





## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

化合物

### 【英文發明名稱】

COMPOUNDS

### 【技術領域】

本發明係關於係溴結構域抑制劑之吡啶衍生物、包含該等化合物之醫藥組合物及該等化合物或該等組合物在治療各種疾病或病況(例如，急性或慢性自身免疫及/或發炎病況、病毒感染及癌症)中之用途。

### 【先前技術】

真核生物體之基因組在細胞核內經高度組織化。雙螺旋DNA之長股圍繞組蛋白之八聚體(最通常包含組蛋白H2A、H2B、H3及H4之兩個複本)纏繞以形成核小體。此基本單元隨後藉由核小體之聚集及摺疊而進一步壓縮，形成高度凝聚之染色質結構。可能存在一系列不同的凝聚態，且此結構之緊密度在細胞週期期間發生變化，在細胞分裂過程中為最緻密的。染色質結構在調節基因轉錄中起關鍵作用，基因轉錄不能由高度凝聚之染色質有效發生。染色質結構藉由對組蛋白、尤其組蛋白H3及H4且最常在延伸超過核小體結構之組蛋白尾部中的一系列轉譯後修飾控制。此等修飾包括乙醯化、甲基化、磷酸化、泛素化及蘇素化。此等表觀遺傳標記藉由特異性酶書寫及抹除，該等特異性酶在組蛋白尾部內的特異性殘基上放置標籤，由此形成表觀遺傳碼，其接著由細胞解譯以允許染色質結構之基因特異性調節且藉此轉錄。

由於修飾藉由改變靜電狀態而使DNA與組蛋白八聚體之相互作用變

鬆，因此組蛋白乙醯化最通常與基因轉錄之活化相關。除了此物理變化之外，特異性蛋白在組蛋白內識別且結合於乙醯化離胺酸殘基以讀取表觀遺傳碼。溴結構域為蛋白質內之小(約110個胺基酸)獨特域，在組蛋白之情況下，其通常(但不排他地)結合於乙醯化離胺酸殘基。已知存在約50個蛋白質家族含有溴結構域，且其在細胞內具有一系列官能基。

含有溴結構域之蛋白之BET家族包含4種蛋白質(BRD2、BRD3、BRD4及BRDT)，其含有能夠緊密結合於兩個乙醯化離胺酸殘基、增加相互作用之特異性的串聯溴結構域。自各BET蛋白質的N末端編號，串聯溴結構域通常標記為結合域1 (BD1)及結合域2 (BD2) (Chung等人, *J Med. Chem.*, **2011**, 54, 3827-3838)。

Chan等人報導BET溴結構域抑制會以基因特異性方式遏制人類單核細胞中對細胞介素-Jak-STAT信號傳導之轉錄反應，此表明BET抑制藉由遏制細胞介素活性部分地減少發炎。(Chan等人, *Eur. J. Immunol.*, **2015**, 45: 287-297)。

Klein等人報導溴結構域蛋白抑制劑I-BET151遏制類風濕性關節炎滑膜纖維母細胞中發炎基因及基質降解酶之表現，此表明靶向類風濕性關節炎中之表觀遺傳讀取蛋白的治療性可能。(Klein等人, *Ann. Rheum. Dis.*, **2014**, 0:1-8)。

Park-Min等人報導I-BET151，其靶向藉由結合於乙醯化組蛋白『讀取』染色質狀態，有效遏制破骨細胞生成的溴及額外末端(BET)蛋白質。(Park-Min等人, *Nature Communications*, **2014**, 5, 5418)。

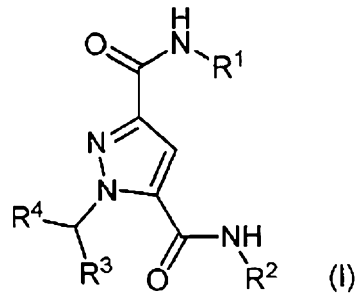
PCT 專利申請案 PCT/EP2016/070519、PCT/EP2016/072216 及 PCT/EP2016/073532 各自描述一系列作為溴結構域抑制劑的吡啶酮衍生



物。

【發明內容】

本發明係關於式(I)化合物



或其鹽

其中：

$R^1$  為  $-C_{1-3}$  烷基或環丙基；

$R^2$  為  $-C_{0-3}$  烷基-環烷基，其中該環烷基視情況經一個、兩個或三個可相同或不同之  $R^5$  基團取代；或

$R^2$  為  $-C_{0-4}$  烷基-雜環基或  $-(CH_2)_pO$ -雜環基，其中各雜環基視情況經一個或兩個可相同或不同之  $R^9$  基團取代；或

$R^2$  為 H、 $-CH_3$ 、視情況經一個、兩個、三個、四個或五個氟基取代之  $-C_{2-6}$  烷基、 $-C_{2-6}$  烷基  $OR^6$ 、 $-C_{2-6}$  烷基  $NR^{10a}R^{11a}$ 、 $-(CH_2)_mSO_2C_{1-3}$  烷基、 $-(CH_2)_mSO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_mCN$ 、 $-(CH_2)_mCO_2R^6$ 、 $-(CH_2)_mNHCO_2C_{1-4}$  烷基、 $-(CH_2)_mNHC(O)C_{1-4}$  烷基或  $-(CH_2)_n$  雜芳基，其中雜芳基視情況經一個或兩個可相同或不同的  $R^7$  基團取代；

$R^3$  為 H、 $-C_{1-4}$  烷基、環丙基、 $-CH_2F$ 、 $-C_{1-3}$  烷基  $OR^6$  或  $-C_{1-3}$  烷基 CN；

$R^4$  為苯基或雜芳基，其中各者視情況經一個、兩個或三個可相同或不同的  $R^7$  基團取代；

各 $R^5$ 獨立地為鹵基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $R^8$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烷基- $R^8$ 、 $-OCH_2$ 苯基、 $-CN$ 或 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基；

$R^6$ 為H或 $-C_{1-4}$ 烷基；

各 $R^7$ 獨立地為側氧基、鹵基、視情況經一個、兩個或三個氟基取代之 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{0-3}$ 烷基 $OR^6$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基- $CONR^{10}R^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2-C_{1-3}$ 烷基、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或視情況經 $-C_{1-4}$ 烷基取代之 $-SO_2$ 苯基；

$R^8$ 為H、 $-OR^6$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 或雜芳基；

各 $R^9$ 獨立地為鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷基、環丙基、環丁基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2OR^6$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHCH_2CH_2OR^6$ 、 $-NHCO_2C_{1-4}$ 烷基、側氧基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 或 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ；

$R^{10}$ 及 $R^{11}$ 各自獨立地選自H及 $-C_{1-3}$ 烷基；或 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 可與其所連接之氮結合在一起以形成視情況經一個或兩個取代基取代之4員至7員雜環基，該一個或兩個取代基獨立地選自視情況經一個、兩個或三個氟原子取代之 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{2-4}$ 烷基OH、 $-OH$ 及F；

$R^{10a}$ 及 $R^{11a}$ 各自獨立地選自H及 $-C_{1-3}$ 烷基；

m為選自2、3或4之整數；

n為選自0、1、2、3或4之整數；及

p為選自2、3或4之整數。

本發明化合物已展示為溴結構域抑制劑，詳言之，為BD2選擇性的且可適用於治療多種疾病或病況，例如急性或慢性自體免疫及/或發炎病況，例如類風濕性關節炎及癌症。因此，本發明進一步針對包含式(I)化

合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。本發明又進一步係針對使用式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或包含式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽的醫藥組合物治療與溴結構域相關之疾病或病況的方法。

### 【實施方式】

式(I)化合物及其鹽在本文稱為「本發明化合物」。

「BD2」係指蛋白質BRD2、BRD3、BRD4或BRDT之BET家族中之任一者的結合域<sup>2</sup>。

「烷基」係指具有規定數目碳原子之飽和烴鏈。舉例而言，如本文所使用之術語「C<sub>1-3</sub>烷基」及「C<sub>1-4</sub>烷基」係指分別具有1至3個或1至4個碳原子的直鏈或分支鏈烷基。此外，術語「C<sub>0-3</sub>烷基」係指具有0（亦即鍵）至3個碳原子的直鏈或分支鏈烷基。代表性分支鏈烷基具有一個、兩個或三個分支鏈。烷基可形成鏈之一部分，例如，-C<sub>0-3</sub>烷基OR<sup>6</sup>係指具有0（亦即鍵）至3個與基團R<sup>6</sup>連接之碳原子的直鏈或分支鏈烷基鏈。「烷基」包括（但不限於）甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基及己基。

「環烷基」係指環中具有3、4、5、6、7、8、9或10個成員原子的飽和烴單環或雙環或飽和螺連接之雙環烴環。環烷基之合適的實例包括（但不限於）環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、螺[3.3]庚烷基、雙環[2.2.1]庚烷基、金剛烷基、雙環[3.1.0]己烷基及雙環[2.2.2]辛烷基。

「C<sub>3-7</sub>環烷基」係指環中具有3、4、5、6或7個成員原子的飽和烴單環或雙環或飽和螺連接之雙環烴環。C<sub>3-7</sub>環烷基之實例包括（但不限於）環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚烷基及雙環[3.1.0]己烷基。

「鹵基」係指鹵素基團，例如氟基、氯基、溴基或碘基。

「雜芳基」係指具有5、6、8、9、10或11個成員原子，包括一個、兩個或三個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子之單環或雙環基團，其中該基團之至少一部分為芳族基團。與分子其餘部分之連接點可係藉由任何合適的碳或氮原子。「雜芳基」之實例包括(但不限於)呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡啶基、噻嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、二氫苯并二氧雜環己烯基、苯并噻吩基、苯并氮呋基、2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮雜卓基、吲哚嗪基、吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、二氫吲哚基、苯并咪唑基、二氫苯并咪唑基、苯并噁唑基、二氫苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、二氫苯并異噻唑基、吲唑基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并三唑基、三唑并吡啶基、嘌呤基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、喹啉基、吡啶基、酞嗪基、喹唑啉基、1,5-啉啶基、1,6-啉啶基、1,7-啉啶基、1,8-啉啶基及喋啶基。

「C<sub>5-6</sub>雜芳基」係指具有5或6個成員原子，包括獨立地選自氮、硫及氧之1、2、3或4個雜原子之單環芳族基團。與分子其餘部分之連接點可以藉由任何適合碳或氮原子連接。「C<sub>5-6</sub>雜芳基」的實例包括(但不限於)呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡啶基、噻嗪基、吡嗪基、嘧啶基以及三嗪基。

「雜原子」係指氮、硫或氧原子。

「雜環基」係指含有4、5、6、7、8、9或10個環成員原子，包括一

個雜原子且視情況含有選自氮、氧或硫之另一雜原子的非芳族雜環單環或雙環系統。「雜環基」的實例包括(但不限於)氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、吡咯啉基、吡咯啉基、吡啶啉基、吡啶啉基、咪啶啉基、咪啶啉基、噁啶啉基、噁啶啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、1,3-二氧戊環基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-氧硫雜環戊烷基、1,3-氧硫雜環己烷基、1,3-二噻烷基、1,4-氧硫雜環戊烷基、1,4-氧硫雜環己烷基、1,4-二噻烷基、嗎啉基、硫代嗎啉基、六氫-1H-1,4-二氮呋基、氮雜雙環[3.2.1]辛基、氮雜雙環[3.3.1]壬基、氮雜雙環[4.3.0]壬基、氧雜雙環[2.2.1]庚基、1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃基、1,5,9-三氮雜環十二烷基、3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、(1r,5s)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基以及(1r,5s)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基。

「4員至7員雜環基」係指含有4、5、6或7個環成員原子，包括一個雜原子且視情況含有選自氮、氧或硫之另一雜原子的非芳族雜環系統。「4員至7員雜環基」之實例包括(但不限於)氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基及嗎啉基。

「成員原子」係指形成鏈或環之一或多個原子。若鏈及環內存在超過一個成員原子，則各成員原子共價鍵結至鏈或環中的相鄰成員原子。構成與鏈或環連接之取代基的原子並非係鏈或環中的成員原子。

關於基團之「經取代」指示連接至基團內之成員原子的氫原子經置換。應理解，術語「經取代」包括隱含條件：此類取代係根據經取代原子及取代基之允許化合價且取代產生穩定化合物(亦即，不會自發地經歷諸如重排、環化或消除之轉化的化合物)。在某些實施例中，單個原子可經

超過一個取代基取代，只要此類取代係根據原子的允許化合價。合適的取代基在本文中係針對各經取代或視情況經取代之基團定義。

「醫藥學上可接受」係指在合理醫學判斷內適用於與人類及動物的組織接觸但無過度毒性、刺激或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、材料、組合物及劑型。

「醫藥學上可接受之賦形劑」係指賦予醫藥組合物形狀或稠度所涉及的醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑。各賦形劑在共混時必須與醫藥組合物之其他成份相容，以便避免將實質上降低式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽在投與給患者時的功效的相互作用。另外，各賦形劑當然必須為醫藥學上可接受的，例如具有足夠高純度。

「外消旋」係指式(I)化合物的外消旋混合物。

本發明化合物可以固體或液體形式存在。在固態時，本發明化合物可以結晶或非結晶形式或其混合物形式存在。對於結晶形式之本發明化合物，熟習此項技術者應瞭解，可形成醫藥學上可接受之溶劑合物，其中在結晶期間，溶劑分子併入至晶格中。溶劑合物可涉及非水溶劑，諸如乙醇、異丙醇、二甲亞砜(DMSO)、乙酸、乙醇胺以及乙酸乙酯，或其可涉及水作為併入至晶格中的溶劑。水為併入晶格中之溶劑的溶劑合物通常稱為「水合物」。水合物包括化學計量之水合物以及含有可變量之水的組合物。本發明包括所有此類溶劑合物。

應進一步瞭解，以結晶形式(包括其多種溶劑合物)存在的某些本發明化合物可呈現多形現象(亦即，在不同結晶結構中出現的能力)。此等不同結晶形式通常稱為「多晶型物」。本發明包括此類多晶型物。多晶型物具有相同化學組成，但在填料、幾何配置及結晶固體狀態之其他描述性特性

方面不同。多晶型物因此可具有不同物理特性，諸如形狀、密度、硬度、變形性、穩定性以及溶解特性。多晶型物通常呈現不同熔點、IR光譜及X射線粉末繞射圖，其可用於進行鑑別。應瞭解，可以例如藉由改變或調整製備化合物所用之反應條件或試劑產生不同多晶型物。舉例而言，溫度、壓力或溶劑的改變可產生多晶型物。另外，在某些條件下，一種多晶型物可自發地轉化成另一多晶型物。式(I)化合物之多晶型形式可使用多種習知分析技術表徵及區分，該等析技術包括(但不限於) X射線粉末繞射(XRPD)圖案、紅外(IR)光譜、拉曼光譜(Raman spectra)、差示掃描熱量測定(DSC)、熱解重量分析(TGA)及固態核磁共振(SSNMR)。

根據式(I)之化合物含有一或多個不對稱中心(亦稱為對掌性中心)且因此可以個別對映異構體、非對映異構體或其他立體異構形式或其混合物之形式存在。對掌性中心(諸如對掌性碳原子)亦可存在於諸如烷基之取代基中。當未規定式(I)或本文所說明之任何化學結構中存在的對掌性中心的立體化學性時，該結構意欲涵蓋任何立體異構體及其全部混合物。因此，含有一或多個對掌性中心之根據式(I)之化合物可用作外消旋混合物、對映異構性增濃混合物或用作對映異構性純個別立體異構體。因此，本發明涵蓋式(I)化合物之所有異構體，無論其呈經分離以實質上不含另一異構體(亦即純)之個別異構體的形式抑或呈混合物(亦即外消旋混合物)的形式。經分離以實質上不含另一異構體(亦即純)之個別異構體可經分離以使得存在小於10%，特定言之小於約1%，例如小於約0.1%之另一異構體。

具有單個立構中心之外消旋化合物標示為不具有立體化學性(單鍵)或具有標註(+/-)或rac。具有兩個或更多個立體中心且相對立體化學性已知

之外消旋化合物如結構中所繪示而標示為順或反。具有未知絕對立體化學性但已知相對立體化學性之經解析單個對映異構體用(R\*或S\*)稱為具有所描繪的適當相對立體化學性。

若表示非對映異構體且僅提及相對立體化學性，則使用加粗或散列實線鍵符號(—/.....)。若已知絕對立體化學性且化合物為單個對映異構體，則適當時使用加粗或散列楔形符號(—/.....)。

含有一或多個不對稱中心的根據式(I)之化合物的個別立體異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法解析。舉例而言，此類解析可(1)藉由形成非對映異構鹽、錯合物或其他衍生物；(2)藉由與立體異構體特異性試劑選擇性反應(藉由酶促氧化或還原)；或(3)藉由於對掌性環境中(例如於對掌性載體(諸如具有結合之對掌性配位體之矽膠)上或在對掌性溶劑存在下)進行氣體-液體或液相層析進行。應瞭解，在藉由上述分離程序中之一者將所要立體異構體轉化為另一化學實體的情況下，需要另一步驟來釋放所要形式。或者，特定立體異構體可藉由使用光活性試劑、受質、催化劑或溶劑不對稱合成或藉由不對稱轉化將一種對映異構體轉化為另一對映異構體來合成。

應瞭解，可觀測式(I)化合物互變異構體。與互變異構體之生物活性相關的任何備註應被視為包括兩種互變異構體。

應理解，本文提及式(I)化合物及其鹽涵蓋游離鹼或其鹽形式(例如其醫藥學上可接受之鹽形式)的式(I)化合物。因此，在一個實施例中，本發明係針對游離鹼形式之式(I)化合物。在另一實施例中，本發明係針對式(I)化合物及其鹽。在另一實施例中，本發明係針對式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽。



因為其在藥品中的可能用途，式(I)化合物之鹽適宜為醫藥學上可接受的。合適的醫藥學上可接受之鹽可包括酸加成鹽或鹼加成鹽。合適的醫藥學上可接受之鹽的評述參看 Berge 等人, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19, (1977)。通常，醫藥學上可接受之鹽可容易藉由按需要使用所需酸或鹼製備。所得鹽可自溶液沈澱且藉由過濾收集，或可藉由蒸發溶劑來回收。

醫藥學上可接受之酸加成鹽可藉由式(I)化合物與合適的無機或有機酸(諸如氫溴酸、鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、丁二酸、順丁烯二酸、乙酸、丙酸、反丁烯二酸、檸檬酸、酒石酸、乳酸、苯甲酸、水楊酸、天冬胺酸、對甲苯磺酸、苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、萘磺酸(諸如2-萘磺酸)或己酸)，視情況在諸如有機溶劑之合適溶劑中反應，獲得通常例如藉由結晶及過濾或藉由蒸發隨後濕磨分離的鹽來形成。式(I)化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽可包含或為例如氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、萘磺酸鹽(例如2-萘磺酸鹽)或己酸鹽。

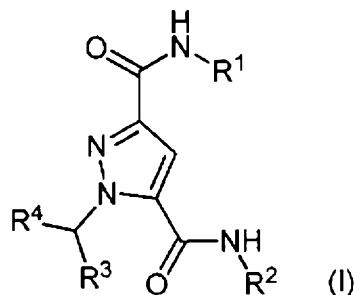
其他非醫藥學上可接受之鹽(例如甲酸鹽或三氟乙酸鹽)可用於例如分離式(I)化合物，且包括在本發明的範疇內。

本發明在其範疇內包括式(I)化合物之鹽之所有可能的化學計量及非化學計量形式。

自前述內容應瞭解，本發明之範疇內包括式(I)化合物及其鹽之溶劑合物、異構體及多晶型形式。

## 本發明之說明

在第一態樣中，提供式(I)化合物：



或其鹽

其中：

$R^1$  為  $-C_{1-3}$  烷基或環丙基；

$R^2$  為  $-C_{0-3}$  烷基-環烷基，其中該環烷基視情況經一個、兩個或三個可相同或不同之  $R^5$  基團取代；或

$R^2$  為  $-C_{0-4}$  烷基-雜環基或  $-(CH_2)_pO$ -雜環基，其中各雜環基視情況經一個或兩個可相同或不同之  $R^9$  基團取代；或

$R^2$  為 H、 $-CH_3$ 、視情況經一個、兩個、三個、四個或五個氟基取代之  $-C_{2-6}$  烷基、 $-C_{2-6}$  烷基  $OR^6$ 、 $-C_{2-6}$  烷基  $NR^{10a}R^{11a}$ 、 $-(CH_2)_mSO_2C_{1-3}$  烷基、 $-(CH_2)_mSO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_mCN$ 、 $-(CH_2)_mCO_2R^6$ 、 $-(CH_2)_mNHCO_2C_{1-4}$  烷基、 $-(CH_2)_mNHC(O)C_{1-4}$  烷基或  $-(CH_2)_n$  雜芳基，其中雜芳基視情況經一個或兩個可相同或不同的  $R^7$  基團取代；

$R^3$  為 H、 $-C_{1-4}$  烷基、環丙基、 $-CH_2F$ 、 $-C_{1-3}$  烷基  $OR^6$  或  $-C_{1-3}$  烷基 CN；

$R^4$  為苯基或雜芳基，其中各視情況經一個、兩個或三個可相同或不同的  $R^7$  基團取代；

各  $R^5$  獨立地為鹵基、 $-C_{0-6}$  烷基- $R^8$ 、 $-O-C_{2-6}$  烷基- $R^8$ 、 $-OCH_2$  苯基、 $-CN$  或  $-SO_2C_{1-3}$  烷基；

$R^6$  為 H 或  $-C_{1-4}$  烷基；

各  $R^7$  獨立地為側氧基、鹵基、視情況經一個、兩個或三個氟基取代之  $-C_{1-4}$  烷基、 $-C_{0-3}$  烷基  $OR^6$ 、 $-OC_{2-3}$  烷基  $OR^6$ 、 $-C_{0-3}$  烷基  $NR^{10}R^{11}$ 、 $-C_{0-3}$  烷基  $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2-C_{1-3}$  烷基、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$  或視情況經  $-C_{1-4}$  烷基取代之  $-SO_2$  苯基

$R^8$  為 H、 $-OR^6$ 、 $-NR^{10}R^{11}$  或雜芳基；

各  $R^9$  獨立地為鹵基、 $-C_{1-4}$  烷基、環丙基、環丁基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2OR^6$ 、 $-C_{0-3}$  烷基  $OR^6$ 、 $-C_{0-3}$  烷基  $NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHCH_2CH_2OR^6$ 、 $-NHCO_2C_{1-4}$  烷基、側氧基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$  或  $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ；

$R^{10}$  及  $R^{11}$  各自獨立地選自 H 及  $-C_{1-3}$  烷基；或  $R^{10}$  及  $R^{11}$  可與其所連接之氮結合在一起以形成視情況經一個或兩個取代基取代之 4 員至 7 員雜環基，該一個或兩個取代基獨立地選自視情況經一個、兩個或三個氟原子取代之  $-C_{1-3}$  烷基、 $-C_{2-4}$  烷基 OH、 $-OH$  及 F；

$R^{10a}$  及  $R^{11a}$  各自獨立地選自 H 及  $-C_{1-3}$  烷基；

m 為選自 2、3 或 4 之整數；

n 為選自 0、1、2、3 或 4 之整數；及

p 為選自 2、3 或 4 之整數。

在一個實施例中，提供式(I)化合物或其鹽，其中：

$R^1$  為  $-C_{1-3}$  烷基或環丙基；

$R^2$  為  $-C_{0-3}$  烷基-環烷基，其中該環烷基視情況經一個、兩個或三個可相同或不同之  $R^5$  基團取代；或

$R^2$  為  $-C_{0-4}$  烷基-雜環基或  $-(CH_2)_pO$ -雜環基，其中各雜環基視情況經

一個或兩個可相同或不同之 $R^9$ 基團取代；或

$R^2$ 為H、 $-CH_3$ 、視情況經至多五個氟基取代之 $-C_{2-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_{2-6}$ 烷基 $NR^{10a}R^{11a}$ 、 $-(CH_2)_mSO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-(CH_2)_mSO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_mCN$ 、 $-(CH_2)_mCO_2R^6$ 、 $-(CH_2)_mNHCO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_mNHC(O)C_{1-4}$ 烷基或 $-(CH_2)_n$ 雜芳基，其中雜芳基視情況經一個或兩個可相同或不同的 $R^7$ 基團取代；

$R^3$ 為-H、 $-C_{1-4}$ 烷基、環丙基、 $-CH_2F$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基 $OR^6$ 或 $-C_{1-3}$ 烷基CN；

$R^4$ 為苯基或雜芳基，其中各者視情況經一個、兩個或三個可相同或不同的 $R^7$ 基團取代；

各 $R^5$ 獨立地為鹵基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $R^8$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烷基- $R^8$ 、 $-CN$ 或 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基；

$R^6$ 為-H或 $-C_{1-4}$ 烷基；

各 $R^7$ 獨立地為側氧基、鹵基、視情況經1、2或3個氟基取代之 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{0-3}$ 烷基 $OR^6$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基- $CONR^{10}R^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2-C_{1-3}$ 烷基或 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ ；

$R^8$ 為-H、 $-OR^6$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 或雜芳基；

各 $R^9$ 獨立地為鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷基、環丙基、環丁基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2OR^6$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHCH_2CH_2OR^6$ 、 $-NHCO_2R^6C$ 、側氧基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 或 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ；

$R^{10}$ 及 $R^{11}$ 各自獨立地選自-H及 $-C_{1-3}$ 烷基；或 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 可與其所連接之氮結合在一起以形成視情況經一個或兩個取代基取代之4員至7員雜環

基，該一個或兩個取代基獨立地選自視情況經至多三個氟原子取代之 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{2-4}$ 烷基OH、 $-OH$ 及F；

$R^{10a}$ 及 $R^{11a}$ 各自獨立地選自-H及 $-C_{1-3}$ 烷基；

m為選自2、3或4之整數；

n為選自0、1、2、3或4之整數；及

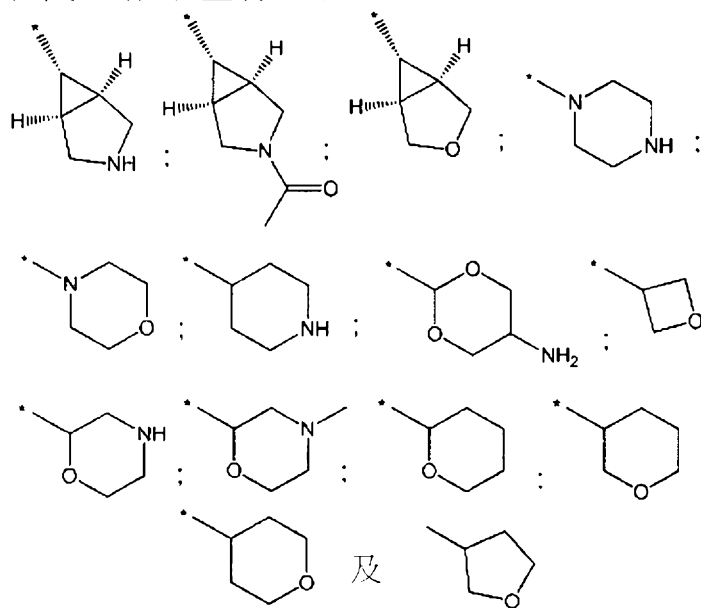
p為選自2、3或4之整數。

在一個實施例中， $R^1$ 為甲基。

在一個實施例中， $R^2$ 為 $-C_{0-3}$ 烷基-環烷基，其中該環烷基視情況經一個、兩個或三個可相同或不同之 $R^5$ 基團取代。在一個實施例中， $R^2$ 為 $-C_{0-3}$ 烷基- $C_{3-7}$ 環烷基，其中該 $C_{3-7}$ 環烷基選自由環丙基、環丁基、環己基或雙環[3.1.0]己烷基構成之群，該等基團視情況經取代一個、兩個或三個可相同或不同的 $R^5$ 基團取代。在另一個實施例中， $R^2$ 為環丙基、環丁基、環己基或雙環[3.1.0]己烷基，其視情況經一個、兩個或三個可相同或不同之 $R^5$ 基團取代。在另一個實施例中， $R^2$ 為環丙基、環丁基、環己基或雙環[3.1.0]己烷基，其視情況經選自甲基、氟基及 $-OH$ 之一個 $R^5$ 基團取代。在特定實施例中， $R^2$ 為視情況經一個甲基取代之環丙基。在另一個特定實施例中， $R^2$ 為視情況經OH基團取代之環己基。在另一實施例中， $R^2$ 為視情況經甲氧基取代之環己基。

