷甲腈



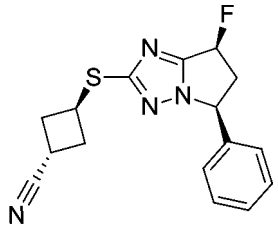
【0428】

步驟1：順式-4-甲基苯磺酸3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁酯



向順式-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁醇(110 mg，0.36 mmol)、三乙胺(91 mg，0.9 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(8.8 mg，0.07 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物添加對甲基苯磺醯氯(103 mg，0.54 mmol)。在20℃下將該混合物攪拌2.5 h並藉由添加水(20 mL)中止。所得溶液用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之順式-4-甲基苯磺酸3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁酯(165 mg，99%)。

【0429】

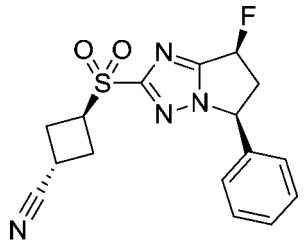


步驟2：反式-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-

b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁烷甲腈

在100℃下在氮氣氛下將順式-4-甲基苯磺酸3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁酯(145 mg，0.32 mmol)及氰化鈉(23 mg，0.47 mmol)於二甲亞砜(10 mL)中之混合物攪拌16 h。該反應混合物用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至40%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈無色油之反式-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁烷甲腈(80.0 mg，81%)。

【0430】



步驟3：反式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁烷甲腈

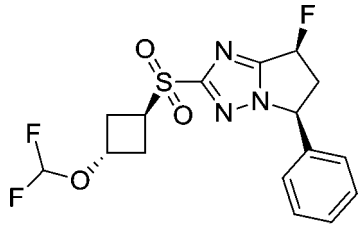
在25℃下將3-氯過氧苯甲酸(85%，180 mg，0.89 mmol)及反式-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁烷甲腈) (70 mg，0.22 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物攪拌2 h並藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)中止。所得混合物用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈30至60/0.05%鹽酸於水中)純化以提供呈白色固體之反式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁烷甲腈(24.5 mg，31%)。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 6.42 – 6.18 (m, 1H), 5.86 – 5.67 (m, 1H), 4.45 – 4.38 (m, 1H), 3.92 – 3.60 (m, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 5H)。LCMS R_T = 0.923 min，m/z = 347.1 $[M + H]^+$。

【0431】

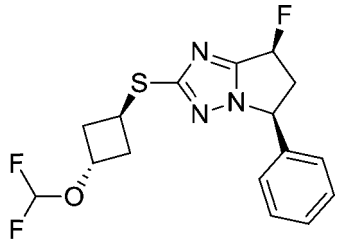
實例213：方法49

(5S,7S)-2-反式-[3-(二氟甲氧基)環丁基]磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



【0432】

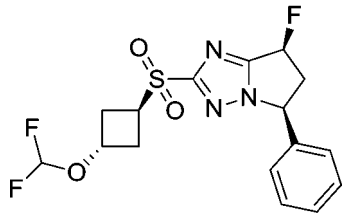
步驟1：(5S,7S)-2-反式-((3-(二氟甲氧基)環丁基)硫基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



在50℃下向反式-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丁醇(200 mg，0.28 mmol)及碘化銅(I) (16 mg，0.08 mmol)於乙腈(2.0 mL)中之溶液添加二氟(氟磺醯基)乙酸(75 mg，0.42 mmol)於乙腈(1.0 mL)中之溶液。在50℃下將該混合物攪拌40 min並藉由添加水(30 mL)中止。所得溶液用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型

TLC (40%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.4)純化以產生呈黃色油之(5S,7S)-2-反式-[3-(二氟甲氧基)環丁基]氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(70 mg，70%)。LCMS R_T = 0.759 min，m/z = 356.1 $[M + H]^+$。

【0433】



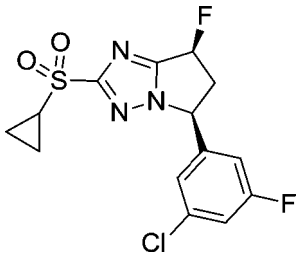
步驟2：(5S,7S)-2-反式-[3-(二氟甲氧基)環丁基]磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在25℃下向(5S,7S)-2-反式-[3-(二氟甲氧基)環丁基]氫硫基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(60 mg，0.17 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液添加3-氯過氧苯甲酸(85%，137 mg，0.68)。在25℃下將該混合物攪拌1.5 h並藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)中止。所得混合物用二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈35至65/0.05%鹽酸於水中)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-2-反式-[3-(二氟甲氧基)環丁基]磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(27.6 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 – 7.42 (m, 3H), 7.27 – 7.26 (m, 2H), 6.68 (t, J = 75.6 Hz, 1H), 6.34 – 6.18 (m, 1H), 5.80 – 5.72 (m, 1H), 4.85 – 4.72 (m, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 3H), 2.70 – 2.61 (m, 2H)。LCMS R_T = 1.026 min，m/z = 388.1 $[M + H]^+$。

【0434】

實例214

(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

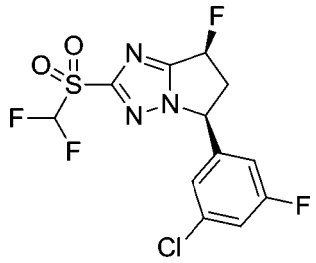


(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法18起始自(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法23起始自3-氯-5-氟苯甲酸製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈40至70% / 0.05%鹽酸於水中)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(18.3 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 – 7.12 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 1H), 6.13 – 5.96 (m, 1H), 5.51 – 5.46 (m, 1H), 3.75 – 3.60 (m, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 1.52 – 1.46 (m, 2H), 1.20 – 1.13 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.926 min，m/z = 359.9 $[M + H]^+$。

【0435】

實例215

(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

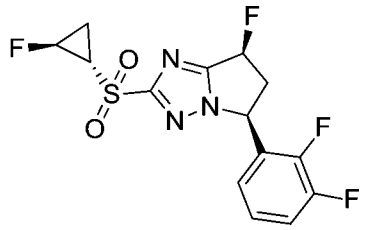


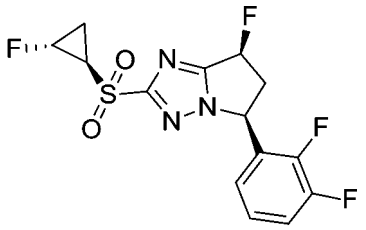
(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法6起始自(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(根據方法6起始自3-氯-5-氟苯甲酸製備)進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈45至75%/0.05%鹽酸)純化以提供呈黃色固體之(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(40.9 mg，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 – 7.14 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.88 – 6.84 (m, 1H), 6.44 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 6.17 – 6.00 (m, 1H), 5.58 – 5.53 (m, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.972 min，m/z = 369.9 $[M + H]^+$。

【0436】

實例216及實例217

(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑





(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑及(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-

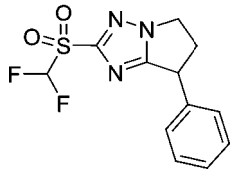
[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法30起始自(5S,7S)-2-溴-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑進行製備。最終化合物係首先藉由製備型TLC (50%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.6)純化，及然後藉由SFC純化以產生：

呈白色固體之(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1，滯留時間= 3.199 min) (22.5 mg，20%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 1H), 6.84 – 6.67 (m, 1H), 6.21 – 5.97 (m, 1H), 5.90 – 5.88 (m, 1H), 5.30 – 5.01 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 3.08 – 2.86 (m, 1H), 2.01 – 1.75 (m, 2H)。LCMS R_T = 1.817 min，m/z = 362.1 $[M + H]^+$。

【0437】

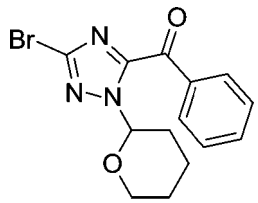
實例220：方法50

2-(二氟甲基磺醯基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



【0438】

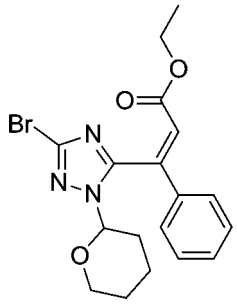
步驟1：(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-苯基-甲酮



在氮氣氛下向N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(4.3 g，26.0 mmol)及3,5-二溴-1-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑(9.7 g，31.2 mmol)於四氫呋喃(45 mL)中之冷卻(-78℃)溶液滴加異丙基氯化鎂(2.0 M於四氫呋喃中，15.6 mL，

31.2 mmol)。將該混合物在-78℃下攪拌約1 h及然後在15℃下攪拌16 h，然後藉由添加飽和氯化銨水溶液(100 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至8%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈無色油之(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-苯基-甲酮(7.1 g，81%)。LCMS R_T = 0.795 min，m/z = 254.0 $[M + H]^+$。

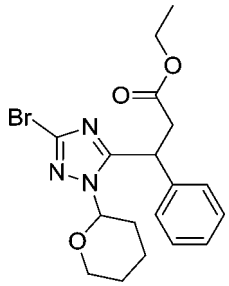
【0439】



步驟2：(E)-3-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-苯基-丙-2-烯酸乙酯

向氫化鈉(60%，1014 mg，25.3 mmol)於四氫呋喃(80 mL)中之冰冷懸浮液添加膦醯基乙酸三乙酯(4.61 mL，23.2 mmol)。在20℃下將該反應混合物攪拌15 min並添加(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-苯基-甲酮(7.1 g，21.1 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液。在20℃下將該混合物攪拌1 h並藉由添加飽和氯化銨水溶液(100 mL)中止。該溶液用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至10%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈無色油之(E)-3-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-苯基-丙-2-烯酸乙酯(8.0 g，93%)。LCMS R_T = 0.803 min，m/z = 324.1 $[M + H-85]^+$。

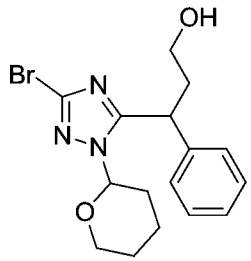
【0440】



步驟3：3-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-苯基-丙酸乙酯

在20℃下將(E)-3-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-苯基-丙-2-烯酸乙酯(3.5 g，8.6 mmol)及氧化鉑(0.6 g，2.57 mmol)於乙酸乙酯(20 mL)中之混合物氫化(15 psi) 16 h並過濾。在減壓下濃縮濾液且殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至15%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈無色油之3-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-苯基-丙酸乙酯(3.5 g，99%)。LCMS R_T = 0.940 min，m/z = 326.0 $[M + H-85]^+$。

【0441】

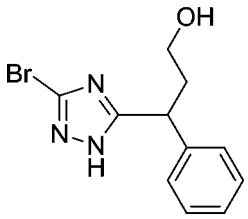


步驟4：3-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-苯基-丙-1-醇

向硼氫化鋰(1.04 g，47.8 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液添加3-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-苯基-丙酸乙酯(6.50 g，15.9 mmol)。在15℃下將該混合物攪拌1 h並藉由添加飽和氯化銨水溶液(100 mL)中止。所得混合物用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。合併之有機層用水(100 mL)、鹽水(100 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈無色油之3-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-苯基-

丙-1-醇(5.5 g，94%)。LCMS R_T = 0.809 min，m/z = 282.0 [M + H-85]$^+$。

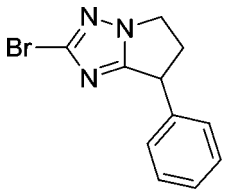
【0442】



步驟5：3-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-苯基-丙-1-醇

在20℃下將3-(5-溴-2-四氫哌喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-苯基-丙-1-醇(5.0 g，13.7 mmol)及鹽酸(4.0 M於甲醇中，17.0 mL，68.0 mmol)於甲醇(50 mL)中之混合物攪拌1 h並藉由添加飽和碳酸鈉(50 mL)中止。所得溶液用乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(100至200目，矽膠，50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之3-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-苯基-丙-1-醇(2.4 g，62%)。LCMS R_T = 0.538 min，m/z = 282.0 [M + H]$^+$。

【0443】

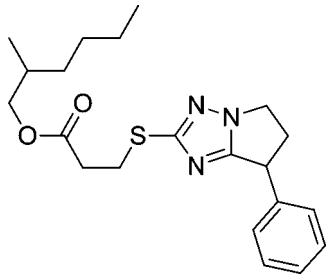


步驟6：2-溴-7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在25℃下在氮氣氛下向3-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-苯基-丙-1-醇(2.4 g，8.5 mmol)及三苯膦(2.7 g，10.2 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液添加偶氮二甲酸二異丙酯(2 mL，10.2 mmol)。在25℃下將該反應攪拌12 h並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0

至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之2-溴-7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(2.3 g，60%)。LCMS R_T = 0.641 min，m/z = 266.0 $[M + H]^+$。

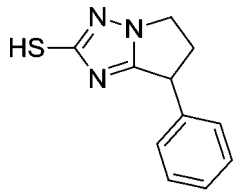
【0444】



步驟7：3-[(7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)氫硫基]丙酸2-乙基己基酯

向2-溴-7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(190 mg，0.72 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.38 mL，2.2 mmol)及參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0) (198 mg，0.22 mmol)之混合物添加於1,4-二噁烷(5 mL)中之3-巯基丙酸2-乙基己基酯(189 mg，0.86 mmol)及4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(416 mg，0.72 mmol)。在110℃下在氮氣氛下將該混合物攪拌15 h並過濾。在減壓下濃縮濾液且殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至15%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色油之3-[(7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)氫硫基]丙酸2-乙基己基酯(630 mg，22%純度，48%)。LCMS R_T = 1.106 min，m/z = 402.2 $[M + H]^+$。

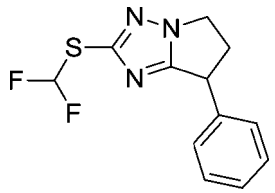
【0445】



步驟8：7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇

向3-[(7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)氫硫基]丙酸2-乙基己基酯(630 mg，1.57 mmol，粗)於乙醇(10 mL)中之溶液添加乙醇鈉(2 M於乙醇中，2.35 mL，4.70 mmol)。在25℃下將該反應混合物攪拌1 h並在減壓下濃縮。殘餘物用水(30 mL)稀釋並用乙酸乙酯(20 mL)清洗。藉由添加檸檬酸將水相調整至pH = 6並用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮以提供呈黃色固體之粗7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(200 mg，42%)。LCMS R_T = 0.412 min，m/z = 218.1 $[M + H]^+$。

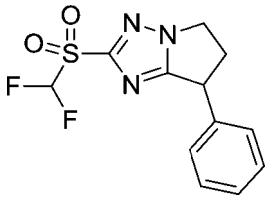
【0446】



步驟9：2-(二氟甲基氫硫基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

在90℃下在氮氣氛下將(2-氯-2,2-二氟-乙醯基)氧化鈉(88 mg，0.58 mmol)、7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(100 mg，0.46 mmol)及碳酸鉀(159 mg，1.15 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物攪拌10 min。冷卻後，該混合物用水(20 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)清洗，於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型TLC (30%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.5)純化以產生呈輕油之2-(二氟甲基氫硫基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(20 mg，16%)。LCMS R_T = 0.682 min，m/z = 268.1 $[M + H]^+$。

【0447】



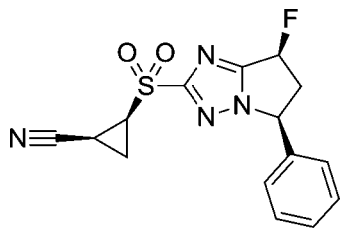
步驟10：2-(二氟甲基磺醯基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

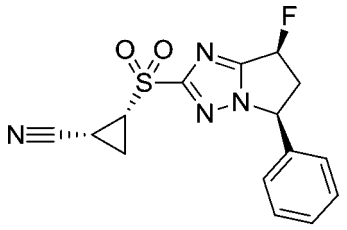
在30℃下將2-(二氟甲基氫硫基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(20 mg，0.08 mmol)、氯化釕(III) (2 mg，0.008 mmol)及過碘酸鈉(64 mg，0.30 mmol)於乙腈(0.5 mL)、水(0.5 mL)及乙酸乙酯(0.5 mL)中之混合物攪拌1 h並過濾。濾液用水(10 mL)稀釋並用乙酸乙酯(3 x 5 mL)萃取。合併之有機層係於硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈37至67% / 0.05%鹽酸鹽於水中)純化以提供呈白色固體之2-(二氟甲基磺醯基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(8.2 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.31 (m, 3H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.42 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 4.59 – 4.55 (m, 1H), 4.52 – 4.45 (m, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.896 min，m/z = 299.9 $[M + H]^+$。

【0448】

實例221及實例222

(1S,2S)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈及(1R,2R)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈





(1S,2S)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈及(1R,2R)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈係根據方法46起始自2-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)硫基)環丙烷羧酸順式-乙酯進行製備。最終化合物係首先藉由RP-HPLC (乙腈50至80%/0.05%氫氧化銨於水中)純化及然後藉由對掌性SFC純化以產生：

呈白色固體之(1S,2S)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈(峰1，滯留時間= 4.876 min) (20.3 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.22 – 6.20 (m, 0.5H), 6.09 – 6.06 (m, 0.5H), 5.71 – 5.68 (m, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 1H), 2.58 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.42 (m, 1H), 1.97 – 1.94 (m, 1H), 1.82 – 1.78 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.628 min，m/z = 333.1 $[M + H]^+$。

呈白色固體之(1R,2R)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈(峰2，滯留時間= 5.573 min) (25.6 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.37 – 6.34 (m, 0.5H), 6.23 – 6.21 (m, 0.5H), 5.81 – 5.78 (m, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 3.63 – 3.34 (m, 1H), 2.72 – 2.68 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 2H)。LCMS R_T = 0.627 min，m/z = 333.1 [M

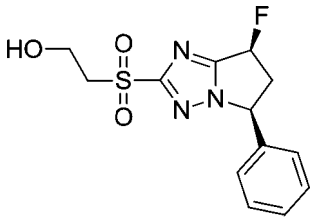
+ H]$^+$。

SFC條件：管柱：Phenomenex-直鏈澱粉-1 (250 mm x 30 mm，5 μm)，流動相：A：CO_2，B：乙醇(0.1%氫氧化銨)，梯度：自40%至40%之B，流動速率：50 mL/min，管柱溫度：35℃。

【0449】

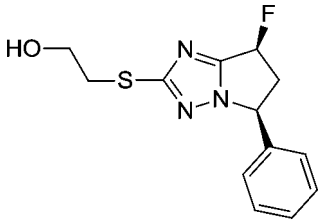
實例223：方法37

2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙醇



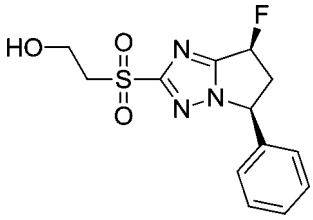
【0450】

步驟1：2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]乙醇



在20℃下向(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇(100 mg，0.43 mmol)及2-溴乙醇(200 mg，1.6 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液添加碳酸鉀(100 mg，0.72 mmol)。將所得溶液攪拌2 h並過濾。在減壓下濃縮濾液且殘餘物係藉由管柱層析術(矽膠，100至200目，0至100%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈黃色油之2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]乙醇(70 mg，59%)。LCMS R_T = 0.593 min，m/z = 280.1 [M + H]$^+$。

【0451】



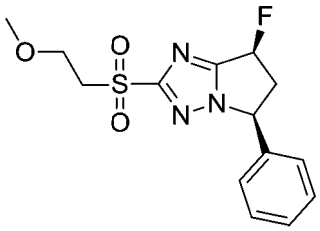
步驟2：2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙醇

在30℃下將2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]乙醇(50 mg，0.18 mmol)、氯化釕(III) (7 mg，0.04 mmol)及過碘酸鈉(153 mg，0.72 mmol)於乙腈(2 mL)、水(2 mL)及乙酸乙酯(2 mL)中之混合物攪拌16 h並用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。該溶液用水(10 mL)清洗並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由RP-HPLC (乙腈25至55%/0.225%甲酸於水中)純化以產生呈白色固體之2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙醇(18.7 mg，31%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.40 – 7.24 (m, 2H), 6.34 – 6.17 (m, 1H), 5.77 – 5.73 (m, 1H), 4.99 – 4.95 (m, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 3H), 3.63 – 3.59 (m, 2H), 2.67 – 2.66 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.777 min，m/z = 312.1 $[M + H]^+$。

【0452】

實例224

(5S,7S)-7-氟-2-(2-甲氧基乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

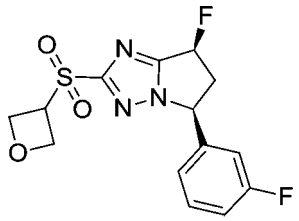


(5S,7S)-7-氟-2-(2-甲氧基乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-5-苯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及1-溴-2-甲氧基乙烷進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈32至62%/0.225%甲酸於水中)純化以產生呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-(2-甲氧基乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(36.2 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.21 – 6.04 (m, 1H), 5.70 – 5.67 (m, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 5H), 3.13 (s, 3H), 2.90 – 2.82 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.865 min，m/z = 326.1 $[M + H]^+$。

【0453】

實例227

(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



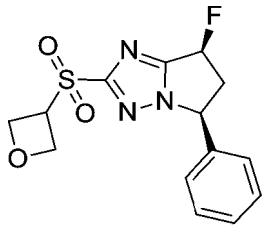
(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及4-甲基苯磺酸氧雜環丁烷-3-基酯進行製備。最終化合物係藉由RP-HPLC (乙腈35至65%/0.05%氫氧化銨於水中)純化以產生呈無色油之(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(8.3 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 – 7.35 (m, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 6.16 –

5.94 (m, 1H), 5.59 – 5.50 (m, 1H), 5.12 – 5.04 (m, 2H), 4.97 – 4.89 (m, 2H), 4.80 – 4.70 (m, 1H), 3.79 – 3.59 (m, 1H), 3.08 – 2.91 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.883 min，m/z = 342.1 $[M + H]^+$。

【0454】

實例228

(5S,7S)-7-氟-2-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



(5S,7S)-7-氟-2-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑係根據方法26起始自(5S,7S)-5-苯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-硫醇及4-甲基苯磺酸氧雜環丁烷-3-基酯進行製備。最終化合物係藉由RP-TLC (50%乙酸乙酯於石油醚中，R_f = 0.3)純化以提供呈白色固體之(5S,7S)-7-氟-2-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(33.5 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 6.14 – 6.12 (m, 0.5H), 6.00 – 5.98 (m, 0.5H), 5.54 – 5.52 (m, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 2H), 4.93 – 4.89 (m, 2H), 4.77 – 4.74 (m, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 1H)。LCMS R_T = 0.706 min，m/z = 324.1 $[M + H]^+$。

【0455】

RIP1激酶抑制分析(生物化學分析)

如下文描述，本發明之化合物係針對其等抑制RIP1K活性之能力進

行測試。

【0456】 酶分析：受體相互作用蛋白激酶(RIPK1)催化腺核苷-5′-三磷酸鹽(ATP)之水解之能力係使用Transcreener ADP (腺核苷-5′-二磷酸鹽)分析(BellBrook Lab)進行監測。將衍生自受桿狀病毒感染之昆蟲細胞表現系統之經純化之人類RIP1激酶域(2-375) (50 nM)與測試化合物在含有30 mm $MgCl_2$、1 mm二硫蘇糖醇、50 μM ATP、0.002% Brij-35及0.5%二甲亞碸(DMSO)之50 mm Hepes緩衝劑(pH 7.5)中培養2小時。反應係藉由添加含有另外12 mM EDTA及55 ug/mL ADP2抗體及4 nM ADP-AlexaFluor® 633示蹤物之1X貝爾布魯克斯停止緩衝劑B (Bell Brooks Stop buffer B) (20 mm Hepes (ph7.5)、40 mm乙二胺四乙酸及0.02% Brij-35)中止。在RIP1K反應期間，結合至抗體之示蹤物係經產生之ADP置換，其導致藉由在633 nm下之雷射激發以FP酶標儀M1000量測之螢光偏振之減少。將分數活性相對於測試品濃度作圖。使用Genedata Screener軟體(Genedata；Basel，Switzerland)，將數據擬合至緊密結合之視抑制常數(K_i^{app})莫里森方程[Williams, J.W.及Morrison, J. F. (1979) The kinetics of reversible tight-binding inhibition. Methods Enzymol 63: 437-67]。下列方程係用以計算分數活性及K_i^{app}：

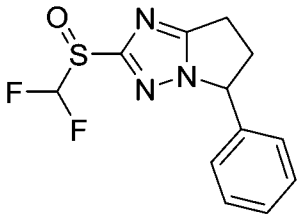
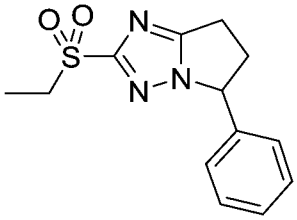
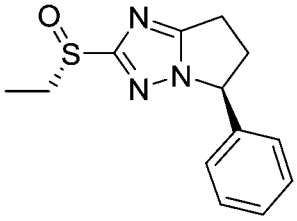
$$\text{分數活性} = \frac{v_i}{v_o} = 1 - \frac{([E]_T + [I]_T + K_i^{app}) - \sqrt{([E]_T + [I]_T + K_i^{app})^2 - 4[E]_T[I]_T}}{2[E]_T}$$

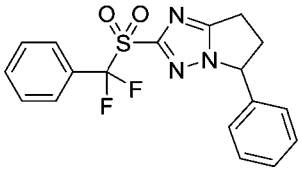
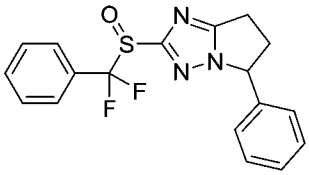
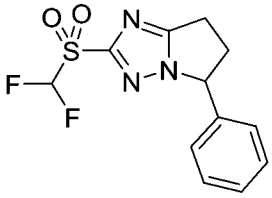
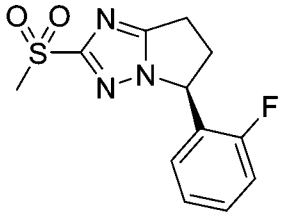
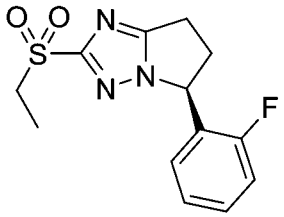
其中$[E]_T$及$[I]_T$分別為活性酶及測試物件之總濃度。

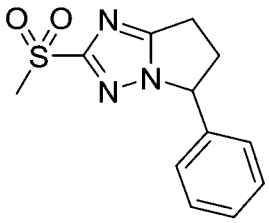
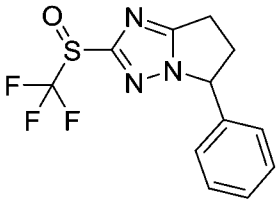
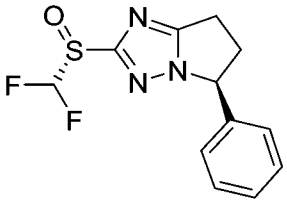
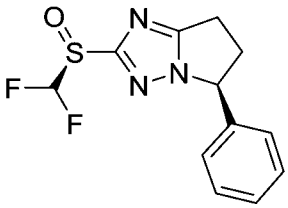
【0457】 表1中提供本發明之示例性化合物及其等生理化學表徵及活體外RIP1激酶抑制活性資料。各表之第一列中之「方法」係指用以製備如上文實例中顯示之各化合物之合成方法。在某些實例中，提供某些立

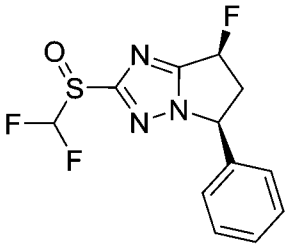
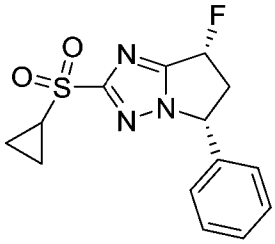
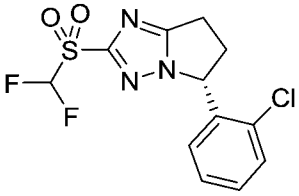
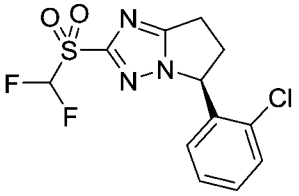
體異構體之對掌性管柱滯留時間(min)。除非另有規定，否則各結構中顯示之立體化學表示單一立體異構體之相對構型，且絕對構型(即，「R」及/或「S」)係任意分配。在其中將方法描述為包括立體異構體之分離之一些實施例中，提供表1之化合物之單一立體異構體。

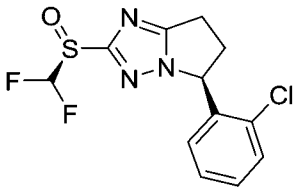
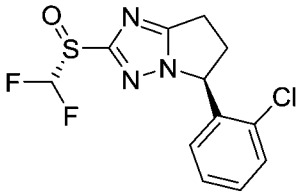
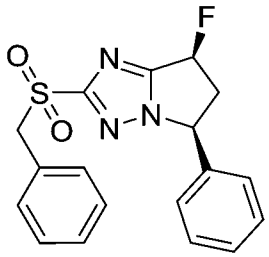
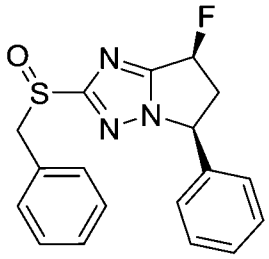
表1

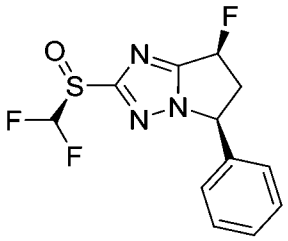
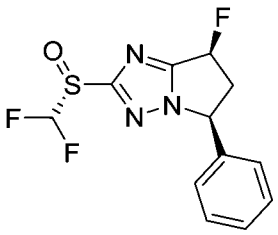
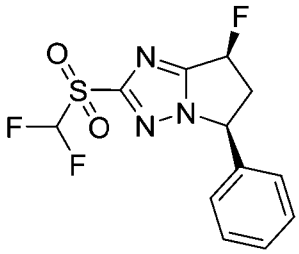
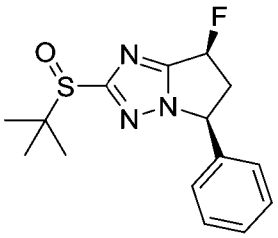
實例 合成方法	結構	Ki (μM)	立體結構	^{1}H NMR	MS (m/z) R.T. (min)
1 方法1	 2-(二氟甲基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.058	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.50 – 7.19 (m, 6H), 5.68 (dd, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 3.30 – 3.02 (m, 3H), 2.69 – 2.52 (m, 1H)。LC-MS RT = 3.78 min，m/z = 257.1 $(M+H)^+$.	284.0 3.96
2 方法2	 2-乙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.864	對映異構體之混合物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 5.65 (dd, J = 8.1, 6.2 Hz, 1H), 3.45 – 2.99 (m, 5H), 2.67 – 2.52 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	278.1 3.80
3 方法3	 (5S)-2-[(S)-乙基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.162	單一未知立體異構體	-	262.0 3.37

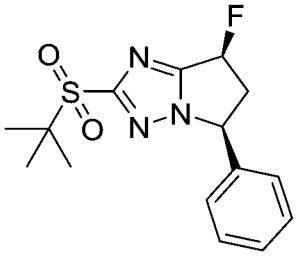
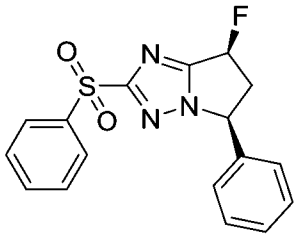
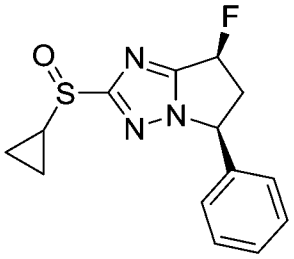
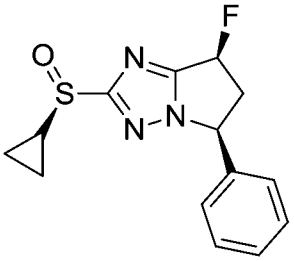
4 方法4	 2-[二氟(苯基)甲基]磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.152	對映異構體之混合物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 – 7.68 (m, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 4H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 3.33 – 3.05 (m, 3H), 2.73 – 2.57 (m, 1H).	376.1 5.46
5 方法4	 2-[二氟(苯基)甲基]亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.548	非對映異構體之混合物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.60 (dt, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.19 (m, 8H), 7.19 – 7.05 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 3.23 – 2.89 (m, 3H).	360.1 4.90
6 方法1	 2-(二氟甲基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.101	對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.62 – 7.22 (m, 6H), 5.77 – 5.70 (m, 1H), 3.30 – 3.03 (m, 3H), 2.78 – 2.54 (m, 1H).	300.1 4.46
7 方法5	 (S)-5-(2-氟苯基)-2-甲基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.250	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.40 (m, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 3H), 5.84 – 5.79 (m, 1H), 3.34 – 3.33 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 2.78 – 2.71 (m, 1H)	282.0 0. 638
8 方法6	 (S)-2-乙基磺醯基-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.290	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 3H), 5.83 – 5.79 (m, 1H), 3.37 – 3.25 (m, 3H), 3.25 – 3.08 (m, 2H), 2.75 – 2.70 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	295.9 0.784

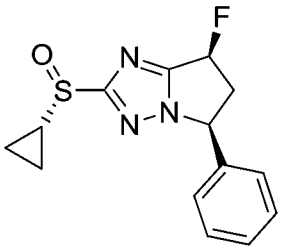
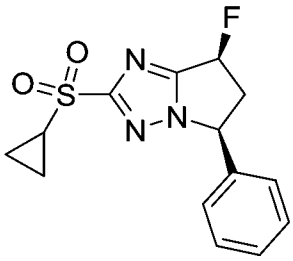
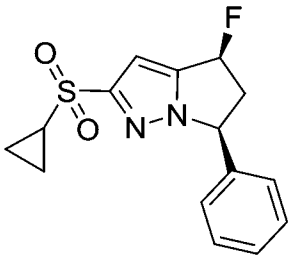
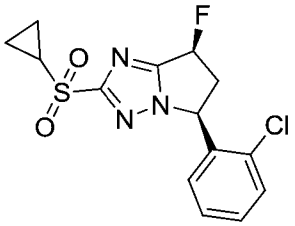
9 方法1	 2-甲基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	1.037	對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.50 – 7.22 (m, 5H), 5.70 – 5.55 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.27 – 2.98 (m, 3H), 2.70 – 2.55 (m, 1H)	264.1 3.53
10 方法7	 5-苯基-2-(三氟甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.089	非對映異構體之混合物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 3.39 – 3.04 (m, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 1H).	302.1 4.49
11 方法1	 (5S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.010	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 – 7.16 (m, 6H), 5.71 – 5.64 (m, 1H), 3.27 – 3.02 (m, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 1H).	284.1 3.94
12 方法1	 (5S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.048	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.51 – 7.16 (m, 6H), 5.72 – 5.64 (m, 1H), 3.28 – 3.01 (m, 3H), 2.70 – 2.55 (m, 1H).	284.1 3.98

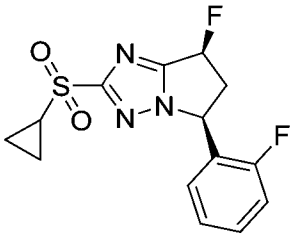
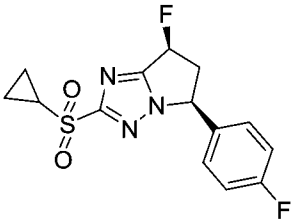
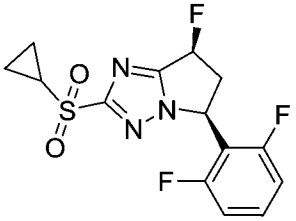
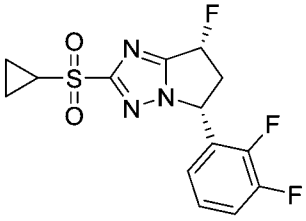
13 方法8	 外消旋-(5S,7S)-2-(二氟甲基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.042	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.38 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.95 – 6.68 (m, 1H), 6.12 – 6.09 (m, 0.5H), 5.95 – 5.90 (m, 0.5H), 5.76 – 5.70 (m, 0.5H), 5.53 – 5.51 (m, 0.5H), 3.70 – 3.61 (m, 0.5H), 3.45 – 3.35 (m, 0.5H), 3.03 – 2.96 (m, 1H)	302.1 0.989
14 方法9	 (5R,7R)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.980	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.37 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.21 – 6.18 (m, 0.5H), 6.07 – 6.04 (m, 0.5H), 5.70 – 5.62 (m, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 1H), 2.91 – 2.78 (m, 2H), 1.33 – 1.28 (m, 2H), 1.19 – 1.11 (m, 2H)	308.1 0.695
15 方法1	 (5R)-5-(2-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑b][1,2,4]三唑	1.601	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.48 – 7.29 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 3.43 – 3.10 (m, 3H), 2.70 – 2.56 (m, 1H).	334.0 4.86
16 方法1	 (5S)-5-(2-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.056	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.28 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 3.31 – 3.08 (m, 3H), 2.70 – 2.57 (m, 1H).	334.0 4.86

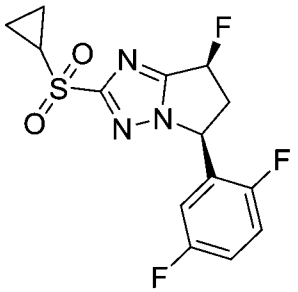
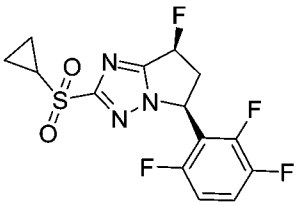
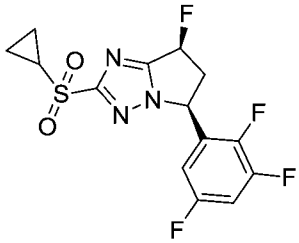
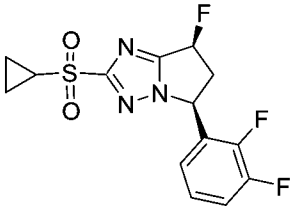
17 方法1	 (5S)-5-(2-氯 苯 基)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-6,7-二 氫-5H-吡 咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.050	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.56 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.18 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 3.35 – 3.22 (m, 1H), 3.20 – 3.08 (m, 2H), 2.59 (ddt, J = 12.8, 8.8, 6.3 Hz, 1H).	318.0 4.44
18 方法1	 (5S)-5-(2-氯 苯 基)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-6,7-二 氫-5H-吡 咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.008	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.20 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 5.99 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 3.34 – 3.25 (m, 1H), 3.19 – 3.07 (m, 2H), 2.66 – 2.53 (m, 1H).	318.0 4.43
19 方法10	 (5S,7S)-2-苯甲基磺醯基-7-氟-5-苯 基-6,7-二氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.015	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.38 (m, 5H), 7.32 – 7.25 (m, 3H), 7.13 – 7.11 (m, 2H), 6.10 – 5.94 (m, 1H), 5.49 – 5.45 (m, 1H), 4.65 – 4.57 (m, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 1H)	358.1 1.910
20 方法11	 (5S,7S)-2-苯甲基亞磺醯基-7-氟-5-苯 基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.024	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 3H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 6.12 – 5.96 (m, 1H), 5.47 – 5.43 (m, 1H), 4.56 – 4.39 (m, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 1H)	342.1 1.734

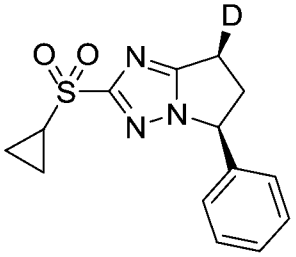
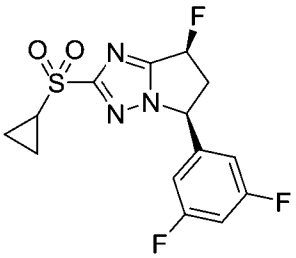
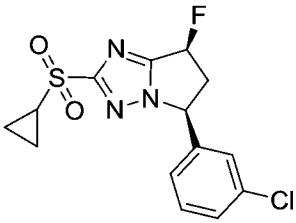
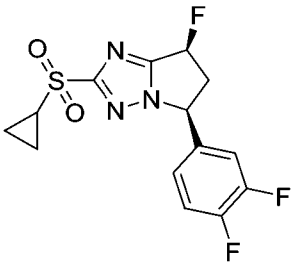
21 方法12	 (5S,7S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.100	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 – 7.40 (m, 3H), 7.40 – 7.26 (m, 2H), 7.09 – 6.95 (m, 1H), 6.23 – 6.20 (m, 0.5H), 6.08 – 6.06 (m, 0.5H), 5.71 – 5.69 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H)	302.0 1.630
22 方法12	 (5S,7S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.003	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.41 (m, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.09 – 6.95 (m, 1H), 6.23 – 6.21 (m, 0.5H), 6.09 – 6.07 (m, 0.5H), 5.70 – 5.69 (m, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 2.85 – 2.81 (m, 1H)	302.0 1.602
23 方法13	 (5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.42 (m, 3H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.08 – 6.95 (m, 1H), 6.24 – 6.22 (m, 0.5H), 6.10 – 6.08 (m, 0.5H), 5.74 – 5.72 (m, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H)	318.0 1.823
24 方法14	 (5S,7S)-2-第三丁基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.020	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 – 7.38 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.19 – 6.16 (m, 0.5H), 6.05 – 6.02 (m, 0.5H), 5.64 – 5.62 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 1.70 (s, 9H)	308.1 0.726