在一個實施例中， $R^2$ 為 $-C_{0-4}$ 烷基-雜環基或 $-(CH_2)_pO$ -雜環基，其中各雜環基視情況經一個或兩個可相同或不同之 $R^9$ 基團取代。在另一實施例中， $R^2$ 為 $-C_{0-4}$ 烷基-雜環基，其中雜環基視情況經一個或兩個可相同或不同之 $R^9$ 基團取代。在另一實施例中， $R^2$ 為 $-C_{0-4}$ 烷基-雜環基，其為-雜環基、 $-CH_2CH_2$ -雜環基或 $-CH_2CH_2CH_2$ -雜環基。在另一實施例中， $R^2$ 為-

C<sub>0-4</sub>烷基-雜環基，其中該雜環基係選自氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫-2H-哌喃基、嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、(1r,5s)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基及(1r,5s)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基，該等基團視情況經一個或兩個可相同或不同的R<sup>9</sup>基團取代。在另一實施例中，R<sup>2</sup>為-C<sub>0-4</sub>烷基-雜環基，其中雜環基係選自氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫-2H-哌喃基、嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、(1r,5s)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基以及(1r,5s)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基，其視情況經一個或兩個選自甲基、-C(O)CH<sub>3</sub>及氟基之R<sup>9</sup>基團取代。在另一實施例中，R<sup>2</sup>為-C<sub>0-4</sub>烷基-雜環基，其中視情況經一個或兩個R<sup>9</sup>基團取代之雜環基係選自：



\*指示連接點。

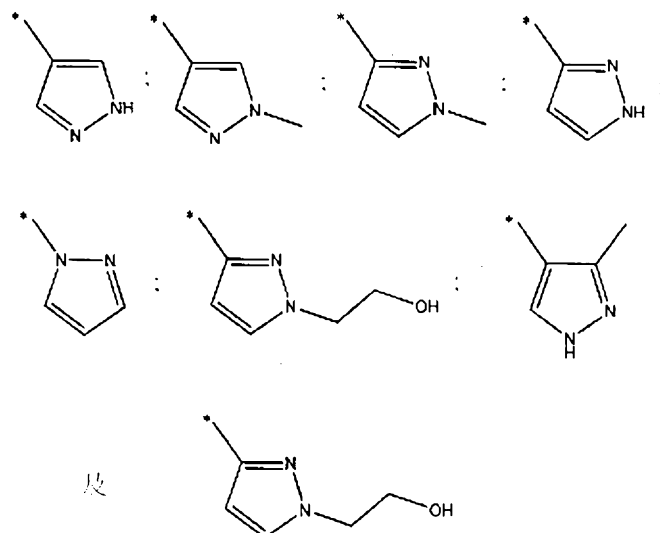
在另一實施例中，R<sup>2</sup>為H、-CH<sub>3</sub>、視情況經一個、兩個、三個、四個或五個氟基取代之C<sub>2-6</sub>烷基、-C<sub>2-6</sub>烷基OR<sup>6</sup>、-C<sub>2-6</sub>烷基NR<sup>10a</sup>R<sup>11a</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHC(O)C<sub>1-4</sub>烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>雜芳基，其中雜芳基視情況經一個或兩個可相同或不同的R<sup>7</sup>基團取代。

在另一個實施例中， $R^2$ 係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^6$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^6$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OR}^6$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OR}^6$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ 及 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。

在另一個實施例中， $R^2$ 為選自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 之 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在另一個實施例中， $R^2$ 為選自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^6$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^6$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OR}^6$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OR}^6$ 之 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{OR}^6$ 。在另一個實施例中， $R^2$ 為選自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 之 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 。在另一個實施例中， $R^2$ 為 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。在另一個實施例中， $R^2$ 為 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 。在另一個實施例中， $R^2$ 為 $-(\text{CH}_2)_m\text{CN}$ 。在另一個實施例中， $R^2$ 為 $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^6$ 。在另一個實施例中， $R^2$ 為 $-(\text{CH}_2)_m\text{CF}_3$ 。在另一個實施例中， $R^2$ 為 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。

在一個實施例中， $R^2$ 為 $-(\text{CH}_2)_n$ 雜芳基，其中該雜芳基視情況經一個或兩個可相同或不同之 $R^7$ 基團取代。在另一實施例中， $R^2$ 為 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-6}$ 雜芳基，其中該 $\text{C}_{5-6}$ 雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、吡咯基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、吡啶基、噻嗪基、吡嗪基及嘧啶基，該等基團視情況經一個或兩個獨立地選自鹵基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基(諸如甲基)及 $-\text{C}_{0-3}$ 烷基 $\text{OR}^6$ 的 $R^7$ 取代基取代。在另一個實施例中，提供式(I)化合物，其中 $R^2$ 為 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{5-6}$ 雜芳基，其中該 $\text{C}_{5-6}$ 雜芳基為視情況經 $\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{C}_{0-3}$ 烷基 $\text{OR}^6$ 取代的吡唑

基。在特定實施例中，提供式(I)化合物，其中 $R^2$ 為 $-(CH_2)_n C_{5-6}$ 雜芳基，其中該視情況經取代之 $C_{5-6}$ 雜芳基係選自由以下組成之群：



其中\*指示連接點。

在一個實施例中， $R^3$ 為H、甲基、乙基、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2OMe$ 或 $-CH_2CN$ 。在一個實施例中， $R^3$ 為H、甲基、乙基或 $-CH_2OH$ 。

在一個實施例中， $R^4$ 為視情況經一個、兩個或三個可相同或不同之 $R^7$ 基團取代的苯基。在另一個實施例中， $R^4$ 為未經取代之苯基。在另一個實施例中， $R^4$ 為經一個或兩個可相同或不同的 $R^7$ 基團取代的苯基，該一個或兩個 $R^7$ 基團係選自鹵基、視情況經一個、兩個或三個氟基取代之 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{0-3}$ 烷基 $OR^6$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基 $OR^6$ 及 $-CN$ 。在另一個實施例中， $R^4$ 為經一個或兩個可相同或不同的 $R^7$ 基團取代之苯基，該一個或兩個 $R^7$ 基團係選自鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{0-3}$ 烷基 $OR^6$ 及 $-CN$ 。在另一個實施例中， $R^4$ 為經一個選自由以下組成之群的 $R^7$ 基團取代之苯基：氟基、氯基、甲基、氰基及甲氧基。

在另一個實施例中， $R^4$ 為雜芳基，其為視情況經一個、兩個或三個可相同或不同之 $R^7$ 基團取代之吡啶基。在另一個實施例中， $R^4$ 為雜芳基，



其為未經取代之吡啶基。

在另一個實施例中， $R^4$ 為雜芳基，其為視情況經一個、兩個或三個可相同或不同之 $R^7$ 基團取代之吡啶基(例如，1H-吡啶-4-基或1H-吡啶-5-基)。在另一個實施例中， $R^4$ 為雜芳基，其為1H-吡啶-4-基。

在另一個實施例中， $R^4$ 為雜芳基，其為視情況經一個、兩個或三個可相同或不同之 $R^7$ 基團取代之吡咯并吡啶基(例如，1H-吡咯并[2,3,b]吡啶基或1H-吡咯并[2,3,c]吡啶基)。在另一個實施例中， $R^4$ 為雜芳基，其為未經取代之吡咯并吡啶基。

在一個實施例中，各 $R^5$ 獨立地為鹵基或 $-C_{0-6}$ 烷基- $R^8$ ，其中 $R^8$ 為H、 $OR^6$  (諸如OH)或 $NR^{10}R^{11}$  (諸如 $NH_2$ )。

在一個實施例中， $R^6$ 為H、甲基、乙基或第三丁基。

在一個實施例中，各 $R^7$ 獨立地為側氧基、鹵基、視情況經一個、兩個或三個氟基取代之 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{0-3}$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基- $CONR^{10}R^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2-C_{1-3}$ 烷基或 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 。在另一個實施例中，各 $R^7$ 獨立地為鹵基、視情況經一個、兩個或三個氟基取代之 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{0-3}$ 烷基 $OR^6$ 或 $CN$ 。

在一個實施例中，各 $R^7$ 獨立地為鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{0-3}$ 烷基 $OR^6$ 或 $CN$ ；

在一個實施例中， $R^8$ 為H、 $-OH$ 或甲氧基。

在一個實施例中，各 $R^9$ 獨立地為鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基(諸如甲基)、 $-C_{0-3}$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基 $NR^{10}R^{11}$ 、側氧基或 $-C(O)R^6$  (諸如 $C(O)CH_3$ )。

在一個實施例中， $m$ 為2或3。

在一個實施例中， $n$ 為0、1或2。在另一實施例中， $n$ 為0。在又另一

實施例中， $n$ 為2。

在一個實施例中， $p$ 為2或3。

應理解，本發明涵蓋上文所述之取代基的全部組合。

本發明化合物包括實例1至261之化合物及其鹽。本發明化合物包括實例1至138之化合物及其鹽。

在一個實施例中，式(I)化合物係選自：

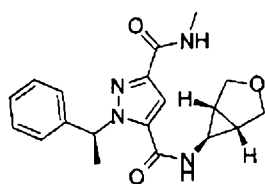
$N^5$ -((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺；

$N^5$ -((1r,4S)-4-羥基環己基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺；及

$N^5$ -((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺

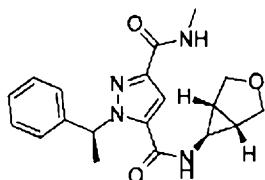
或其鹽。

在一個實施例中，提供

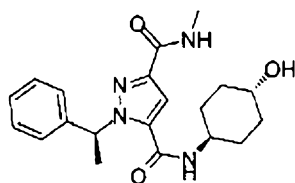


或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供

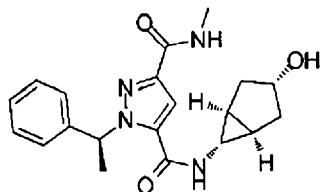


在一個實施例中，提供



或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供



在另一個實施例中，式(I)化合物係選自：

$N^5$ -((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺；

(S)- $N^3$ -甲基-1-(1-苯基乙基)- $N^5$ -(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺；

1-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)- $N^5$ -((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺；

1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)- $N^5$ -((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺；及

$N^5$ -((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯基丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺

或其鹽。

在本發明的第二態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

在本發明的第三態樣中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法中，詳言之指明溴結構域抑制劑之疾病或病況的治療中。

在本發明的第四態樣中，提供一種治療有需要之個體中指明溴結構

域抑制劑的疾病或病況的方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明的第五態樣中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療指明溴結構域抑制劑之疾病或病況的藥劑。

本發明化合物相較於已知BET抑制劑可具有改良之概況(包括諸如效能、選擇率及/或可展性的特性)。某些本發明化合物可具有此類特性之有利組合。

## 用途說明

式(I)化合物及其鹽為溴結構域抑制劑，且因此認為在治療指明溴結構域抑制劑之疾病或病況時具有潛在效用。

咸信溴結構域抑制劑適用於治療與全身性或組織發炎、針對感染或低氧之發炎反應、細胞活化及增殖、脂質代謝、纖維化相關的各種疾病或病況及適用於預防及治療病毒感染。

溴結構域抑制劑可適用於治療廣泛多種的急性或慢性自身免疫及/或發炎病況，諸如類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、骨關節炎、急性痛風、牛皮癬、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化、發炎性腸病(克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)、哮喘、慢性阻塞性氣管疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、濕疹、皮膚炎(包括異位性皮膚炎)、禿頭症、白斑病、水泡性皮膚病、腎炎、血管炎、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化、阿耳滋海默症、休格連氏徵候群、涎腺炎、視網膜中央靜脈阻塞、分支鏈視網膜靜脈阻塞、厄文加氏症候群(後發性白內障及術後)、色素性視網膜炎、睫狀體扁平部炎、烏槍彈樣視網膜脈絡膜病變、視網膜前膜、囊性黃斑水腫、網膜側毛細管擴張、牽拉性黃斑病變、玻璃體黃斑牽拉症候群、視網

膜脫落、視神經網膜炎、特發性黃斑水腫、視網膜炎、乾眼(乾性角膜結膜炎)、春季角膜結膜炎、異位性角膜結膜炎、葡萄膜炎(諸如前葡萄膜炎、全葡萄膜炎、後葡萄膜炎、葡萄膜炎相關黃斑水腫)、鞏膜炎、糖尿病性視網膜病變、糖尿病黃斑水腫、老年性黃斑萎縮、肝炎、胰臟炎、原發性膽汁性肝硬化、硬化性膽管炎、急性酒精性肝炎、慢性酒精性肝炎、酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化、Childs-Pugh肝硬化、自體免疫性肝炎、爆發性肝炎、慢性病毒性肝炎、酒精性肝病、全身性硬化症、伴發間質性肺病之全身性硬化症、類肉瘤病、神經系統結節病、阿狄森氏病、垂體炎、甲狀腺炎、I型糖尿病、II型糖尿病、巨細胞動脈炎、腎炎(包括狼瘡性腎炎、器官受損性血管炎(諸如絲球體腎炎))、血管炎(包括巨細胞動脈炎、韋格納氏肉芽腫病、結節性多動脈炎、白塞氏病、川崎病、高安氏動脈炎、壞疽性膿皮病、器官受損性血管炎)、移植器官急性排斥反應及全身性硬化症。

在一個實施例中，急性或慢性自體免疫及/或發炎病況為經由調節APO-A1介導之脂質代謝病症，諸如高膽固醇血症、動脈粥樣硬化或阿茲海默氏病。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫及/或發炎病況為呼吸道病症，諸如哮喘或慢性阻塞性氣管疾病。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫及/或發炎病況為全身性發炎性病症，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、急性痛風、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡症、多發性硬化症或發炎性腸病(克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎)。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫及/或發炎病況為多發性硬化症。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫及/或發炎病況為I型糖尿病。

在另一實施例中，急性或慢性自體免疫及/或發炎病況為類風濕性關節炎。

溴結構域抑制劑可適用於治療抑鬱症。

溴結構域抑制劑可適用於治療涉及對感染細菌、病毒、真菌、寄生物或其毒素之發炎反應的疾病或病況，諸如敗血症、急性敗血症、敗血症症候群、敗血性休克、內毒素血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、多器官功能障礙症候群、毒性休克症候群、急性肺損傷、ARDS (成人呼吸窘迫症候群)、急性腎衰竭、爆發性肝炎、燒傷、急性胰臟炎、手術後症候群、類肉瘤病、赫氏反應(Herxheimer reaction)、腦炎、脊髓炎、腦膜炎、瘧疾及與病毒感染(諸如流感、帶狀疱疹、單純性疱疹及冠狀病毒)有關之SIRS。在一個實施例中，涉及對感染細菌、病毒、真菌、寄生蟲或其毒素之發炎反應的疾病或病況為急性敗血症。

溴結構域抑制劑可適用於治療與局部缺血再灌注損傷有關之病況，諸如心肌梗塞、腦血管缺血(中風)、急性冠狀動脈症候群、腎再灌注損傷、器官移植、冠狀動脈旁路移植、心肺旁路程序、肺、腎、肝、胃腸或周肢栓塞。

溴結構域抑制劑可適用於治療心血管疾病，諸如冠狀動脈疾病(例如心絞痛或心肌梗塞)、肺動脈高血壓、腦血管缺血(中風)、高血壓性心臟病、風濕性心臟病、心肌病、心房顫動、先天性心臟病、心內膜炎、主動脈動脈瘤或外周動脈疾病。

溴結構域抑制劑可適用於治療纖維化病況，諸如特發性肺纖維化、肺纖維化、囊腫性纖維化、進行性大規模纖維化、腎纖維化、肝纖維化、

肝硬化、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、手術後狹窄、癍痕疙瘩形成、硬皮病(包括硬斑病及全身性硬化症)、心臟纖維化、心房纖維化、心內膜心肌纖維化、陳舊性心肌梗塞、關節纖維化、杜普伊特倫攣縮(Dupuytren's contracture)、縱隔病、骨髓纖維化、佩洛尼氏病(Peyronie's disease)、腎源性全身性纖維化、腹膜後纖維化以及黏連性關節囊炎。

溴結構域抑制劑可適用於治療病毒感染，諸如單純疱疹感染及再活化、唇疱疹、帶狀疱疹感染及再活化、水痘、帶狀皰疹、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、人類免疫缺陷病毒(HIV)、子宮頸瘤形成、腺病毒感染(包括急性呼吸道疾病)、痘病毒感染(諸如牛痘或天花)，或非洲豬瘟病毒。在一個實施例中，病毒感染為皮膚或子宮頸上皮的HPV感染。在另一實施例中，病毒感染為潛伏性HIV感染。

溴結構域抑制劑可適用於治療多種骨骼病症，諸如骨質疏鬆症、骨質減少、骨關節炎及僵直性脊椎炎。

溴結構域抑制劑可適用於治療癌症，包括血液學癌症(諸如白血病、淋巴瘤及多發性骨髓瘤)、上皮細胞癌(包括肺、乳房或結腸癌)、中線癌瘤或間葉細胞、肝、腎或神經腫瘤。

溴結構域抑制劑可適用於治療一或多種選自以下之癌症：腦癌(神經膠質瘤)、神經膠母細胞瘤、潘納揚-佐納納症候群(Bannayan-Zonana syndrome)、考登病(Cowden disease)、萊爾米特-杜克洛病(Lhermitte-Duclos disease)、乳癌、發炎性乳癌、結腸直腸癌、威姆氏腫瘤(Wilm's tumor)、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、橫紋肌肉瘤、室管膜瘤、神經管母細胞瘤、結腸癌、頭頸癌、腎癌、肺癌、肝癌、黑素瘤、鱗狀細胞癌、

卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、肉瘤癌、骨肉瘤、骨骼巨細胞瘤、甲狀腺癌、淋巴母細胞性T細胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、毛細胞白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性嗜中性白細胞白血病、急性淋巴母細胞性T細胞白血病、漿細胞瘤、免疫母細胞性大細胞白血病、套細胞白血病、多發性骨髓瘤、巨核母細胞性白血病、急性巨核細胞性白血病、前髓細胞性白血病、混合譜系白血病、紅白血病、惡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴母細胞性T細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、神經母細胞瘤、膀胱癌、尿道上皮癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、間皮瘤、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽癌、頰癌、口腔癌、GIST (胃腸基質腫瘤)、NUT-中線癌瘤及睪丸癌。

在一個實施例中，癌症為白血病，例如選自以下之白血病：急性單核細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴細胞性白血病及混合譜系白血病(MLL)。在另一實施例中，癌症為NUT-中線癌瘤。在另一實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。在另一實施例中，癌症為肺癌，諸如小細胞肺癌(SCLC)。在另一實施例中，癌症為神經母細胞瘤。在另一實施例中，癌症為伯基特氏淋巴瘤。在另一實施例中，癌症為子宮頸癌。在另一實施例中，癌症為食道癌。在另一實施例中，癌症為卵巢癌。在另一實施例中，癌症為乳癌。在另一實施例中，癌症為結腸直腸癌。在另一實施例中，癌症為前列腺癌。在另一實施例中，癌症為耐去勢性前列腺癌。

溴結構域抑制劑可適用於治療與全身性發炎反應症候群有關之疾



病，諸如敗血症、燒傷、胰臟炎、嚴重外傷、出血以及局部缺血。在此實施例中，溴結構域抑制劑將在診斷時投與，以降低SIRS發病率、休克、多器官功能障礙症候群之發作(包括急性肺損傷、ARDS、急性腎、肝、心臟或胃腸損傷之發作)以及死亡率。在另一實施例中，在與敗血症、出血、大規模組織破壞、SIRS或MODS (多器官功能障礙症候群)之高風險相關之手術或其他程序之前投與溴結構域抑制劑。在特定實施例中，指明溴結構域抑制劑之疾病或病況為敗血症、敗血症症候群、敗血性休克及內毒素血症。在另一實施例中，溴結構域抑制劑經指示用於治療急性或慢性胰臟炎。在另一個實施例中，溴結構域抑制劑經指示用於治療燒傷。

本發明因此提供一種用於療法中之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，提供用於療法中之 $N^5$ -((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯基乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

式(I)化合物或其醫藥學鹽可用於治療指明溴結構域抑制劑之疾病或病況。本發明因此提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療指明溴結構域抑制劑之疾病或病況。在一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療急性或慢性自體免疫及/或發炎病況。在一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療類風濕性關節炎。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療涉及對感染細菌、病毒、真菌、寄生物或其毒素之發炎反應的疾病或病況。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療與局部缺血再灌注損傷有關之病況。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療

心血管疾病。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療纖維化病況。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療病毒感染。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療骨骼病症。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療癌症。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療與全身性發炎反應症候群有關之疾病。

亦提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療指明溴結構域抑制劑之疾病或病況的藥劑。在一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療急性或慢性自體免疫及/或發炎病況的藥劑。在一個實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療類風濕性關節炎之藥劑。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療涉及對感染細菌、病毒、真菌、寄生物或其毒素之發炎反應的疾病或病況的藥劑。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療與局部缺血再灌注損傷有關之病況的藥劑。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療心血管疾病的藥劑。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療纖維化病況的藥劑。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療病毒感染之藥劑。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療癌症之藥劑。在另一實施例中，提供式(I)化合物或其醫藥學

上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療與全身性發炎反應症候群有關之疾病的藥劑。

亦提供一種治療有需要之個體中指明溴結構域抑制劑的疾病或病況之方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，提供一種治療有需要個體之急性或慢性自體免疫及/或發炎病況之方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，提供一種治療有需要個體之類風濕性關節炎的方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，提供一種治療有需要之個體中涉及對感染細菌、病毒、真菌、寄生物或其毒素之發炎反應的疾病或病況的方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，提供一種治療有需要之個體中與局部缺血再灌注損傷有關之病況的方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，提供一種治療有需要個體之心血管疾病的方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，提供一種治療有需要個體之纖維化病況的方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，提供一種治療有需要個體之病毒感染的方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，提供一種治療有需要個體之癌症的方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，提供一種治療有需要個體之與全身性發炎反應症候群有關之疾病的方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

適當地，有需要之個體為哺乳動物，尤其為人類。

本發明進一步提供一種抑制含有溴結構域之蛋白質的方法，其包含使含有溴結構域之蛋白質與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

如本文所用，提及「治療」特定疾病或病況包括防止或預防此類疾病或病況。

## 醫藥組合物/投與途徑/劑量

### 組合物

儘管有可能為了用於療法中，式(I)化合物以及其醫藥學上可接受之鹽可以化學原料形式投與，但通常將活性成分呈現為醫藥組合物。式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽在投與患者之前通常(但非必需)將調配成醫藥組合物。因此，在另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物、或其藥學上可接受之鹽及一或多種(例如兩種、三種、四種、五種或六種)醫藥學上可接受之賦形劑。在一個實施例中，提供N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺或其藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。式(I)化合物及醫藥學上可接受之鹽如上文所述。賦形劑在與組合物之其他成分相容且對其接受者無害之意義上必須為「可接受的」。根據本發明之另一態樣，亦提供一種製備醫藥組合物之製程，其包括將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑混合。可例如藉由在環境溫度及常壓下混合來製備包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。醫藥組合物可用於治療本文所述之病況中之任一者。

在另一態樣中，本發明係針對用於治療或預防指明溴結構域抑制劑

之疾病或病況的醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

由於式(I)化合物欲用於醫藥組合物中，故容易理解，其各自較佳以實質上純形式提供，例如至少85%純，尤其至少98%純(以重量計之重量百分比)。

醫藥組合物可以每單位劑量含有預定量之活性成分的單位劑型呈現。較佳單位劑量組合物為含有日劑量或次劑量或其適當分率之活性成分的組合物。因此，此等單位劑量可一天投與超過一次。較佳單位劑量組合物為含有如上文所述之日劑量或次劑量(一天投與超過一次)或其適當分率之活性成分的彼等物。

醫藥組合物可適用於藉由任何適當途徑投與，例如藉由經口(包括經頰或舌下)、經直腸、吸入、鼻內、表面(包括經頰、舌下或經皮)、經眼(包括表面、眼內、結膜下、鞏膜上、Tenon下)、經陰道或非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內或皮內)途徑。此類組合物可藉由藥學技術中已知之任何方法製備，例如藉由使活性成分與載劑或賦形劑締合。

本發明之醫藥組合物可以散裝形式製備及包裝，其中可萃取安全且有效之量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且接著諸如與粉末或糖漿一起給予患者。或者，本發明之醫藥組合物可製備及包裝成單位劑型，其中各物理離散單位含有式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。當製備成單位劑型時，本發明之醫藥組合物通常可含有例如0.25 mg至1 g，或0.5 mg至500 mg，或1 mg至100 mg式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之

賦形劑通常將調配成適於藉由所需投與途徑投與患者之劑型。舉例而言，劑型包括適於以下之彼等劑型：(1)經口投予，諸如錠劑、膠囊、囊片、丸劑、糖衣錠、粉末、糖漿、酏劑、懸浮液、溶液、乳液、藥囊以及扁膠劑；(2)非經腸投與，諸如無菌溶液、懸浮液、及用於復水之粉末；(3)經皮投與，諸如經皮貼片；(4)直腸投與，諸如栓劑；(5)吸入，諸如氣霧劑、溶液及乾燥粉末；以及(6)表面投與，諸如乳霜、軟膏、乳液、溶液、糊劑、噴霧、發泡體及凝膠。

合適的醫藥學上可接受之賦形劑將視所選特定劑型而變化。另外，可針對可用於組合物中之特定功能來選擇合適的醫藥學上可接受之賦形劑。舉例而言，可針對促進製造均勻劑型之能力選擇特定醫藥學上可接受之賦形劑。可針對促進製造穩定劑型之能力選擇特定醫藥學上可接受之賦形劑。可針對在投與個體之後促進一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽自一個器官或身體部分攜帶或輸送至另一器官或身體部分的能力選擇特定醫藥學上可接受之賦形劑。可針對提高個體順應性之能力選擇特定醫藥學上可接受之賦形劑。

合適的醫藥學上可接受之賦形劑包括以下類型之賦形劑：載劑、稀釋劑、填充劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、成粒劑、塗佈劑、濕潤劑、溶劑、共溶劑、懸浮劑、乳化劑、甜味劑、調味劑、遮味劑、著色劑、防結塊劑、保濕劑、螯合劑、塑化劑、黏度提高劑、抗氧化劑、防腐劑、穩定劑、界面活性劑及緩衝劑。熟習此項技術者應瞭解，視調配物中存在多少賦形劑及調配物中存在何種其他賦形劑而定，特定醫藥學上可接受之賦形劑可起超過一種功能且可起替代功能。

熟練技術人員具有的所屬領域之知識及技能使其能夠選擇適用於本

發明之量的合適的醫藥學上可接受之賦形劑。另外，熟習此項技術者可獲得描述醫藥學上可接受之賦形劑且可適用於選擇合適的醫藥學上可接受之賦形劑的許多來源。實例包括 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) 及 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

本發明之醫藥組合物使用熟習此項技術者已知之技術及方法製備。此項技術中常用的一些方法描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company) 中。

在一個實施例中，醫藥組合物適於非經腸投與，尤其靜脈內投與。

在一個實施例中，醫藥組合物適於經口投與。

在一個實施例中，醫藥組合物適於表面投與。

適於非經腸投與之醫藥組合物包括水性及非水性無菌注射溶液(其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使組合物與預期接受者血液等張之溶質)及水性及非水性無菌懸浮液(其可包括懸浮劑及增稠劑)。可使組合物呈現於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)中，且可在經冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，僅需要在即將使用之前添加無菌液體載劑(例如水)用於注射。可自無菌粉末、顆粒及錠劑製備即用型注射溶液及懸浮液。

適於經口投與之醫藥組合物可呈現為離散單元，諸如膠囊或錠劑；粉末或顆粒；水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用發泡體或乳油甜點；或水包油液體乳液或油包水液體乳液。

舉例而言，關於以錠劑或膠囊形式經口投與，活性藥物組分可與口

服、無毒的醫藥學上可接受之惰性載劑(諸如乙醇、丙三醇、水及其類似物)組合。適合於併入錠劑或膠囊中之粉末可藉由將化合物減小為合適之精細尺寸(例如藉由微米尺寸化)且與類似製備之醫藥賦形劑(諸如可食用碳水化合物，例如澱粉或甘露糖醇)混合來製備。亦可存在調味劑、防腐劑、分散劑及著色劑。

膠囊可藉由製備上述粉末混合物且填充成形之明膠鞘製造。滑動劑及潤滑劑(諸如膠態二氧化矽、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固體聚乙二醇)可在填充操作之前添加至粉末混合物中。亦可添加崩解劑或增溶劑(諸如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉)以改良攝取膠囊時之藥物可用性。

此外，當需要或必要時，合適之黏合劑、滑動劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、崩解劑及著色劑亦可併入混合物中。合適之黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃耆膠或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及其類似物。用於此等劑型之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及其類似物。錠劑例如藉由製備粉末混合物，粒化或摻雜，添加潤滑劑及崩解劑及壓製成錠劑而調配。粉末混合物藉由將化合物(適當搗碎)與上述稀釋劑或鹼混合，且視情況與黏合劑(諸如羧基甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠或聚乙烯吡咯啶酮)、溶液阻滯劑(諸如石蠟)、再吸收促進劑(諸如四級鹽)及/或吸收劑(諸如膨潤土、高嶺土或磷酸二鈣)混合而製備。粉末混合物可藉由用黏合劑(諸如糖漿、澱粉糊劑、阿卡迪亞膠漿(acadia mucilage)或纖維素或聚合物材料之溶液)潤濕且使其通過篩網粒化。作為粒化之替代方案，粉末混合物可穿過壓錠機且結果為不完美成



形之塊將破碎成顆粒。顆粒可藉助於添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦物油經潤滑以防止黏著至成錠模。潤滑之混合物隨後壓縮為錠劑。式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽亦可與自由流動之惰性載劑組合且不經粒化或摻雜步驟直接壓縮成錠劑。可提供由蟲膠之密封塗層組成之透明或不透明保護塗層、糖或聚合材料之塗層及蠟之拋光塗層。染料可添加至此等塗層以區分不同單位劑量。

口服流體(諸如溶液、糖漿及酞劑)可以單位劑型製備以使得給定量含有預定量之化合物。糖漿可藉由將化合物溶解於適當調味之水溶液中製備，而酞劑係經由使用無毒醇性媒劑製備。懸浮液可藉由分散化合物於無毒媒劑中調配。亦可添加增溶劑及乳化劑(諸如乙氧基化異硬脂醇及聚氧乙烯山梨糖醇醚)、防腐劑、風味添加劑(諸如薄荷油)或天然甜味劑或糖精或其他人工甜味劑及其類似物。

用於經口投與之組合物可經設計以提供改良釋放概況以便維持或者控制治療活性劑之釋放。

適當時，用於經口投與之劑量單位組合物可經微膠囊化。組合物可例如藉由將粒狀材料包覆或包埋於聚合物、蠟或其類似物中製備以延長或維持釋放。

對於適合於及/或適於經口投與之組合物，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可呈現例如藉由微米尺寸化獲得的粒徑減小形式。尺寸減小(例如微米尺寸化)之化合物或鹽之較佳粒度由約0.5至約10微米之 $D_{50}$ 值(例如使用雷射繞射量測)定義。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽亦可以脂質體傳遞系統形式(諸如小單層囊泡、大單層囊泡及多層囊泡)投與。脂質體可由多種磷脂，諸

如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼形成。

適於表面投與之醫藥組合物可調配成軟膏、乳膏、懸浮液、乳液、洗劑、粉末、溶液、糊劑、凝膠、發泡體、噴霧、氣溶膠或油。此類醫藥組合物可包括習知添加劑，其包括(但不限於)防腐劑、輔助藥物滲透之溶劑、共溶劑、潤膚劑、推進劑、黏度調節劑(膠凝劑)、界面活性劑及載劑。在一個實施例中，提供一種適於表面投與之醫藥組合物，其包含以組合物之重量計介於0.01至10%之間或介於0.01至1%之間的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

為治療眼睛或其他外部組織(例如口腔及皮膚)，組合物較佳以表面軟膏、乳膏、凝膠、噴霧或發泡體形式施用。當調配為軟膏時，活性成分可與石蠟或水混溶性軟膏基質一起使用。或者，活性成分可藉由水包油乳膏基質或油包水基質調配為乳膏。

適於表面投與至眼睛之醫藥調配物包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於合適的載劑、尤其水性溶劑中。投與至眼睛之組合物將具有經眼相容pH及重量莫耳滲透濃度。一或多種經眼可接受的pH調節劑及/或緩衝劑可包括於本發明之組合物中，包括酸，諸如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸；鹼，諸如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸钠及乳酸鈉；及緩衝液，諸如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。此類酸、鹼及緩衝液的包括量可為將組合物之pH維持於經眼可接受範圍內所需。一或多種經眼可接受鹽可以足以使組合物之重量莫耳滲透濃度進入經眼可接受範圍內之量包括於組合物中。此類鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離子及氯根離子、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子之彼等鹽。

經眼傳遞裝置可經設計而以多個界定釋放速率及持續劑量動力學及滲透率控制釋放一或多種治療劑。控制釋放可經由併入生物可降解/生物可蝕性聚合物(例如聚(乙烯乙烷基)乙酸酯(EVA)、超水解PVA)、羥烷基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、聚己內酯、聚(乙醇酸)、聚(乳酸)、聚酸酐之不同選項及特性之聚合基質、聚合物分子量、聚合物結晶性、共聚物比率、處理條件、表面修整、幾何構型、賦形劑添加及將增強藥物擴散、沖蝕、溶解及滲透之聚合塗層之設計獲得。

經眼傳遞之醫藥組合物亦包括原位可膠凝水性組合物。此類組合物包含以當與眼睛或淚液流體接觸時有效促進膠凝之濃度之膠凝劑。合適之膠凝劑包括(但不限於)熱固性聚合物。如本文所用之術語「原位可膠凝」不僅包括當與眼睛或淚液流體接觸時形成凝膠之低黏度液體，而且包括當投與至眼睛時展現實質上增加之黏度或凝膠硬度之更黏滯液體，諸如半流體及搖變凝膠。參看例如 Ludwig (2005) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 3 ; 57:1595-639，出於其用於經眼藥物傳遞之聚合物實例之教示內容之目的而以引用的方式併入本文中。

用於經鼻或吸入投與之劑型可便利地調配為氣溶膠、溶液、懸浮液、凝膠或乾粉。

對於適合於及/或適於吸入投與之組合物，較佳地，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽呈例如藉由微米尺寸化獲得的粒徑減小形式。尺寸減小(例如微米尺寸化)之化合物或鹽之較佳粒度由約0.5至約10微米之 $D_{50}$ 值(例如使用雷射繞射量測)定義。

例如用於吸入投與之氣溶膠調配物可包含活性物質於醫藥學上可接

受之水性或非水性溶劑中的溶液或精細懸浮液。氣溶膠調配物可以單次或多次劑量之量的無菌形式存在於密封容器中，其可呈濾筒或再填充形式以供與霧化裝置或吸入器一起使用。或者，密封容器可為整體施配裝置，諸如單次劑量經鼻吸入器或裝配有定量閥之氣溶膠施配器(定劑量吸入器)，其意欲在容器內容物排空之後棄置。

在劑型包含氣溶膠施配器的情況下，其較佳含有合適的受壓推進劑(諸如壓縮空氣、二氧化碳)或有機推進劑(諸如氫氟碳(HFC))。合適的HFC推進劑包括1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷及1,1,1,2-四氟乙烷。氣溶膠劑型亦可採用霧化泵形式。加壓氣溶膠可含有活性化合物的溶液或懸浮液。此可能需要併入額外賦形劑(例如共溶劑)及/或界面活性劑來改良分散特徵及懸浮液調配物的均質性。溶液調配物亦可需要添加共溶劑，諸如乙醇。

對於合適及/或適於吸入投與之醫藥組合物，醫藥組合物可為可吸入型乾粉組合物。此類組合物可包含粉末基質(諸如乳糖、葡萄糖、海藻糖、甘露糖醇或澱粉)、式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(較佳呈粒徑減小形式，例如微米尺寸化形式)，及視情況存在之效能改良劑(諸如L-白胺酸或另一胺基酸)及/或硬脂酸之金屬鹽(諸如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣)。較佳地，乾粉可吸入型組合物包含乳糖(例如單水合乳糖)與式(I)化合物或其鹽之乾粉摻合物。此類組合物可使用合適裝置(DISKUS<sup>®</sup>裝置，由GlaxoSmithKline出售，其例如描述於GB 2242134 A中)投與患者。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可調配成用於自流體施配器(例如具有使用者向流體施配器之泵機構施加力時施配定劑量流體調配物的施配噴嘴或施配孔口之流體施配器)傳遞之流體調配物。此類流體施配器一般具有多個定劑量流體調配物之儲集器，劑量可在依序泵致動時施配。施

配噴嘴或孔口可經組態用於插入至使用者鼻孔中用於向鼻腔中噴霧施配流體調配物。前述類型之流體施配器描述及繪示於國際專利申請公開案第 WO 2005/044354 A1 號中。

治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽將取決於許多因素，包括(例如)患者之年齡及體重、需要治療之確切病況及其嚴重程度、調配物性質及投與途徑，且最終將由主治醫師或獸醫酌情處理。在醫藥組合物中，經口或非經腸投與之各劑量單位較佳含有0.01 mg至3000 mg，更佳0.5 mg至1000 mg以游離鹼計算的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。用於經鼻或吸入投與之各劑量單位較佳含有0.001 mg至50 mg，更佳0.01 mg至5 mg以游離鹼計算的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

醫藥學上可接受之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可以例如0.01 mg至3000 mg/天、0.5 mg至1000 mg/天或100 mg至2500 mg/天以游離鹼計算的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的經口或非經腸劑量，或0.001 mg至50 mg/天或0.01 mg至5 mg/天以游離鹼計算的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的經鼻或吸入劑量的日劑量(用於成人患者)投與。此量可以每天之單一劑量或更通常以每天之多個(諸如兩個、三個、四個、五個或六個)亞劑量給予以使得總日劑量相同。其鹽之有效量可測定為式(I)化合物本身之有效量之一定比例。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可單獨使用或與其他治療劑組合使用。根據本發明之組合療法因此包含投與至少一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及使用至少一種其他治療活性劑。式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽以及其他治療活性劑可與單一醫藥組合物一起投與或單獨投與，且在單獨投與時，此可同時或按任何順序依序出現。將對式

(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽及其他治療活性劑的量及相對投與時序進行選擇以達成所要組合治療作用。因此，在另一態樣中，提供包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種其他治療活性劑的組合。

因此，在一個態樣中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及根據本發明的包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可與一或多種其他治療劑組合使用或包括一或多種其他治療劑，該等治療劑例如選自抗生素、抗病毒劑、糖皮質類固醇、葶毒鹼拮抗劑、 $\beta$ -2促效劑及維生素D3類似物。在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與另一種適合於治療癌症之治療劑組合使用。此類其他治療劑的實例描述於V.T. Devita及S. Hellman (編)之Cancer Principles and Practice of Oncology, 第6版 (2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers中。基於藥物及所涉及的癌症之特殊特徵，一般技術者將能夠辨別有用之試劑的組合。與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合使用的其他治療劑包括(但不限於)：抗微管劑(諸如雙萜類及長春花生物鹼)；鉑配位錯合物；烷基化劑(諸如氮芥、氧氮磷環、烷基磺酸酯、亞硝基脲以及三氮烯)；抗生素試劑(諸如安血定製劑、放線菌素以及博來黴素(bleomycin))；拓樸異構酶II抑制劑(諸如表鬼臼毒素)；抗代謝物(諸如嘌呤及嘧啶類似物及抗葉酸化合物)；拓樸異構酶I抑制劑(諸如喜樹鹼；激素及激素類似物)；信號轉導路徑抑制劑(諸如酪胺酸受體抑制劑)；非受體酪胺酸激酶血管生成抑制劑；免疫治療劑(諸如PD-1抑制劑，包括尼沃單抗(nivolumab)及派立珠單抗(pembrolizumab)，及CTLA-4抑制劑，包括伊派利單抗(ipilimumab))；促凋亡劑；表觀遺傳或轉錄調節劑(諸如組

蛋白脫乙醯基酶抑制劑)以及細胞週期信號傳導抑制劑。

應瞭解，當式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與通常藉由吸入、靜脈內、經口或鼻內途徑投與的其他治療劑組合投與時，所得醫藥組合物可藉由相同途徑投與。或者，組合物之個別組分可藉由不同途徑投與。

一般技術者將清楚，適當時，其他治療劑可以鹽的形式使用，例如以鹼金屬或胺鹽之形式或以酸加成鹽或前藥之形式或以酯(例如低碳烷基酯)之形式或以溶劑合物(例如水合物)之形式使用，以使治療劑之活性及/或穩定性及/或物理特性(諸如可溶性)達到最佳。亦顯而易知，適當時，治療劑可以光學純形式使用。

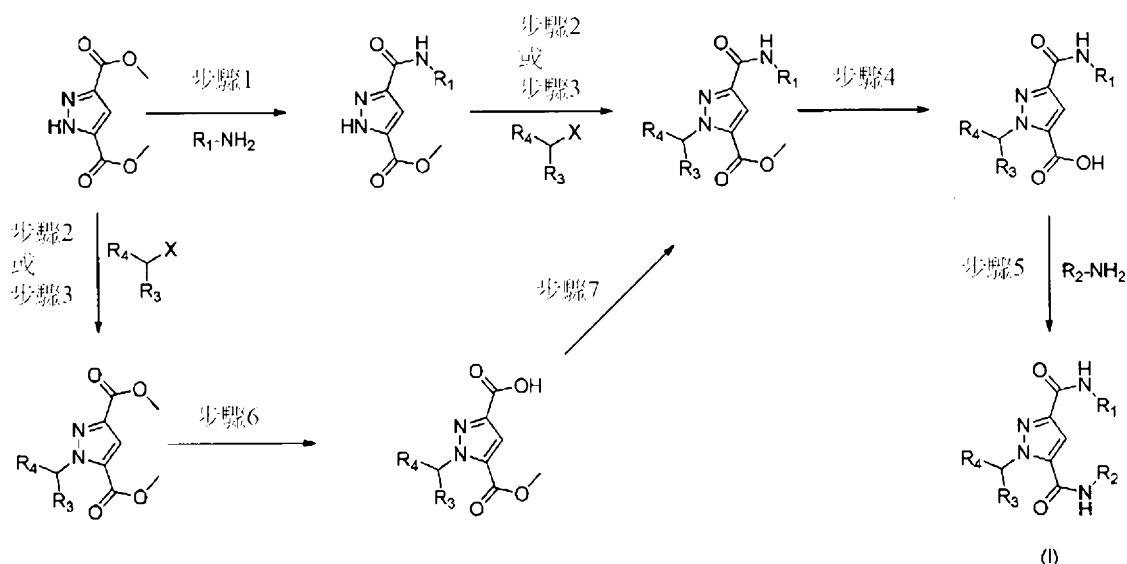
上文提及之組合可適宜地呈現以便以醫藥組合物形式使用，且因此包含如上文所定義之組合以及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物表示本發明之另一態樣。

### 通用合成途徑

本發明化合物可藉由多種方法製得。除非另外指明，否則任何先前定義之變數將繼續具有先前定義之含義。說明性通用合成方法在以下流程中陳述，且可容易適於製備其他本發明化合物。特定本發明化合物在實例部分中製備。

式(I)化合物可如下文之任何流程中所述製備。

### 流程1：



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如上文所描述且 $X$ 為 $Br$ 、 $Cl$ 抑或 $OH$ 。

就以上流程1中所示之步驟而言，可利用以下反應條件：

**步驟1**：為酯之醯胺化且可視情況在合適的溶劑(諸如THF)的存在下在合適溫度(諸如 $0^{\circ}C$ 至室溫)下使用式 $R_1-NH_2$ 之適當胺進行。

**步驟2**：為光延偶合反應，其中 $X = OH$ ，且可在光延偶合劑(諸如DEAD或DIAD)之存在下利用合適的磷化氫(諸如 $Ph_3P$ )或替代地利用合適的磷烷試劑(諸如CMBP)在合適溶劑(諸如THF或乙腈)中於合適的溫度(諸如室溫或 $120^{\circ}C$ )下使用任何合適的醇進行。

**步驟3**：為烷基化反應，其中 $X = Br$ 或 $Cl$ ，且可在合適溶劑(諸如丙酮)中於合適的溫度(諸如室溫)下使用合適的鹼(諸如碳酸鉀)進行。

**步驟4**：為鹼介導之酯水解，且可視情況在合適溶劑或溶劑混合物(諸如1,4-二噁烷及水)中於合適的溫度(諸如室溫)下使用任何合適的鹼進行。

**步驟5**：為醯胺偶合反應，且可在合適的三級胺(諸如三乙胺或DIPEA)之存在下，在合適的醯胺偶合反應物(諸如HATU)之存在下，在合適溶劑(諸如DCM或DMF)中於合適的溫度(諸如室溫)下使用胺試劑 $R^2-$



NH<sub>2</sub>進行。

**步驟6**：為酸介導之酯分裂，且可視情況在合適的溶劑或溶劑混合物(諸如1,4-二噁烷及水)中於合適的溫度(諸如在回流下加熱)下使用任何合適的酸進行。

**步驟7**：為醯胺偶合反應，且可在合適的三級胺(諸如三乙胺或DIPEA)之存在下，在合適的醯胺偶合反應物(諸如HATU)之存在下，在合適溶劑(諸如DCM或DMF)中於合適的溫度(諸如室溫)下使用胺試劑R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>進行。

熟習此項技術者應瞭解，其可有利於保護上述化合物之一或多個官能基。保護基團及其移除方式之實例可見於T. W. Greene 『Protective Groups in Organic Synthesis』(第4版，J. Wiley and Sons, 2006)中，因為其係關於此等程序，故以引用之方式併入本文中。

合適之胺保護基包括醯基(例如乙醯基)、胺基甲酸酯基(例如2',2',2'-三氯乙氧基羰基、苯甲氧羰基或第三丁氧羰基)及芳烷基(例如苯甲基)，其可按需要藉由酸介導之分裂(例如使用酸，諸如含鹽酸之1,4-二噁烷或含三氟乙酸之二氯甲烷)或以還原方式(例如苯甲基或苯甲氧羰基之氫解或使用含鋅之乙酸之2',2',2'-三氯乙氧基羰基的還原移除)移除。其他合適之胺保護基包括三氟乙醯基(-C(O)CF<sub>3</sub>)，其可藉由鹼催化之水解移除。

應瞭解，在上文所述之途徑中之任一者中，各種基團及部分引入至分子中之合成步驟之精確順序可變化。確保在製程之一個階段引入之基團或部分將不受後續轉化及反應影響，且因此選擇合成步驟之順序將在熟習此項技術者之技能內。

上述特定中間化合物形成本發明之又另一態樣。

對於上文所描述之反應或製程中之任一者，可分別採用習知加熱及冷卻方法，例如調溫油浴或調溫熱塊，及冰/鹽浴或乾冰/丙酮浴。可使用習知分離方法，例如自水性或非水性溶劑中萃取或萃取至水性或非水性溶劑中。可採用習知的乾燥有機溶劑、溶液或萃取物之方法，諸如用無水硫酸鎂或無水硫酸鈉搖晃，或通過疏水性玻璃料。可根據需要使用習知純化方法，例如結晶及層析(例如二氧化矽層析或反相層析)。可使用習知溶劑(諸如乙酸乙酯、甲醇、乙醇或丁醇或其水性混合物)執行結晶。應瞭解，特定反應時間及溫度通常可藉由反應監測技術(例如薄層層析及LC-MS)測定。

### **總體實驗細節**

全部溫度均以°C為單位。

如本文所用，此等製程、流程及實例中使用之符號及定則符合當代科學文獻(例如Journal of the American Chemical Society)中使用之彼等者。除非另外指出，否則所有起始物質均獲自商業供應商且未經進一步純化即使用。特定言之，以下縮寫可用於實例及整個說明書中：

### **一般方法**

### **總體實驗細節**

如本文所用，此等製程、流程及實例中使用之符號及定則符合當代科學文獻(例如Journal of the American Chemical Society)中使用之彼等者。除非另外指出，否則所有起始物質均獲自商業供應商且未經進一步純化即使用。特定言之，以下縮寫可用於實例及整個說明書中：

### **縮寫**

AcOH      乙酸

AMU	原子質量單位
Aq	水性
BOC/Boc	第三丁氧基羰基
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸銫
CHCl <sub>3</sub>	氯仿
CMBP	(氰基亞甲基)三丁基磷烷
CPME	環戊基甲醚
CV	管柱體積
DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIBAL-H	二異丁基氫化鋁
DIPEA	二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DMSO-d <sub>6</sub>	氘化二甲亞砜
DPPA	二苯基磷醯基疊氮化物
Et <sub>3</sub> N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄
HBr	溴化氫

HCl	鹽酸
HPLC	高效液相層析
Isolera	Biotage <sup>®</sup> 急驟純化系統
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸鉀
LiCl	氯化鋰
LCMS	液相層析質譜法
LiOH	氫氧化鋰
M	莫耳(濃度)
MDAP	質量定向自動製備層析
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃
min	分鐘
MS	質譜
Ms-Cl	甲磺醯氯
N	當量(濃度)
N <sub>2</sub>	氮氣
NaBH <sub>4</sub>	硼氫化鈉
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸鈉
NaH	氫化鈉
NaHCO <sub>3</sub>	重碳酸鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸鈉

NH <sub>3</sub>	氨
NH <sub>4</sub> Cl	氯化銨
NUT	睪丸核蛋白
obs	遮蔽
Ph <sub>3</sub> P	三苯膦
RBF	圓底燒瓶
Rt	滯留時間
rt	室溫
sat	飽和
SCX	Isolute強陽離子交換吸附劑SPE
SFC	超臨界流體層析
SiO <sub>2</sub>	二氧化矽
SNAP	Biotage <sup>®</sup> (二氧化矽)急驟層析濾筒
SP4	Biotage <sup>®</sup> 急驟純化系統
SPE	固相萃取
T <sub>3</sub> P	丙基膦酸酐溶液
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TBDMS-Cl	第三丁基二甲基氯矽烷
TLC	薄層層析
Ts	甲苯磺醯基
pTsCl	甲苯磺醯氯
UPLC	超高效液相層析

UV 紫外輻射

XantPhos 1,1'-(9,9-二甲基-9H-二苯并呖喃-4,5-二基)雙[1,1-二苯基磷]

以下化合物之名稱已使用化合物命名程式「ACD Name Pro 6.02」或使用ChemDraw Ultra 12.0之命名功能獲得。

## LCMS方法

### 甲酸法

### LC條件

在Acquity UPLC CSH C18管柱(50 mm × 2.1 mm, i.d. 1.7 μm裝填直徑)上在40°C下進行UPLC分析。

所用溶劑為：

A=甲酸於水中之0.1 v/v%溶液

B=甲酸於乙腈中之0.1 v/v%溶液

採用之梯度為：

時間 (min)	流動速率 (mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

UV偵測為210 nm至350 nm波長之總計信號。

## MS條件

MS : Waters ZQ

電離模式 : 交替掃描正負電噴霧

掃描範圍 : 100至1000 AMU

掃描時間 : 0.27 sec

掃描延遲間隔時間 : 0.10 sec

**高pH方法****LC條件**

在Acquity UPLC CSH C18管柱(50 mm × 2.1 mm , i.d. 1.7 μm裝填直徑)上在40°C下進行UPLC分析。

所用溶劑為：

A=用氨溶液調節至pH 10之10 mM碳酸氫銨水溶液

B=乙腈

採用之梯度為：

時間 (min)	流動速率 (mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
0.05	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

UV偵測為210 nm至350 nm波長之總計信號。

**MS條件**

MS : Waters ZQ  
 電離模式 : 交替掃描正負電噴霧  
 掃描範圍 : 100至1000 AMU  
 掃描時間 : 0.27 sec  
 掃描延遲間隔時間 : 0.10 sec

**TFA方法****LC條件**

在Acquity UPLC CSH C18管柱(50 mm × 2.1 mm , i.d. 1.7 μm裝填直徑)上在40°C下進行UPLC分析。

所用溶劑為：

A = 三氟乙酸於水中之0.1 v/v%溶液

B = 三氟乙酸於乙腈中之0.1 v/v%溶液

採用之梯度為：

時間(min)	流動速率(mL/min)	%A	%B
0	1	95	5
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	95	5

UV偵測為210 nm至350 nm波長之總計信號。

## MS條件

MS : Waters ZQ  
 電離模式 : 交替掃描正負電噴霧  
 掃描範圍 : 100至1000 AMU  
 掃描時間 : 0.27 sec  
 掃描延遲間隔時間 : 0.10 sec