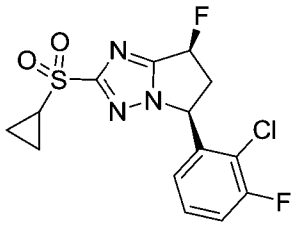
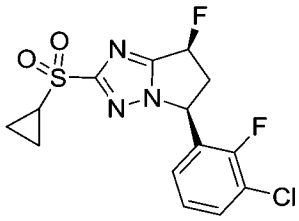
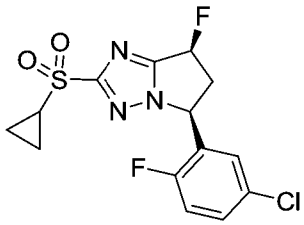
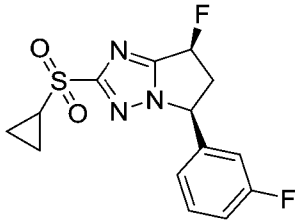
25 方法15	 (5S,7S)-2-第三丁基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.032	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.22 – 6.20 (m, 0.5H), 6.08 – 6.06 (m, 0.5H), 5.69 – 5.68 (m, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 2.86 – 2.79 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)	324.1 0.612
26 方法16	 (5S,7S)-2-(苯磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	3.2	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.73 – 7.62 (m, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.40 – 7.38 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.04 – 5.88 (m, 1H), 5.49 – 5.46 (m, 1H), 3.67 – 3.54 (m, 1H), 2.99 – 2.89 (m, 1H)	343.9 0.879
27 方法43	 (5S,7S)-2-環丙基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.033	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.17 (m, 3H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 6.05 – 5.76 (m, 1H), 5.37 – 5.21 (m, 1H), 3.59 – 3.48 (m, 1H), 2.96 – 2.74 (m, 1H), 2.73 – 2.52 (m, 1H), 1.28 – 1.15 (m, 1H), 1.01 – 0.85 (m, 3H)。	291.9 0.795
28 方法43	 (5S,7S)-2-[(R)-環丙基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.089	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.15 – 5.95 (m, 1H), 5.53 – 5.48 (m, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.03 – 2.97 (m, 1H), 2.82 – 2.77 (m, 1H), 1.37 – 1.35 (m, 1H), 1.11 – 1.02 (m, 3H)。	292.0 0.779

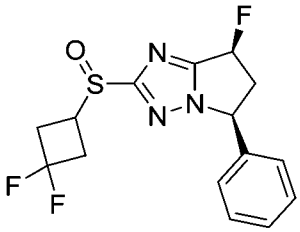
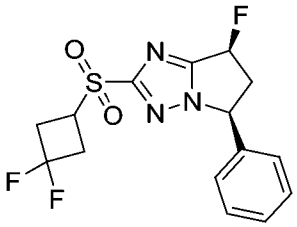
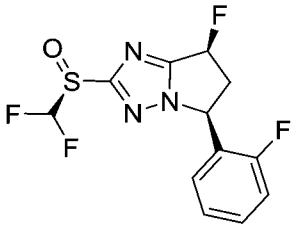
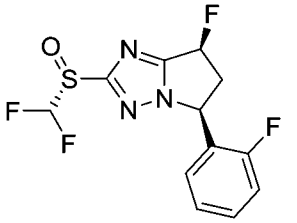
29 方法43	 (5S,7S)-2-[(S)-環丙基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.004	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.12 – 5.95 (m, 1H), 5.52 – 5.48 (m, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.79 – 2.75 (m, 1H), 1.35 – 1.33 (m, 1H), 1.10 – 1.01 (m, 3H).	291.9 0.769
30 方法17	 (5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.004	單一已知立體異構體	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.39 (m, 3H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.11 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 0.5H), 5.99 (d, J = 5.6 Hz, 0.5H), 5.56 – 5.49 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.06 – 2.92 (m, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 1.52 – 1.43 (m, 2H), 1.16 – 1.11 (m, 2H)。	308.1 0.736
31 方法18	 (4S,6S)-2-環丙基磺醯基-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑	0.010	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.35 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.10 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 5.95 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 5.55 – 5.52 (m, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.65 – 2.61 (m, 1H), 1.38 – 1.36 (m, 2H), 1.05 – 1.03 (m, 2H)。	306.9 0.835
32 方法18	 (5S,7S)-5-(2-氯苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.003	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 3H), 6.75 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.12 – 5.93 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 2.94 – 2.81 (m, 1H), 2.80 – 2.76 (m, 1H), 1.55 – 1.48 (m, 2H), 1.20 – 1.13 (m, 2H)。	342.1 0.798

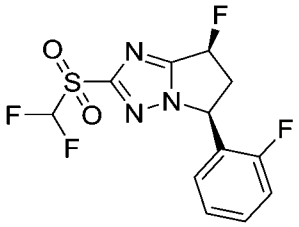
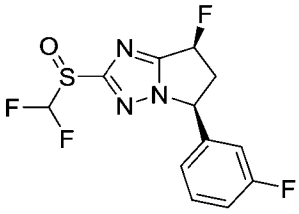
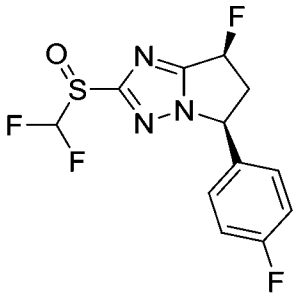
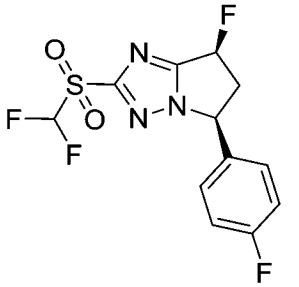
33 方法18	 (5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.12 – 6.99 (m, 1H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.88 – 5.84 (m, 1H), 3.77 – 3.71 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.79 – 2.75 (m, 1H), 1.52 – 1.48 (m, 2H), 1.19 – 1.15 (m, 2H)。	325.9 0.831
34 方法18	 (5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.010	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 6.24 – 6.02 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 1H), 2.94 – 2.76 (m, 2H), 1.38 – 1.30 (m, 2H), 1.22 – 1.08 (m, 2H)。	326.2 0.961
35 方法18	 (5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57 – 7.44 (m, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 2H), 6.26 – 6.07 (m, 1H), 6.03 – 5.95 (m, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.88 – 2.79 (m, 1H), 1.36 – 1.25 (m, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 2H)。	344.1 0.973
36 方法18	 (5R,7R)-2-環丙基磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.880	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 6.81 – 6.68 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 0.5H), 5.99 (J = 5.2 Hz, 0.5H), 5.91 – 5.81 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.03 – 2.89 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 1.51 – 1.48 (m, 2H), 1.18 – 1.14 (m, 2H)。	344.1 0.641

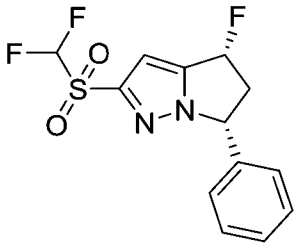
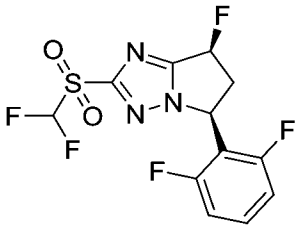
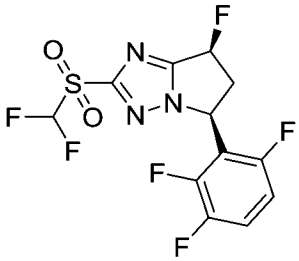
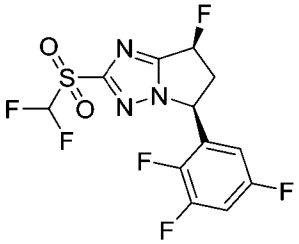
37 方法18	 (5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.006	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 – 7.04 (m, 2H), 6.70 – 6.64 (m, 1H), 6.14 – 5.95 (m, 1H), 5.85 – 5.77 (m, 1H), 3.84 – 3.59 (m, 1H), 3.07 – 2.87 (m, 1H), 2.84 – 2.70 (m, 1H), 1.53 – 1.50 (m, 2H), 1.19 – 1.15 (m, 2H)。	344.1 1.001
38 方法18	 (5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.010	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 0.5H), 6.11 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 6.09 – 6.00 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.85 – 2.82 (m, 1H), 1.32 – 1.28 (m, 2H), 1.17 – 1.15 (m, 2H)。	362.1 0.988
39 方法19	 外消旋-(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.006	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 – 7.25 (m, 1H), 6.81 – 6.78 (m, 1H), 6.24 – 6.08 (m, 1H), 5.97 – 5.92 (m, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 1.36 – 1.29 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 2H)。	362.1 1.025
40 方法18	 (5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 6.21 – 6.19 (m, 0.5H), 6.07 – 6.05 (m, 0.5H), 5.97 – 5.89 (m, 1H), 3.89 – 3.74 (m, 1H), 2.95 – 2.80 (m, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 2H), 1.16 – 1.13 (m, 2H)。	344.1 0.641

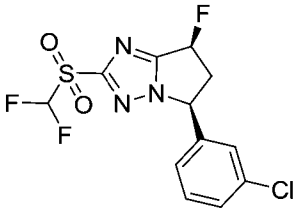
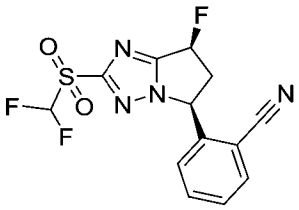
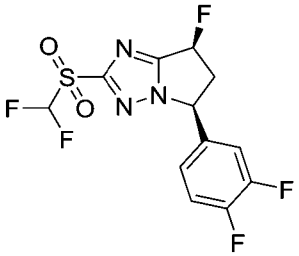
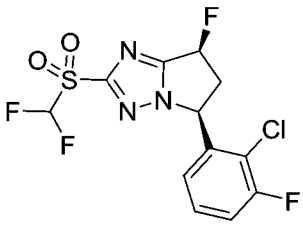
41 方法19	 (5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氘化-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.140	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 5.60 – 5.55 (m, 1H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 1H), 2.76 – 2.60 (m, 1H), 1.30 – 1.24 (m, 2H), 1.16 – 1.11 (m, 2H)。	291.1 1.453
42 方法18	 (5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 – 6.77 (m, 3H), 6.14 – 5.95 (m, 1H), 5.53 – 5.48 (m, 1H), 3.76 – 3.59 (m, 1H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.78 – 2.74 (m, 1H), 1.53 – 1.47 (m, 2H), 1.17 – 1.15 (m, 2H)。	344.1 0.972
43 方法18	 (5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.039	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 6.14 – 5.95 (m, 1H), 5.56 – 5.45 (m, 1H), 3.78 – 3.57 (m, 1H), 3.06 – 2.87 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 1.22 – 1.07 (m, 2H)。	341.9 0.918
44 方法18	 (5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.021	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.14 – 7.12 (m, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 6.15 – 5.97 (m, 1H), 5.55 – 5.45 (m, 1H), 3.73 – 3.59 (m, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 1.52 – 1.46 (m, 2H), 1.20 – 1.13 (m, 2H)。	343.9 0.902

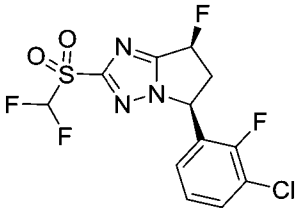
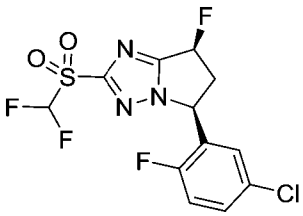
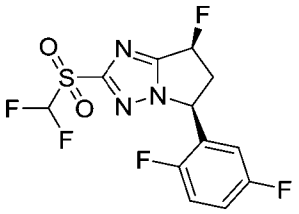
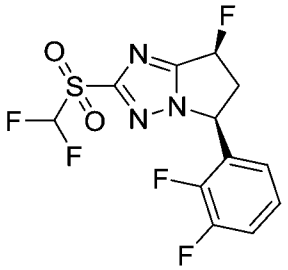
45 方法18	 (5S,7S)-5-(2-氯-3-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 – 7.32 (m, 2H), 6.78 – 6.75 (m, 1H), 6.23 – 6.06 (m, 2H), 3.92 – 3.81 (m, 1H), 2.92 – 2.78 (m, 2H), 1.36 – 1.32 (m, 2H), 1.21 – 1.17 (m, 2H)。	360.0 0.914
46 方法19	 (5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.020	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.24 – 6.07 (m, 1H), 5.96 – 5.91 (m, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 1.36 – 1.30 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 2H)。	359.9 0.923
47 方法18	 (5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.067	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.17 – 7.04 (m, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 6.17 – 5.96 (m, 1H), 5.81 – 5.76 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.23 – 1.12 (m, 2H)。	360.1 0.995
48 方法18	 (5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 3H), 6.25 – 6.02 (m, 1H), 5.77 – 5.65 (m, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 2H), 1.38 – 1.25 (m, 2H), 1.21 – 1.07 (m, 2H)。	326.1 1.005

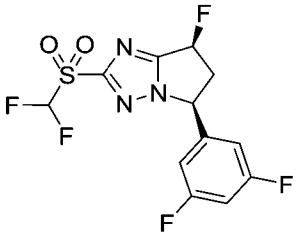
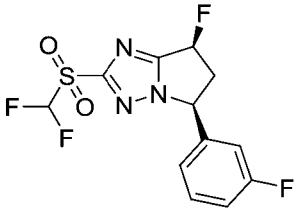
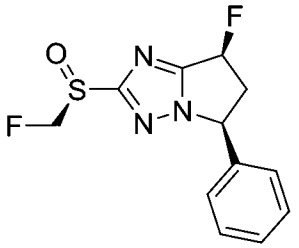
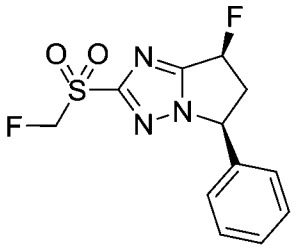
49 方法20	 (5S,7S)-2-(3,3-二氟環丁基)亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.012	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.10 – 5.94 (m, 1H), 5.52 – 5.47 (m, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.71 – 3.58 (m, 1H), 3.46 – 3.26 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 1H).	342.1 0.997
50 方法20	 (5S,7S)-2-(3,3-二氟環丁基)磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.017	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.41 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.13 – 6.11 (m, 0.5H), 6.00 – 5.97 (m, 0.5H), 5.55 – 5.52 (m, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.26 – 3.22 (m, 2H), 3.07 – 2.90 (m, 3H).	358.1 1.064
51 方法21	 (5S,7S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.140	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.24 (m, 1H), 7.22 – 6.96 (m, 4H), 6.24 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 0.5H), 6.10 (d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 5.98 – 5.90 (m, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 1H).	320.1 1.671
52 方法21	 (5S,7S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.003	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.24 – 6.96 (m, 4H), 6.23 (dd, J = 3.2, 7.2 Hz, 0.5H), 6.10 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 5.98 – 5.90 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H).	320.1 1.651

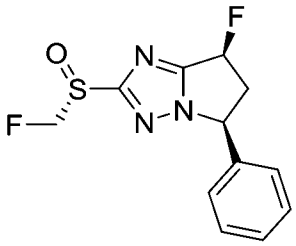
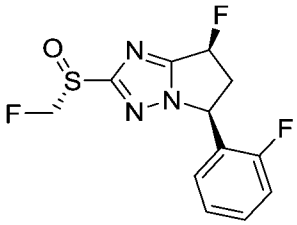
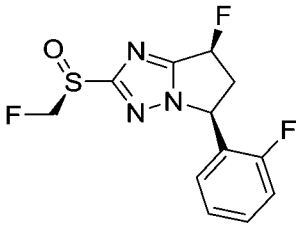
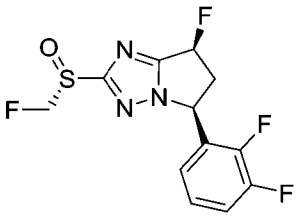
53 方法21	 (5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.013	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49 – 7.46 (m, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 3H), 7.97 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 2.8, 8.0 Hz, 0.5H), 6.10 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 6.00 – 5.94 (m, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 2.96 – 2.88 (m, 1H).	336.0 1.847
54 方法21	 (5S,7S)-2-(二氟甲基亞磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.017	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.42 (m, 1H), 7.22 – 6.95 (m, 4H), 6.21 – 6.05 (m, 1H), 5.72 – 5.70 (m, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H).	320.1 0.955
55 方法21	 (5S,7S)-2-(二氟甲基亞磺醯基)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.016	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34 – 7.31 (m, 2H), 7.19 – 6.94 (m, 3H), 6.22 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 0.5H), 6.07 (d, J = 7.2H, 0.5H), 5.71 – 5.70 (m, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 1H).	320.1 0.979
56 方法21	 (5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.055	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37 – 7.34 (m, 2H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 6.96 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 0.5H), 6.09 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 5.80 – 5.75 (m, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 2.94 – 2.87 (m, 1H).	336.1 1.051

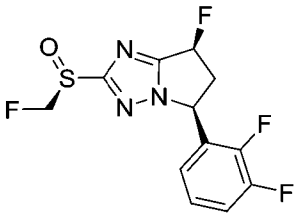
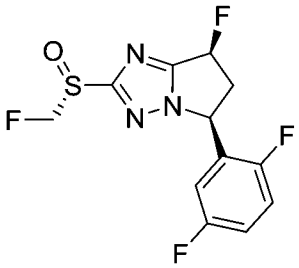
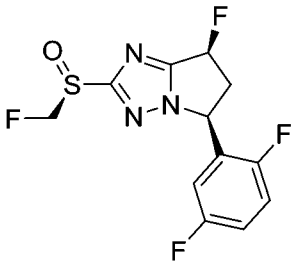
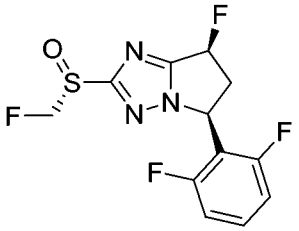
57 方法21	 (4R,6R)-2-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑	0.009	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.20 – 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 4.4 Hz, 0.5H), 5.99 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 5.61 – 5.55 (m, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 1H).	316.8 0.863
58 方法21	 (5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.034	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 – 7.38 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 6.25 – 6.04 (m, 1H), 6.00 – 5.90 (m, 1H), 3.91 – 3.74 (m, 1H), 3.18 – 3.01 (m, 1H).	354.1 1.033
59 方法21	 (5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.007	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.11 – 6.83 (m, 2H), 6.28 – 6.13 (m, 1H), 6.07 – 6.03 (m, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 1H).	372.0 1.841
60 方法21	 (5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.007	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33 – 7.26 (m, 1H), 6.99 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 1H), 6.27 – 6.11 (m, 1H), 6.02 – 5.97 (m, 1H), 3.92 – 3.79 (m, 1H), 3.01 – 2.89 (m, 1H).	372.1 1.081

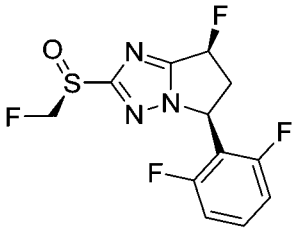
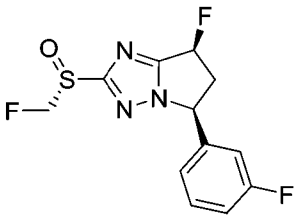
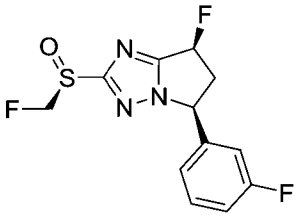
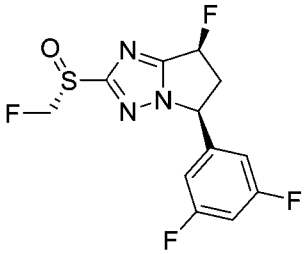
61 方法43	 (5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.039	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 6.68 – 6.27 (m, 1H), 6.26 – 5.98 (m, 1H), 5.62 – 5.50 (m, 1H), 3.85 – 3.56 (m, 1H), 3.12 – 2.86 (m, 1H).	352.0 1.962
62 方法24	 2-[(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈	0.266	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 6.20 – 6.03 (m, 2H), 3.96 – 3.81 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H).	343.1 0.919
63 方法23	 (5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.034	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.12 – 7.11 (m, 1H), 7.05 – 7.04 (m, 1H), 6.44 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.20 – 5.99 (m, 1H), 5.58 – 5.57 (m, 1H), 3.81 – 3.62 (m, 1H), 3.09 – 2.93 (m, 1H).	354.1 1.025
64 方法 23	 (5S,7S)-5-(2-氯-3-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.00 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.77 – 6.75 (m, 1H), 6.26 – 6.10 (m, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 1H).	371.4 0.957

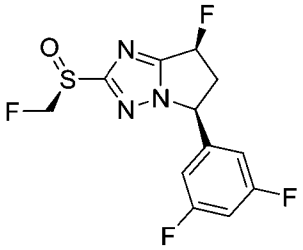
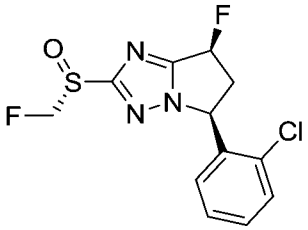
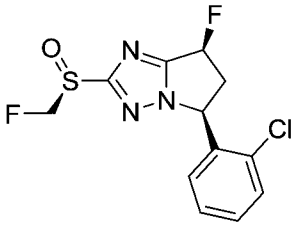
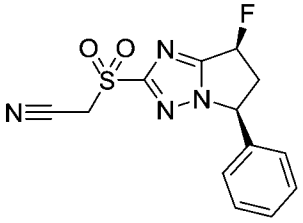
65 方法23	 (5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.018	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.99 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.27 – 6.10 (m, 1H), 6.01 – 5.95 (m, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 1H).	369.9 0.953
66 方法23	 (5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.069		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.12 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 6.45 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 6.15 – 6.02 (m, 1H), 5.87 – 5.80 (m, 1H), 3.85 – 3.65 (m, 1H), 3.07 – 2.94 (m, 1H).	370.1 1.051
67 方法21	 (5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 – 7.06 (m, 2H), 6.71 – 6.64 (m, 1H), 6.44 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.19 – 6.00 (m, 1H), 5.95 – 5.88 (m, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 1H).	354.1 1.059
68 方法21	 (5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.006	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 6.71 – 6.69 (m, 1H), 6.43 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 5.6 Hz, 0.5H), 6.00 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 5.98 – 5.92 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H).	354.0 0.839

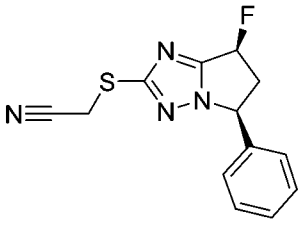
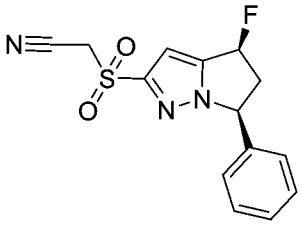
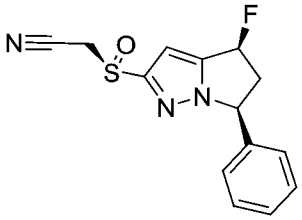
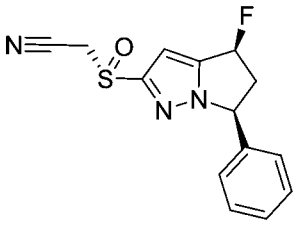
69 方法23	 (5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 – 6.85 (m, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 6.44 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.17 – 6.01 (m, 1H), 5.59 – 5.57 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 3.07 – 2.97 (m, 1H).	354.1 1.030
70 方法21	 (5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.15 – 6.83 (m, 4H), 6.23 – 6.07 (m, 1H), 5.75 – 5.74 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H).	336.1 1.027
71 方法25	 (5S,7S)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑		0.090	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.14 – 5.96 (m, 1H), 5.72 – 5.66 (m, 1H), 5.61 – 5.55 (m, 1H), 5.54 – 5.48 (m, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H).	284.1 0.701
72 方法25	 (5S,7S)-7-氟-2-(氟甲基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.023	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.40 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.59 – 5.53 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H).	300.1 0.932

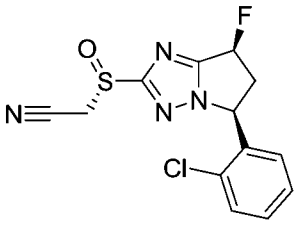
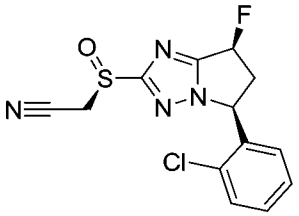
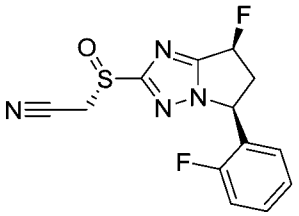
73 方法25	 (5S,7S)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.003	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.13 – 5.96 (m, 1H), 5.73 – 5.62 (m, 1H), 5.61 – 5.48 (m, 2H), 3.74 – 3.59 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H).	284.1 0.692
74 方法25	 (5S,7S)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 6.21 (d, J = 1.6 Hz, 0.5H), 6.07 (d, J = 1.6 Hz, 0.5H), 5.80 – 5.78 (m, 1H), 5.77 – 5.75 (m, 1H), 5.74 – 5.64 (m, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 2.93 – 2.81 (m, 1H).	302.1 0.828
75 方法25	 (5S,7S)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.140	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.43 (m, 1H), 7.34 – 6.98 (m, 3H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 6.06 – 5.91 (m, 1H), 5.87 – 5.77 (m, 1H), 5.75 – 5.64 (m, 1H), 3.88 – 3.73 (m, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 1H).	301.9 0.828
76 方法25	 (5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 6.23 – 6.07 (m, 1H), 5.96 – 5.94 (m, 1H), 5.84 – 5.78 (m, 1H), 5.74 – 5.66 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 1H).	0.712 320.1

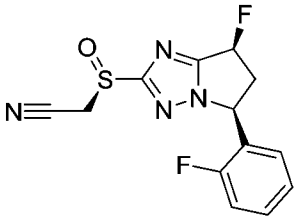
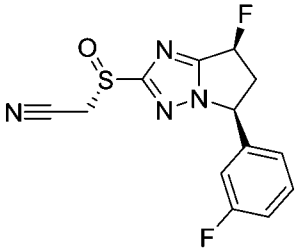
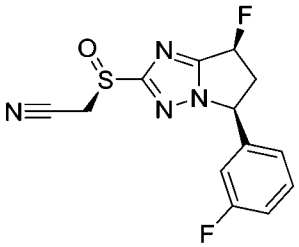
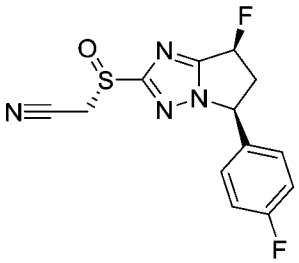
77 方法25	 (5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.280	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35 – 7.33 (m, 1H), 7.21 – 7.20 (m, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 6.23 – 6.07 (m, 1H), 5.96 – 5.94 (m, 1H), 5.84 – 5.78 (m, 1H), 5.74 – 5.66 (m, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H).	320.1 0.720
78 方法25	 (5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 6.91 (m, 1H), 6.20 – 6.06 (m, 1H), 5.89 – 5.65 (m, 3H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H).	320.1 0.853
79 方法25	 (5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.190	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26 – 7.19 (m, 2H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.89 – 5.67 (m, 3H), 3.88 – 3.74 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H).	320.1 0.869
80 方法25	 (5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 6.03 – 5.87 (m, 1H), 5.63 – 5.61 (m, 1H), 5.60 – 5.49 (m, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.14 – 3.02 (m, 1H)。	320.1 0.585

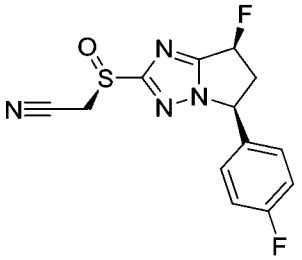
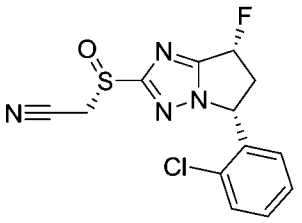
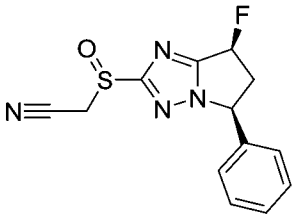
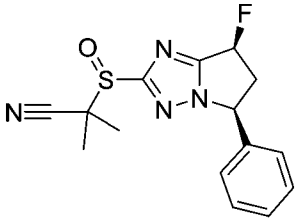
81 方法25	 (5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.290	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 2H), 6.23 – 6.08 (m, 1H), 6.00 – 5.98 (m, 1H), 5.80 – 5.75 (m, 1H), 5.74 – 5.65 (m, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.01 – 2.99 (m, 1H).	320.1 0.836
82 方法25	 (5S,7S)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.10 – 7.09 (m, 2H), 6.97 – 6.95 (m, 1H), 6.12 – 5.96 (m, 1H), 5.72 – 5.60 (m, 2H), 5.58 – 5.51 (m, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H).	302.1 0.837
83 方法25	 (5S,7S)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.130	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.37 (m, 1H), 7.17 – 7.00 (m, 2H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.12 – 5.95 (m, 1H), 5.70 – 5.68 (m, 1H), 5.63 – 5.52 (m, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H).	302.1 0.857
84 方法 25	 (5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.01 – 6.98 (m, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 6.20 – 6.06 (m, 1H), 5.86 – 5.65 (m, 3H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 1H).	320.1 0.617

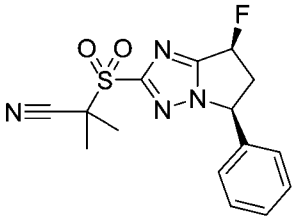
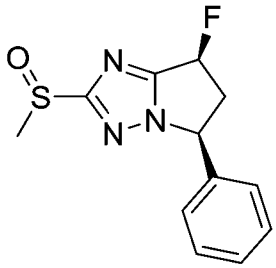
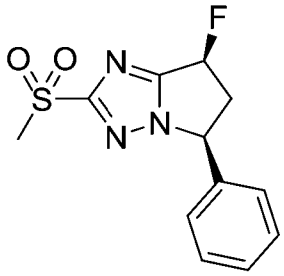
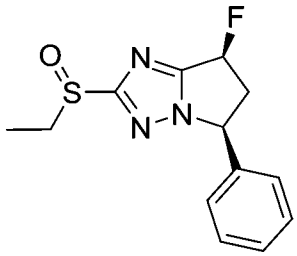
85 方法25	 (5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.180	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.00 – 6.98 (m, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 6.20 – 6.18 (m, 1H), 5.87 – 5.67 (m, 3H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H).	320.1 0.625
86 方法25	 (5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 – 7.52 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 6.91 – 6.89 (m, 1H), 6.21 – 6.18 (m, 0.5H), 6.08 – 6.05 (m, 1.5H), 5.87 – 5.69 (m, 2H), 3.90 – 3.77 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 1H).	318.0 1.536
87 方法25	 (5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.100	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 – 7.52 (m, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 6.91 – 6.89 (m, 1H), 6.21 – 6.18 (m, 0.5H), 6.08 – 6.05 (m, 1.5H), 5.86 – 5.68 (m, 2H), 3.91 – 3.79 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H).	318.1 0.929
88 方法26	 2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙腈	0.032	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 – 7.35 (m, 4H), 7.33 – 7.15 (m, 1H), 6.17 – 6.00 (m, 1H), 5.65 – 5.57 (m, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 2H), 3.79 – 3.64 (m, 1H), 3.10 – 2.99 (m, 1H).	307.1 0.956

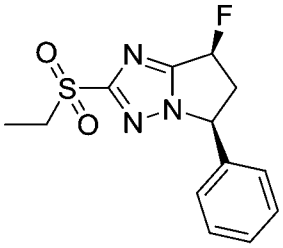
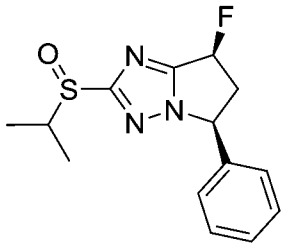
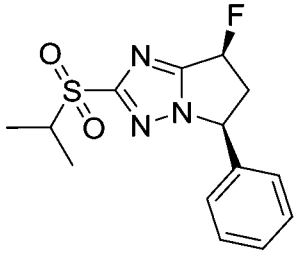
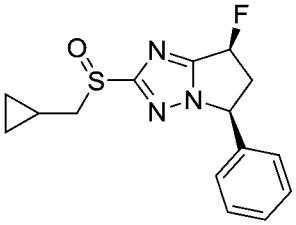
89 方法26	 2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]乙腈	0.010	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.26 – 6.09 (m, 1H), 5.65 – 5.62 (m, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 1H).	274.9 0.825
90 方法26	 2-2-(((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)磺醯基)乙腈	0.008	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 7.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 5.99 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 5.70 – 5.55 (m, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 3.65 – 3.50 (m, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 1H).	306.1 0.787
91 方法26	 2-2-((R)-((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)亞磺醯基)乙腈	0.150	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.13 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 5.98 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 4.10 (d, J =15.6 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H).	290.1 0.711
92 方法26	 2-2-((S)-((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)亞磺醯基)乙腈	0.019	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.13 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 5.99 (d, J = 6.4 Hz, 0.5H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 4.09 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.62 – 3.49 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H).	290.1 0.718

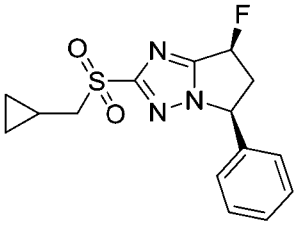
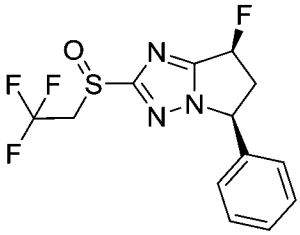
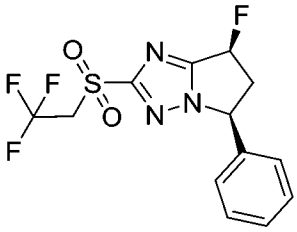
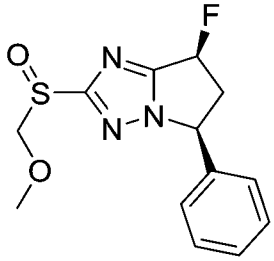
93 方法24	 2-[(S)-[(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈	0.092	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 0.5H), 7.25 – 7.23 (m, 0.5H), 6.75 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 5.6 Hz, 0.5H), 6.05 – 5.96 (m, 1.5H), 4.37 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.83 – 3.67 (m, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 1H).	325.1 0.956
94 方法26	 2-[(R)-[外消旋-(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈	0.004	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 6.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 6.06 – 5.95 (m, 1.5H), 4.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 1H).	325.1 0.949
95 方法26	 2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈	0.190	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 7.10 – 6.99 (m, 1H), 6.15 – 6.00 (m, 1H), 5.90 – 5.88 (m, 1H), 4.34 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 1H).	308.9 0.775

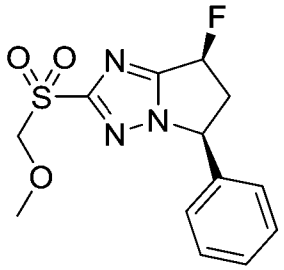
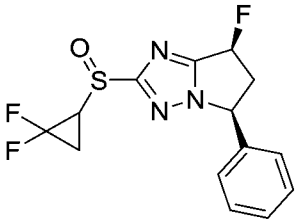
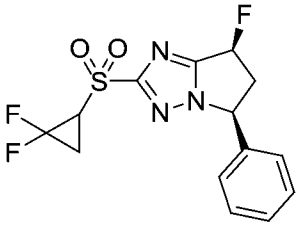
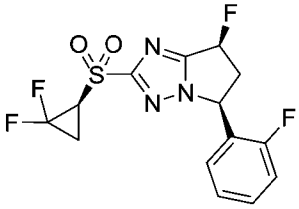
96 方法26	 2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈	0.003	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.01 – 6.98 (m, 1H), 6.15 – 6.00 (m, 1H), 5.99 – 5.89 (m, 1H), 4.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 1H)。	308.9 0.762
97 方法26	 2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈	0.190	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.16 – 6.89 (m, 3H), 6.18 – 5.95 (m, 1H), 5.68 – 5.58 (m, 1H), 4.31 – 4.10 (m, 2H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 1H).	309.1 0.914
98 方法26	 2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈	0.003	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.17 – 6.92 (m, 3H), 6.18 – 5.96 (m, 1H), 5.58 – 5.54 (m, 1H), 4.44 – 4.03 (m, 2H), 3.81 – 3.62 (m, 1H), 3.04 – 2.89 (m, 1H).	309.1 0.894
99 方法26	 2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈	0.530	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.25 (m, 2H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.62 – 5.58 (m, 1H), 4.37 – 4.07 (m, 2H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 1H)。	309.1 0.907

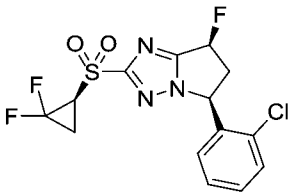
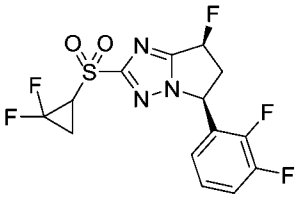
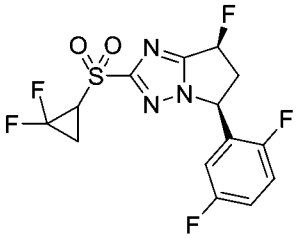
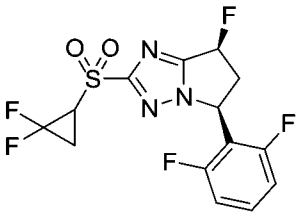
100 方法26	 2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈	0.003	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 6.19 – 5.96 (m, 1H), 5.70 – 5.55 (m, 1H), 4.39 – 4.06 (m, 2H), 3.79 – 3.61 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H).	309.1 0.899
101 方法26	 2-[(S)-[(5R,7R)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈	0.047	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 6.12 – 6.05 (m, 1.5H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 3.38 – 3.31 (m, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 1H).	325.0 0.741
102 方法26	 2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈	0.018	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 6.16– 5.99 (m, 1H), 5.63 – 5.54 (m, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 1H).	291.1 0.847
103 方法27	 2-甲基-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]丙腈	0.150	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 6.14 – 6.11 (m, 0.5H), 5.99 – 5.97 (m, 0.5H), 5.59 – 5.54 (m, 1H), 3.74 – 3.62 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 1.79 – 1.77 (m, 6H).	340.9 0.796

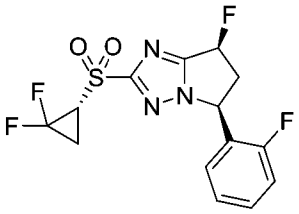
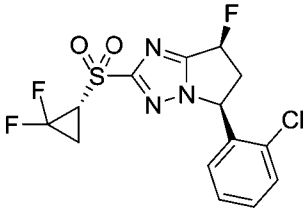
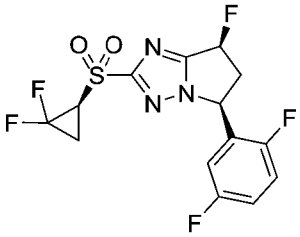
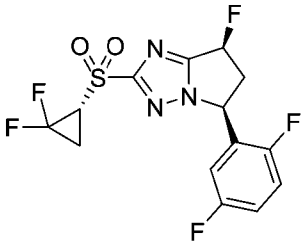
104 方法27	 2-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)-2-甲基丙腈	0.014	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.17 – 6.00 (m, 1H), 5.64 – 5.61 (m, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.08 – 2.97 (m, 1H), 1.89 – 1.87 (m, 6H).	335.1 1.794
105 方法26	 (5S,7S)-7-氟-2-甲基亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.046	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 – 7.34 (m, 3H), 7.27 – 7.26 (m, 2H), 6.18 – 5.91 (m, 1H), 5.51 – 5.50 (m, 1H), 3.79 – 3.52 (m, 1H), 3.08 – 3.05 (m, 3H), 3.02 – 2.90 (m, 1H).	266.1 1.218 & 1.256
106 方法26	 (5S,7S)-7-氟-2-甲基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.022	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 6.16 – 5.95 (m, 1H), 5.53 – 5.46 (m, 1H), 3.75 – 3.63 (m, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 3H), 3.05 – 2.95 (m, 1H).	282.1 1.471
107 方法26	 (5S,7S)-2-乙基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.034	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.12 – 5.95 (m, 1H), 5.53 – 5.48 (m, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 3.02 – 2.92 (m, 1H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	280.1 0.756