## 方法A

### LC條件

在Acquity BEH C18管柱(50 mm × 2.1 mm, i.d. 1.7 μm裝填直徑)上在35°C下進行UPLC分析。

所用溶劑為：

A=甲酸於水中之0.1 v/v%溶液

B=甲酸於乙腈中之0.1 v/v%溶液

採用之梯度為：

時間(min)	流動速率(mL/min)	%A	%B
0	0.6	97	3
0.4	0.6	97	3
3.2	0.6	2	98
3.8	0.6	2	98



4.2	0.6	97	3
4.5	0.6	97	3

## 方法B

### LC條件

在Acquity BEH C18管柱(50 mm × 2.1 mm, i.d. 1.7 μm裝填直徑)上在35°C下進行UPLC分析。

所用溶劑為：

A=甲酸於水中之0.05 v/v%溶液

B=甲酸於乙腈中之0.05 v/v%溶液

採用之梯度為：

時間(min)	流動速率(mL/min)	%A	%B
0	0.6	97	3
0.4	0.6	97	3
3.2	0.6	2	98
3.8	0.6	2	98
4.2	0.6	97	3
4.5	0.6	97	3

## 方法C

### LC條件

在Xbridge C18管柱(150 mm × 4.6 mm, i.d. 3.5 μm裝填直徑)上在35°C下進行UPLC分析。

所用溶劑為：

A = 三氟乙酸於水中之0.05 v/v%溶液

B=乙腈

採用之梯度為：

時間(min)	流動速率(mL/min)	%A	%B
0	1.0	95	5
0.5	1.0	95	5
7	1.0	5	95
14	1.0	5	95

14.5	1.0	95	5
15	1.0	95	5

## 方法D

### LC條件

在Acquity BEH C18管柱(100 mm × 2.1 mm , i.d. 1.7 μm裝填直徑)上在35°C下進行UPLC分析。

所用溶劑為：

A=甲酸於乙腈中之0.05 v/v%溶液

B=甲酸於水中之0.05 v/v%溶液

採用之梯度為：

時間(min)	流動速率(mL/min)	%A	%B
0	0.45	3	97
0.4	0.45	3	97
7.5	0.45	98	2
9.5	0.45	98	2
9.6	0.45	3	97
10	0.45	3	97

## 方法E

### LC條件

在Acquity BEH C18管柱(50 mm × 2.1 mm , i.d. 1.7 μm裝填直徑)上在35°C下進行UPLC分析。

所用溶劑為：

A=甲酸於乙腈中之0.05 v/v%溶液

B=甲酸於水中之0.05 v/v%溶液

採用之梯度為：

時間(min)	流動速率(mL/min)	%A	%B
0	0.45	3	97
0.4	0.45	3	97
4.0	0.45	98	2
4.5	0.45	97.5	2.5

5.0	0.45	3	97
5.5	0.45	3	97

### 通用MDAP純化方法

下文所列為已用於或可用於化合物純化的質量定向自動製備層析(MDAP)方法的實例。

**MDAP (高pH)**。在Xselect CSH C18管柱(150 mm×30 mm，i.d. 5 μm裝填直徑)上在環境溫度下，經15或25 min，使用介於0與100% 溶劑B之間的溶離梯度，用經氨溶液(溶劑A)及乙腈(溶劑B)調節至pH 10的10 mM碳酸氫銨水溶液溶離來進行HPLC分析。

UV偵測為210 nm至350 nm波長之平均信號。質譜記錄在使用交替掃描正負電噴霧之Waters ZQ質譜儀上。電離資料捨入成最接近的整數。

**MDAP (甲酸)**。在Xselect CSH C18管柱(150 mm×30 mm，i.d. 5 μm裝填直徑)上在環境溫度下，經15或25 min，使用介於0與100%溶劑B之間的溶離梯度，用0.1%甲酸水溶液(溶劑A)中及0.1%甲酸/乙腈(溶劑B)溶離來進行HPLC分析。

UV偵測為210 nm至350 nm波長之平均信號。質譜記錄在使用交替掃描正負電噴霧之Waters ZQ質譜儀上。電離資料捨入成最接近的整數。

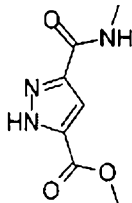
**MDAP (TFA)**。在Xselect CSH C18管柱(150 mm×30 mm，i.d. 5 μm裝填直徑)上在環境溫度下，經15或25 min，使用介於0與100%溶劑B之間的溶離梯度，用三氟乙酸於水(溶劑A)中之0.1 v/v%溶液及三氟乙酸於乙腈(溶劑B)中之0.1 v/v%溶液溶離來進行HPLC分析。

UV偵測為210 nm至350 nm波長之平均信號。質譜記錄在使用交替掃描正負電噴霧之Waters ZQ質譜儀上。電離資料捨入成最接近的整數。

### NMR

在400 MHz或600 MHz NMR機上在302 K下操作光譜。

**中間物1：3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯**

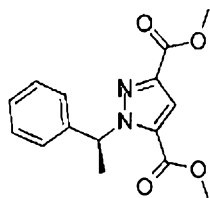


在0 °C 下在氮氣下攪拌 1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯 (10 g , 54.3mmol , 可購自例如Fluorochem)於甲胺(5wt%水溶液)中之溶液 (67.5 g , 109 mmol , 可購自例如Spectrochem)。將反應混合物在0°C 下攪拌30 min。在16 h後，將反應混合物用1 N HCl中和，用EtOAc (500 mL)萃取，並用鹽水(100 mL)洗滌。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濾液經濃縮，得到粗化合物5-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(4 g , 14.19 mmol , 26%產量)。以相同規模再次重複該反應，得到另外3.8 g粗化合物，且再次使用在0°C 下在氮氣下使用如上相同處理攪拌的1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(20 g , 54.3 mmol)於甲胺(5wt%水溶液)中之溶液(67.5 g , 109 mmol)，以得到另外7 g粗化合物。經合併之粗批料藉由管柱層析(100-200矽膠)，用0-10% MeOH/DCM溶離純化。收集所要溶離份且在減壓下乾燥，得到粗化合物(10 g)。用無水甲醇(100 mL)稀釋該粗化合物並在室溫下保持24 h。24 h後，使固體經布赫納漏斗過濾，用經冷卻無水甲醇(20 mL)洗滌，且接著用戊烷洗滌殘餘物並乾燥，得到呈灰白色固體之5-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(8 g , 43.6 mmol , 20%產量)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14.27 (br. s., 1 H) 8.42 (br. s., 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 3.83 (s, 3 H) 2.76 (d, J=4.6 Hz, 3 H)

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.44 min, [MH]<sup>+</sup> = 184.1。

**中間物2：(S)-二甲基1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸甲酯**

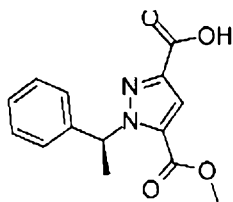


在0°C下在氮氣下將(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯(8.24 g, 40.7 mmol)逐滴添加至1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(5 g, 27.2 mmol, 可購自例如Fluorochem)、(R)-1-苯基乙-1-醇(3.98 g, 32.6 mmol, 可購自例如Sigma Aldrich)及聚合物結合3 mmol/g之三苯膦(13.70 g, 40.7 mmol, 可購自例如Sigma Aldrich)於2-MeTHF (50 mL)中之懸浮液。將混合物攪拌隔夜,從而允許其升溫至rt。在單獨反應中,將1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(2 g, 10.86 mmol)、(R)-1-苯基乙-1-醇(1.592 g, 13.03 mmol)及聚合物結合3 mmol/g之三苯膦(5.48 g, 16.29 mmol)合併於RBF中,添加2-MeTHF (50 mL),且在氮氣下攪拌混合物,在冰浴中冷卻30 min,隨後經30 min逐滴添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯(3.29 g, 16.29 mmol),且將所得混合物攪拌隔夜,從而允許其升溫至rt。合併反應混合物並過濾經合併之懸浮液,且用EtOAc (100 mL)洗滌固體聚合物結合之三苯膦(氧化物)。隨後,將經合併之有機物用水(200 mL)洗滌並在真空中蒸發,且殘餘物藉由在340 g二氧化矽管柱上層析,用0-25% EtOAc/環己烷溶離來純化。在真空中蒸發含產物之溶離份,得到呈無色油狀物之(S)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(7.2 g, 24.97 mmol, 66 %產量)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.39 (s, 1 H) 7.29 - 7.33 (m, 4 H) 7.22 - 7.28 (m, 1 H) 6.63 (q, J=7.1 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 1.99 (d, J=7.1 Hz, 3 H)

LCMS (2 min高 pH): Rt = 1.13 min, [MH]<sup>+</sup> = 289.2。

中間物3：(S)-5-(甲氧羰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-3-甲酸

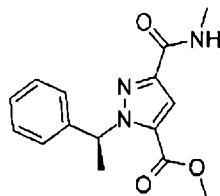


將(S)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(15 g, 52.0 mmol)溶解於1,4-二噁烷(60 mL)中，接著添加水(120 mL)，然後逐滴添加H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.664 mL, 31.2 mmol)。將混合物在回流下加熱3天，隨後冷卻至rt且用EtOAc (2×100 mL)萃取。將經合併之有機物乾燥並在真空中蒸發，得到無色膠狀物，其溶解於DCM中且裝載至340 g二氧化矽管柱上，接著用0-50% (1% AcOH/EtOAc)/環己烷溶離，且將含產物之溶離份在真空中蒸發，得到呈無色固體之(S)-5-(甲氧羰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-3-甲酸(6.7 g, 24.43 mmol, 47%產量)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.46 (s, 1 H) 7.24 - 7.37 (m, 5 H) 6.66 (q, J=7.1 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 2.00 (d, J=7.1 Hz, 3 H). 未觀測到1個可交換質子。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.96 min, [MH]<sup>+</sup> = 275.3。

中間物4：(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯



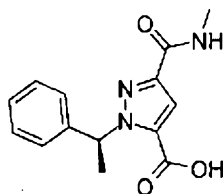
將(S)-5-(甲氧羰基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-3-甲酸(2 g, 7.29 mmol)溶解於DCM (20 mL)中且添加Et<sub>3</sub>N (1.525 mL, 10.94 mmol)及HATU (3.33 g, 8.75 mmol)，然後添加甲胺(2 M於THF中) (3.65 mL, 7.29 mmol)，且將該混合物在室溫下攪拌2 h，隨後用水(20 mL)及0.5M

HCl (20 mL)洗滌。將有機層乾燥並在真空中蒸發，且殘餘物藉由50 g 二氧化矽管柱層析純化，得到呈無色膠狀物之(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(2.1 g, 7.31 mmol, 100%產量)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.38 (s, 1 H) 7.23 - 7.35 (m, 5 H) 6.96 (d,  $J=3.7$  Hz, 1 H) 6.63 (q,  $J=7.1$  Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.03 (s, 3 H) 1.92 (d,  $J=7.1$  Hz, 3 H)

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.99$  min,  $[\text{MH}]^+ = 288.2$ 。

**中間物5：(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-5-甲酸**

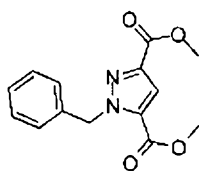


將(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(4.2 g, 14.62 mmol)溶解於甲醇(10 mL)與THF (10 mL)之混合物中，隨後添加NaOH (2M水溶液, 14.62mL, 29.2mmol)，且將該混合物在室溫下攪拌3 h。將溶劑在真空中蒸發，將殘餘物溶解於水(30 mL)中並用乙醚洗滌，隨後用2 M HCl將水層酸化至pH 4，且將所得混合物攪拌20 min，同時在冰浴中冷卻。藉由過濾收集所得固體，得到呈無色固體之(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-5-甲酸(3.3 g, 12.07 mmol, 83產量)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 13.62 (br. s., 1 H) 8.26 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H) 7.18 - 7.37 (m, 5 H) 7.14 (s, 1 H) 6.61 (q,  $J=6.8$  Hz, 1 H) 2.77 (d,  $J=4.6$  Hz, 3 H) 1.80 - 1.91 (m, 3 H)

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.86$  min,  $[\text{MH}]^+ = 274.2$ 。

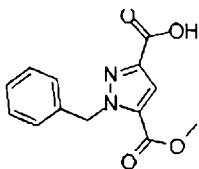
**中間物6：1-苯甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯**



向1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(10 g, 54.3 mmol)於丙酮(100 mL)中之在0°C下在氮氣下經攪拌之溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.01 g, 109 mmol), 隨後經1 min逐滴添加溴甲苯(7.10 mL, 59.7 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌5 h。過濾反應物且真空濃縮濾液, 得到粗產物。將該粗產物用正戊烷(3×10 mL)濕磨, 隨後在真空下乾燥, 得到呈白色固體之純的1-苯甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(8.5 g, 31.0 mmol, 57%產量)。

LCMS (10 min方法D): Rt = 4.87 min, [MH]<sup>+</sup> = 275.0。

#### 中間物7: 1-苯甲基-5-(甲氧羰基)-1H-吡唑-3-甲酸



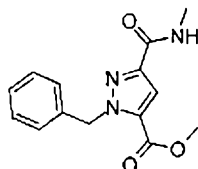
向1-苯甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(30 g, 109 mmol)於1,4-二噁烷(140 mL)及水(280 mL)中之在室溫下在氮氣下經攪拌之溶液一次性添加經濃縮之H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.92 mL, 54.7 mmol, 18.4 M)。將反應混合物在回流下攪拌72 h。隨後將反應物冷卻至Rt且用EtOAc (3×125 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且將濾液真空濃縮, 得到粗產物。將該粗產物添加至矽膠60-120管柱並用15% EtOAc/正己烷溶離, 且減壓濃縮所收集之起始物質溶離份, 得到呈灰白色固體之起始物質(15 g)。隨後用60% EtOAc/己烷溶離管柱, 且真空濃縮所收集之純溶離份, 得到呈白色固體之純的1-苯甲基-5-(甲氧羰基)-1H-吡唑-3-甲酸(6 g)。亦分離不純溶離份, 得到另外10 g粗混合物, 該粗混合物經添加至矽膠60-120管柱且用60% EtOAc/己烷溶離, 得到另外的純溶離份。在真



空下濃縮此等純溶離份，得到第二批純的所需產物(5.5 g)，該純的所需產物經合併以得到呈灰白色固體之1-苯甲基-5-(甲氧羰基)-1H-吡唑-3-甲酸(11.5 g，44.0 mmol，40%產量)。隨後，用EtOAc沖洗管柱，得到另一批不純產物(3.4 g)。

LCMS (10 min方法D):  $R_t = 4.89$  min,  $[MH]^+ = 261.0$ 。

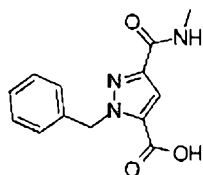
**中間物8：1-苯甲基-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯**



向1-苯甲基-5-(甲氧羰基)-1H-吡唑-3-羧酸(13.6 g，50.7 mmol)及DIPEA (26.6 mL，152 mmol)於DMF (100 mL)中之在室溫下在氮氣下經攪拌之溶液添加HATU (28.9 g，76 mmol)，然後經1 min一次性添加甲胺鹽酸鹽(4.11 g，60.8mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌16 h。將反應物倒入冰水中，隨後用EtOAc (3×100 mL)萃取。將經合併之有機層用水(3×50 mL)、鹽水溶液洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮濾液，得到粗產物。將該粗產物添加至矽膠60-120管柱並用65% EtOAc/正己烷溶離，且減壓濃縮所收集之純溶離份，得到呈灰白色固體之1-苯甲基-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(12.1 g，42.7 mmol，84%產量)。

LCMS (5.5 min方法E):  $R_t = 2.32$  min,  $[MH]^+ = 274.1$ 。

**中間物9：1-苯甲基-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸**

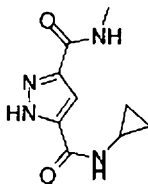


經1 min向1-苯甲基-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(12.1

g, 42.7 mmol)於THF (70 mL)及水(70 mL)中之在室溫下在氮氣下經攪拌之溶液一次性添加LiOH (5.11 g, 213 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌2 h。用水(20 mL)稀釋反應物，隨後用EtOAc (3×15 mL)洗滌水層。隨後，用2N HCl將水層pH調節至pH 1，接著用EtOAc (3×100 mL)萃取該水層。將經合併之有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液真空濃縮，得到粗產物。將該粗產物添加至矽膠60-120管柱並用85% EtOAc/正己烷溶離，且減壓濃縮所收集之純溶離份，得到所要產物：呈灰白色固體之1-苯甲基-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-羧酸(8.5 g, 32.8 mmol, 77%產量)。

LCMS (10 min方法D):  $R_t = 3.25$  min,  $[MH]^+ = 260.1$ 。

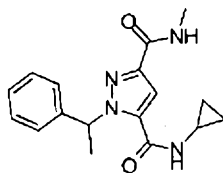
**中間物10：N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺**



向1-苯甲基-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(500 mg, 1.525 mmol, 為了製備，參見實例92)於乙醇(1 mL)中之在室溫下在氮氣下經攪拌之溶液一次性添加氫氧化鈣/碳(100 mg, 0.712 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌16 h。反應物經矽藻土床過濾，隨後用乙醇(25 mL)洗滌，且真空濃縮濾液，得到粗產物，將該粗產物用二乙醚(3×1 mL)濕磨，得到結晶固體並進行過濾，且將該固體在真空下乾燥，得到呈白色固體之N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(250 mg, 1.045 mmol, 68.5%產量)。

LCMS (5.5 min方法E):  $R_t = 1.29$  min,  $[MH]^+ = 209.3$ 。

**中間物11：N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺**



向N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(250 mg, 1.045 mmol)於DMF (2 mL)中之在室溫下在氮氣下經攪拌之溶液一次性添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (433 mg, 3.13 mmol), 然後添加(1-溴乙基)苯(232 mg, 1.253 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌16 h。將反應物料倒入冰水中, 隨後用EtOAc (3×20 mL)萃取。將經合併之有機層用水(3×15 mL)、鹽水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且在真空下濃縮濾液, 得到粗產物。此示出兩種區位異構體。

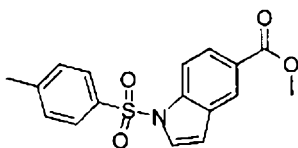
#### 區位異構體1

LCMS (10 min方法D): Rt = 3.40 min, [MH]<sup>+</sup> = 313.1。

#### 區位異構體2

LCMS (10 min方法D): Rt = 3.48 min, [MH]<sup>+</sup> = 313.1。

#### 中間物12: 1-甲磺醯基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯

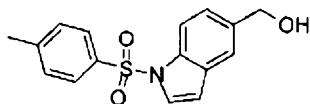


向1H-吡啶-5-甲酸甲酯(2 g, 11.42 mmol)於DMF (15 mL)中之在0°C在氮氣下攪拌之溶液逐份添加NaH (0.548 g, 13.70 mmol, 60%於礦物油中之分散液), 隨後將該反應混合物在相同溫度下攪拌10 min, 接著在室溫下攪拌30 min, 此後經1 min逐份添加pTsCl (2.61 g, 13.70 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌2 h。將反應物倒入冰水中, 隨後用EtOAc (3×25 mL)萃取。將經合併之有機層用冷水(3×15 mL)、鹽水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且在真空下濃縮濾液, 得到粗產物。將該粗產物添加至矽

膠60-120管柱並用15% EtOAc/正己烷溶離，且減壓濃縮所收集之純溶離份，得到呈灰白色固體之1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(1.9 g，5.59 mmol，49.0%產量)。

LCMS (5.5 min方法E):  $R_t = 3.27 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 330.0$ 。

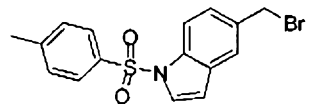
**中間物13：(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-5-基)甲醇**



經1 min向1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(1.9 g，5.59 mmol)於DCM (20 mL)中之在室溫下在氮氣下攪拌之溶液逐滴添加DIBAL-H溶液(25.2 mL，25.2 mmol，1M甲苯溶液)。將反應混合物在-78°C下攪拌2.5 h。隨後在-78°C下用甲醇(0.226 mL，5.59 mmol)淬滅反應物並接著使其升溫至環境溫度。用若歇耳鹽飽和溶液(120 mL)稀釋反應物料並攪拌16 h，隨後分離各層，且用DCM (2×100 mL)萃取水相。將經合併之有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液真空濃縮，得到粗產物。將粗產物用正戊烷(3×2 mL)濕磨，隨後在真空下乾燥，得到呈灰白色固體之(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-5-基)甲醇(1.70 g，5.41 mmol，97%產量)。

LCMS (5.5 min方法E):  $R_t = 2.72 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 300.0$ 。

**中間物14：5-(溴甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶**

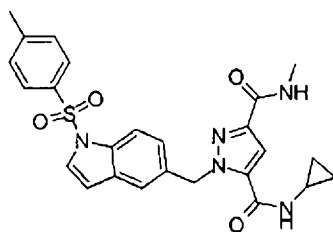


在1 min內向(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-5-基)甲醇(1.70 g，5.41 mmol)於DCM (20 mL)中之在室溫下在氮氣下攪拌之溶液逐滴添加HBr溶液(0.294 mL，5.41 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌4 h。將反應物倒入冰水中，隨後在室溫下攪拌10 min，接著過濾，且將固體產物在真空下乾

燥，得到呈灰白色固體之5-(溴甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶(1.48 g，3.49 mmol，65%產量)。

LCMS (5.5 min方法E):  $R_t = 3.47$  min,  $[MH]^+ = 365.9$ 。

中間物15：N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺

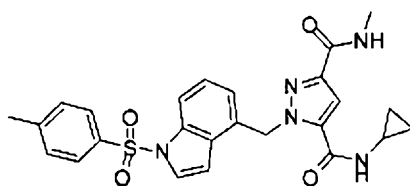


向N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(300 mg，1.366 mmol)於DMF (2mL)中之在室溫下在氮氣下攪拌之溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (566 mg，4.10 mmol)，然後經1 min逐滴添加5-(溴甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶(703 mg，1.640 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1 h。將反應物倒入冰水中，隨後用EtOAc (3×15 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且將濾液真空濃縮，得到呈不經純化即用於下一步驟之區位異構體的混合物形式的粗產物(420 mg)。

LCMS (5.5 min方法E):  $R_t = 2.82$  min,  $[MH]^+ = 492.0$ .區位異構體1

LCMS (5.5 min方法E):  $R_t = 2.85$  min,  $[MH]^+ = 492.0$ .區位異構體2

中間物16：N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺



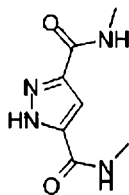
向N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(300 mg，1.366 mmol)於丙酮(1 mL)中之在室溫下在氮氣下攪拌之溶液一次性添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (566

mg, 4.10 mmol), 然後添加4-(溴甲基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡啶(597 mg, 1.640 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌16 h。將反應物倒入冰水中, 隨後用EtOAc (3×25 mL)萃取。將經合併之有機層用水(3×15mL)、鹽水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且將濾液真空濃縮, 得到呈不經純化即用於下一步驟之區位異構體(550 mg)的混合物形式的粗產物。

LCMS (10 min方法D): Rt = 4.39 min, [MH]<sup>+</sup> = 492.1.區位異構體1

LCMS (10 min方法D): Rt = 4.44 min, [MH]<sup>+</sup> = 492.1.區位異構體2

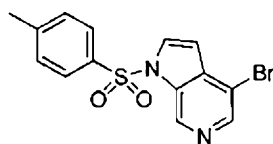
中間物17: N<sup>3</sup>,N<sup>5</sup>-二甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺



將1H-吡啶-3,5-二甲酸(200 mg, 1.281 mmol)、甲胺(2 M於THF中, 0.705 mL, 1.409 mmol)及HATU (536 mg, 1.409 mmol)合併於DMF (2 mL)中。添加DIPEA (0.448 mL, 2.56 mmol)且在室溫下於N<sub>2</sub>下將反應混合物攪拌2 h。將反應混合物濃縮至乾燥且天然地用於下一步驟。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.37 min, [MH]<sup>+</sup> = 183.1。

中間物18: 4-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

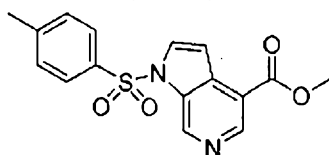


將4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(5 g, 25.4 mmol, 可購自例如Fluorochem)溶解於DMF (50 mL)中且於氮氣下在冰浴中冷卻, 隨後以小份添加NaH (60%於礦物油中之懸浮液, 1.319 g, 33.0 mmol)且在添加甲苯磺醯氯(5.32 g, 27.9 mmol)之前將混合物攪拌20 min。將混合物攪拌

隔夜，使其升溫至室溫，隨後將該混合物用水(100 mL)稀釋並攪拌30 min，得到白色懸浮液。將其過濾，且將固體用水洗滌，隨後乾燥，得到無色固體。將粗產物懸浮於乙醚(20 mL)中並攪拌5 min，隨後用環己烷(20 mL)稀釋並過濾，得到呈無色固體之所需產物(7.9 g，22.49 mmol，89%產量)。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 1.24$  min,  $[MH]^+ = 351/353$

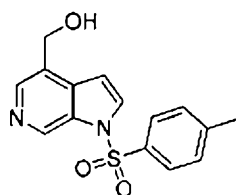
**中間物19：1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-甲酸甲酯**



將4-溴-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(7.8 g，22.21 mmol)乙酸鈣(II) (0.499 g，2.221 mmol)及二甲基咕噸(1.285 g，2.221 mmol)合併於圓底燒瓶中，該圓底燒瓶用suba密封件密封並用氮氣吹掃。添加DMF (20 mL)、 $Et_3N$  (9.29 mL，66.6 mmol)及甲醇(17.97 mL，444 mmol)，將容器用來自氣球之一氧化碳吹掃，隨後在CO氛圍下加熱隔夜。將混合物用水(20 mL)稀釋並用EtOAc (20 mL)萃取，將有機層用10% LiCl水溶液洗滌，乾燥並在真空中蒸發，且殘餘物藉由在50 g二氧化矽管柱上層析，用0-100% EtOAc/環己烷溶離來純化，得到所需產物(4.4 g，13.32 mmol，60%產量)。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 1.12$  min,  $[MH]^+ = 331.1$

**中間物20：(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)甲醇**

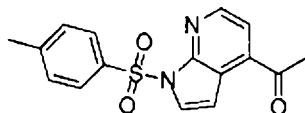


將1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-甲酸甲酯(510 mg，1.544

mmol)在氮氣下溶解於DCM (15 mL)中並冷卻至-78°C。將DIBAL-H (1 M於THF中，15.44 mL，15.44 mmol)逐滴添加至反應物中，並使其保留以在-78°C下攪拌3 h。將反應物在-78°C下用甲醇(逐滴添加15 mL)淬滅並接著使其升溫至室溫。添加若歇耳鹽(於25 mL水中飽和)且將混合物攪拌45 min。分離該混合物，且將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經疏水性玻璃料過濾並在真空中濃縮，得到黃色固體。將此固體溶解於DCM (15 mL)中，放在氮氣下且冷卻至-78°C。逐滴添加DIBAL-H (1M於THF中，15.44 mL，15.44 mmol)，且接著使反應物升溫至到40°C。保留該反應物以在此溫度下攪拌5 h。將反應物在-40°C下用甲醇(逐滴添加15 mL)淬滅並接著使其升溫至室溫。添加若歇耳鹽(於30 mL水中飽和)且將混合物攪拌45 min。分離該混合物，且將有機層用鹽水(2 × 25 mL)洗滌，經疏水性玻璃料過濾並在真空中濃縮，得到黃色油狀物(486 mg)。粗產物係藉由矽膠管柱層析用5-50% (3:1 EtOAc:EtOH)/環己烷溶離來純化。將適當溶離份合併且真空濃縮，得到呈白色固體之所需產物(148 mg，0.416 mmol，27%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.57 min, [MH]<sup>+</sup> = 303.1