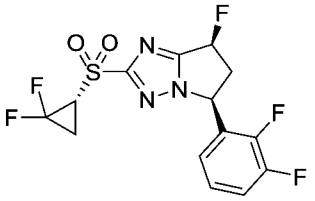
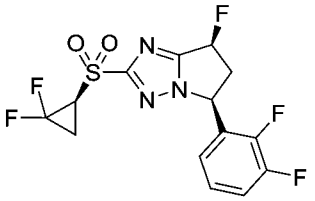
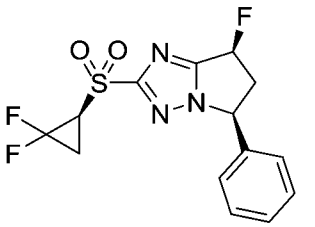
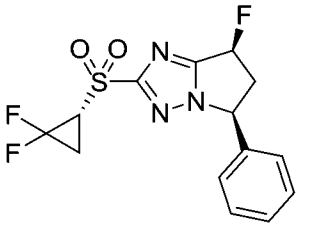
108 方法26	 (5S,7S)-2-乙基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.011	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.14 – 5.97 (m, 1H), 5.56 – 5.51 (m, 1H), 3.75 – 3.60 (m, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	295.9 0.799
109 方法26	 (5S,7S)-7-氟-2-異丙基亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.019	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 – 7.25 (m, 3H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 6.00 – 5.84 (m, 1H), 5.41 – 5.37 (m, 1H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.41 – 3.21 (m, 1H), 2.96 – 2.71 (m, 1H), 1.23 – 1.09 (m, 6H).	293.9 0.785
110 方法26	 (5S,7S)-7-氟-2-異丙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.014	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.28 – 7.14 (m, 2H), 6.22 – 5.89 (m, 1H), 5.59 – 5.53 (m, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 1H), 3.08 – 2.90 (m, 1H), 1.40 – 1.25 (m, 6H).	309.9 0.826
111 方法26	 (5S,7S)-2-(環丙基甲基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.044	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 – 7.24 (m, 3H), 7.19 – 7.02 (m, 2H), 5.99 – 5.85 (m, 1H), 5.41 – 5.35 (m, 1H), 3.61 – 3.48 (m, 1H), 3.18 – 2.83 (m, 3H), 1.05 – 0.98 (m, 1H), 0.60 – 0.45 (m, 2H), 0.25 – 0.16 (m, 2H)。	305.9 0.811

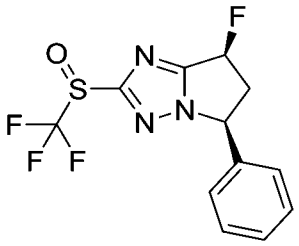
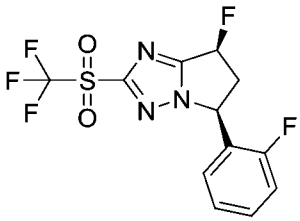
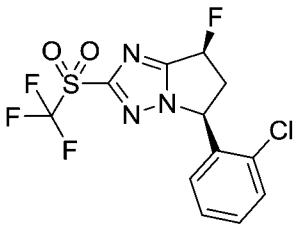
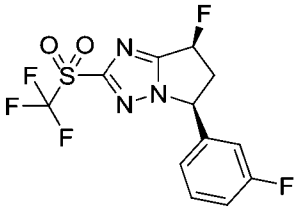
112 方法26	 (5S,7S)-2-(環丙基甲基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.060	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.32 (m, 3H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.57 – 5.53 (m, 1H), 3.82 – 3.58 (m, 1H), 3.35 – 3.23 (m, 2H), 3.12 – 2.95 (m, 1H), 1.27 – 1.13 (m, 1H), 0.69 – 0.48 (m, 2H), 0.31 – 0.11 (m, 2H)。	321.9 0.831
113 方法26	 (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.028	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.15 – 5.97 (m, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 1H).	333.9 0.837
114 方法26	 (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.071	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 – 7.38 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 6.19 – 5.97 (m, 1H), 5.63 – 5.53 (m, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 1H), 3.07 – 3.06 (m, 1H).	350.1 0.674
115 方法26	 (5S,7S)-7-氟-2-(甲氧基甲基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.031	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.16 – 5.96 (m, 1H), 5.57 – 5.51 (m, 1H), 5.01 – 4.85 (m, 2H), 3.70 – 3.68 (m, 3H), 3.69 – 3.55 (m, 1H), 3.03 – 2.82 (m, 1H).	295.9 0.761

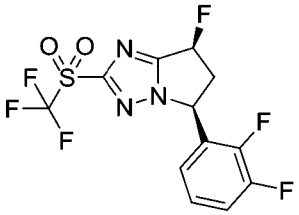
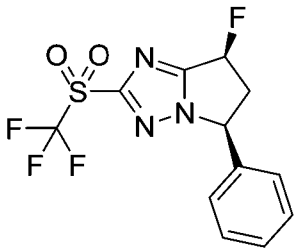
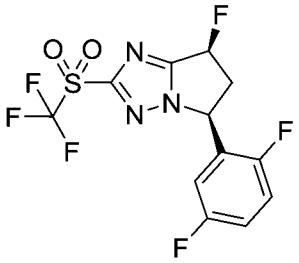
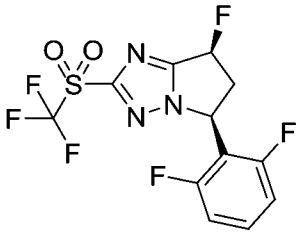
116 方法26	 (5S,7S)-7-氟-2-(甲氧基甲基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.170	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 6.15 – 5.99 (m, 1H), 5.58 – 5.55 (m, 1H), 4.86 – 4.77 (m, 2H), 3.79 – 3.61 (m, 4H), 3.06 – 2.94 (m, 1H).	312.1 1.580
117 方法16	 (5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.012	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 – 7.38 (m, 3H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 6.21 – 6.19 (m, 0.5H), 6.07 – 6.04 (m, 0.5H), 5.69 – 5.65 (m, 1H), 3.87 – 3.72 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 2.25 – 2.10 (m, 1H).	328.1 1.571 & 1.619
118 方法28	 (5S,7S)-2-((2,2-二氟環丙基)磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.004	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.75 – 5.66 (m, 1H), 3.90 – 3.22 (m, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 1H)s.	344.1 1.727 & 1.782
119 方法28	 (5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.007	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.27 – 7.11 (m, 3H), 6.26 – 6.06 (m, 1H), 5.96 – 5.87 (m, 1H), 3.92 – 3.74 (m, 2H), 2.96 – 2.80 (m, 1H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 2.30 – 2.27 (m, 1H).	362.1 1.010

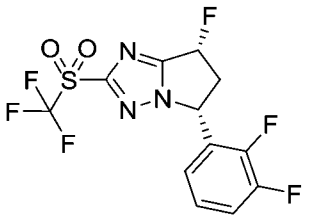
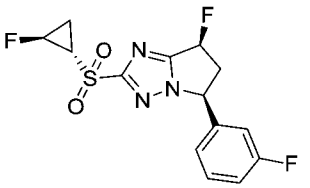
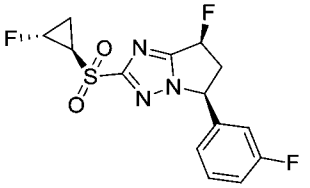
120 方法28	 (5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 6.79 – 6.71 (m, 1H), 6.16 – 6.10 (m, 0.5H), 6.08 – 6.01 (m, 1H), 6.00 – 5.96 (m, 0.5H), 3.80 – 3.68 (m, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 1H).	378.1 1.061
121 方法28	 (5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.77 – 6.70 (m, 1H), 6.16 – 6.00 (m, 1H), 5.95 – 5.85 (m, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.70 – 2.52 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H).	380.0 1.823
122 方法28	 (5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.012	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 – 7.09 (m, 2H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 6.15 – 5.99 (m, 1H), 5.90 – 5.85 (m, 1H), 3.79 – 3.68 (m, 1H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H).	380.1 1.024
123 方法28	 (5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.38 (m, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.20 – 6.03 (m, 1H), 5.91 – 5.87 (m, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.15 – 3.00 (m, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 1H), 2.14 – 2.08 (m, 1H).	380.1 1.004

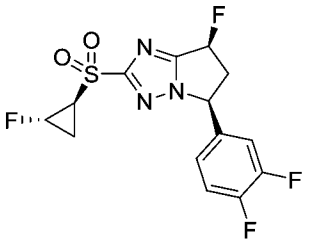
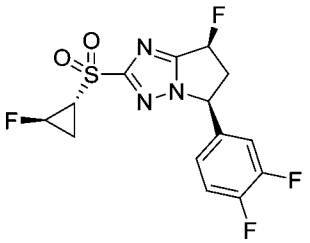
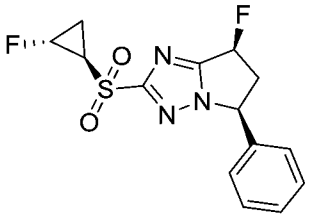
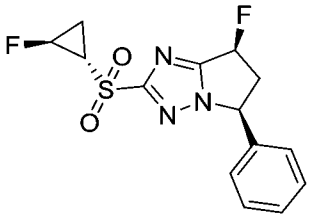
124 方法28	 (5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.26 – 7.10 (m, 3H), 6.26 – 6.06 (m, 1H), 5.95 – 5.88 (m, 1H), 3.95 – 3.72 (m, 2H), 2.99 – 2.77 (m, 1H), 2.49 – 2.36 (m, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 1H).	362.1 1.009
125 方法28	 (5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 6.07 – 6.01 (m, 1H), 5.99 (d, J = 7.2 Hz, 0.5H), 3.84 – 3.67 (m, 1H), 3.56 – 3.45 (m, 1H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.69 – 2.49 (m, 1H), 2.23 – 2.09 (m, 1H).	378.1 1.062
126 方法28	 (5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 – 7.05 (m, 2H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 6.16 – 6.00 (m, 1H), 5.95 – 5.85 (m, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 1H), 3.60 – 3.47 (m, 1H), 3.03 – 2.98 (m, 1H), 2.70 – 2.52 (m, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 1H).	380.0 1.808
127 方法28	 (5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.006	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 – 7.05 (m, 2H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 6.16 – 5.95 (m, 1H), 5.90 – 5.80 (m, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 1H), 3.62 – 3.40 (m, 1H), 3.07 – 2.92 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H).	380.1 1.808

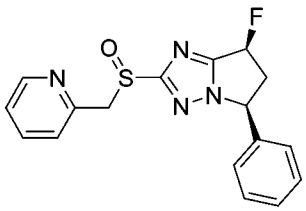
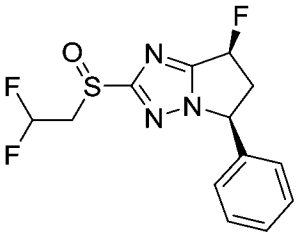
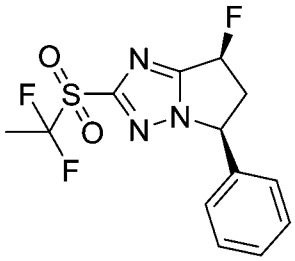
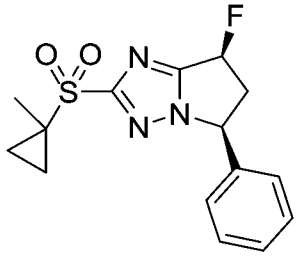
128 方法28	 (5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.010	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 1H), 6.77 – 6.72 (m, 1H), 6.16 – 6.00 (m, 1H), 5.98 – 5.85 (m, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 3.05 – 2.88 (m, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 1H), 2.17 – 2.13 (m, 1H).	380.0 1.826
129 方法28	 (5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 6.77 – 6.72 (m, 1H), 6.16 – 6.00 (m, 1H), 5.95 – 5.85 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.55 – 3.46 (m, 1H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 2.16 – 2.12 (m, 1H).	380.0 1.830
130 方法28	 (5S,7S)-2-(((S)-2,2-二氟環丙基)磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.003		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.71 – 5.66 (m, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.42 – 2.38 (m, 1H), 2.29 – 2.25 (m, 1H).	344.0 1.771
131 方法28	 (5S,7S)-2-(((R)-2,2-二氟環丙基)磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.004	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.71 – 5.67 (m, 1H), 3.88 – 3.74 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.42 – 2.38 (m, 1H), 2.30 – 2.26 (m, 1H).	344.1 1.770 min

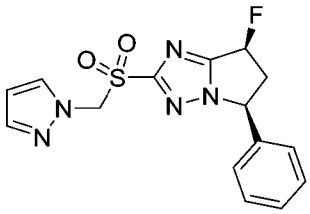
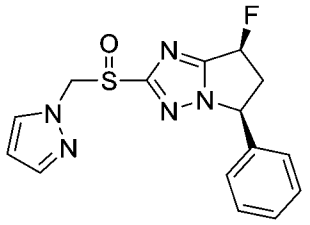
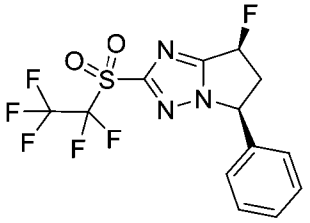
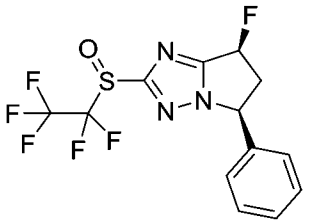
132 方法29	 (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(三氟甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.011	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.17 – 6.13 (m, 0.5H), 6.03 – 6.00 (m, 0.5H), 5.58 – 5.55 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H).	319.9 0.862
133 方法29	 (5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.004	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 6.18 (d, J = 7.2 Hz, 0.5H), 6.05 (d, J = 7.2 Hz, 0.5H), 5.96 – 5.93 (m, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.08 – 2.92 (m, 1H).	353.8 0.929
134 方法29	 (5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.003	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.2 Hz, 0.5H), 6.13 – 6.07 (m, 1H), 6.02 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 3.87 – 3.71 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H).	370.0 0.900
135 方法29	 (5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.004	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 3H), 6.26 – 6.10 (m, 1H), 5.79 – 5.76 (m, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 2.96 – 2.85 (m, 1H).	354.1 1.135

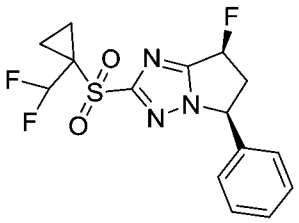
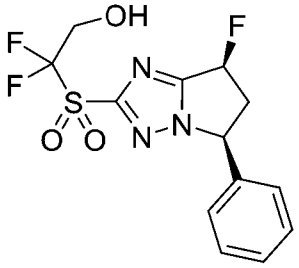
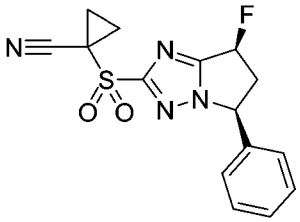
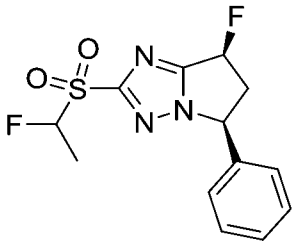
136 方法29	 (5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 6.74 – 6.70 (m, 1H), 6.20 – 6.04 (m, 1H), 5.96 – 5.94 (m, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 1H).	372.0 2.022
137 方法29	 (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.004	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.42 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.19 – 6.05 (m, 1H), 5.64 – 5.60 (m, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 1H), 3.12 – 3.01 (m, 1H).	336.1 1.123
138 方法29	 (5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.70 – 6.67 (m, 1H), 6.19 – 6.03 (m, 1H), 5.90 – 5.89 (m, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.08 – 2.97 (m, 1H).	372.1 1.134
139 方法29	 (5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 6.29 – 6.13 (m, 1H), 6.08 – 6.06 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 1H).	372.1 1.124

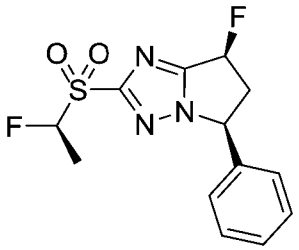
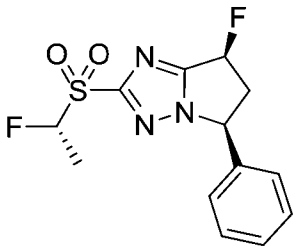
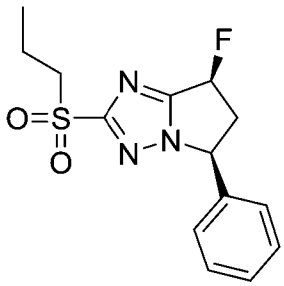
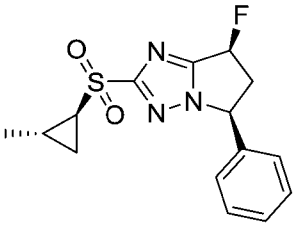
140 方法29	 (5R,7R)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.540	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 6.75 – 6.71 (m, 1H), 6.21 – 6.05 (m, 1H), 6.02 – 5.95 (m, 1H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 3.08 – 2.97 (m, 1H).	373.2 2.031
141 方法30	 (5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 1H), 6.16 – 5.98 (m, 1H), 5.58 – 5.51 (m, 1H), 5.24 – 5.04 (m, 1H), 3.77 – 3.62 (m, 1H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H)。	344.1 0.974
142 方法30	 外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-[外消旋-(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.59 – 5.49 (m, 1H), 5.22 – 5.06 (m, 1H), 3.80 – 3.64 (m, 1H), 3.24 – 3.10 (m, 1H), 3.08 – 2.94 (m, 1H), 1.93 – 1.75 (m, 2H)。	344.1 0.974

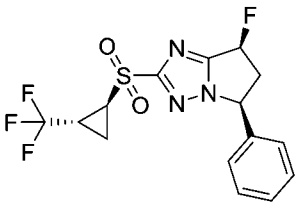
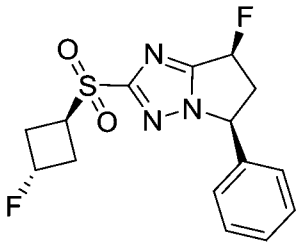
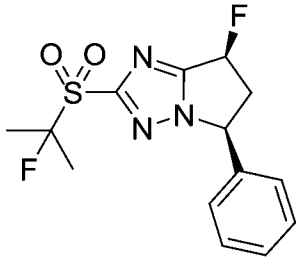
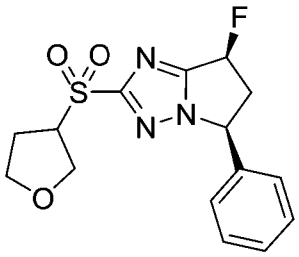
143 方法29	 (5S,7S)-5-(3,4-二 氟 苯 基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.031	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 7.06 – 7.03 (m, 1H), 6.14 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 6.00 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 5.53 – 5.21 (m, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 0.5H), 5.06 – 3.02 (m, 0.5H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.16 – 3.12 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 2H)。	362.1 0.972
144 方法29	 (5S,7S)-5-(3,4-二 氟 苯 基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.009	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.13 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 6.00 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 5.54 – 5.21 (m, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 0.5H), 5.06 – 5.02 (m, 0.5H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H)。	362.1 0.792
145 方法20	 (5S,7S)-7-氟-5-苯 基-2-[(1R,2R)-2-氟 環 丙 基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.31 – 7.29 (m, 2H), 6.24 – 6.08 (m, 1H), 5.71 – 5.69 (m, 1H), 5.22 – 5.05 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 2H)。	326.1 0.670
146 方法20	 (5S,7S)-7-氟-5-苯 基-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.004	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.32 – 7.30 (m, 2H), 6.24 – 6.08 (m, 1H), 5.71 – 5.69 (m, 1H), 5.22 – 5.06 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 1.89 – 1.84 (m, 1H), 1.75 – 1.70 (m, 1H).	326.1 0.669

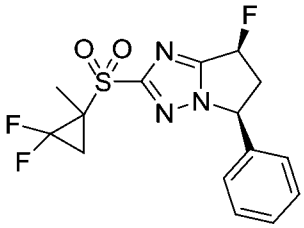
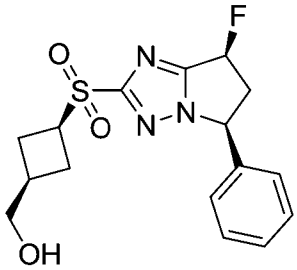
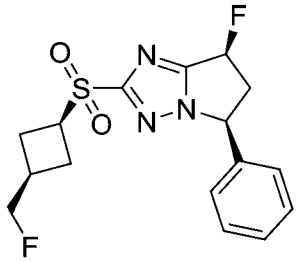
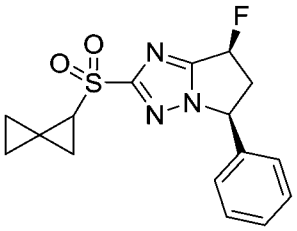
147 方法26	 (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2-吡啶基甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.140	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 – 8.46 (m, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 5H), 7.26 – 7.25 (m, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 6.19 – 6.03 (m, 1H), 5.64 – 5.60 (m, 1H), 4.76 – 4.71 (m, 2H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 1H).	343.1 1.428
148 方法26	 (5S,7S)-2-(2,2-二氟乙基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.007	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.31 – 6.15 (m, 1H), 6.13 – 5.97 (m, 1H), 5.54 – 5.50 (m, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 3.05 – 2.98 (m, 1H).	315.9 0.806
149 方法31	 (5S,7S)-2-(1,1-二氟乙基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.016	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.41 (m, 3H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.24 – 6.08 (m, 1H), 5.75 – 5.70 (m, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.06 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	332.1 1.081
150 方法31	 (5S,7S)-7-氟-2-(1-甲基環丙基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.021	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.13 – 6.11 (m, 0.5H), 6.00 – 5.97 (m, 0.5H), 5.56 – 5.53 (m, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 0.94 – 0.87 (m, 2H)。	321.9 0.831