中間物21：1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙酮



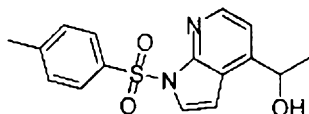
將1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙-1-酮(500 mg，3.12 mmol，可購自例如Activate Scientific)溶解於DMF (5 mL)中且在氮氣氛圍下於冰浴中冷卻至0°C。逐份添加氫化鈉(60%於礦物油中，150 mg，3.75 mmol)，且在升溫至室溫達30 min之前將反應混合物在0°C下攪拌30 min。添加甲苯磺醯氯(714 mg，3.75 mmol)，得到橙色懸浮液(放熱添



加)，且在室溫下將反應混合物攪拌15 min。將反應混合物在冰浴中冷卻至0°C且隨著水(3 mL)之逐滴添加而淬滅。接著將其分配在乙酸乙酯(20 mL)與LiCl飽和水溶液(20 mL)之間。分離有機層且用乙酸乙酯進一步萃取水層。將經合併之有機層乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )且濃縮，得到~1.5 g粗棕色殘餘物。其係藉由矽膠管柱層析，用5-50%乙酸乙酯/環己烷溶離來純化，得到呈淡黃色固體之所需產物(438 mg, 1.254 mmol, 40%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.12$  min,  $[\text{MH}]^+ = 315$

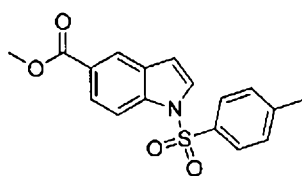
**中間物22：1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙醇**



向1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙-1-酮(438 mg, 1.393 mmol)於乙醇(10 mL)中之懸浮液添加THF (4 mL)以溶解反應混合物，然後添加冰浴中之硼氫化鈉 (58.0 mg, 1.533 mmol)。將反應混合物在氮氣氛圍下於室溫下攪拌1 h。添加1M HCl溶液(20 mL)且用DCM萃取水層。將經合併之有機層乾燥(疏水性玻璃料)且濃縮，得到呈淡黃色油狀物之所需產物(493 mg, 1.325 mmol, 95%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.98$  min,  $[\text{MH}]^+ = 317$

**中間物23：1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯**

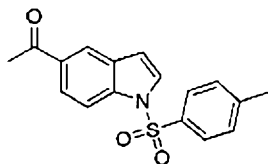


將1H-吡啶-5-甲酸甲酯(4.31 g, 24.60 mmol, 可購自例如Sigma Aldrich)溶解於DMF (50 mL)中並冷卻至0°C。以小份添加NaH (60%於礦物油中之懸浮液, 1.181 g, 29.5 mmol)，且保留反應物以攪拌1 h。添加甲苯磺醯氯(5.63 g, 29.5 mmol)，且使反應物升溫至室溫並攪拌隔夜。

添加額外NaH (0.480 g, 60%於礦物油中之懸浮液), 且保留反應物以在室溫下攪拌1 h。用水(25 mL)淬滅反應物。添加水(175 mL), 且用乙酸乙酯(2 × 250 mL)萃取反應物。將經合併之有機物用鹽水(200 mL)洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到棕色固體。將1:1 MeOH:DCM (50 mL)添加至粗產物且添加自由流動二氧化矽(5 g)。在真空中移除溶劑, 且將二氧化矽裝載至100 g矽膠管柱濾筒上並用5-25%乙酸乙酯/環己烷溶離。合併溶離份且真空濃縮。以最小量DCM將粗產物施用至340 g矽膠管柱濾筒且用0-25%乙酸乙酯/環己烷溶離。將適當溶離份合併且真空濃縮, 得到呈白色固體之所需產物 (6.463 g, 18.64 mmol, 76%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.27 min, [MH]<sup>+</sup> = 330.4

#### 中間物24: 1-(1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)乙酮

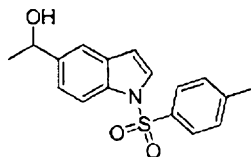


將1-(1H-吲哚-5-基)乙-1-酮(1 g, 6.28 mmol, 可購自例如Fluorochem)溶解於DMF (10 mL)中並冷卻至0 °C。以小份添加NaH (0.302 g, 7.54 mmol, 60%於礦物油中之分散液)且使其攪拌15 min。添加甲苯磺醯氯(tosyl-Cl) (1.437 g, 7.54 mmol), 且使反應物升溫至室溫並保留以攪拌1.5 h。添加額外NaH (63 mg, 0.25當量, 60%於礦物油中之分散液), 且保留反應物以攪拌30 min。用水(40 mL)淬滅反應物。用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取反應混合物, 且將經合併之有機物用鹽水(75 mL)洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾並真空濃縮, 得到棕色固體。以最小量DCM將粗產物施用至100 g ULTRA SNAP濾筒且用0-5%乙酸乙酯/DCM溶離。將適當溶離份合併且真空濃縮, 得到呈奶白色固體之1-(1-甲苯磺

醯基-1H-吡啶-5-基)乙-1-酮(1.408 g, 4.27 mmol, 68%產量)。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 1.20$  min,  $[MH]^+ = 314.3$ 。

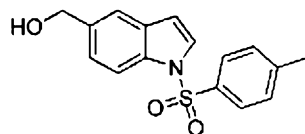
**中間物25：1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-5-基)乙醇**



將1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-5-基)乙-1-酮(1.394 g, 4.45 mmol)溶解於THF (40 mL)中，在冰浴中冷卻至 $0^{\circ}\text{C}$ ，且放在氮氣下。添加硼氫化鈉(0.337 g, 8.90 mmol)，且保留反應物以在室溫下攪拌隔夜。添加額外硼氫化鈉(0.169 g)且保留反應物以攪拌2.5 h。使反應物冷卻至 $0^{\circ}\text{C}$ 且用1N HCl (20 mL)緩慢淬滅。隨後將其用DCM (2 × 25 mL)萃取，且將經合併之有機物經疏水性玻璃料過濾並真空濃縮，得到呈無色膠狀物之1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-5-基)乙-1-醇(1.398 g, 4.21 mmol, 95%產量)。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 1.11$  min,  $[M-H]^- = 314.3$ 。

**中間物26：(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-5-基)甲醇**

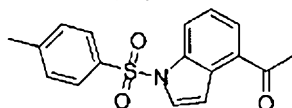


在氮氣下將1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(1.027 g, 3.12 mmol)溶解於THF (25 mL)中且冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。經10 min逐滴添加DIBAL-H (1M於THF中, 8 mL, 8.00 mmol)且保留反應物以在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌4 h。使反應物升溫至室溫且保留以攪拌隔夜。使反應物冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ ，且經10 min逐滴添加DIBAL-H (1 M於THF中, 6.5 mL, 6.50 mmol)。隨後使反應物升溫至室溫且保留以攪拌1.5 h。將反應物冷卻至 $0^{\circ}\text{C}$ 且用MeOH (逐滴添加10 mL)淬滅。添加飽和若歇耳鹽(50 mL)，且使反應物升溫至室

溫。將水(50 mL)及DCM (50 mL)添加至反應混合物，且分離各層。將有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經疏水性玻璃料溶離且真空濃縮，得到無色油狀物。以最小量DCM將粗產物施用至矽膠管柱且用5-50%乙酸乙酯/環己烷溶離。將適當溶離份合併且真空濃縮，得到呈無色膠狀物之所需產物(876 mg, 2.76 mmol, 89%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.98 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 317$

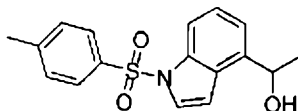
**中間物27：1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙酮**



將1-(1H-吡啶-4-基)乙-1-酮(500 mg, 3.14 mmol, 可購自例如 Activate Scientific)溶解於DMF (5 mL)中且在氮氣氛圍下於冰浴中冷卻至0°C。逐份添加氫化鈉(151 mg, 3.77 mmol, 60%於礦物油中之分散液)，且在升溫至室溫達30 min之前將反應混合物在0°C下攪拌30 min。添加甲苯磺醯氯(719 mg, 3.77 mmol)，得到橙色懸浮液(放熱添加)，且在室溫下將反應混合物攪拌15 min。將反應混合物在冰浴中冷卻至0°C且藉由逐滴添加水(3 mL)而淬滅。接著將其分配在乙酸乙酯(20 mL)與LiCl飽和水溶液(20 mL)之間。分離有機層且用乙酸乙酯進一步萃取水層。將經合併之有機層乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )且濃縮，得到1.11 g粗棕色殘餘物。其係藉由矽膠層析，用5-30%乙酸乙酯/環己烷溶離來純化，得到呈白色固體之所需產物(809 mg, 2.323 mmol, 74%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.24 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 314$

**中間物28：1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙醇**

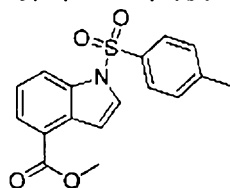


向1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙-1-酮(803 mg, 2.56 mmol)於乙

醇(20 mL)中之懸浮液添加冰浴中之硼氫化鈉(107 mg, 2.82 mmol)。將反應混合物在氮氣氛圍下於室溫下攪拌1.5 h。添加THF (17 mL)以溶解反應混合物，該反應混合物係在室溫下另外攪拌2 h。添加另一部分的硼氫化鈉(107 mg, 2.82 mmol)且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。添加1M HCl溶液(20 mL)且用DCM萃取水層。將經合併之有機層乾燥(疏水性玻璃料)且濃縮，得到呈粉紅色固體之所需產物(797 mg, 2.274 mmol, 89%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.12$  min,  $[MH]^- = 314.2$

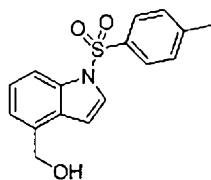
**中間物29：1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-甲酸甲酯**



將1H-吲哚-4-甲酸甲酯(5 g, 28.5 mmol, 可購自例如Alfa Aesar)溶解於DMF (50 mL)中且在冰浴中冷卻。逐份添加NaH (60%於礦物油中之懸浮液, 1.370 g, 34.2 mmol)且保留反應物以攪拌30 min。添加甲苯磺醯氯(6.53 g, 34.2 mmol)且保留反應物以攪拌並升溫隔夜。將反應物在冰浴中冷卻且小心地用水(200 mL)淬滅。用EtOAc (2 × 250 mL)萃取混合物。將經合併之有機物用鹽水(200 mL)洗滌，且經疏水性玻璃料溶離，隨後真空濃縮，得到棕色固體。以最小量DCM將粗產物施用至100 g矽膠濾筒且用5-25%乙酸乙酯/環己烷溶離。真空濃縮適當溶離份，得到呈白色固體之所需產物(6.554 g, 18.90 mmol, 66%產量)。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 1.32$  min,  $[MH]^+ = 330.2$

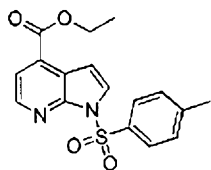
**中間物30：(1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲醇**



在氮氣下將1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-甲酸甲酯(6.248 g, 18.97 mmol)溶解於DCM (200 mL)中且冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。經 $\sim 30$  min緩慢添加DIBAL-H (1M, 83 mL, 83 mmol), 且在保留以攪拌並經週末升溫至室溫之前, 保留反應物以在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌90 min。將反應物在冰浴中冷卻且用MeOH (2 mL於0.1 mL等分中)緩慢淬滅。添加若歇耳鹽飽和溶液(200 mL), 且攪拌混合物並使其升溫至室溫達3 h。分離各層, 且有機層經疏水性玻璃料溶離, 隨後真空濃縮, 得到黃色油狀物。以最小量DCM將粗產物施用至100 g矽膠濾筒且用5-50%乙酸乙酯/環己烷溶離。真空濃縮適當溶離份, 得到呈白色固體之所需產物(5.172 g, 16.30 mmol, 86%產量)。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 1.07$  min,  $[\text{MH}]^+ = 301.2$

### 中間物31: 1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸乙酯

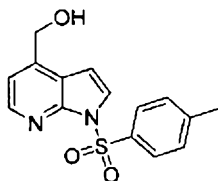


將1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸乙酯(1.00 g, 5.26 mmol, 可購自例如Alfa Aesar)溶解於DMF (10 mL)中且在冰浴中冷卻。添加NaH (60%於礦物油中之懸浮液, 0.252 g, 6.31 mmol)且保留反應物以攪拌15 min。添加甲苯磺醯氯(1.203 g, 6.31 mmol)且保留反應物以升溫至室溫並攪拌1 h。將反應物在冰浴中冷卻且用水(5 mL)淬滅。真空濃縮反應物, 將鹽水(50 mL)添加至殘餘物且用乙酸乙酯(2  $\times$  50 mL)萃取。將此有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到棕色固體。以最小量DCM將粗產物

施用至50 g矽膠濾筒且用5-25% (3:1 EtOAc:EtOH)/環己烷溶離。將適當溶離份合併且真空濃縮，得到奶白色固體。將此粗產物溶解於1:2 MeOH:DCM (15 mL)中且添加自由流動二氧化矽(10 g)。在真空中移除溶劑，且將二氧化矽裝載至100 g ULTRA SNAP濾筒上並用5-25% (3:1 EtOAc:EtOH)/環己烷溶離。真空濃縮適當溶離份，得到呈奶白色固體之所需產物(1.084 g, 2.52 mmol, 48%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.27$  min,  $[MH]^+ = 345.1$

中間物32：(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲醇

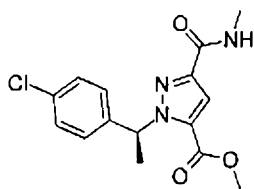


在氮氣下將1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-甲酸乙酯(936 mg, 2.72 mmol)溶解於DCM (25 mL)中且冷卻至-78°C。將DIBAL-H (1M於THF中, 27.2 mL, 27.2 mmol)逐滴添加至反應物，且保留反應物以在-78°C下攪拌隔夜。用MeOH (以小份添加, 1 mL)淬滅反應物，且接著使其升溫至室溫。添加若歇耳鹽(於50 mL水中飽和)且將混合物攪拌15 min。分離各層，且將有機層用鹽水(2 × 25 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並真空濃縮，得到橙色固體。用10% MeOH/DCM (50 mL)萃取水層。將兩個所得有機層合併，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並真空濃縮，得到橙色油狀物。將粗產物合併且以最小量DCM施用至25 g矽膠濾筒，並用5-40% (3:1 EtOAc:EtOH)/環己烷溶離。真空濃縮適當溶離份，得到呈白色固體之所需產物(659 mg, 2.07 mmol, 76%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.92$  min,  $[MH]^+ = 303.1$

中間物33：(S)-1-(1-(4-氯苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-甲酸

## 甲酯



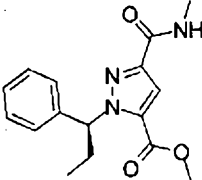
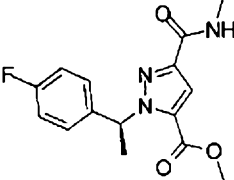
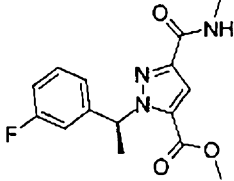
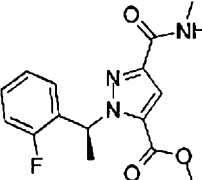
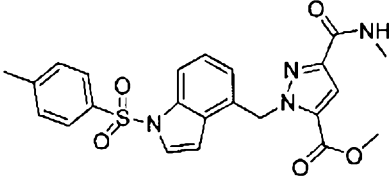
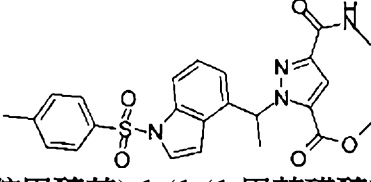
將3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(0.5 g, 2.73 mmol)溶解於THF (20 mL)及乙腈(5 mL)中。添加(R)-1-(4-氯苯基)乙-1-醇(0.4 mL, 2.96 mmol, 可購自例如Sigma Aldrich)及Ph<sub>3</sub>P (1.078 g, 4.11 mmol), 且將反應物放在氮氣下並冷卻至0°C。逐滴添加DIAD (0.8 mL, 4.11 mmol), 且使反應物升溫至室溫並保留以攪拌90 min。將EtOAc (25 mL)添加至反應混合物, 然後添加水(50 mL)。分離各層, 且將有機層用鹽水(50 mL)洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾且真空濃縮, 得到黃色油狀物。以最小量DCM將粗產物施用至100 g ULTRA SNAP濾筒且用5-50%乙酸乙酯/環己烷溶離。將所需溶離份合併且真空濃縮, 得到呈無色膠狀物之(S)-1-(1-(4-氯苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(415 mg, 1.225 mmol, 45%產量)。

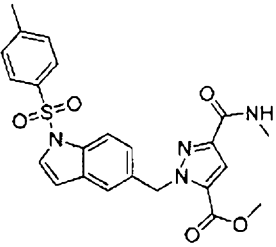
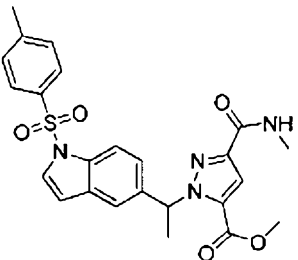
LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.08 min, [MH]<sup>+</sup> = 322.4。

以類似於中間物33之方式製備下列中間物。

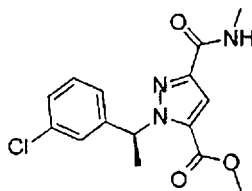
中間物		LCMS : (系統, t <sub>RET</sub> , MH <sup>+</sup> )
34	<p>(S)-3-(1-(3-甲基苯基)乙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯</p>	甲酸, 1.04 min, 302.3



35	 <p>(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯丙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯</p>	甲酸，1.07 min，302.2
36	 <p>(S)-1-(1-(4-氟苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯</p>	甲酸，1.00 min，306.1
37	 <p>(S)-1-(1-(3-氟苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯</p>	甲酸，0.99 min，306.4
38	 <p>(S)-1-(1-(2-氟苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯</p>	甲酸，0.99 min，306.4
39	 <p>3-(甲基胺甲醯基)-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯</p>	甲酸，1.18 min，467.3
40	 <p>3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-(1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-4-基)乙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯</p>	甲酸，1.22 min，MH <sup>-</sup> 479

41	 <p>3-(甲基胺甲醯基)-1-((1-(4-甲基磺醯基-1H-吲哚-5-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯</p>	甲酸，1.16 min，467.5
42	 <p>3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-(1-(4-甲基磺醯基-1H-吲哚-5-基)乙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯</p>	甲酸，1.23 min，在479.5處[M-H]-

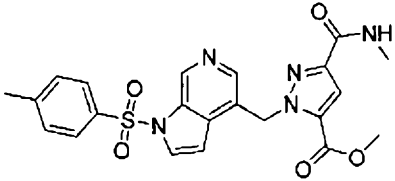
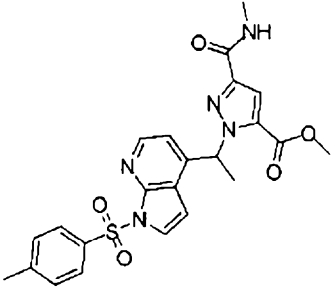
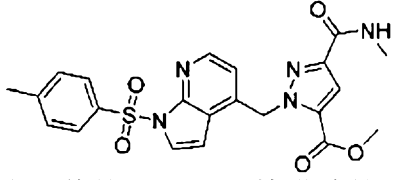
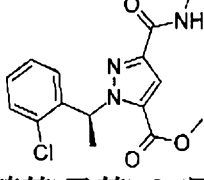
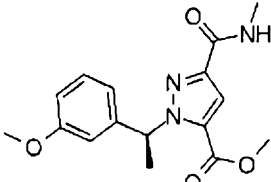
中間物43：(S)-1-(1-(3-氯苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯



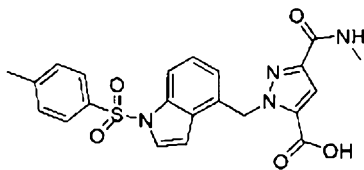
將3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(0.5 g，2.73 mmol)、(R)-1-(3-氯苯基)乙-1-醇(0.513 g，3.28 mmol)、氰基亞甲基三丁基磷烷(CMBP)(1.432 mL，5.46 mmol，可購自例如TCI)及甲苯(10 mL)添加至反應容器。密封反應容器且在Biotage Initiator微波中加熱至150°C，持續30 min。在使反應物冷卻後，將該反應物真空濃縮，得到棕色油狀物。以最小量DCM將粗產物施用至100 g ULTRA SNAP濾筒且用5-60%乙酸乙酯/環己烷溶離。將適當溶離份合併且真空濃縮，得到呈橙色固體之(S)-1-(1-(3-氯苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(462 mg，1.364 mmol，50%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.09 min, [MH]<sup>+</sup> = 322.2。

以類似於中間物43之方式製備下列中間物。

中間物		LCMS： (系統， $t_{RET}$ ，MH <sup>+</sup> )
44	 <p>3-(甲基胺甲醯基)-1-((1-(4-甲基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯</p>	甲酸，0.83 min，468.3
45	 <p>3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-(1-(4-甲基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯</p>	甲酸，1.11 min，482.3
46	 <p>3-(甲基胺甲醯基)-1-((1-(4-甲基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯</p>	甲酸，1.06 min，468.2
47	 <p>(S)-1-(1-(2-氯苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯</p>	甲酸，1.06 min，322.3
48	 <p>(S)-1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯</p>	甲酸，0.99 min，318.2

中間物49：3-(甲基胺甲醯基)-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1H-吡啶-5-甲酸

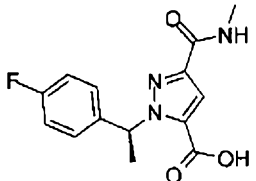
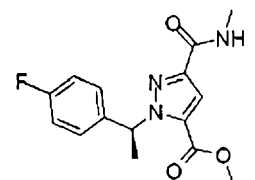
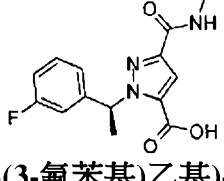
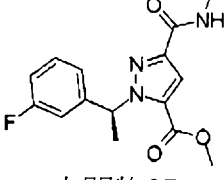
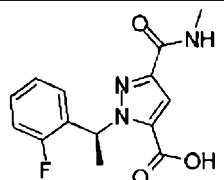
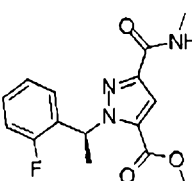
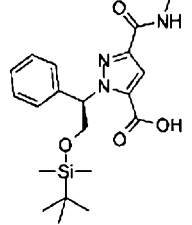
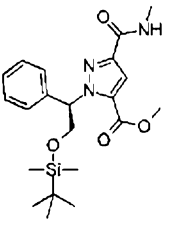
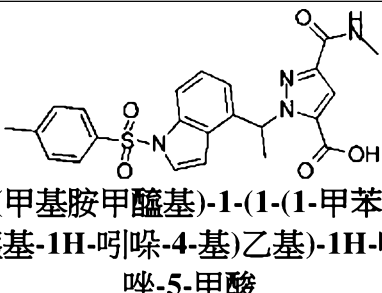
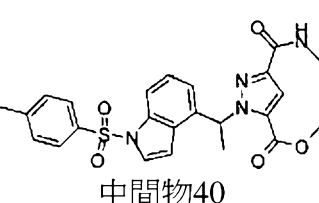
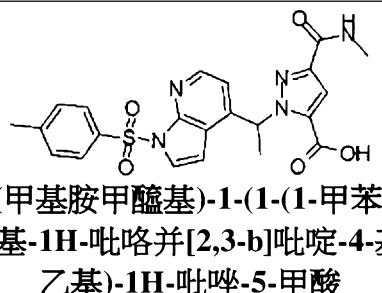
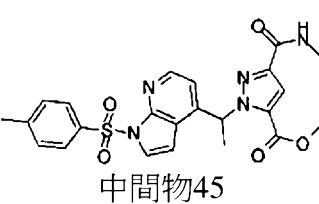


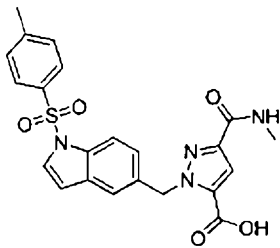
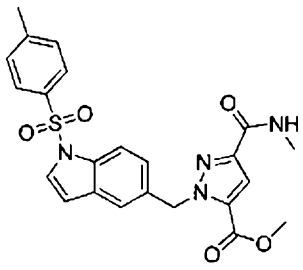
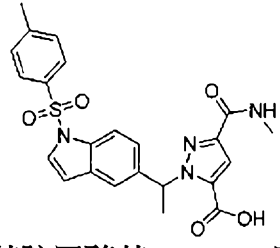
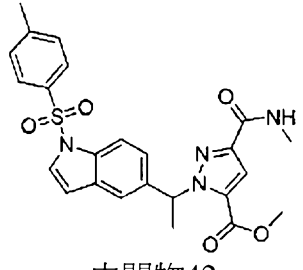
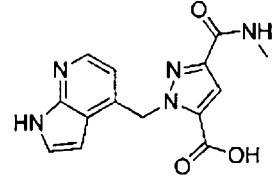
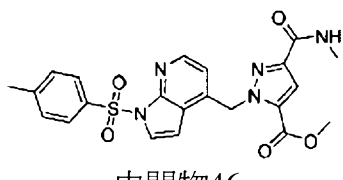
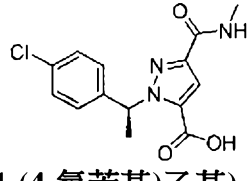
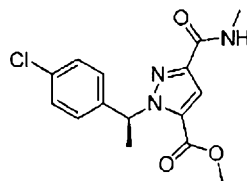
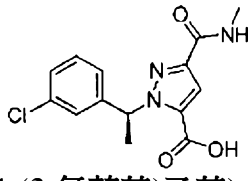
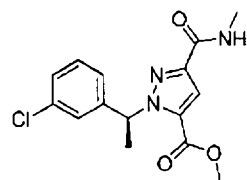
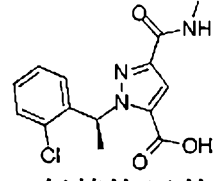
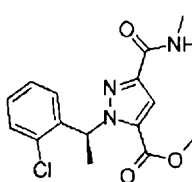
將3-(甲基胺甲醯基)-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(265 mg, 0.426 mmol)溶解於甲醇(2.5 mL)及THF (2.5 mL)中。添加1M LiOH水溶液(0.852 mL, 0.852 mmol)且在50°C下將混合物攪拌90 min。將反應物真空濃縮。將殘餘物分配於乙酸乙酯與水(各10 mL)之間。將水層用2M HCl酸化，且接著用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並真空濃縮，得到呈白色固體之所需產物(173.5 mg, 0.326 mmol, 77%產量)。

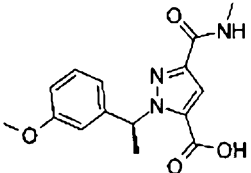
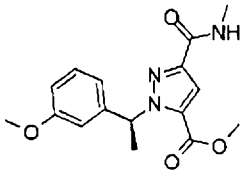
LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.13 min, [MH]<sup>+</sup> = 453.3

以類似於中間物49之方式製備下列中間物。

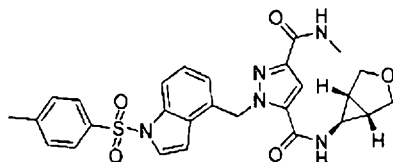
中間物		所用中間物	LCMS : (系統, t <sub>RET</sub> , MH <sup>+</sup> )
50	<p>(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-(間甲基)乙基)-1H-吡啶-5-甲酸</p>	<p>中間物34</p>	甲酸, 0.86 min, 274.2
51	<p>(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯丙基)-1H-吡啶-5-甲酸</p>	<p>中間物35</p>	甲酸, 0.96 min, 288.2

52	 <p>(S)-1-(1-(4-氟苯基)乙基)-3-(甲基 胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸</p>	 <p>中間物36</p>	甲酸，0.88 min，292.1
53	 <p>(S)-1-(1-(3-氟苯基)乙基)-3-(甲基 胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸</p>	 <p>中間物37</p>	甲酸，0.90 min，292.4
54	 <p>(S)-1-(1-(2-氟苯基)乙基)-3-(甲基 胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸</p>	 <p>中間物38</p>	甲酸，0.89 min，292.4
55	 <p>(R)-1-(2-((第三丁基二甲基矽烷 基)氧基)-1-苯乙基)-3-(甲基胺甲 醯基)-1H-吡唑-5-甲酸</p>	 <p>中間物90</p>	高pH， 0.90 min， 404.6
56	 <p>3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-(1-甲苯磺 醯基-1H-吡啶-4-基)乙基)-1H-吡 唑-5-甲酸</p>	 <p>中間物40</p>	甲酸，1.16 min，MH <sup>-</sup> 465
57	 <p>3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-(1-甲苯磺 醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 乙基)-1H-吡唑-5-甲酸</p>	 <p>中間物45</p>	甲酸，1.06 min，MH <sup>-</sup> 468

58	 <p>3-(甲基胺甲醯基)-1-((1-(4-甲苯磺醯基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酸</p>	 <p>中間物41</p>	甲酸，1.11 min，453.6
59	 <p>3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-(1-(4-甲苯磺醯基-1H-吡啶-5-基)乙基)-1H-吡唑-5-甲酸</p>	 <p>中間物42</p>	甲酸，1.17 min，在465.5處[M-H]
60	 <p>1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸</p>	 <p>中間物46</p>	甲酸，0.44 min，300.1
61	 <p>(S)-1-((1-(4-氯苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸</p>	 <p>中間物33</p>	甲酸，0.99 min，308.2
62	 <p>(S)-1-((1-(3-氯苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸</p>	 <p>中間物43</p>	甲酸，0.99 min，308.1
63	 <p>(S)-1-((1-(2-氯苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸</p>	 <p>中間物47</p>	甲酸，0.95 min，308.2

64	 <p>(S)-1-(1-(3-甲氧苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸</p>	 <p>中間物48</p>	甲酸，0.88 min，304.1
----	---	---	-------------------

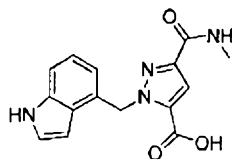
中間物65：N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((1-甲  
 苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺



將3-(甲基胺甲醯基)-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酸 (173 mg, 0.382 mmol) 溶解於 DMF (5 mL) 中。添加 DIPEA (0.200 mL, 1.147 mmol)，隨後添加 HATU (218 mg, 0.573 mmol)，且保留反應物以攪拌 5 min，得到棕色溶液。隨後添加 (1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-胺鹽酸鹽 (為了製備，參見中間物 94, 57.0 mg, 0.421 mmol)，且保留反應物以在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物分配於乙酸乙酯與碳酸氫鈉 (各 15 mL) 之間。將有機層用 2M HCl (15 mL)、鹽水 (15 mL) 洗滌，且接著經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並真空濃縮，得到呈黃色油狀物之粗產物。粗產物係藉由矽膠管柱層析，用 10-60% (3:1 EtOAc:EtOH)/環己烷溶離來純化。將適當溶離份合併且真空濃縮，得到呈奶白色固體之所需產物 (99.7 mg, 0.178 mmol, 46% 產量)。

LCMS (2 min 甲酸): Rt = 1.09 min, [MH]<sup>+</sup> = 534.3

中間物66：1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸

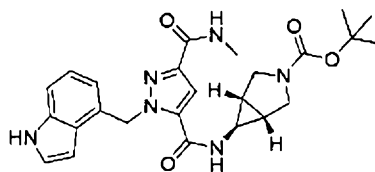


將3-(甲基胺甲醯基)-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1H-吡唑

-5-甲酸(139 mg, 0.307 mmol)溶解於THF (6 mL)及甲醇(3 mL)中。添加碳酸銨(500 mg, 1.536 mmol)且保留反應物以在70°C下攪拌3.5 h。真空濃縮反應物，將水(10 mL)添加至殘餘物，將該殘餘物用2N HCl 酸化並用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取。將此有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈粉紅色固體之所需產物(91.5 mg, 0.291 mmol, 95%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.75 min, [MH]<sup>+</sup> = 299.1

**中間物67：(1R,5S,6s)-6-(1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-甲醯胺基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯**

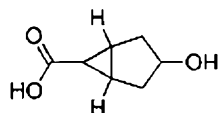


將1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-甲酸(78.6 mg, 0.263 mmol)溶解於DMF (5 mL)中。添加HATU (150 mg, 0.395 mmol)，隨後添加DIPEA (0.138 mL, 0.790 mmol)，且保留反應物以攪拌5 min，得到棕色溶液。添加(1R,5S,6s)-6-胺基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯鹽酸鹽(68.0 mg, 0.290 mmol, 可購自例如Astatech)且保留反應物以在室溫下攪拌1 h。將反應物真空濃縮。將殘餘物分配於乙酸乙酯與碳酸氫鈉(各10 mL)之間。分離各層，且將有機層用2N HCl (10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，且隨後經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈棕色固體之粗產物。以最小量DCM (利用幾滴MeOH)將粗產物施用至10 g ULTRA SNAP濾筒且用5-50% (3:1 EtOAc:EtOH)/環己烷溶離。將適當溶離份合併且真空濃縮，得到呈奶白色固體之所需產物(93.8 mg, 0.186 mmol, 71%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.00 min, [MH]<sup>+</sup> = 479

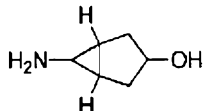


**中間物68：3-羥基雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸**



將氫氧化鈉(6 mL, 12.00 mmol, 2M水溶液)添加至3-羥基雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(1 g, 5.88 mmol, 可購自例如Fluorochem)於乙醇(10 mL)中之溶液且在室溫下將混合物攪拌2 h, 隨後真空蒸發以使其原始體積減半並用2M HCl酸化至~pH 2。該溶液係氯化鈉飽和的(添加固體且將混合物攪拌1 h), 隨後首先用10% MeOH/DCM (5×10 mL)萃取且接著用EtOAc (5 × 10 mL)萃取。將經合併之有機物經硫酸鈉乾燥且真空蒸發, 得到呈無色膠狀物之3-羥基雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(0.65 g, 4.57 mmol, 78%產量)。其天然地用於後續反應中。

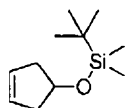
**中間物69：6-胺基雙環[3.1.0]己-3-醇**



將3-羥基雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(650 mg, 4.57 mmol)溶解於甲苯(10 mL)及第三丁醇(10 mL)中, 隨後添加Et<sub>3</sub>N (1.275 mL, 9.15 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(1.478 mL, 6.86 mmol)且在80°C下加熱混合物隔夜。將混合物用EtOAc (20 mL)稀釋且用水(20 mL)洗滌, 將溶劑乾燥及蒸發, 得到淡黃色膠狀物。將其溶解於DCM (10 mL)中且裝載至50 g二氧化矽管柱上, 隨後用0-100% EtOAc/環己烷溶離, 且真空蒸發寧海准活性溶離份, 得到三個批次的不純BOC保護之胺中間物(作為主要組份, 各者可能具有不同非對映異構體): 批料A (105 mg)、批料B (122 mg)及批料C (85 mg)。將其中之各者溶解於DCM (3 mL)中且添加TFA (1 mL), 將溶液攪拌1 h, 隨後真空蒸發, 且將殘餘物溶解於甲醇中且裝載至5 g SCX濾筒

上。將其用甲醇洗滌且隨後用2M甲醇氫溶液溶離。真空蒸發溶析液，得到呈淡黃色玻璃之三個批次的產物(作為主要組份，各者可能具有不同非對映異構體)：批料A (15 mg)、批料B (12 mg)及批料C (14 mg)。該等產物天然地用於及偶合於後續反應中。

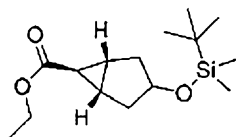
**中間物70：第三丁基(環戊-3-烯-1-基氧基)二甲基矽烷**



將環戊-3-烯-1-醇(5 g, 59.4 mmol, 可購自例如Astatech)溶解於DCM (100 mL)及TBDMS-Cl (8.96 g, 59.4 mmol)中且添加咪唑(4.86 g, 71.3 mmol), 隨後在室溫下經週末攪拌所得懸浮液。將混合物用水(2 × 100 mL)洗滌, 乾燥且真空蒸發, 得到呈淡黃色液體之第三丁基(環戊-3-烯-1-基氧基)二甲基矽烷(12.05 g, 60.7 mmol, 102%產量)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5.68 (s, 2 H) 4.50 - 4.62 (m, 1 H) 2.59 (dd,  $J=14.9, 6.8$  Hz, 2 H) 2.23 - 2.37 (m, 2 H) 0.91 (s, 9 H) 0.09 (s, 6 H)。

**中間物71：(1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯，非對映異構體之混合物**

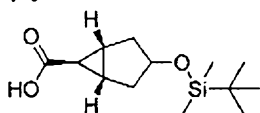


將重氮乙酸乙酯(6.90 mL, 66.5 mmol)溶解於DCM (150 mL)中且在室溫下經~5 h逐滴添加至乙酸銻(II)二聚體(1 g, 2.263 mmol)及第三丁基(環戊-3-烯-1-基氧基)二甲基矽烷(12 g, 60.5 mmol)於DCM (150 mL)中之混合物。將所得綠色溶液攪拌隔夜, 隨後真空蒸發, 得到綠色液體。將其裝載至340 g 二氧化矽管柱上且用0-40% EtOAc/環己烷溶離, 並使用

高錳酸鹽浸漬觀察溶離份之TLC培養盤。真空蒸發活性溶離份，得到呈無色液體之(1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(5.5 g, 19.33 mmol, 32.0%產量)作為在矽烷基醚位置處之異構體混合物(~3:1比率)，且此經由粗產物進行至下一步驟。

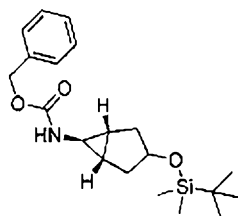
LCMS (2 min高pH):  $R_t = 0.96 \text{ min}$ ,  $[\text{MH}]^+ =$  不存在。

中間物72：(1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸，非對映異構體之混合物



在室溫下將氫氧化鈉(20 mL, 40.0 mmol, 2M水溶液)添加至(1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(5.0 g, 17.58 mmol)於乙醇(50 mL)之溶液，且將混合物攪拌3 h。TLC表明，所有起始物質已耗盡且將混合物真空蒸發至約30 mL體積，隨後用水(30 mL)稀釋且用乙醚(50 mL)洗滌。將來自處理之乙醚洗滌液乾燥且真空蒸發，得到回收之起始物質：(1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(3.85 g)。將其溶解於乙醇(30 mL)中且添加2M NaOH水溶液(20 mL)，隨後在70°C下加熱混合物3 h，隨後真空蒸發。將殘餘物溶解於水(50 mL)中且用乙醚(50 mL)洗滌，隨後將水層用2M HCl (20 mL)酸化且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將經合併之有機物乾燥且真空蒸發，得到呈淡黃色固體之(1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(1.9 g, 7.41 mmol, 42.2%產量)，NMR與異構體混合物一致。產物未經純化即繼續用於下一步驟。

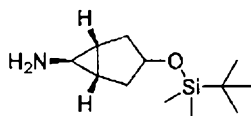
中間物73：((1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸苯甲酯，非對映異構體之混合物



將(1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(1.8 g, 7.02 mmol)溶解於甲苯(20 mL)與Et<sub>3</sub>N (1.957 mL, 14.04 mmol)之混合物，隨後添加DPPA (1.815 mL, 8.42 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30 min。添加苯甲醇(1.095 mL, 10.53 mmol)且將混合物在100°C下加熱4 h，隨後冷卻至室溫。添加乙酸乙酯(100 mL)且將溶液用水(2 × 100 mL)洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空蒸發濾液，得到淡黃色油狀物。將其溶解於DCM (10 mL)中且裝載至50 g二氧化矽管柱上，隨後用0-30% EtOAc/環己烷溶離，收集含產物之溶離份(藉由高錳酸鹽浸漬偵測)且真空蒸發，得到呈淡黃色油狀物之((1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸苯甲酯(1.90 g, 5.26 mmol, 75%產量)，NMR與呈大致2:1比率之異構體混合物形式之所需產物一致。化合物不經進一步純化即取出用於下一步驟。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.56 min, [MH]<sup>+</sup> = 362.6。

中間物74：(1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己-6-胺，非對映異構體之混合物



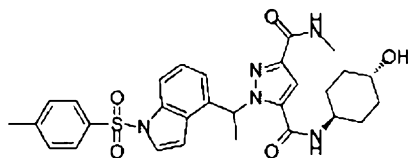
將((1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸苯甲酯(1.9 g, 5.26 mmol)溶解於乙醇(100 mL)中且在大氣壓下及以1 ml/min流動速率在H-立方體中氫化。真空蒸發溶析液，得到呈淡黃色油狀物之(1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己-6-

胺(1.12 g, 4.92 mmol, 84%產量)。產物為在砒烷基醚位置處之比率大致為65:35的非對映異構體之不等混合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4.22 ppm, 1H [A] (br.t, CH), 3.80 ppm 1H [B] (m, CH), 2.47 ppm, 1H [A] (t, CH), 2.05-1.93 ppm 2H [A] + 3H [B] (m, 5xCH), 1.75-1.66 ppm -NH<sub>2</sub> [A] + -NH<sub>2</sub> [B] + 2xCH [B], 1.62 ppm 2H, [A] (dd, 2xCH)。分配兩種非對映異構體。

1.20-1.15 ppm 2H [A] + 2H [B] (M, 4xCH), 0.86 ppm, 9H [A] (s, 3 x CH<sub>3</sub>) + 9H [B] (s, 3 x CH<sub>3</sub>), 0.00 ppm, 6H [A + B] (s, 2 x CH<sub>3</sub>)

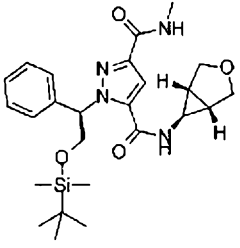
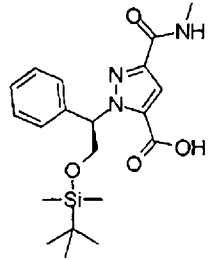
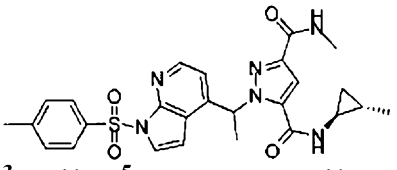
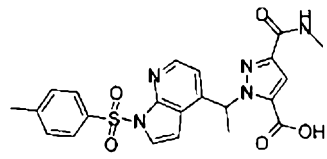
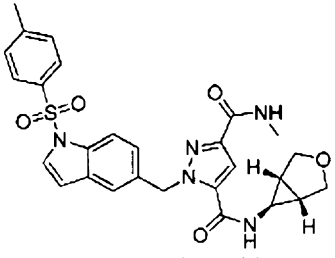
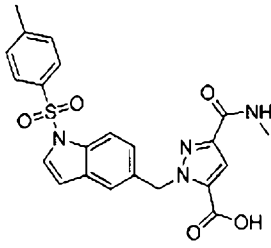
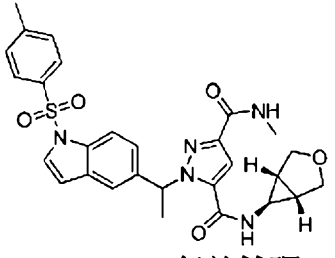
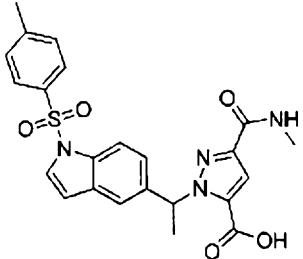
中間物75：N<sup>5</sup>-((1r,4r)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺


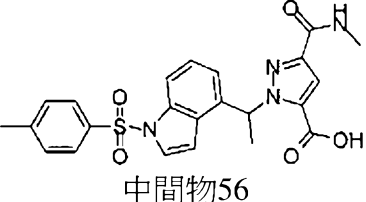
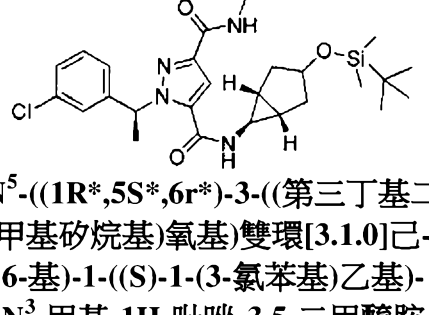
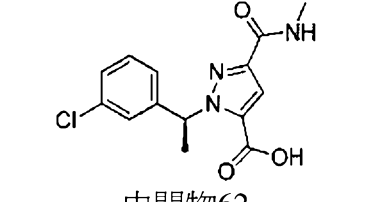

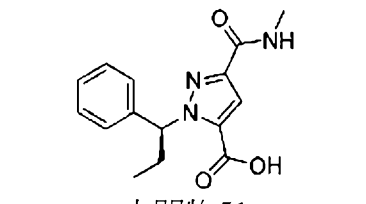


向3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-5-甲酸(255 mg, 0.547 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液添加HATU (312 mg, 0.820 mmol)，隨後添加(1r,4r)-4-胺基環己-1-醇(126 mg, 1.093 mmol，可購自例如Fluorochem)及DIPEA (0.477 mL, 2.73 mmol)。在室溫下於空氣中攪拌所得反應混合物5 h。真空濃縮反應混合物以移除DMF且分配於乙酸乙酯與LiCl飽和水溶液之間。將有機層分離，用鹽水洗滌，乾燥(疏水性玻璃料)且濃縮，得到粗橙色油狀物。其藉由在矽膠管柱上層析，用0-50% (25%乙醇/乙酸乙酯)/乙酸乙酯溶離而純化，得到呈淡黃色油狀物之所需產物(330 mg, 0.439 mmol, 80%產量)。

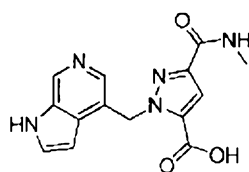
LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.07 min,  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 586$

以類似於中間物75之方式製備下列中間物：

中間物		所用中間物	LCMS : (系統, $t_{RET}$ , $MH^+$ )
76	 <p><b><math>N^5</math>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((R)-2-((第三丁基二甲矽烷氧基)-1-苯乙基)-<math>N^3</math>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物55</p>	高pH, 1.29 min, 485.7
77	 <p><b><math>N^3</math>-甲基-<math>N^5</math>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1-(1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物57</p>	甲酸, 1.11 min, 521.1
78	 <p><b><math>N^5</math>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-<math>N^3</math>-甲基-1-(1-(1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物58</p>	甲酸, 1.06 min, 534.6
79	 <p><b><math>N^5</math>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-<math>N^3</math>-甲基-1-(1-(1-甲苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物59</p>	甲酸, 1.12 min, 在 546.5處[M- H]-

80	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物56</p>	甲酸，1.12 min，MH <sup>-</sup> 546.4
81	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R*,5S*,6r*)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物62</p>	甲酸，1.57 min，517.6
82	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物51</p>	高pH，1.55 min，497.7

中間物83：1-((1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)甲基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸

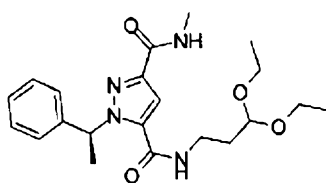


將3-(甲基胺甲醯基)-1-((1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(106 mg，0.227 mmol)溶解於甲醇(1.5 mL)及THF (1.5 mL)中。添加1M LiOH水溶液(0.453 mL，0.453 mmol)且保留反應物以在室溫下攪拌隔夜。添加額外1M LiOH水溶液(0.453 mL)且保留反應物以攪拌4 h。將殘餘物分配於水與乙酸乙酯(各10 mL)之間。將水層用2N HCl酸化並用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取。隨後將水層用10%

MeOH/DCM (2 × 15 mL)萃取，且真空濃縮水層，得到粗殘餘物。將粗產物溶解於1:1 DMSO:MeCN (2 mL)中，過濾且隨後藉由MDAP (高pH)純化。真空濃縮適當溶離份，得到呈奶白色固體之標題化合物(22 mg，0.051 mmol，23%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.37 min, [MH]<sup>+</sup> = 300.2

中間物84：(S)-N<sup>5</sup>-(3,3-二乙氧基丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺

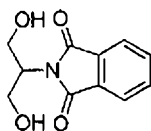


將(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-5-甲酸(121 mg，0.443 mmol)溶解於DMF (2 mL)中。添加HATU (255 mg，0.671 mmol)，然後添加3,3-二乙氧基丙-1-胺(0.12 mL，0.742 mmol，可購自例如Acros)且隨後添加DIPEA (0.39 mL，2.233 mmol)。在氮氣下攪拌反應混合物3.25 h。將反應混合物分配於LiCl飽和水溶液(20 mL)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (~1 mL)與乙酸乙酯(20 mL)之間；分離各層。再用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層。將有機層合併，用水(2 × 10 mL)反萃取，且經由裝配有疏水性玻璃料之濾筒過濾。真空蒸發濾液，得到無色膠狀物。將其再溶解於二氯甲烷中且直接施用至10 g SNAP二氧化矽濾筒之頂部，並藉由SP4急驟管柱層析(0-60%乙酸乙酯/環己烷)純化。合併相關溶離份，得到(S)-N<sup>5</sup>-(3,3-二乙氧基丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(103 mg，0.230 mmol，52%產量)。

LCMS (2 min高pH): Rt = 1.05 min, [MH]<sup>+</sup> = 403.2。

中間物85：2-(1,3-二羥基丙-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮

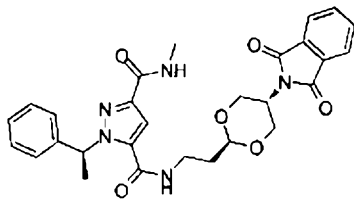




在室溫下向2-氨基丙-1,3-二醇(2.839 g, 31.2 mmol, 可購自例如Sigma Aldrich)於DMF (60 mL)中之溶液逐滴添加異苯并咪喃-1,3-二酮(4.62 g, 31.2 mmol, 可購自例如Sigma Aldrich)。將反應物加熱至90 °C, 且攪拌隔夜。將反應混合物分配於EtOAc (200 mL)與水(250 mL)之間且分離各層。分析有機層且展示為含有產物。因此, 將水層再用EtOAc (2 × 100 mL)萃取, 且隨後用水(2 × 50 mL)及LiCl飽和水溶液(50 mL)反萃取經合併之有機物。隨後將有機物乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )且真空濃縮, 得到呈奶白色固體之2-(1,3-二羥基丙-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮(3.33 g, 15.05 mmol, 48%產量)。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 0.52 \text{ min}$ ,  $[\text{MH}]^+ = 222.2$ 。

中間物86:  $\text{N}^5$ -(2-((2*r*,5*S*)-5-(1,3-二氧代異吲哚啉-2-基)-1,3-二噁烷-2-基)乙基)- $\text{N}^3$ -甲基-1-((*S*)-1-苯乙基)-1*H*-吡唑-3,5-二甲醯胺

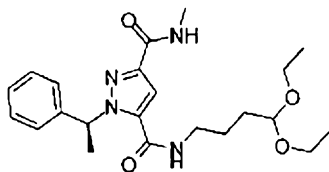


在氮氣下在110 °C下將(*S*)- $\text{N}^5$ -(3,3-二乙氧基丙基)- $\text{N}^3$ -甲基-1-(1-苯乙基)-1*H*-吡唑-3,5-二甲醯胺(113 mg, 0.280 mmol)、2-(1,3-二羥基丙-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮(62 mg, 0.280 mmol)及單水合對甲苯磺酸(12 mg, 0.063 mmol)於甲苯(3 mL)中之混合物攪拌2 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫且真空蒸發揮發物, 得到黃色固體。將其分配於10%甲醇/DCM (10 mL)、水(5 mL)與 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 飽和水溶液(10 mL)之間, 且分離各層。用10%甲醇/DCM (3×10 mL)及乙酸乙酯(5 mL)萃取水相。將有機層

合併且經由裝配有疏水性玻璃料之濾筒過濾。真空濃縮有機層，得到138 mg粗產物。將粗產物溶解於DCM中且藉由急驟層析(10 g SNAP二氧化矽濾筒)用0-100% EtOAc/環己烷溶離來純化。合併相關溶離份且真空濃縮，得到N<sup>5</sup>-(2-((2r,5S)-5-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-1,3-二噁烷-2-基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(102 mg, 0.154 mmol, 55%產量)。

LCMS (2 min高pH): Rt = 1.10 min, [MH]<sup>+</sup> = 532.2。

中間物87：(S)-N<sup>5</sup>-(4,4-二乙氧基丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺

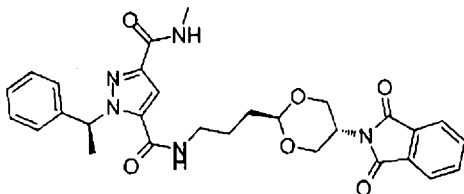


將(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-5-甲酸(125 mg, 0.457 mmol)溶解於DMF (2 mL)中。添加HATU (272 mg, 0.715 mmol)，然後添加4,4-二乙氧基丁-1-胺(0.13 mL, 0.752 mmol, 可購自例如Sigma Aldrich)且隨後添加DIPEA (0.4 mL, 2.290 mmol)。在氮氣下攪拌反應混合物6 h。在另外攪拌3 h之前，另外添加HATU (209 mg, 0.549 mmol)、4,4-二乙氧基丁-1-胺(0.1 mL, 0.579 mmol)且隨後添加DIPEA (0.1 mL, 0.573 mmol)。將反應混合物分配於LiCl飽和水溶液(20 mL)與乙酸乙酯(20 mL)之間且分離各層。再用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取水層。將有機層合併，用水(2 × 10 mL)反萃取，且經由裝配有疏水性玻璃料之濾筒過濾。真空蒸發濾液，得到無色膠狀物。將其再溶解於二氯甲烷中且直接施用至10 g SNAP二氧化矽濾筒之頂部，並藉由SP4急驟管柱層析(0-70%乙酸乙酯/環己烷)純化。合併相關溶離份且真空濃縮，得到(S)-N<sup>5</sup>-