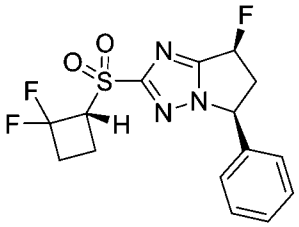
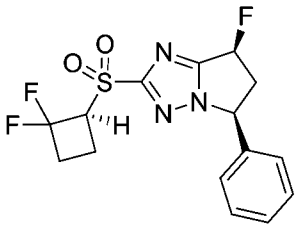
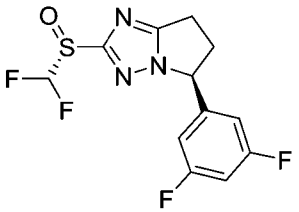
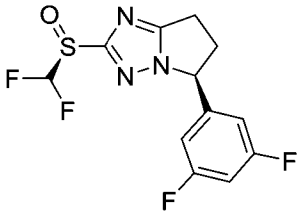
151 方法26	 (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(吡唑-1-基甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.730	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (s, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 6.28 – 6.27 (m, 1H), 6.10 – 5.96 (m, 1H), 5.75 – 5.65 (m, 2H), 5.55 – 5.48 (m, 1H), 3.75 – 3.60 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H).	348.1 0.905
152 方法26	 (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(吡唑-1-基甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.030	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.41 – 7.39 (m, 3H), 7.26 –7.22 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.15 – 5.98 (m, 1H), 5.69 – 5.55 (m, 2H), 5.53 – 5.47 (m, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H).	332.2 0.876
153 方法26	 (5S,7S)-7-氟-2-(1,1,2,2,2-五氟乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.010	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 – 7.41 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.27 – 6.24 (m, 0.5H), 6.13 – 6.10 (m, 0.5H), 5.77 – 5.75 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H).	386.0 2.113
154 方法26	 (5S,7S)-7-氟-2-(1,1,2,2,2-五氟乙基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.007	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 6.25 – 6.22 (m, 0.5H), 6.11 – 6.08 (m, 0.5H), 5.73 – 5.70 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H).	370.0 1.959

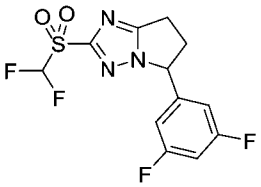
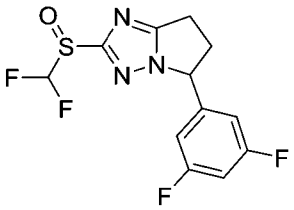
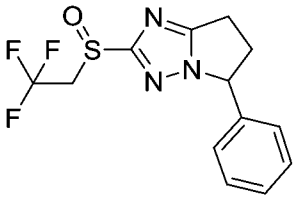
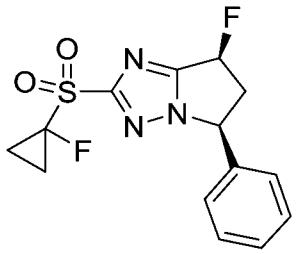
155 方法32	 (5S,7S)-2-[1-(二氟甲基)環丙基]磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.0048	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.57 (t, J = 56.8 Hz, 1H), 6.12 – 5.96 (m, 1H), 5.56 – 5.53 (m, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 1H), 1.90 – 1.84 (m, 2H), 1.50 – 1.44 (m, 2H)。	358.1 1.043
156 方法33	 2,2-二氟-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙醇	0.270	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.24 – 6.08 (m, 1H), 5.73 – 5.71 (m, 1H), 4.19 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H).	348.1 0.972
157 方法34	 1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈	0.023	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.25 (m, 3H), 6.16 – 6.00 (m, 1H), 5.67 – 5.59 (m, 1H), 3.78 – 3.64 (m, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 2H), 1.95 – 1.80 (m, 2H)。	354.9 $[M+Na]^+$. 0.842
158 方法35	 (5S,7S)-7-氟-2-(1-氟乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.013	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.15 – 5.98 (m, 1H), 5.74 – 5.56 (m, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 3H).	314.1 1.692

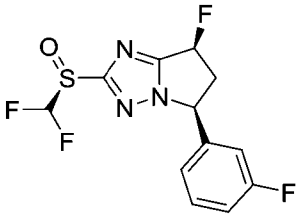
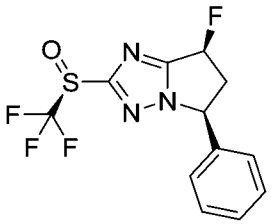
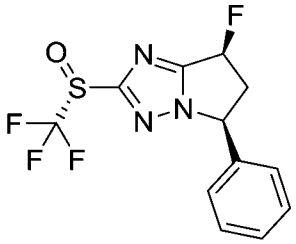
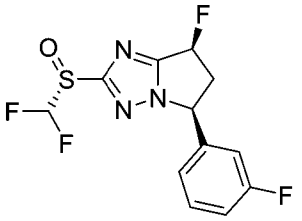
159 方法35	 (5S,7S)-7-氟-5-苯 基-2-[(1S)-1-氟乙基]磺醯基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.015	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.74 – 5.72 (m, 0.5H), 5.62 – 5.57 (m, 1.5H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.06 – 2.96 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 3H).	314.1 1.705
160 方法35	 (5S,7S)-7-氟-5-苯 基-2-[(1R)-1-氟乙基]磺醯基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.018	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.15 – 5.98 (m, 1H), 5.74 – 5.71 (m, 0.5H), 5.62 – 5.56 (m, 1.5H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 3H).	314.1 1.704
161 方法26	 (5S,7S)-7-氟-5-苯 基-2-丙基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.026	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.13 – 6.11 (m, 0.5H), 5.99 – 5.97 (m, 0.5H), 5.54 – 5.52 (m, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.36 – 3.32 (m, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	309.9 0.847
162 方法18	 (5S,7S)-7-氟-5-苯 基-2-[外消旋-(1S,2S)-2-甲基環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.014	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.40 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.12 – 6.10 (m, 0.5H), 5.99 – 5.97 (m, 0.5H), 5.54 – 5.51 (m, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 1.89 – 1.86 (m, 1H), 1.63 – 1.61 (m, 1H), 1.16 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 0.97 – 0.95 (m, 1H).	322.1 0.689

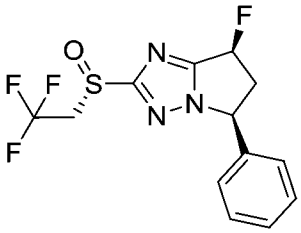
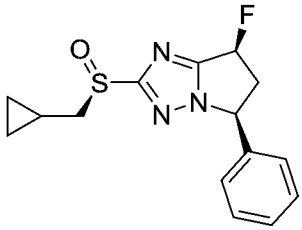
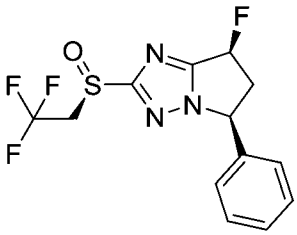
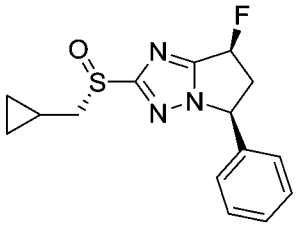
163 方法18	 (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1S,2R)-2-(三氟甲基)環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.007	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.14 – 6.12 (m, 0.5H), 6.00 – 5.98 (m, 0.5H), 5.57 – 5.53 (m, 1H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.13 – 2.96 (m, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 1.92 – 1.88 (m, 1H), 1.60 – 1.55 (m, 1H).	376.1 0.846
164 方法20a	 (5S,7S)-7-氟-2-(3-氟環丁基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.12 –5.96 (m, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 5.40 – 5.24 (m, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 1H), 3.71 – 3.66 (m, 1H), 3.06 – 2.99 (m, 3H), 2.67 – 2.64 (m, 2H)。	340.1 0.980
165 方法35	 (5S,7S)-7-氟-2-(1-氟-1-甲基-乙基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.025	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.24 – 6.21 (m, 0.5H), 6.09 – 6.07 (m, 0.5H), 5.72 – 5.69 (m, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 1.87 – 1.69 (m, 6H).	328.1 1.745
166 方法26	 (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-四氫呋喃-3-基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.043	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.39 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.13 –5.96 (m, 1H), 5.56 – 5.53 (m, 1H), 4.33 – 4.30 (m, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 4.00 – 3.77 (m, 2H), 3.75 – 3.60 (m, 1H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H).	338.1 0.905

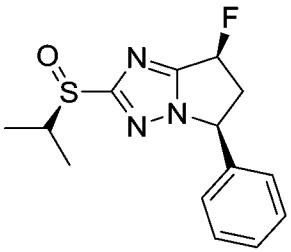
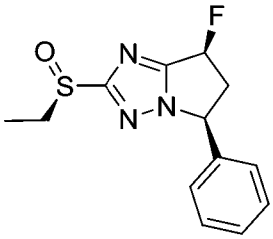
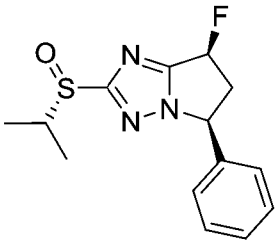
167 方法31	 (5S,7S)-2-(2,2-二 氟-1-甲基-環丙基)磺醯基-7-氟-5-苯 基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.012	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.77 – 5.65 (m, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 2.62 – 2.57 (m, 1H), 1.96 – 1.93 (m, 1H), 1.61 – 1.57 (m, 3H).	358.1 0.708
168 方法36	 ((1R,3S)-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯 基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三 唑-2-基)磺醯基)環丁基)甲醇	0.530	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.11 –5.95 (m, 1H), 5.53 – 5.49 (m, 1H), 4.10 – 4.05 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 3H), 2.99 – 2.95 (m, 1H), 2.60 – 2.56 (m, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 4H).	352.1 0.862
169 方法36	 ((1R,3S)-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯 基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三 唑-2-基)磺醯基)環丁基)甲醇	0.052	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.12 –5.95 (m, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 5.43 – 4.29 (m, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 3.70 – 3.64 (m, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.57 – 2.47 (m, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 2H)。	354.1 0.976
170 方法37	 (5S,7S)-7-氟-5-苯 基-2-螺[2.2]戊 烷-2-基 磺 醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	非對映異構體之混合物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.12 –5.95 (m, 1H), 5.53 – 5.50 (m, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 2H), 1.97 – 1.94 (m, 1H), 1.61 – 1.57 (m, 1H), 1.28 – 1.24 (m, 1H), 1.18 – 1.12 (m, 1H), 0.98 – 0.85 (m, 2H)。	334.1 1.768

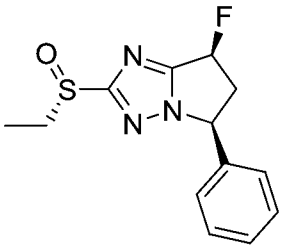
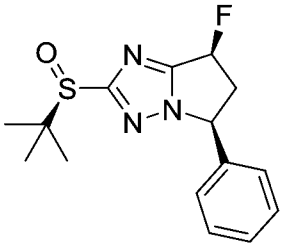
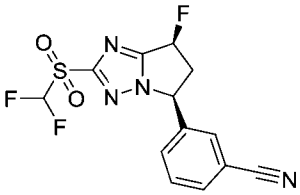
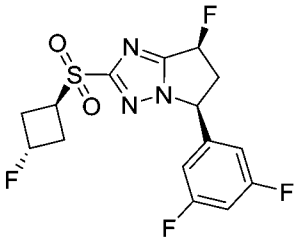
171 方法20	 (5S,7S)-7-氟-5-苯 基-2-[(1R)-2,2-二氟環丁基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.12 – 5.96 (m, 1H), 5.55 – 5.50 (m, 1H), 4.62 – 4.56 (m, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 1H), 2.57 – 2.50 (m, 2H), 2.30 – 2.22 (m, 1H).	358.0 0.918
172 方法20	 (5S,7S)-7-氟-5-苯 基-2-[(1S)-2,2-二氟環丁基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.006	單一未知立體異構體	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.13 – 5.96 (m, 1H), 5.56 – 5.50 (m, 1H), 4.64 – 4.56 (m, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 2.30 – 2.27 (m, 1H).	357.9 0.915
173 方法43	 (5S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二 氫-5H-吡 咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.019	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 – 7.20 (m, 2H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 3.29 – 3.14 (m, 2H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 1H).	320.0 4.26
174 方法43	 (5S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二 氫-5H-吡 咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.310	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.53 – 7.19 (m, 2H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 3.07 (ddd, J = 16.1, 9.7, 6.1 Hz, 1H), 2.70 – 2.52 (m, 1H).	320.0 4.30

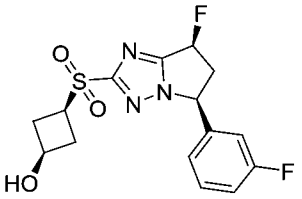
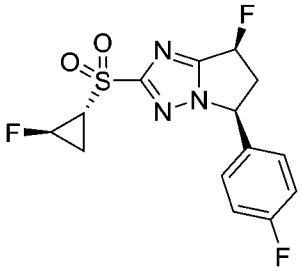
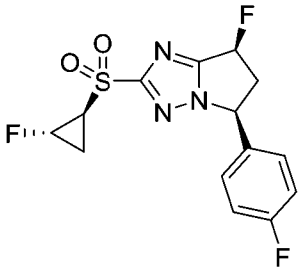
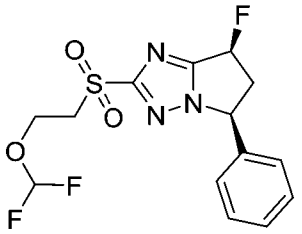
175 方法38	 2-(二氟甲基磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.220	對映異構體之混合物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 5.82 – 5.70 (m, 1H), 3.26 – 3.01 (m, 3H), 2.71 – 2.60 (m, 1H).	336.0 4.73
176 方法1	 2-(二氟甲基亞磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.110	非對映異構體之混合物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 7.00 (m, 2H), 5.77 – 5.67 (m, 1H), 3.28 – 3.14 (m, 2H), 3.07 (ddd, J = 16.3, 9.8, 6.2 Hz, 1H), 2.71 – 2.57 (m, 1H).	320.0 4.35
177 方法39	 5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.057	非對映異構體之混合物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 – 7.33 (m, 3H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 5.66 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 – 4.38 (m, 2H), 3.29 – 2.98 (m, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 1H).	316.0 4.33
178 方法40	 (5S,7S)-7-氟-2-(1-氟環丙基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.006	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 – 7.36 (m, 3H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 6.31 (ddd, J = 56.1, 7.3, 2.2 Hz, 1H), 5.82 (ddd, J = 8.4, 6.5, 3.4 Hz, 1H), 3.79 (dddd, J = 25.0, 15.5, 8.5, 7.3 Hz, 1H), 2.77 (dddd, J = 27.1, 15.1, 3.4, 2.1 Hz, 1H), 1.86 – 1.63 (m, 4H).	326.0 4.89

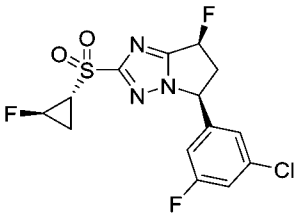
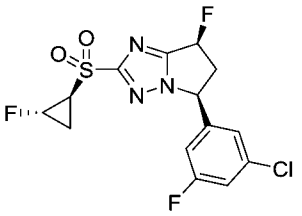
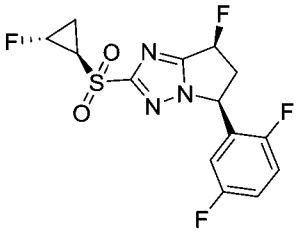
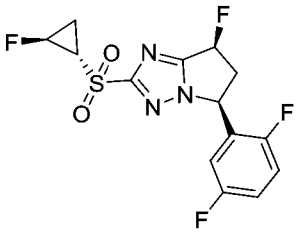
179 方法40[1]	 外消旋-(5S,7S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.210	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 – 7.12 (m, 5H), 6.31 (ddd, J = 56.0, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (ddd, J = 8.5, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.76 (dddd, J = 27.2, 15.3, 3.2, 2.0 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H).	320 4.89
180 方法40[1]	 外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(S)-三氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.30	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 – 7.12 (m, 5H), 6.31 (ddd, J = 56.0, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (ddd, J = 8.5, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.76 (dddd, J = 27.2, 15.3, 3.2, 2.0 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H).	320 4.48
181 方法40[1]	 外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(R)-三氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.004	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 – 7.37 (m, 2H), 7.38 – 7.13 (m, 1H), 7.13 (ddt, J = 21.1, 7.7, 1.6 Hz, 2H), 6.29 (ddd, J = 56.0, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (ddd, J = 8.7, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 2.78 (dddd, J = 26.7, 15.2, 3.3, 2.1 Hz, 1H).	320 4.41
182 方法40[1]	 外消旋-(5S,7S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.006	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 – 7.11 (m, 6H), 6.32 (ddd, J = 56.0, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (ddd, J = 8.4, 6.6, 3.2 Hz, 1H), 2.76 (dddd, J = 27.1, 15.2, 3.2, 2.0 Hz, 1H).	320 4.85

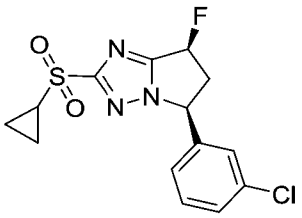
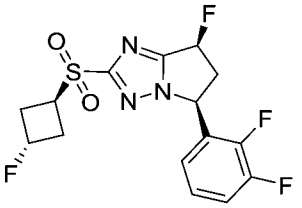
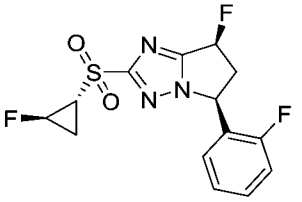
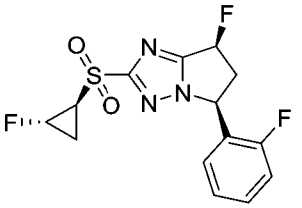
183 方法40[1]	 外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(S)-2,2,2-三氟乙基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.004	單一未知立體異構體	No NMR	334 4.50
184 方法40[1]	 外消旋-(5S,7S)-2-[(R)-環丙基甲基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.130	單一未知立體異構體	No NMR	306.1 3.51
185 方法40[1]	 外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(R)-2,2,2-三氟乙基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.019	單一未知立體異構體	No NMR	334 4.59
186 方法40[1]	 外消旋-(5S,7S)-2-[(S)-環丙基甲基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.020	單一未知立體異構體	No NMR	306.1 4.11

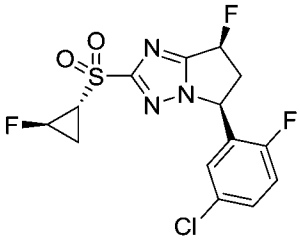
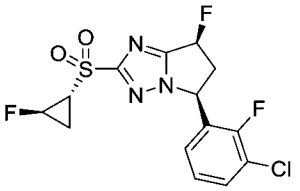
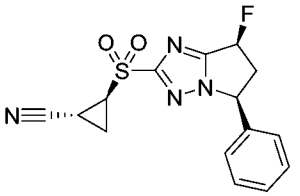
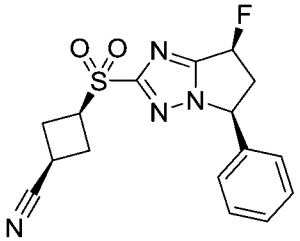
187 方法40[1]	 外消旋-(5S,7S)-7-氟-2-[(R)-異丙基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.008	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 – 7.26 (m, 3H), 7.38 – 7.12 (m, 3H), 6.24 (ddd, J = 56.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (ddd, J = 8.4, 6.8, 3.1 Hz, 1H), 3.53 – 3.28 (m, 2H), 2.71 (dddd, J = 26.9, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 1.16 (dd, J = 31.2, 6.8 Hz, 6H).	294.1 3.93
188 方法40[1]	 外消旋-(5S,7S)-2-[(R)-乙基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.510	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 – 7.26 (m, 3H), 7.39 – 7.13 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (ddd, J = 8.4, 6.8, 3.1 Hz, 1H), 3.75 (dddd, J = 25.5, 15.5, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 3.37 – 3.03 (m, 2H), 2.87 – 2.45 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	280.1 3.72
189 方法40[1]	 外消旋-(5S,7S)-7-氟-2-[(S)-異丙基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.760	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 – 7.26 (m, 3H), 7.34 – 7.08 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (ddd, J = 8.4, 6.8, 3.1 Hz, 1H), 3.51 – 3.28 (m, 1H), 2.70 (dddd, J = 27.0, 15.2, 3.2, 2.0 Hz, 1H), 1.16 (dd, J = 32.4, 6.9 Hz, 6H).	294.1 4.00