(4,4-二乙氧基丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(190 mg, 0.411 mmol, 90%產量)。

LCMS (2 min高pH): Rt = 1.07 min, [M-H]<sup>-</sup> = 415.3。

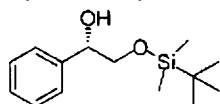
中間物88：N<sup>5</sup>-(3-((2*r*,5*S*)-5-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-1,3-二噁烷-2-基)丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((*S*)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺



在氮氣下在110°C下將(*S*)-N<sup>5</sup>-(4,4-二乙氧基丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(190 mg, 0.456 mmol)、2-(1,3-二羥基丙-2-基)異吡啶啉-1,3-二酮(112 mg, 0.506 mmol)及單水合對甲苯磺酸(19 mg, 0.100 mmol)於甲苯(4 mL)中之混合物攪拌2 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫且真空蒸發揮發物，得到黃色固體。將其分配於10%甲醇/DCM (10 mL)、水(5 mL)與Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>飽和水溶液(10 mL)之間，且分離各層。用10%甲醇/DCM (3×10 mL)及乙酸乙酯(5 mL)萃取水相，且將有機層合併並經由裝配有疏水性玻璃料之濾筒過濾。真空濃縮有機層，得到207 mg粗產物。將粗產物溶解於DCM中且藉由急驟層析(25 g SNAP二氧化矽濾筒)用0-100% EtOAc/環己烷溶離來純化。合併相關溶離份且真空濃縮，得到N<sup>5</sup>-(3-((2*r*,5*S*)-5-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-1,3-二噁烷-2-基)丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((*S*)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(81 mg, 0.119 mmol, 26%產量)。

LCMS (2 min高pH): Rt = 1.12 min, [MH]<sup>+</sup> = 546.2。

中間物89：(*S*)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-苯乙醇

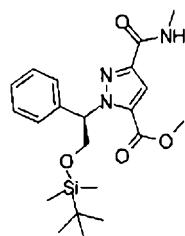


第 93 頁(發明說明書)

在添加DMAP (22 mg, 0.180 mmol)之前，將(S)-1-苯乙烷-1,2-二醇 (251 mg, 1.817 mmol, 可購自例如Sigma Aldrich)溶解於DCM (7 mL)中。在將三乙胺(0.380 mL, 2.72 mmol)及逐滴將TBDMS-Cl (411 mg, 2.72 mmol)添加於DCM (3 mL)中之前，將溶液冷卻至0°C。接著在室溫下攪拌反應混合物2 h。向反應混合物添加NH<sub>4</sub>Cl (7 mL)。分離各層且用DCM (2×10 mL)再萃取水層。將經合併之有機層乾燥且真空濃縮，得到448 mg粗產物，其直接用於下一步驟中。

LCMS (2 min高pH): Rt = 1.41 min, [M-H]<sup>-</sup> = 251.1。

中間物90：(R)-1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-苯乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯

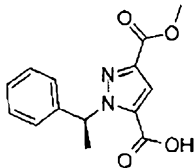


合併3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(216 mg, 1.179 mmol)、含(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-苯乙-1-醇(327 mg, 1.297 mmol)之甲苯(2.5 mL)、三-正丁基磷(0.582 mL, 2.359 mmol)及2-(三丁基亞磷烷基)乙腈(0.464 mL, 1.769 mmol)。在120°C下在5 mL微波小瓶加熱反應混合物45 min。另外，在於120°C下在微波中加熱45 min之前，將(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-苯乙-1-醇(119 mg, 0.471 mmol)添加至反應混合物。真空濃縮反應混合物，得到1.574 g粗產物。將粗產物再溶解於DCM中且藉由急驟層析(100 g SNAP二氧化矽濾筒)用0-65% EtOAc:環己烷溶離來純化。合併相關溶離份且真空濃縮，得到(R)-1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-苯乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-

1H-吡唑-5-甲酸甲酯(276 mg, 0.562 mmol, 48%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.42$  min,  $[MH]^+ = 418.4$ 。

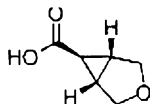
中間物91：(S)-3-(甲氧羰基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-5-甲酸



在0°C下將LiOH (0.888 g, 21.16 mmol)水溶液(20 mL)添加至(S)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(6.1 g, 21.16 mmol)於甲醇(50 mL)及2-MeTHF (50 mL)中之溶液，且在0°C下攪拌溶液2 h，隨後用2M HCl (12 mL)酸化並真空蒸發，以使原始體積減半。將混合物進一步酸化至pH 2，隨後用EtOAc (2 × 50 mL)萃取，且將經合併之有機物乾燥且真空蒸發，得到無色膠狀物。將其溶解於DCM中且裝載至100 g二氧化矽管柱上，隨後用0-50% (1% AcOH/EtOAc)/環己烷溶離，且真空蒸發含產物之溶離份，得到(S)-3-(甲氧羰基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-5-甲酸(4.2 g, 15.31 mmol, 72%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.00$  min,  $[MH]^+ = 275.2$ 。

中間物92：(1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸

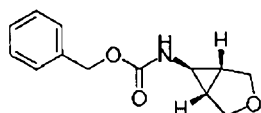


在室溫下將LiOH (751 mg, 31.4 mmol)添加至(1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(1000 mg, 6.27 mmol, 可購自例如Pharmablock)於水(10 mL)、THF (10 mL)及MeOH (10 mL)中之溶液。攪拌所得懸浮液3 h。為了處理，蒸發混合物，且將剩餘粗固體溶解於少量水中並用HCl (5 mL, 25% m/m)淬滅且用MeOH/DCM溶劑萃取4倍，將經合併之有機相經疏水性玻璃料乾燥，真空蒸發，得到所需化合物

(1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(750 mg, 5.85 mmol, 93%產量)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.13 (s, 1 H) 3.80 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 3.62 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 2.00 - 2.15 (m, 2 H) 1.32 (t,  $J=3.1$  Hz, 1 H)

中間物93：(1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基胺基甲酸苯甲酯

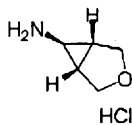


將(1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(340 mg, 2.65 mmol)溶解於甲苯(12 mL)中，隨後添加 $\text{Et}_3\text{N}$  (1.110 mL, 7.96 mmol)、疊氮磷酸二苯酯(0.686 mL, 3.18 mmol)及苯甲醇(0.552 mL, 5.31 mmol)，且在回流下加熱混合物2 h。用 $\text{EtOAc}$  (10 mL)稀釋溶液且用水(10 mL)及 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(10 mL)洗滌，將有機層乾燥及蒸發，且藉由在25 g 二氧化矽管柱上層析用0-50%  $\text{EtOAc}$ /環己烷溶離純化，且真空蒸發含產物之溶離份，得到呈白色固體之(1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基胺基甲酸苯甲酯(460 mg, 1.972 mmol, 74.3%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.83$  min,  $[\text{MH}]^+ = 234.3$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.29 - 7.41 (m, 5 H) 5.11 (br. s., 2 H) 4.86 (br. s., 1 H) 3.98 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H) 3.72 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 2.45 - 2.52 (m, 1 H) 1.80 (br. s., 2 H)

中間物94：(1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-胺鹽酸鹽

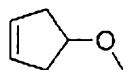


將(1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基胺基甲酸苯甲酯(460 mg,

1.972 mmol)溶解於EtOH (20 mL)中，且使用H-立方體(背景：室溫，1 巴，1 mL/min流動速率)及10% Pd/C CatCart 30作為催化劑來氫化反應物。在用HCl (7M水溶液，1.332 mL，9.86 mmol)酸化混合物且真空蒸發之前，使反應物循環通過H-立方體達1.5 h，得到油性固體。經2天真空乾燥固體，得到呈灰白色固體之所需產物(1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-胺鹽酸鹽(262 mg，1.836 mmol，93%產量)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.48 (br. s., 3 H) 3.80 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H) 3.59 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 2.24 (t,  $J=2.3$  Hz, 1 H) 2.07 (t,  $J=2.6$  Hz, 2 H)。

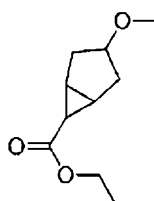
#### 中間物95：4-甲氧基環戊-1-烯



在添加MeI (9.66 mL，155 mmol)，將環戊-3-烯-1-醇(10 g，119 mmol，可購自例如Fluorochem)溶解於DMF (100 mL)與THF (50 mL)之混合物中且在氮氣下在冰浴中冷卻，隨後以小份添加NaH (60%於礦物油中之懸浮液，5.71 g，143 mmol)且將混合物攪拌30 min。將所得懸浮液在0°C下攪拌2 h，隨後添加至水(500 mL)並用乙醚(500 mL)萃取。將有機層用水(2×200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，乾燥且真空蒸發，得到呈淡黃色液體之所需產物，其未經進一步純化即繼續用於後續反應。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5.61 - 5.82 (m, 2 H) 4.13 (dt,  $J=6.72, 3.48$  Hz, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 2.59 (dd,  $J=15.77, 6.72$  Hz, 2 H) 2.32 - 2.47 (m, 2 H)

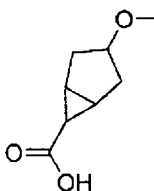
#### 中間物96：3-甲氧基雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯



經4 h在室溫下將重氮乙酸乙酯(82 mL, 119 mmol)溶解於DCM (100 mL)中且逐滴添加至4-甲氧基環戊-1-烯(為了製備, 參加中間物95, 11.68 g, 119 mmol)及乙酸銻(II)二聚體(2.63 g, 5.95 mmol)於DCM (100 mL)中之混合物, 隨後將混合物再攪拌2 h, 接著用水(300 mL)洗滌, 且將有機層乾燥及真空蒸發, 得到粗淡綠色液體。將其溶解於環己烷中並裝載至100 g SNAP ultra二氧化矽管柱上, 並藉由急驟層析用0-20% EtOAc/環己烷溶離純化。真空蒸發適當溶離份, 得到呈無色油狀物之3-甲氧基雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(1.4 g, 7.60 mmol, 6%產量)作為亦含有一些殘留重氮乙酸乙酯之異構體混合物。使其不經任何進一步純化即用於後續反應。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4.26 (q,  $J=7.09$  Hz, 2 H) 3.51 (m,  $J=7.50, 7.50$  Hz, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 2.26 (dd,  $J=13.08, 6.97$  Hz, 2 H) 1.89 (td,  $J=2.93, 1.22$  Hz, 2 H) 1.74 - 1.83 (m, 2 H) 1.27 - 1.34 (m, 4 H)

#### 中間物97: 3-甲氧基雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸



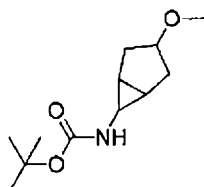
將3-甲氧基雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(為了製備, 參見中間物96, 1.4 g, 7.60 mmol)溶解於乙醇(10 mL)中且添加2M NaOH水溶液(10 mL, 20.00 mmol), 隨後在室溫下將混合物攪拌隔夜。真空蒸發溶劑, 且用2M HCl (水溶液) (11 mL)酸化殘餘物, 隨後用EtOAc (2×20 mL)萃取。將經合併之有機物乾燥且真空蒸發, 得到直接用於下一步驟之淡黃色



油狀物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.54 (m,  $J=7.50$ , 7.50 Hz, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 2.30 (dd,  $J=13.20$ , 7.09 Hz, 2 H) 1.99 (td,  $J=2.93$ , 1.22 Hz, 2 H) 1.74 - 1.89 (m, 2 H) 1.31 (t,  $J=2.93$  Hz, 1 H)。未觀測到可交換質子。

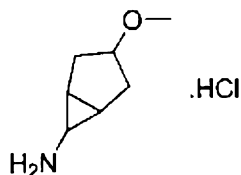
**中間物98：(3-甲氧基雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸第三丁酯**



將3-甲氧基雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(為了製備，參見中間物97，0.74 g，4.74 mmol)、疊氮磷酸二苯酯(1.956 g，7.11 mmol)及 $\text{Et}_3\text{N}$  (1.321 mL，9.48 mmol)溶解於甲苯(20 mL)中且將混合物攪拌30 min，隨後添加第三丁醇(6 mL)且在回流下加熱混合物3 h，接著使其在室溫下靜置隔夜。將混合物用 $\text{EtOAc}$  (50 mL)稀釋，隨後用水洗滌及碳酸氫鈉水溶液洗滌，並真空蒸發。將所得膠狀物溶解於 $\text{DCM}$ 中且裝載至25 g SNAP ultra 二氧化矽管柱上，隨後藉由急湊層析用0-30%  $\text{EtOAc}$ /環己烷溶離來純化。真空蒸發含產物之溶離份，得到呈無色固體之(3-甲氧基雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸第三丁酯(0.45 g，1.980 mmol，42%產量)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4.58 (br. s, 1 H) 3.48 (quin,  $J=7.34$  Hz, 1 H) 3.26 (s, 3 H) 2.24 (dd,  $J=12.84$ , 6.97 Hz, 2 H) 2.16 (br. s., 1 H) 1.71 - 1.80 (m, 2 H) 1.39 - 1.49 (m, 11 H)

**中間物99：3-甲氧基雙環[3.1.0]己-6-胺鹽酸鹽**

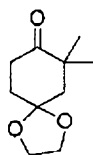


第 99 頁(發明說明書)

將(3-甲氧基雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸第三丁酯(為了製備，參見中間物98，380 mg，1.672 mmol)溶解於HCl (4M於二噁烷中，5 mL，20.00 mmol)中且在室溫下將反應混合物攪拌5 h。濃縮反應混合物，得到呈淺棕色固體之3-甲氧基雙環[3.1.0]己-6-胺鹽酸鹽(270 mg，1.402 mmol，84%產量)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.20 (br. s., 3 H) 3.54 (m,  $J=7.30$  Hz, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 2.25 (br. s., 1 H) 2.05 - 2.14 (m, 2 H) 1.60 - 1.70 (m, 4 H)

**中間物100：7,7-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮**



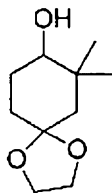
在 $0^\circ\text{C}$ 下在氮氣下向1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(5.45 g，34.9 mmol，可購自例如Sigma Aldrich)於無水THF (20 mL)中之溶液添加氫化鈉(60%於礦物油中，2.79 g，69.8 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物1 h，然後添加碘代甲烷(5.45 mL，87 mmol)。在 $10^\circ\text{C}$ 至室溫下將反應混合物攪拌超過1.5 h。用氯化銨飽和溶液(50 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(2 $\times$ 80 mL)萃取水層。將經合併之有機層用鹽水洗滌且經疏水性玻璃料乾燥。真空濃縮有機層，得到 $\sim$ 6.8 g粗黃色殘餘物。其係藉由在 $\text{SiO}_2$ 上層析(Biotage SNAP Ultra 100 g濾筒，用5-65%乙醚/環己烷溶離)純化，得到呈無色油狀物之7,7-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(3.07 g，14.16 mmol，41%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.78$  min,  $[\text{MH}]^+ = 185.0$ 。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.95 - 4.06 (m, 4 H) 2.56 - 2.64

(m, 2 H) 2.02 (d,  $J=1.26$  Hz, 2 H) 1.87 - 1.94 (m, 2 H) 1.19 (s, 6 H)

**中間物101：7,7-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇**

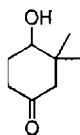


在 $0^{\circ}\text{C}$  (冰浴)下向7,7-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(為了製備，參見中間物100，3.04 g，16.50 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液逐份添加硼氫化鈉(0.624 g，16.50 mmol)且在室溫下將所得反應混合物攪拌1 h。添加水(10 mL)且真空移除甲醇。將反應混合物分配於水與DCM之間。分離有機層且再用DCM (2×20 mL)萃取水層。將經合併之有機層乾燥(疏水性玻璃料)且真空濃縮，得到呈無色油狀物之7,7-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇(2.87 g，13.10 mmol，79%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.62$  min,  $[\text{MH}]^+ = 187.1$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.82 - 4.04 (m, 4 H) 3.42 (ddd,  $J=8.31, 4.66, 3.40$  Hz, 1 H) 1.53 - 1.90 (m, 5 H) 1.40 - 1.50 (m, 2 H) 1.03 (br. s., 6 H)

**中間物102：4-羥基-3,3-二甲基環己酮**



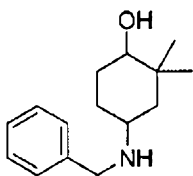
向7,7-二甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇(為了製備，參見中間物101，2.87 g，15.41 mmol)於甲醇(13 mL)中之溶液添加HCl (2M水溶液，30 mL，60.0 mmol)且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。真空移除溶劑且用 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液將殘餘物中和(至 $\sim\text{pH } 7$ )。用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取水層且將經合併之有機層乾燥(疏水性玻璃料)並真空濃縮，得到

呈淡黃色油狀物之4-羥基-3,3-二甲基環己-1-酮(2.18 g, 12.26 mmol, 80%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.54 min, [MH]<sup>+</sup> = 143.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.74 (dt, J=6.67, 3.46 Hz, 1 H) 2.37 - 2.67 (m, 2 H) 2.22 - 2.36 (m, 1 H) 2.04 - 2.18 (m, 2 H) 1.97 (dt, J=13.60, 6.80 Hz, 1 H) 1.02 (br. s, 6 H)。未觀測到可交換質子。

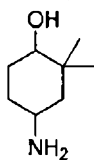
中間物103：4-(苯甲基胺基)-2,2-二甲基環己醇，非對映異構體之混合物



將4-羥基-3,3-二甲基環己-1-酮(為了製備，參見中間物102，124 mg, 0.872 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)中。添加苯基甲胺(0.114 mL, 1.046 mmol)及乙酸(0.050 mL, 0.872 mmol)且在N<sub>2</sub>下於室溫下攪拌反應混合物。3.5 h後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(222 mg, 1.046 mmol)且在室溫將反應混合物攪拌隔夜。用NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(5 mL)淬滅反應混合物且分離有機層。再用DCM (2×10 mL)萃取水層，且將經合併之有機層乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)及濃縮，得到~270 mg粗黃色油狀物。其係藉由在SiO<sub>2</sub>上層析(Biotage SNAP 25 g濾筒，用0-100% (25% EtOH/乙酸乙酯)/環己烷溶離)純化，得到產物混合物。濃縮所需溶離份，得到呈淡黃色油狀物之4-(苯甲基胺基)-2,2-二甲基環己醇(63 mg, 0.27 mmol, 26%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.38 min, [MH]<sup>+</sup> = 234.2。

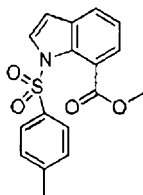
中間物104：(+/-)-4-胺基-2,2-二甲基環己醇，非對映異構體之混合物



將4-(苯甲基胺基)-2,2-二甲基環己-1-醇(為了製備，參見中間物103，63 mg，0.270 mmol)溶解於乙酸乙酯(6 mL)中，添加10%鈀/碳(40 mg)，且在氫氣氛圍下於室溫下將混合物攪拌21 h。經矽藻土過濾反應混合物以移除催化劑，且濃縮反應混合物，得到呈無色油狀物之4-胺基-2,2-二甲基環己-1-醇(35 mg，0.208 mmol，77%產量)作為非對映異構體之外消旋混合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.32 (dd,  $J=11.58, 4.53$  Hz, 1 H) 2.78 - 2.92 (m, 2 H) 1.25 - 1.93 (m, 18 H) 1.06 - 1.18 (m, 1 H) 0.96 - 1.05 (m, 6 H) 0.88 - 0.95 (m, 6 H)。

#### 中間物105：1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-甲酸甲酯

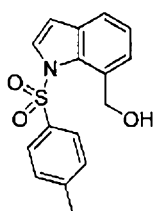


將1H-吡啶-7-甲酸甲酯(1000 mg，5.71 mmol，可購自例如Apollo Scientific)溶解於DMF (18 mL)中並在氫氣下且冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 。以小份添加氫化鈉(60%於礦物油中之懸浮液，287 mg，7.18 mmol)且保留反應物以攪拌15 min。添加甲苯磺醯氯(tosyl-Cl) (1308 mg，6.86 mmol)，且使反應物升溫至室溫並保留以攪拌16 h。在另外添加氫化鈉(60%於礦物油中之懸浮液，114 mg，2.85 mmol)之前，將反應混合物冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 。在升溫至室溫之前，將反應混合物攪拌15 min。在添加另一部分之甲苯磺醯氯(552 mg，2.90 mmol)之前，將反應混合物再攪拌15 min。將所得溶液攪拌2 h。隨後將反應混合物加熱至 $60^\circ\text{C}$ ，持續1.5 h。在分配於LiCl飽和水溶液(100 mL)與乙酸乙酯(30 mL)之間之前，用水( $\sim 6\text{mL}$ )淬滅反應混合物。分離各層，且用乙酸乙酯( $2 \times 30\text{ mL}$ )萃取水層超過兩次。將經合併

之有機層乾燥(疏水性玻璃料)且真空濃縮，得到呈黃色油狀物之粗產物。將粗產物再溶解於二氯甲烷中且直接施用至100 g SNAP二氧化矽濾筒之頂部，並藉由SP4急驟管柱層析(0-25%乙酸乙酯/環己烷)純化。合併相關溶離份並真空濃縮，得到1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-甲酸甲酯(1025 mg，2.80 mmol，49%產量)。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 1.18 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 330.1$ 。

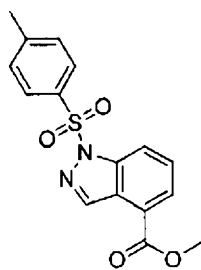
#### 中間物106：(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)甲醇



將1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-甲酸甲酯(為了製備，參見中間物105，1025 mg，3.11 mmol)於二氯甲烷(31 mL)中之溶液在氮氣下冷卻至-78°C，且經15 min逐滴添加DIBAL-H (1M THF溶液，7.78 mL，7.78 mmol)，並在-78°C下將反應物攪拌1.5 h。在添加另外的DIBAL-H (25重量%之甲苯溶液，4.19 mL，6.22 mmol)之前，保留反應物以攪拌18 h。將反應混合物攪拌20 h。當仍處於-78°C下時且在使其升溫至室溫後，用甲醇淬滅反應物。用若歇耳鹽溶液(10 mL)稀釋反應物且攪拌64 h。分離各層且用DCM (3×20 mL)萃取水相。將經合併之有機層經疏水性玻璃料乾燥，隨後真空濃縮，得到呈橙色油狀物之粗產物(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)甲醇(950 mg，2.84 mmol，91%產量)，其用於後續反應。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 1.18 \text{ min}$ ,  $[M-OH]^+ = 284.1$ 。

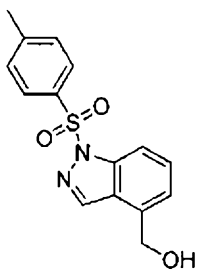
#### 中間物107：1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯



將1H-吡啶-4-甲酸甲酯(530 mg, 3.01 mmol, 可購自例如Sigma Aldrich)溶解於DMF (6.4 mL)中並在氮氣下冷卻至0°C. 以小份添加氫化鈉(60%於礦物油中之懸浮液, 241 mg, 6.02 mmol)且保留反應物以攪拌10 min。在於0°C下攪拌30 min之前, 添加甲苯磺醯氯(775 mg, 4.07 mmol)。使反應物升溫至室溫且保留以攪拌1 h。在過濾之前將反應混合物倒入250 mL水上。在真空烘箱中將沈澱物乾燥隔夜, 得到1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(719 mg, 1.959 mmol, 65%產量)。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 1.22$  min,  $[MH]^+ = 331.1$ 。

#### 中間物108: (1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲醇

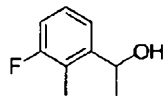


將1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(為了製備, 參見中間物107, 804 mg, 2.434 mmol)於二氯甲烷(24 mL)中之溶液在氮氣下冷卻至-78°C, 且經15 min逐滴添加DIBAL-H (1.637 mL, 2.434 mmol, 25 wt%於甲苯中), 並在-78°C下將反應物攪拌為了62 h。在攪拌1 h之前, 在-78°C下另外添加DIBAL-H (3.27 mL, 4.87 mmol, 25 wt%於甲苯中)至反應物。當仍處於-78°C下時且在使其升溫至室溫後, 用甲醇淬滅反應物。用若歇爾鹽溶液(10 mL)稀釋反應物並攪拌16 h。分離各層, 且用DCM (3×20 mL)萃取水相。將經合併之有機層經疏水性玻璃料乾燥, 隨後真空

蒸發，得到(1-甲苯磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲醇(686 mg，2.042 mmol，84%產量)。

LCMS (2 min高 pH):  $R_t = 1.00$  min,  $[MH]^+ = 303.1$ 。

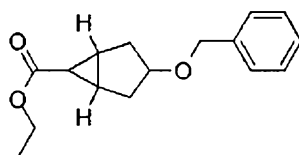
**中間物109：(+/-)-1-(3-氟-2-甲基苯基)乙醇**



將1-(3-氟-2-甲基苯基)乙-1-酮(1000 mg，6.57 mmol，可購自例如Alfa Aesar)溶解於THF (10 mL)及乙醇(10 mL)中，冷卻至0°C且放在氮氣下。添加硼氫化鈉(456 mg，12.05 mmol)且保留反應物以在室溫下攪拌1.5 h。在添加水之前，用1M HCl緩慢淬滅反應物直至pH 3。分離各層，且用DCM (2 × 20 mL)萃取水層超過兩次。用碳酸氫鈉水溶液反萃取有機層，使其通過疏水性玻璃料，並真空濃縮，得到無色油狀物作為粗產物1-(3-氟-2-甲基苯基)乙-1-醇(875 mg，5.11 mmol，78%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.85$  min, No  $[MH]^+$

**中間物110：3-(苯甲氧基)雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯，非對映異構體之混合物**



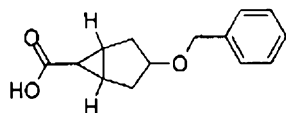
在室溫下經4 h將重氮乙酸乙酯(15 mL，21.69 mmol)溶解於DCM (100 mL)中並逐滴添加至((環戊-3-烯-1-基氧基)甲基)苯(3.1 g，17.79 mmol，可購自例如Fluorochem)及乙酸銻(II)二聚體(0.393 g，0.890 mmol)於DCM (100 mL)中之混合物，隨後將該混合物再攪拌2 h，接著用水(300 mL)洗滌，且將有機層乾燥並真空蒸發，得到淡綠色液體。其係藉由矽膠管柱層析用0-20% EtOAc/環己烷之梯度溶離來純化，得到呈無色



液體之(+/-)-3-(苯甲氧基)雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(0.91 g, 3.50 mmol, 20%產量)。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 1.26$  min,  $[MH]^+ = 261.3$

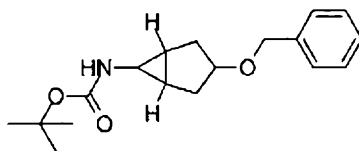
中間物111：3-(苯甲氧基)雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸，非對映異構體之混合物