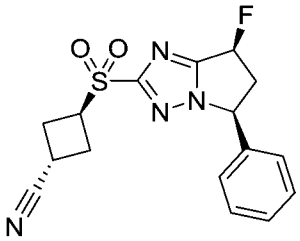
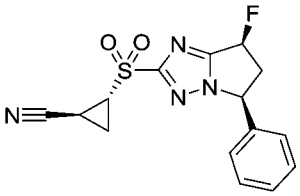
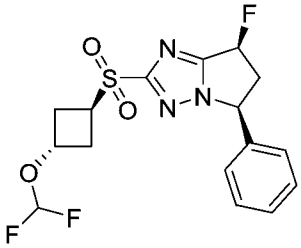
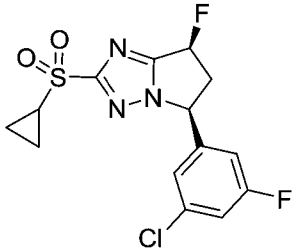
190 方法40[1]	 外消旋-(5S,7S)-2-[(S)-乙基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.008	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 – 7.27 (m, 3H), 7.36 – 7.14 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.3, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (ddd, J = 8.4, 6.8, 3.1 Hz, 1H), 3.75 (dddd, J = 25.7, 15.5, 8.5, 7.2 Hz, 1H), 3.36 – 3.02 (m, 2H), 2.87 – 2.56 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	280.1 3.64
191 方法40[1]	 外消旋-(5S,7S)-2-[(R)-第三丁基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.005	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.55 – 7.26 (m, 3H), 7.33 – 7.11 (m, 2H), 6.23 (ddd, J = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.71 (ddd, J = 8.4, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 2.85 – 2.53 (m, 1H), 1.19 (s, 9H).	308.1 4.22
192 方法41	 3-[(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈	0.350	單一未知立體異構體	1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.21 – 6.02 (m, 1H), 5.66 – 5.62 (m, 1H), 3.84 – 3.67 (m, 1H), 3.10 – 2.96 (m, 1H).	343.1 1.058
193 方法42	 (5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.023	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 6.88 – 6.83 (m, 1H), 6.79 – 6.77 (m, 2H), 6.12 – 5.95 (m, 1H), 5.53 – 5.51 (m, 1H), 5.50 – 5.25 (m, 1H), 4.17 – 4.12 (m, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 3.15 – 2.98 (m, 3H), 2.75 – 2.66 (m, 2H)。	376.1 1.142

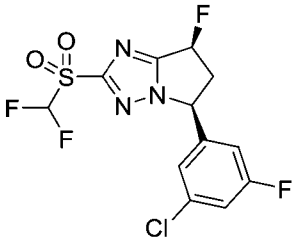
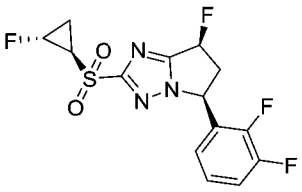
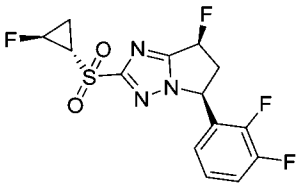
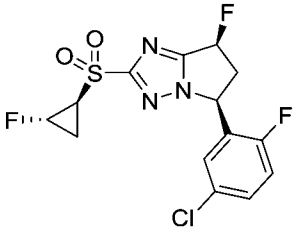
195 方法44	 順式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁醇	0.460	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.43 – 7.34 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 1H), 6.16 – 5.94 (m, 1H), 5.61 – 5.50 (m, 1H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 3.80 – 3.60 (m, 2H), 3.01 – 2.88 (m, 1H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.60 – 2.35 (m, 3H).	356.1 0.825
196 方法30	 (5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.032	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.20 – 5.92 (m, 1H), 5.57 – 5.49 (m, 1H), 5.27 – 4.98 (m, 1H), 3.79 – 3.56 (m, 1H), 3.19 – 3.08 (m, 1H), 3.05 – 2.90 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 2H)。	344.1 0.956
197 方法30	 (5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.008	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 6.17 – 5.94 (m, 1H), 5.57 – 5.50 (m, 1H), 5.27 – 4.98 (m, 1H), 3.79 – 3.56 (m, 1H), 3.20 – 3.15 (m, 1H), 3.05 – 2.91 (m, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 2H)。	344.1 0.952
198 方法45	 (5S,7S)-2-[2-(二氟甲氧基)乙基磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.068	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 6.22 (t. J = 74.8 Hz, 1H), 6.21 – 6.03 (m, 1H), 5.68 – 5.66 (m, 1H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 – 3.74(m, 3H), 1.31 – 1.28 (m, 1H).	362.1 0.943

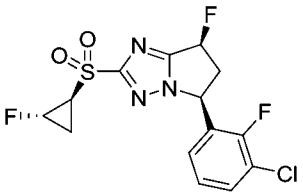
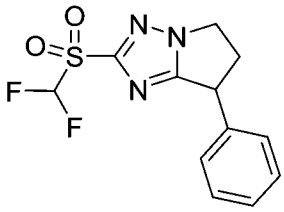
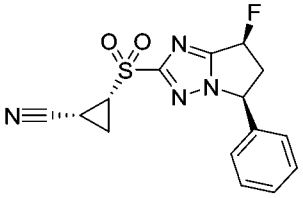
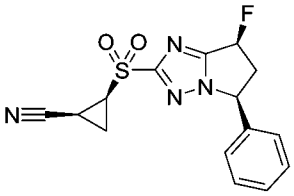
199 方法30	 (5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.008	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.52 – 5.47 (m, 1H), 5.24 – 5.05 (m, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 2H)。	377.9 0.952
200 方法30	 (5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.048	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.52 – 5.47 (m, 1H), 5.25 – 5.05 (m, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 2H)。	378.1 1.030
201 方法30	 (5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.025	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.20 – 7.05 (m, 2H), 6.76 – 6.67 (m, 1H), 6.17 – 5.97 (m, 1H), 5.88 – 5.80 (m, 1H), 5.29 – 5.05 (m, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 3.05 – 2.90 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 2H)。	362.1 0.952
202 方法30	 (5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.19 – 7.04 (m, 2H), 6.75 – 6.65 (m, 1H), 6.18 – 5.95 (m, 1H), 5.89 – 5.80 (m, 1H), 5.29 – 5.01 (m, 1H), 3.83 – 3.64 (m, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 1H), 3.05 – 2.89 (m, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 2H)。	362.1 0.955

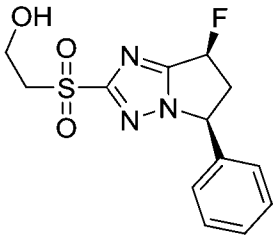
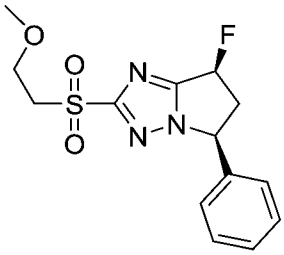
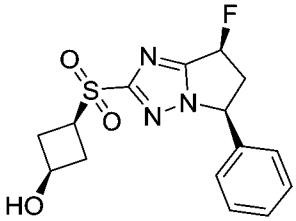
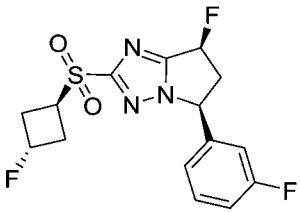
203 方法18	 (5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.039	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 6.14 – 5.95 (m, 1H), 5.56 – 5.48 (m, 1H), 3.78 – 3.57 (m, 1H), 3.06 – 2.87 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 1.22 – 1.07 (m, 2H)。	341.9 0.917
204 方法42	 (5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.016	非對映異構體之混合物	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 6.75 – 6.72 (m, 1H), 6.17 – 5.95 (m, 1H), 5.92 – 5.81 (m, 1H), 5.46 – 5.19 (m, 1H), 4.24 – 4.08 (m, 1H), 3.85 – 3.64 (m, 1H), 3.14 – 2.91 (m, 3H), 2.79 – 2.61 (m, 2H)。	376.1 1.845
205 方法30	 (5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.020	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.19 – 5.96 (m, 1H), 5.88 – 5.85 (m, 1H), 5.28 – 5.07 (m, 1H), 3.83 – 3.63 (m, 1H), 3.18 – 3.16 (m, 1H), 3.06 – 2.90 (m, 1H), 1.94 – 1.74 (m, 2H)。	343.9 0.896
206 方法30	 (5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.010	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.99 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.16 – 5.98 (m, 1H), 5.89 – 5.87 (m, 1H), 5.27 – 5.04 (m, 1H), 3.81 – 3.64 (m, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 1H), 3.06 – 2.90 (m, 1H), 1.91 – 1.75 (m, 2H)。	343.9 0.897

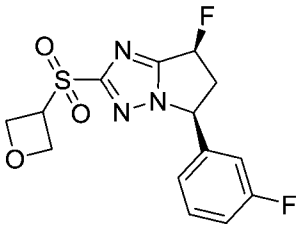
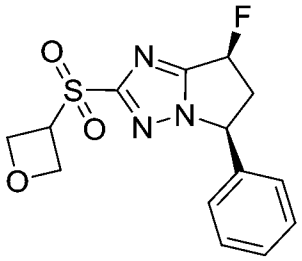
207 方法30	 (5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.037	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 6.29 – 6.05 (m, 1H), 5.95 – 5.80 (m, 1H), 5.30 – 5.02 (m, 1H), 3.94 – 3.71 (m, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 1H), 3.01 – 2.81 (m, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 1H).	378.1 1.010
208 方法30	 (5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.007	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 6.89 – 6.85 (m, 1H), 6.15 – 5.98 (m, 1H), 5.90 – 5.85 (m, 1H), 5.24 – 5.03 (m, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 2H)。	377.9 0.939
209 方法46	 (1R,2S)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈	<0.005	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.31 – 7.29 (m, 2H), 6.23 – 6.21 (m, 0.5H), 6.09 – 6.07 (m, 0.5H), 5.70 – 5.69 (m, 1H), 3.85 – 3.69 (m, 2H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.54 – 2.50 (m, 1H), 1.90 – 1.83 (m, 2H)。	333.1 0.655
210 方法47	 順式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁烷甲腈	0.055	非對映異構體之混合物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.35 – 6.18 (m, 1H), 5.77 – 5.73 (m, 1H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 2.79 – 2.74 (m, 1H), 2.72 – 2.57 (m, 4H).	347.1 0.908

211 方法48	 反 式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁烷甲腈	0.012	非對映異構體之混合物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 6.42 – 6.18 (m, 1H), 5.86 – 5.67 (m, 1H), 4.45 – 4.38 (m, 1H), 3.92 – 3.60 (m, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 5H).	347.1 0.923
212 方法46	 (1S,2R)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈	0.011	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.24 – 6.21 (m, 0.5H), 6.10 – 6.07 (m, 0.5H), 5.71 – 5.68 (m, 1H), 3.86 – 3.68 (m, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.51 – 2.50 (m, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 2H)。	333.1 0.655
213 方法49	 (5S,7S)-2-反 式-[3-(二氟甲氧基)環丁基]磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.006	非對映異構體之混合物	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.44 – 7.42 (m, 3H), 7.27 – 7.26 (m, 2H), 6.68 (t, J = 75.6 Hz, 1H), 6.34 – 6.18 (m, 1H), 5.80 – 5.72 (m, 1H), 4.85 – 4.72 (m, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 3H), 2.70 – 2.61 (m, 2H)。	388.1 1.026
214 方法18	 (5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.029	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.16 – 7.12 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 1H), 6.13 – 5.96 (m, 1H), 5.51 – 5.46 (m, 1H), 3.75 – 3.60 (m, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 1.52 – 1.46 (m, 2H), 1.20 – 1.13 (m, 2H)。	359.9 0.926

215 方法23	 (5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.032	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.18 – 7.14 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.88 – 6.84 (m, 1H), 6.44 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 6.17 – 6.00 (m, 1H), 5.58 – 5.53 (m, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H).	369.9 0.972
216 方法30	 (5S,7S)-5-(2,3-二 氟 苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑	<0.005	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 6.77 – 6.75 (m, 1H), 6.21 – 5.97 (m, 1H), 5.91 – 5.89 (m, 1H), 5.30 – 5.01 (m, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 3.25 – 3.19 (m, 1H), 3.08 – 2.78 (m, 1H), 1.94 – 1.76 (m, 2H)。	362.0 1.825
217 方法30	 (5S,7S)-5-(2,3-二 氟 苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.006	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 1H), 6.84 – 6.67 (m, 1H), 6.21 – 5.97 (m, 1H), 5.90 – 5.88 (m, 1H), 5.30 – 5.01 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 3.08 – 2.86 (m, 1H), 2.01 – 1.75 (m, 2H)。	362.1 1.817
218 方法30	 (5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.140	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.12 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.17 – 5.95 (m, 1H), 5.84 – 5.76 (m, 1H), 5.27 – 5.06 (m, 1H), 3.80 – 3.63 (m, 1H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 2H)。	378.1 1.018

219 方法30	 (5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.025	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.88 – 6.84 (m, 1H), 6.15 – 5.98 (m, 1H), 5.90 – 5.85 (m, 1H), 5.24 – 5.08 (m, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 1.89 – 1.84 (m, 2H)。	378.1 1.029
220 方法50	 2-(二氟甲基磺醯基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.100	對映異構體之混合物	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ7.40 – 7.31 (m, 3H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.42 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 4.59 – 4.55 (m, 1H), 4.52 – 4.45 (m, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 1H).	299.9 0.896
221 方法46	 (1R,2R)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈	0.018	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.37 – 6.34 (m, 0.5H), 6.23 – 6.21 (m, 0.5H), 5.81 – 5.78 (m, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 3.63 – 3.34 (m, 1H), 2.72 – 2.68 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 2H)。	333.1 0.627,
222 方法46	 (1S,2S)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈	0.061	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.22 – 6.20 (m, 0.5H), 6.09 – 6.06 (m, 0.5H), 5.71 – 5.68 (m, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 1H), 2.58 – 2.57 (m, 1H), 2.46 – 2.42 (m, 1H), 1.97 – 1.94 (m, 1H), 1.82 – 1.78 (m, 1H).	333.1 0.628

223 方法51	 2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙醇	0.190	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.40 – 7.24 (m, 2H), 6.34 – 6.17 (m, 1H), 5.77 – 5.73 (m, 1H), 4.99 – 4.95 (m, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 3H), 3.63 – 3.59 (m, 2H), 2.67 – 2.66 (m, 1H).	312.1 0.777
224 方法25	 (5S,7S)-7-氟-2-(2-甲氧基乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.180	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.21 – 6.04 (m, 1H), 5.70 – 5.67 (m, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 5H), 3.13 (s, 3H), 2.90 – 2.82 (m, 1H).	326.1 0.865
225 方法45	 順式-(3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁醇	0.300	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.20 – 6.18 (m, 0.5H), 6.05 – 6.03 (m, 0.5H), 5.67 – 5.65 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 2H), 2.80 – 2.90 (m, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 2.38 – 2.35 (m, 2H)。	338.1 0.585
226 方法42	 (5S,7S)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)磺醯基-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.0093	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 1H), 6.15 – 5.92 (m, 1H), 5.56 – 5.49 (m, 1H), 5.44 – 5.19 (m, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 1H), 3.78 – 3.57 (m, 1H), 3.11 – 2.96 (m, 3H), 2.76 – 2.61 (m, 2H)。	357.9 0.918

227 方法26	 (5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑		單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.46 – 7.35 (m, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 6.16 – 5.94 (m, 1H), 5.59 – 5.50 (m, 1H), 5.12 – 5.04 (m, 2H), 4.97 – 4.89 (m, 2H), 4.80 – 4.70 (m, 1H), 3.79 – 3.59 (m, 1H), 3.08 – 2.91 (m, 1H).	342.1 0.883
228 方法26	 (5S,7S)-7-氟-2-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	0.006	單一未知立體異構體	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 6.14 – 6.12 (m, 0.5H), 6.00 – 5.98 (m, 0.5H), 5.54 – 5.52 (m, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 2H), 4.93 – 4.89 (m, 2H), 4.77 – 4.74 (m, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 1H).	324.1 0.706
1.針對對掌性層析術條件，參見表II					

【0458】 本說明書中引用之美國專利案、美國專利申請公開案、美國專利申請案、國外專利案、國外專利申請案及非專利公開案中之全部均以全文引用之方式併入本文中。

【0459】 儘管已對上述發明作出一些詳細描述以促進瞭解，但顯然可在隨附申請專利範圍之範圍內實踐某些變化及修飾。因此，本文描述之實施例應視為說明性而非限制性的，且本發明不限於本文給出之細節，但可在隨附申請專利範圍之範圍及等效物內進行修飾。

201922748
專利案號：107138469

201922748

【發明摘要】

【中文發明名稱】

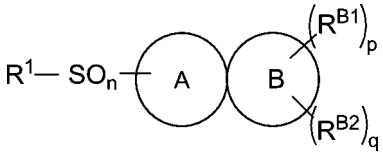
雙環碸及亞碸類以及其使用方法

【英文發明名稱】

BICYCLIC SULFONES AND SULFOXIDES AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明提供具有通式I之新穎化合物：

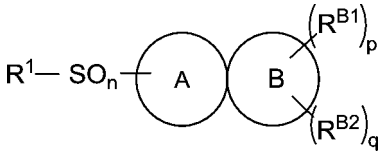


(I)

其中R^1、R^{B1}、R^{B2}、n、p、q、A環及B環係如本文描述，包括該等化合物之醫藥組合物，及使用該等化合物之方法。

【英文】

The invention provides novel compounds having the general formula I:



(I)

wherein R^1, R^{B1}, R^{B2}, n, p, q, the A ring and the B ring are as described herein, pharmaceutical compositions including the compounds, and methods of using the compounds.

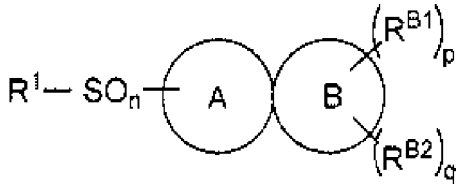
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

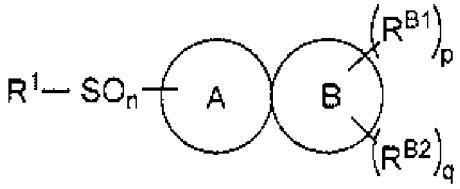


(I)

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式I化合物，



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^1係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、CH_2-(C_3-C_6環烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6烷基-$N(R^N)_2$、苯基、苯甲基、4至8員雜環基及5至6員雜芳基；且其中R^1係視需要經各獨立地選自由以下組成之群之一或兩個取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6烷基-$N(R^N)_2$、羥基、C_1-C_6羥基烷基、氰基、C_1-C_6氰基烷基、C(O)C_1-C_6烷基、苯基、苯甲基、CH_2-(C_3-C_6環烷基)、5至6員雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；

n係0、1或2；

各R^2係獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷基；或兩個R^2與其等結合之氮原子一起形成4至6員雜環；

A環及B環稠合以形成多環系統，其中

該A環係5員雜芳環，其具有以下作為其唯一雜原子：(i)兩個或三個氮原子，(ii)一個氮原子及一個氧原子，或(iii)一個氮原子及一個硫原子；其中該A環係視需要於一個碳原子處經選自由以下組成之群之一個取

代基取代：氟、氯、甲基及三氟甲基；及

該B環係4至8員碳環，或4至8員雜環，其具有選自由以下組成之群之1至3個雜原子：氮、氧及硫；

p係1或2，及q係0或1；或p係0，及q係1；

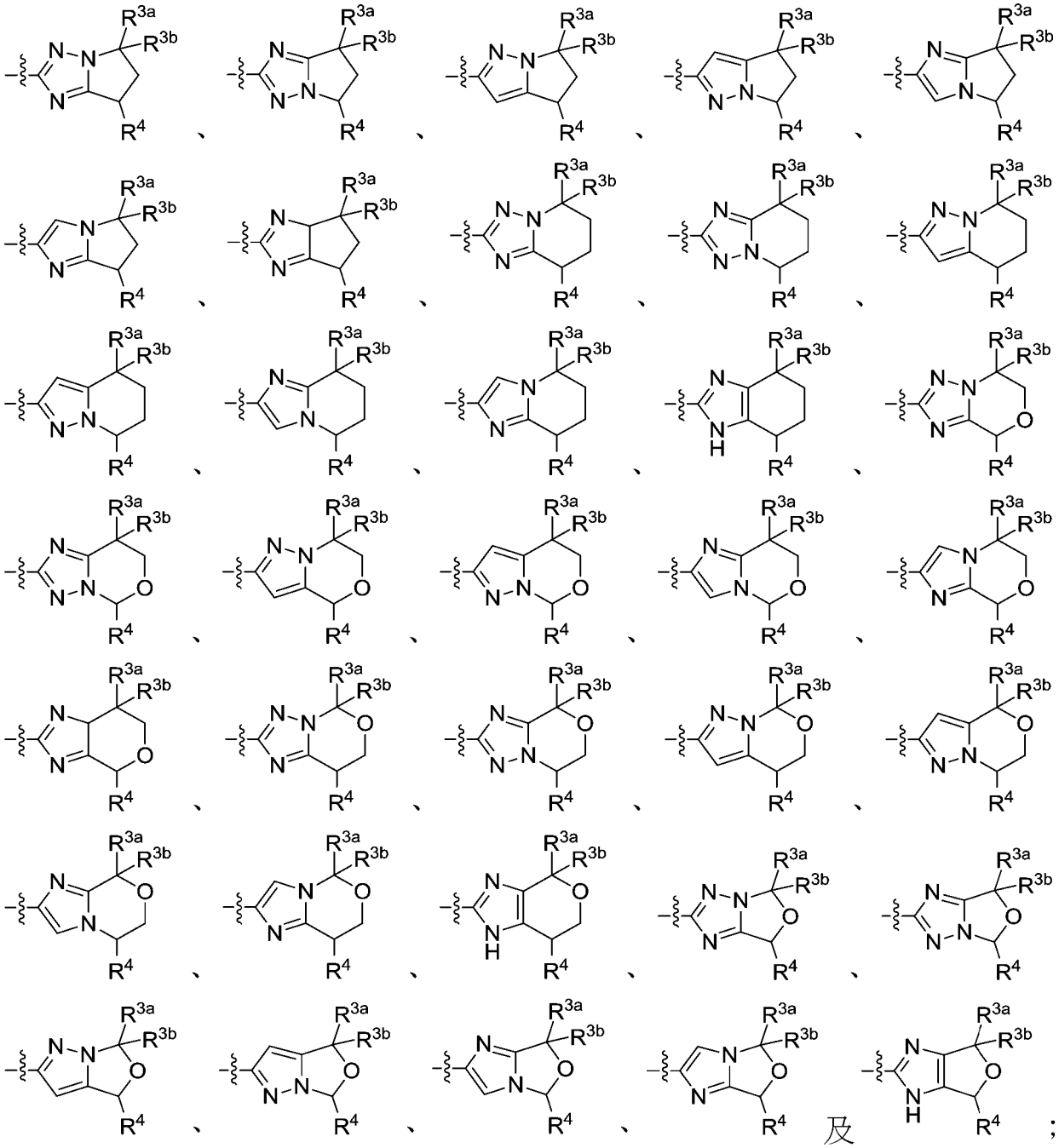
其中當p係1時，R^{B1}係R^{3a}且當p係2時，R^{B1}獨立地係R^{3a}及R^{3b}且各R^{3a}及R^{3b}當存在時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氘、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$及氰基；其中兩個C_1-C_6烷基取代基可一起形成橋環或螺環；且其中若B環中之氮原子係經取代，則該取代基不為鹵素、氰基或C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基或具有直接結合至該氮原子之氧原子或硫原子之C_1-C_6硫烷基；及

其中當q係1時，R^{B2}係R^4且R^4係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$、苯基、苯甲基、CH_2-(C_3-C_6環烷基)、CH_2CH_2-(C_3-C_6環烷基)、CH_2-(4至6員雜環基)、CH_2CH_2-(4至6員雜環基)、5至6員雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；

其中當R^4係苯基、雜芳基或苯甲基時，苯環或雜芳環係視需要經選自由以下組成之群之1至3個取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基及氰基。

【第2項】

如請求項1之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該A環及該B環一起選自由以下組成之群：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_3-C_6環烷基-C_1-C_3烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷氧基-C_1-C_6烷基、苯基、苯甲基、二氟(苯基)甲基、4至6員雜環基、5至6員雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；其中：

當R^1係苯基、苯甲基、二氟(苯基)甲基、5至6員雜芳基或CH_2-(5至6員雜芳基)時，R^1之苯基或雜芳基部分係視需要經獨立地選自由以下組成之群之一或兩個取代基取代：鹵素、C_1-C_6烷基、羥基、羥基甲基、甲氧基甲基、氰基、三氟甲基、二氟甲氧基及三氟甲氧基；

當R^1係環烷基時，該環烷基係視需要經獨立地選自由以下組成之群之一、二或三個取代基取代：氟、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6鹵烷氧基、羥基、C_1-C_6羥基烷基或氰基；

n係1或2；

各R^2係獨立地選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷基；或兩個R^2與其等結合之氮原子一起形成4至6員雜環；

R^{3a}係氫及R^{3b}，當p係2時，R^{B1}獨立地係R^{3a}及R^{3b}且各R^{3a}及R^{3b}當存在時係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氘、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$及氰基；或

R^{3a}及R^{3b}係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氘、羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$及氰基；或R^{3a}及R^{3b}與其等結合之原子一起形成橋接或螺環；及

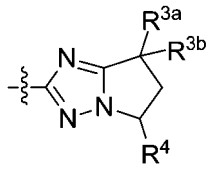
其中當q係1時，R^{B2}係R^4且R^4係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、C_1-C_6烷基-$N(R^2)_2$、苯基、苯甲基、CH_2-(C_3-C_6環烷基)、CH_2CH_2-(C_3-C_6環烷基)、CH_2-(4至6員雜環基)、CH_2CH_2-(4至6員雜環基)、5至6員

雜芳基及CH_2-(5至6員雜芳基)；

其中當R^4係苯基、雜芳基或苯甲基時，苯環或雜芳環係視需要經選自由以下組成之群之1至3個取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基及氰基。

【第3項】

如請求項1或2之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該A環及該B環一起係：



。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中：

R^{3a}及R^{3b}係如下選擇：

R^{3a}及R^{3b}中之一者係H，且另一者係選自由以下組成之群：氫、氘、氟、氯、羥基、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、環丙基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；或

R^{3a}及R^{3b}中之各者係獨立地選自由以下組成之群：氫、氘、氟、氯、羥基、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、環丙基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；或限制條件為R^{3a}及R^{3b}兩者不可均為OH或CN；或

R^{3a}及R^{3b}與其等結合之碳原子一起形成1,1-伸環丙基；及

R^4係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_1-C_6硫烷基、苯基、苯甲基、CH_2-(C_3-C_6環烷基)、CH_2CH_2-(C_3-C_6環烷基)、CH_2-(4至6員雜環基)、CH_2CH_2-(4至6員雜環基)或5至6員雜芳基，及CH_2-(5至6員雜芳基)；其中

當苯環或雜芳環存在時，其可經選自由以下組成之群之1至3個取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基及氰基。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中：

R^{3a}及R^{3b}係如下選擇：

R^{3a}及R^{3b}中之一者係H，且另一者係選自由以下組成之群：氫、氘、氟、氯、羥基、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、環丙基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；或

R^{3a}及R^{3b}中之各者係獨立地選自由以下組成之群：氘、氟、氯、羥基、氰基及甲基，限制條件為R^{3a}及R^{3b}兩者不可均為OH或CN；或

R^{3a}及R^{3b}與其等結合之碳原子一起形成1,1-伸環丙基；及

R^4係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、苯基或吡啶基，其中苯環或吡啶環係視需要經選自由以下組成之群之1至3個取代基取代：鹵素、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4鹵烷氧基及氰基。

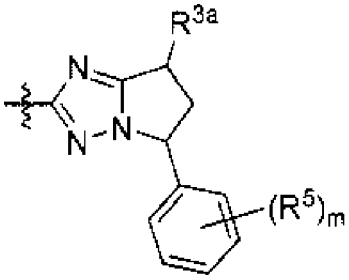
【第6項】

如請求項1至5中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中R^{3a}及R^{3b}獨立地係氫或氟及R^4係選自由以下組成之群：乙基、異丙基、正丙基、三氟甲基、1,1-二氟乙基、1,1-二氟丙基、視需要經取代之苯基或視需要經取代之吡啶-2-基。

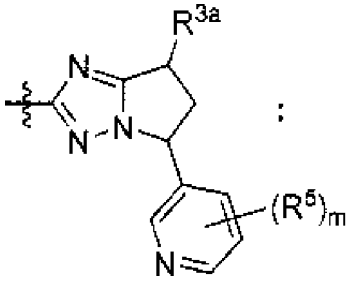
【第7項】

如請求項1至6中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該A

環及該B環一起選自由以下組成之群：



及



；

其中

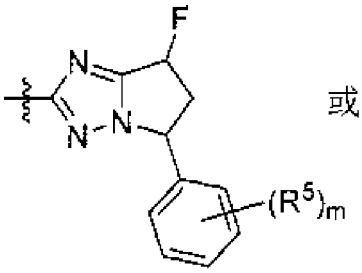
R^{3a}係氫或氟，

各R^5係選自由以下組成之群：氫、氟、氯、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基；及

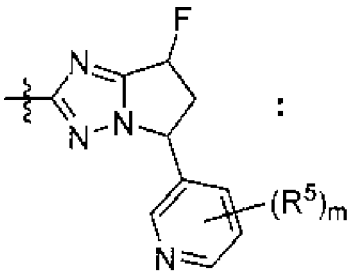
m係1、2或3。

【第8項】

如請求項1至7中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該A環及該B環一起係：



或



；

其中

各R^5係選自由以下組成之群：氫、氟、氯、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基及C_1-C_6鹵烷氧基；及

m係1、2或3。

【第9項】

如請求項1至8中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5

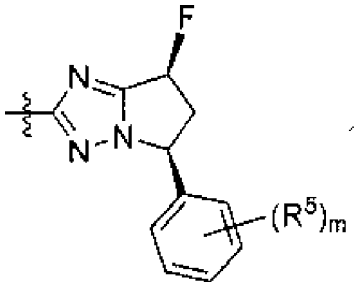
係選自由以下組成之群：H、F、Cl、CH_3、CH_2CH_3、OCH_3、CF_3、OCF_3、CF_2H及OCF_2H。

【第10項】

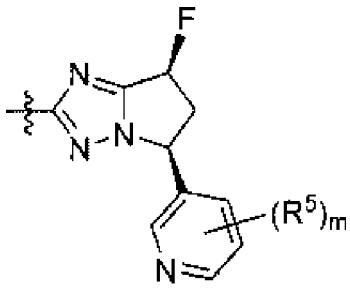
如請求項1至9中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中R^5係鹵基。

【第11項】

如請求項1至10中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中該A環及該B環一起係：



及



。

【第12項】

如請求項1至11中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1係選自由以下組成之群：C_1-C_6烷基、視需要經取代之C_3-C_6環烷基、C_3-C_6螺環烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_1-C_6羥基烷基、苯基、苯甲基及二氟(苯基)甲基。

【第13項】

如請求項1至12中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1係選自由以下組成之群：甲基、乙基、第三丁基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、氟環丙基、二氟環丙基、苯基、苯甲基及二氟(苯基)甲基。

【第14項】

如請求項1至13中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中R^1

係選自由以下組成之群：乙基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、氟環丙基或二氟環丙基。

【第15項】

如請求項1至13中任一項之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：

2-(二氟甲基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

2-乙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S)-2-[(S)-乙基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

2-[二氟(苯基)甲基]磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

2-[二氟(苯基)甲基]亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

2-(二氟甲基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(S)-5-(2-氟苯基)-2-甲基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(S)-2-乙基磺醯基-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

2-甲基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

5-苯基-2-(三氟甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-2-(二氟甲基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5R,7R)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5R)-5-(2-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S)-5-(2-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S)-5-(2-氯苯基)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S)-5-(2-氯苯基)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-苯甲基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-苯甲基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯

并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-第三丁基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-第三丁基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-環丙基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-[(R)-環丙基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-[(S)-環丙基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(4S,6S)-2-環丙基磺醯基-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑；

(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5R,7R)-2-環丙基磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氘化-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2-氯-3-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯

并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-環丙基磺醯基-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(3,3-二氟環丁基)亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(3,3-二氟環丁基)磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(二氟甲基亞磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(二氟甲基亞磺醯基)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(4R,6R)-2-(二氟甲基磺醯基)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑；

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

2-[(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈；

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2-氯-3-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡

咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-(氟甲基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-5-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(R)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(S)-氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙腈；

2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氫硫基]乙腈；

2-2-(((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)磺醯基)乙腈；

2-2-((R)-((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)亞磺醯基)乙腈；

2-2-((S)-((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-

基)亞磺醯基)乙腈；

2-[(S)-[(5S,7S)-5-(2-氯 苯 基)-7-氟-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈；

2-[(R)-[外消旋-(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈；

2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟 苯 基)-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈；

2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟 苯 基)-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈；

2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟 苯 基)-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈；

2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟 苯 基)-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈；

2-[(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟 苯 基)-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈；

2-[(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟 苯 基)-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈；

2-[(S)-[(5R,7R)-5-(2-氯 苯 基)-7-氟-6,7-二 氫-5H-吡 咯 并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈；

2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]乙腈；

2-甲基-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亞磺醯基]丙腈；

2-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)-2-甲基丙腈；

(5S,7S)-7-氟-2-甲基亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-甲基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-乙基亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-乙基磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-異丙基亞磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-異丙基磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(環丙基甲基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(環丙基甲基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-(甲氧基甲基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并

[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-(甲氧基甲基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)亞磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-((2,2-二氟環丙基)磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(2,2-二氟環丙基)磺醯基-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S)-2,2-二氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(((S)-2,2-二氟環丙基)磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(((R)-2,2-二氟環丙基)磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(三氟甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡

咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5R,7R)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-(三氟甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-[外消旋-(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3,4-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2-吡啶基甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(2,2-二氟乙基亞磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(1,1-二氟乙基磺醯基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-(1-甲基環丙基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(吡唑-1-基甲基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(吡唑-1-基甲基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-(1,1,2,2,2-五氟乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-(1,1,2,2,2-五氟乙基亞磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-[1-(二氟甲基)環丙基]磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

2,2-二氟-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙醇；

1-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈；

(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1S)-1-氟乙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1R)-1-氟乙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-丙基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-

b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1S,2S)-2-甲基環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1S,2R)-2-(三氟甲基)環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-(3-氟環丁基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟-1-甲基-乙基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-四氫呋喃-3-基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

((1R,3S)-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)環丁基)甲醇；

((1R,3S)-3-(((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)磺醯基)環丁基)甲醇；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-螺[2.2]戊烷-2-基磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1R)-2,2-二氟環丁基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1S)-2,2-二氟環丁基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

2-(二氟甲基磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

2-(二氟甲基亞磺醯基)-5-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

5-苯基-2-(2,2,2-三氟乙基亞磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟環丙基)磺醯基-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-2-[(S)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(S)-三氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(R)-三氟甲基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-2-[(R)-二氟甲基亞磺醯基]-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(S)-2,2,2-三氟乙基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-2-[(R)-環丙基甲基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-

5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(R)-2,2,2-三氟乙基亞磺醯基]-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-2-[(S)-環丙基甲基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-7-氟-2-[(R)-異丙基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-2-[(R)-乙基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-7-氟-2-[(S)-異丙基亞磺醯基]-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-2-[(S)-乙基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

外消旋-(5S,7S)-2-[(R)-第三丁基亞磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

3-[(5S,7S)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈；

(5S,7S)-5-(3,5-二氟苯基)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

順式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁醇；

(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-[2-(二氟甲氧基)乙基磺醯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3-氯苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-

6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(1R,2S)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈；

順式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁烷甲腈；

反式-3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁烷甲腈；

(1S,2R)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈；

(5S,7S)-2-反式-[3-(二氟甲氧基)環丁基]磺醯基-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-2-環丙基磺醯基-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3-氯-5-氟-苯基)-2-(二氟甲基磺醯基)-7-氟-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(5-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-5-(3-氯-2-氟-苯基)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-氟環丙基]磺醯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

2-(二氟甲基磺醯基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(1R,2R)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈；

(1S,2S)-2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丙烷甲腈；

2-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]乙醇；

(5S,7S)-7-氟-2-(2-甲氧基乙基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

順式-(3-[[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]磺醯基]環丁醇；

(5S,7S)-7-氟-2-反式-(3-氟環丁基)磺醯基-5-(3-氟苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-(3-氟苯基)-2-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；及

(5S,7S)-7-氟-2-(氧雜環丁烷-3-基磺醯基)-5-苯基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；或其醫藥上可接受之鹽。

【第16項】

如請求項1至15中任一項之化合物，其具有小於100 nM之RIP1激酶抑制活性K_i。

【第17項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至16中任一項之化合物，或其醫

藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑。

【第18項】

如請求項1至17中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項17之醫藥組合物，其用作治療活性物質。

【第19項】

如請求項1至16及18中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項16之醫藥組合物，其用於治療選自由以下組成之群之疾病或失調症：帕金森氏症(Parkinson’s Disease)、路易氏體失智症(Lewy body dementia)、多重系統退化症(multiple system atrophy)、帕金森疊加症候群(Parkinson-plus syndromes)、陶氏病(taupathies)、阿茲海默症(Alzheimer’s Disease)、額顳葉失智症、肌萎縮側索硬化症、脊髓性肌萎縮症、原發性側索硬化症、杭丁頓氏舞蹈症(Huntington’s disease)、局部缺血、中風、顱內出血、腦出血、肌肉營養不良症、進行性肌萎縮症、假性延髓麻痺、進行性延髓麻痺、脊髓性肌萎縮症、遺傳性肌肉萎縮症、周圍神經病變、進行性核上性麻痺、皮質基底節退化症及脫髓鞘疾病。

【第20項】

一種如請求項1至16及18中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項16之醫藥組合物之用途，其用於治療選自由以下組成之群之疾病或失調症：帕金森氏症、路易氏體失智症、多重系統退化症、帕金森疊加症候群、陶氏病、阿茲海默症、額顳葉失智症、肌萎縮側索硬化症、脊髓性肌萎縮症、原發性側索硬化症、杭丁頓氏舞蹈症、局部缺血、中風、顱內出血、腦出血、肌肉營養不良症、進行性肌萎縮症、假性延髓麻痺、進行性延髓麻痺、脊髓性肌萎縮症、遺傳性肌肉萎縮症、周圍神經

病變、進行性核上性麻痺、皮質基底節退化症及脫髓鞘疾病。

【第21項】

一種如請求項1至16及18中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項16之醫藥組合物之用途，其用於製備用以治療選自由以下組成之群之疾病或失調症之藥劑：帕金森氏症、路易氏體失智症、多重系統退化症、帕金森疊加症候群、陶氏病、阿茲海默症、額顳葉失智症、肌萎縮側索硬化症、脊髓性肌萎縮症、原發性側索硬化症、杭丁頓氏舞蹈症、局部缺血、中風、顱內出血、腦出血、肌肉營養不良症、進行性肌萎縮症、假性延髓麻痺、進行性延髓麻痺、脊髓性肌萎縮症、遺傳性肌肉萎縮症、周圍神經病變、進行性核上性麻痺、皮質基底節退化症及脫髓鞘疾病。

【第22項】

一種用於治療人類之疾病或失調症之方法，該方法包括向該人類投與有效治療量之如請求項1至16中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項15之醫藥組合物，其中該疾病或是失調症係選自由以下組成之群：帕金森氏症、路易氏體失智症、多重系統退化症、帕金森疊加症候群、陶氏病、阿茲海默症、額顳葉失智症、肌萎縮側索硬化症、脊髓性肌萎縮症、原發性側索硬化症、杭丁頓氏舞蹈症、局部缺血、中風、顱內出血、腦出血、肌肉營養不良症、進行性肌萎縮症、假性延髓麻痺、進行性延髓麻痺、脊髓性肌萎縮症、遺傳性肌肉萎縮症、周圍神經病變、進行性核上性麻痺、皮質基底節退化症及脫髓鞘疾病。

【第23項】

如請求項22之方法，其中該疾病或失調症係阿茲海默症。

【第24項】

如請求項22之方法，其中該疾病或失調症係多發性硬化症。

【第25項】

如請求項22之方法，其中該疾病或失調症係帕金森氏症。

【第26項】

如請求項22之方法，其中該疾病或失調症係肌萎縮側索硬化症。

【第27項】

如請求項22之方法，其中該疾病或失調症係杭丁頓氏舞蹈症。

【第28項】

如請求項22之方法，其中該疾病或失調症係脊髓性肌萎縮症。

【第29項】

本發明如上文描述。