將(+/-)-3-(苯甲氧基)雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(為了製備，參見中間物110, 0.9 g, 3.46 mmol)溶解於EtOH (20 mL)中並添加NaOH (5 mL, 10.00 mmol, 2M水溶液)，隨後在室溫下將該混合物攪拌隔夜。將溶劑真空蒸發至其原始體積之約一半，隨後用2M HCl (水溶液)酸化至pH 4並用EtOAc (50 mL)萃取。將有機層乾燥並真空蒸發，得到呈無色固體及非對映異構體混合物形式的(+/-)-3-(苯甲氧基)雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(0.74 g, 3.19 mmol, 92%產量)。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 0.56$  min,  $[MH]^+ = 233.3$

中間物112：(3-(苯甲氧基)雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸第三丁酯，非對映異構體之混合物

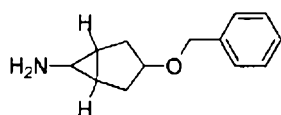


將3-(苯甲氧基)雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(為了製備，參見中間物111, 0.74 g, 3.19 mmol)、疊氮磷酸二苯酯(1.140 g, 4.14 mmol)及Et<sub>3</sub>N (0.888 mL, 6.37 mmol)溶解於甲苯(20 mL)中並將混合物攪拌30 min，隨後添加第三丁醇(6 mL)且在回流下將混合物加熱3 h，接著使其在室溫下靜置隔夜。將該混合物用EtOAc稀釋，隨後用水及飽和NaHCO<sub>3</sub> (水溶

液)洗滌並真空蒸發。使用矽膠管柱層析用0-30% EtOAc:環己烷之梯度分離來純化所得膠狀物，得到呈無色固體及非對映異構體混合物形式之((1R,3r,5S,6s)-3-(苯甲氧基)雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸第三丁酯(0.35 g, 1.154 mmol, 36.2%產量)。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 1.26 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 304.3$ 。

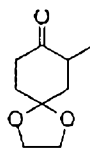
**中間物113：3-(苯甲氧基)雙環[3.1.0]己-6-胺鹽酸鹽，非對映異構體之混合物**



將3-(苯甲氧基)雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸第三丁酯(為了製備，參見中間物112，350 mg, 1.154 mmol)溶解於HCl (4M於二噁烷中，5 mL, 20.00 mmol)中且在室溫將反應混合物攪拌4 h。濃縮反應混合物，得到呈淡黃色固體及非對映異構體混合物形式之3-(苯甲氧基)雙環[3.1.0]己-6-胺鹽酸鹽(253 mg, 0.897 mmol, 78%產量)。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 0.90 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 204.2$ 。

**中間物114：(+/-)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮**

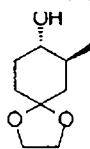


於 $N_2$ 下在 $-78^\circ\text{C}$ 下向1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(1.04 g, 6.66 mmol，可購自諸如Apollo Scientific之商業供應商)於THF (67 mL)中之溶液添加含1M LiHMDS之THF (7.32 mL, 7.32 mmol)。將反應物攪拌1 h且逐滴添加MeI (0.547 mL, 8.66 mmol)。在 $-78^\circ\text{C}$ 下將反應物攪拌3 h，且接著保留反應物以升溫至室溫隔夜。隨後將其用 $NH_4Cl$  (水溶液)飽和溶液淬滅且用EtOAc萃取 將經合併之有機物經疏水性玻璃料過濾且真空濃縮，得

到棕色油狀物。該油狀物係藉由矽膠管柱層析用0至32% EtOAc:環己烷之梯度溶離而純化，得到呈白色固體之(+/-)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(443 mg, 2.60 mmol, 39%產量)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 3.95 - 4.16 (m, 4 H) 2.58 - 2.88 (m, 2 H) 2.24 - 2.41 (m, 1 H) 2.04 - 2.17 (m, 2 H) 1.90 - 2.01 (m, 1 H) 1.71 (t,  $J=13.1$  Hz, 1 H) 0.94 - 1.07 (m, 3 H)

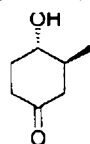
中間物115：(+/-)-(反)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇



在 $-78^\circ\text{C}$ 下向7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(為了製備，參見中間物114, 438 mg, 2.57 mmol)於THF (10 mL)中之溶液添加含2M  $\text{LiAlH}_4$  溶液之THF (1.67 mL, 3.35 mmol)。在 $-78^\circ\text{C}$ 下將混合物攪拌1.5 h。接著使其升溫至 $0^\circ\text{C}$ ，用若歇爾鹽溶液小心地淬滅反應混合物。添加EtOAc且分離各層，用EtOAc萃取水層，且將經合併之有機物經疏水性玻璃料過濾並真空濃縮，得到呈無色油狀物之(+/-)-(反)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇(430 mg, 2.397 mmol, 93%產量)。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 4.43 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 4H), 2.96 (ddt,  $J = 4.8, 5.7, 10.1$  Hz, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.60 (m, 1H), 1.63 - 1.59 (m, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.19 (t,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)

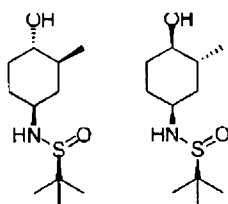
中間物116：(+/-)-(反)-4-羥基-3-甲基環己酮



向(+/-)-(反)-7-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇(為了製備，參見中間物115，425 mg，2.468 mmol)於丙酮(7 mL)中之溶液添加H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (18 mL，9.00 mmol，0.5M)且在室溫下將溶液攪拌20 h。用水稀釋反應混合物且用EtOAc萃取。將經合併之有機物經疏水性玻璃料過濾且真空濃縮，得到呈黃色油狀物之(+/-)-(反)-4-羥基-3-甲基環己-1-酮(290 mg，2.265 mmol，92%產量)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 3.93 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 3.10 (td, J=10.2, 4.4 Hz, 1 H) 1.90 - 2.13 (m, 2 H) 1.73 - 1.86 (m, 1 H) 1.25 - 1.59 (m, 2 H) 1.09 (t, J=13.1 Hz, 1 H) 0.97 - 1.03 (m, 3 H)。未觀測到可交換質子。

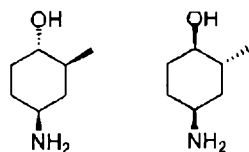
中間物117：(S)-N-((1S,3R,4R)-4-羥基-3-甲基環己基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及(S)-N-((1S,3S,4S)-4-羥基-3-甲基環己基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1:1非對映異構體混合物)



將(+/-)-(反)-4-羥基-3-甲基環己-1-酮(為了製備，參見中間物116，1.99 g，15.53 mmol)添加至(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.304 g，18.63 mmol)及四乙氧基鈦(5.43 mL，25.9 mmol)於THF (30 mL)中之溶液，且在60°C下將反應物攪拌1.5 h並接著在70°C下攪拌1.5 h。將混合物冷卻至室溫並接著冷卻至-78°C。逐滴添加三第二丁基硼氫化鋰(L-selectride)於THF (38.8 mL，38.8 mmol)中之1M溶液且在攪拌下使反應混合物緩慢升溫至室溫隔夜。隨後將反應混合物冷卻至0°C且逐滴添加MeOH。將粗反應混合物倒入至鹽水上。將所得懸浮液經矽藻土塞過濾，且用EtOAc洗滌

濾餅。隨後將濾液真空濃縮，用水稀釋，並用EtOAc萃取。將經合併之有機物經疏水性玻璃料過濾且真空濃縮，得到黃色油狀物。使用矽膠管柱層析用10至42% (25% EtOH/AcOEt):環己烷之梯度溶離來純化該油狀物，得到呈黃色膠狀物之(S)-N-((1S,3R,4R)-4-羥基-3-甲基環己基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺及(S)-N-((1S,3S,4S)-4-羥基-3-甲基環己基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1:1非對映異構體混合物) (303.5 mg, 1.301 mmol, 8%產量)，其直接用於下一反應中。

**中間物118：(1R,2R,4S)-4-胺基-2-甲基環己醇及(1S,2S,4S)-4-胺基-2-甲基環己醇(1:1非對映體混合物)**

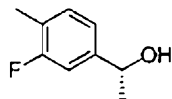


將含4M HCl之二噁烷(1 mL, 4.00 mmol)添加至(S)-N-((1S,3R,4R)-4-羥基-3-甲基環己基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺化合物及(S)-N-((1S,3S,4S)-4-羥基-3-甲基環己基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1:1非對映異構體混合物，為了製備，參見中間物117) (300 mg, 1.286 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液，且在室溫下將反應物攪拌隔夜。添加更多含4M HCl之二噁烷(1 mL, 4.00 mmol)，且在室溫下將反應物攪拌6 h。另外添加含4M HCl之二噁烷(1 mL, 4.00 mmol)，且在室溫下將反應物攪拌1 h。將反應物真空濃縮，溶解於MeOH中且經由用MeOH及含2M NH<sub>3</sub>之MeOH溶液洗滌(用MeOH預調節)之2 g SCX管柱溶離。真空濃縮氨溶離份，得到呈棕色膠狀物之(1R,2R,4S)-4-胺基-2-甲基環己醇及(1S,2S,4S)-4-胺基-2-甲基環己醇(1:1非對映體混合物) (74.5 mg, 0.577 mmol, 45%產量)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.17 - 4.51 (m, 2 H) 2.91 -

3.03 (m, 2 H) 2.86 (td, J=10.2, 4.3 Hz, 2 H) 1.61 - 1.82 (m, 4 H) 1.35 - 1.58 (m, 4 H) 1.09 - 1.28 (m, 4 H) 0.95 - 1.07 (m, 2 H) 0.90 (dd, J=9.4, 6.7 Hz, 6 H) 0.61 - 0.84 (m, 2 H)

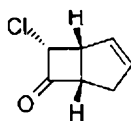
**中間物119：(R)-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙醇**



將(+)-DIP-Cl (1.265 g, 3.94 mmol)溶解於THF (20 mL)中且於N<sub>2</sub>下冷卻至-25°C。添加含1-(3-氟-4-甲基苯基)乙-1-酮(0.5 g, 3.29 mmol, 可購自諸如Alfa Aesar之商業供應商)之THF (10 mL)且在自-25°C升溫至室溫時保留反應物以攪拌隔夜。將反應物冷卻至-35°C且添加另外的含(+)-DIP-Cl (1.265 g, 3.94 mmol)之THF (5 mL)。在將反應物攪拌6 h時, 將該反應物保持在-35°C與-25°C之間, 且接著使其升溫至室溫隔夜。將反應物用乙醛(0.5 mL, 8.85 mmol)淬滅且真空濃縮。將殘餘物溶解於Et<sub>2</sub>O (20 mL)中且添加二乙醇胺(1.036 g, 9.86 mmol), 將其保留以攪拌2 h。經由矽藻土濾出白色沈澱物, 且真空濃縮濾液, 得到無色油狀物。使用矽膠管柱層析用0-25% EtOAc:環己烷之梯度溶離來純化該油狀物, 得到呈無色液體之(R)-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙-1-醇(836 mg, 2.71 mmol, 83%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.89 min, no [MH]<sup>+</sup>

**中間物120：(+/-)-7-氯雙環[3.2.0]庚-2-烯-6-酮**

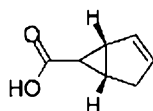


在室溫下經1 h將鋅(8.42 g, 129 mmol)以小份添加至(+/-)-7,7-二氯雙環[3.2.0]庚-2-烯-6-酮(24 g, 136 mmol, 可購自諸如Alfa Aesar之商業供應商)於AcOH (100 mL)中之溶液。將混合物再攪拌1 h, 隨後用水稀釋

並用二乙醚萃取。將有機層用水及碳酸氫鈉飽和溶液以及鹽水洗滌，隨後乾燥及真空蒸發，得到呈淡黃色液體之(+/-)-7-氯雙環[3.2.0]庚-2-烯-6-酮(20 g, 140 mmol, 純度=70%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5.89 - 5.97 (m, 1 H) 5.70 - 5.79 (m, 1 H) 5.03 - 5.14 (m, 1 H) 3.78 - 3.97 (m, 2 H) 2.66 - 2.80 (m, 1 H) 2.41 - 2.55 (m, 1 H)

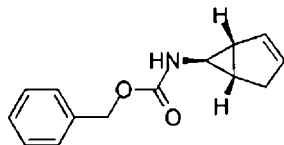
中間物121：(+/-)-雙環[3.1.0]己-2-烯-6-甲酸，非對映異構體之混合物



向KOH (2.16 g, 38.5 mmol)於1,4-二噁烷(24 mL)及水(10 mL)中之經攪拌混合物逐滴添加(+/-)-7-氯雙環[3.2.0]庚-2-烯-6-酮(為了製備，參見中間物120, 1.307 g, 5.50 mmol)。隨後再用1,4-二噁烷(300  $\mu\text{L}$ )將含有氯-SM之燒瓶洗滌成為反應容器。將反應物攪拌30 min。用2M HCl (水溶液)將反應物酸化至pH $\sim$ 2。用DCM (3 $\times$ 40mL)萃取有機物且使經合併之有機物靜置隔夜。16 h後，將經合併之有機物乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾並真空濃縮，得到棕色油狀物。將其進一步真空乾燥，得到呈棕色蠟質固體之所需產物——(+/-)-雙環[3.1.0]己-2-烯-6-甲酸(581 mg, 4.68 mmol, 85% 產量)，其為 $\sim$ 40%-內接/ $\sim$ 60%-外掛之混合物(所需)。

LCMS (2 min甲酸): (外掛)  $R_t = 0.65$  min, no m/z ; (內接)  $R_t = 0.54$  min, no m/z

中間物122：(+/-)-(順)-雙環[3.1.0]己-2-烯-6-基胺基甲酸苯甲酯

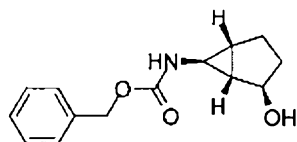


在室溫下將DPPA (26.0 mL, 121 mmol)添加至(+/-)-雙環[3.1.0]己-

2-烯-6-甲酸(非對映異構體之混合物)(為了製備，參見中間物121，10 g，81 mmol)及Et<sub>3</sub>N (22.46 mL，161 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液，且將混合物攪拌30 min，隨後添加苯甲醇(16.75 mL，161 mmol)且在回流下將混合物加熱3 h。將溶液用EtOAc稀釋，並用水及碳酸氫鈉飽和溶液(水溶液)洗滌，隨後乾燥及真空蒸發，得到棕色油狀物。使用矽膠管柱層析用0-50% EtOAc:環己烷之梯度溶離來純化該油狀物，得到呈無色固體之(+/-)-((順)-雙環[3.1.0]己-2-烯-6-基)胺基甲酸苯甲酯(3.7 g，16.14 mmol，20.03%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.08 min, [MH]<sup>+</sup> = 230.3

中間物123：(+/-)-((順)-2-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸苯甲酯



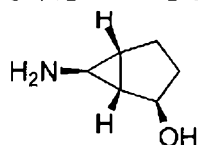
在0°C下將硼烷-甲硫醚錯合物(2.299 mL，24.21 mmol)添加至(+/-)-((順)-雙環[3.1.0]己-2-烯-6-基)胺基甲酸苯甲酯(為了製備，參見中間物122，3.7 g，16.14 mmol)於THF (10 mL)中之溶液，且將混合物攪拌2 h，隨後經30 min使其升溫至室溫。添加水(2 mL)，然後添加2M NaOH水溶液(16.14 mL，32.3 mmol)。在冰浴中冷卻混合物，隨後添加H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%，3.30 mL，32.3 mmol)，且將混合物再攪拌1 h。用EtOAc及水稀釋混合物，且將該混合物劇烈攪拌30 min，隨後分離有機層並用EtOAc萃取水層。將經合併之有機物用5%硫代硫酸鈉溶液(水溶液)洗滌，隨後乾燥及真空蒸發，得到膠狀物。用乙醚濕磨此膠狀物且藉由過濾收集所得無色固體。真空蒸發濾液，得到無色膠狀物，其藉由矽膠管柱層析用0-50% EtOAc:環己烷之梯度溶離而純化。稍後使溶離份流動而產生無色膠狀物(0.53 g)，其在靜置時部分固化。將此材料溶解於EtOAc中且使其靜置隔



夜，從而得到藉由過濾收集之無色固體。真空蒸發濾液，得到無色膠狀物。使用矽膠管柱層析用0-50% EtOAc:環己烷之梯度溶離來純化該膠狀物，得到呈無色膠狀物之(+/-)-((順)-2-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸苯甲酯(180 mg, 0.728 mmol, 5%產量)。

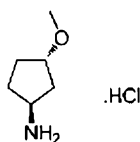
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.19 - 7.44 (m, 6 H) 4.96 - 5.04 (m, 2 H) 4.53 (d,  $J=1.0$  Hz, 1 H) 4.07 (t,  $J=4.6$  Hz, 1 H) 2.09 (br. s., 1 H) 1.83 (m,  $J=1.0, 1.0$  Hz, 1 H) 1.62 (dd,  $J=12.1, 8.4$  Hz, 1 H) 1.32 - 1.40 (m, 3 H) 1.09 - 1.23 (m, 1 H)

**中間物124**：(+/-)-((順)-6-胺基雙環[3.1.0]己-2-醇



將(+/-)-((順)-2-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸苯甲酯(為了製備，參見中間物123, 180 mg, 0.728 mmol)溶解於EtOH (10 mL)中且添加10% Pd/C (35 mg, 0.329 mmol)。在大氣壓力下將反應混合物氫化6.5 h。濾出催化劑且濃縮反應混合物，得到呈淡黃色油狀物之(+/-)-((順)-6-胺基雙環[3.1.0]己-2-醇(82 mg, 0.728 mmol, 純度=80%)，其直接天然地用於下一步驟中。

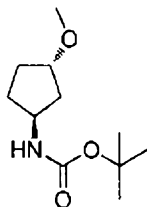
**中間物125**：(+/-)-((反)-3-甲氧基環戊胺鹽酸鹽



將(+/-)-((反)-3-甲氧基環戊基)胺基甲酸第三丁酯(為了製備，參見中間物126, 280 mg, 1.040 mmol)溶於4M鹽酸於二噁烷(2.5 mL, 10.00 mmol)中之溶液且攪拌2 h。真空濃縮反應混合物，得到(+/-)-((反)-3-甲氧基環戊-1-胺鹽酸鹽(167 mg, 0.991 mmol, 95%產量)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.05 (br s, 3 H) 3.85 - 3.89 (m, 1 H) 3.50 - 3.57 (m, 1 H) 3.17 (s, 3 H) 1.89 - 2.04 (m, 3 H) 1.70 - 1.77 (m, 1 H) 1.55 - 1.65 (m, 2 H)。

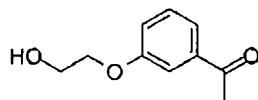
**中間物126：(+/-)-((反)-3-甲氧基環戊基)胺基甲酸第三丁酯**



在真空下將壓碎式3 Å分子篩置放於250 mL圓底燒瓶中並用空氣加熱槍加熱。使燒瓶冷卻，且添加含(+/-)-((反)-3-羥基環戊基)胺基甲酸第三丁酯(370 mg, 1.838 mmol, 可購自例如Fluorochem)之無水二氯甲烷(13 mL)。添加N1,N1,N8,N8-四甲基萘-1,8-二胺(1.357 g, 6.33 mmol)，且將反應物冷卻至0°C並置放於氮氣氛圍下。添加四氟硼酸三甲基氧鎢(680 mg, 4.60 mmol)，且使反應物升溫至室溫並快速攪拌20 h。將反應物用二氯甲烷(50 mL)稀釋並用水(50 mL)洗滌。用二氯甲烷(2 × 25 mL)萃取水層，且用0.5M HCl水溶液(15 mL)、碳酸氫鈉飽和溶液(20 mL)及鹽水(30 mL)洗滌經合併之有機物。使有機相通過疏水性玻璃料並將其真空濃縮，得到黃色油狀物。將粗產物再溶解於二氯甲烷並直接施用至25 g SNAP二氧化矽濾筒之頂部，且藉由SP4急驟管柱層析用0-100%乙酸乙酯/環己烷之梯度溶離來純化。合併相關溶離份且真空濃縮，得到(+/-)-((反)-3-甲氧基環戊基)胺基甲酸第三丁酯(280 mg, 1.040 mmol, 57%產量)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 6.80 (br d, 1 H) 3.84 (q, 1 H) 3.75 - 3.80 (m, 1 H) 3.14 (s, 3 H) 1.80 - 1.90 (m, 3 H) 1.46 - 1.56 (m, 2 H) 1.38 (s, 9 H) 1.29 - 1.36 (m, 1 H)。

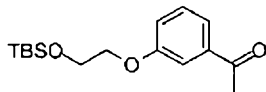
**中間物127：1-(3-(2-羥基乙氧基)苯基)乙酮**



將3-羥基苯乙酮(5.0 g, 36.7 mmol, 可購自例如Sigma Aldrich)、碳酸仲乙酯(4.85 g, 55.1 mmol)、碳酸鉀(5.08 g, 36.7 mmol)於DMF (50 mL)中混合且在氮氣下在120°C下加熱隔夜, 隨後將該混合物用水(200 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將經合併之有機物用水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌, 乾燥且真空蒸發, 得到淡黃色油狀物。將其溶解於DCM中且裝載至100 g SNAP Ultra管柱上並用0-100% EtOAc/環己烷溶離。真空蒸發含產物之溶離份, 得到1-(3-(2-羥基乙氧基)苯基)乙-1-酮(5.5 g, 30.5 mmol, 83%產量), 其直接用於下一步驟中。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 0.67$  min,  $[M-H]^- = 179.1$ 。

**中間物128: 1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙酮**

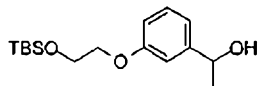


將TBDMS-CL (4.97 g, 33.0 mmol)添加至1-(3-(2-羥基乙氧基)苯基)乙-1-酮(為了製備, 參見中間物127, 5.4 g, 30.0 mmol)及咪唑(2.45 g, 36.0 mmol)於DCM (50 mL)中之混合物, 且將該混合物攪拌2 h, 隨後使其靜置過週末。用水(2 × 100 mL)洗滌所得懸浮液, 且將有機層乾燥及真空蒸發, 得到無色油狀物。將其裝載至100 g SNAP ultra二氧化矽管柱上且藉由急驟層析用0-30% EtOAc/環己烷溶離來純化。真空蒸發含產物之溶離份, 得到呈無色液體之1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙-1-酮(6.6 g, 22.41 mmol, 75%產量), 其直接用於下一步驟中。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.46$  min,  $[MH]^+ = 295.3$ 。

**中間物129: (+/-)-1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙**

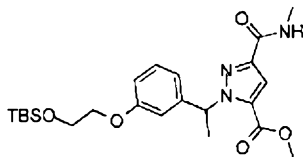
## 醇



在 $0^{\circ}\text{C}$ 下將硼氫化鈉(1.27 g, 33.6 mmol)添加至1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙-1-酮(為了製備, 參見中間物128, 6.6 g, 22.41 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液且將該混合物攪拌2 h, 隨後藉由極小心添加氯化銨溶液(50 mL, 最初緩慢且逐滴添加-劇烈起泡!)淬滅。將所得混合物用鹽水(50 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取, 將經合併之有機物乾燥及真空蒸發, 得到呈無色油狀物之1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙-1-醇(5.61 g, 18.92 mmol, 84%產量), 其直接用於下一步驟中。

LCMS (2 min高 pH):  $R_t = 1.41$  min,  $[\text{MH}]^+ = 296.3$ 。

中間物130: (+/-)-1-(1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-甲酸甲酯

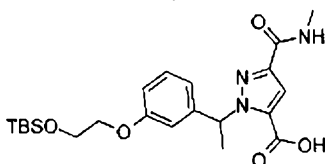


在 $0^{\circ}\text{C}$ 下經5 min將含DIAD (1.38 mL, 7.10 mmol)之DCM (10 mL)逐滴添加至3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(為了製備, 參見中間物1, 1 g, 5.46 mmol)、1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙-1-醇(為了製備, 參見中間物129, 1.942 g, 6.55 mmol)及三苯膦(1.862 g, 7.10 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液, 且將該混合物攪拌隔夜, 從而使其升溫至室溫。將該溶液用水(20 mL)洗滌, 乾燥及真空蒸發, 得到淡黃色膠狀物。將其溶解於DCM中並裝載至100 g SNAP ultra二氧化矽管柱上, 隨後用0-60% EtOAc/環己烷溶離, 且真空蒸發含產物之

溶離份，得到呈淡黃色膠狀物之(+/-)-1-(1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(2.61 g, 5.65 mmol, 104%產量)，其為~4:1之非對映異構體混合物(具有交替吡唑烷基化產物作為次要組份)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 1.43 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 462.3$ 。

中間物131：(+/-)-1-(1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸

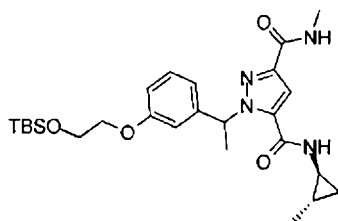


將(+/-)-1-(1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(為了製備，參見中間物130, 2.6 g, 5.63 mmol)溶解於甲醇(30 mL)中並添加NaOH (10 mL, 20.00 mmol, 2M於水中)，隨後在室溫下將該混合物攪拌2 h。隨後真空蒸發溶劑。將所得固體溶解於水(30 mL)中並用乙醚(2 × 30 mL)洗滌，隨後用2M HCl (水溶液) (11 mL)酸化水層，且用EtOAc (2 × 30 mL)萃取所得混合物。將經合併之有機物用水洗滌，乾燥及真空蒸發，得到呈無色膠狀物之(+/-)-1-(1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸(2.22 g, 4.96 mmol, 88%產量)，作為大致4:1比率之區位異構體(根據前一步驟，具有交替吡唑烷基化產物作為次要組份)，其在此階段似乎為不可分離的。

LCMS (2 min高pH):  $R_t = 0.99 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 448.4$ 。

中間物132：1-(1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映

## 異構體之混合物

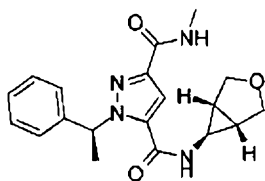


將(+/-)-1-(1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸(為了製備，參見中間物131，2 g，4.47 mmol)、(1S,2S)-2-甲基環丙-1-胺鹽酸鹽(0.625 g，5.81 mmol)、HATU (2.209 g，5.81 mmol)及Et<sub>3</sub>N (1.868 mL，13.40 mmol)溶解於DCM (20 mL)中，且將該混合物攪拌2 h，隨後使其在室溫下靜置過週末。用水(50 mL)攪拌所得混合物1 h，隨後將有機層分離，乾燥及真空蒸發，得到淡黃色膠狀物。將其溶解於DCM中並裝載至100 g SNAP ultra二氧化矽管柱上，並藉由急驟層析用0-100% EtOAc/環己烷溶離純化。真空蒸發含產物之溶離份，得到呈無色固體之1-(1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(1.10 g，2.197 mmol，49%產量，非對映異構體之混合物)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 1.44 min, [MH]<sup>+</sup> = 501.4。

實例：

實例1：N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺



向(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-5-甲酸(98 mg，

0.359 mmol) 於 DMF (0.8 mL) 中之溶液添加 HATU (205 mg, 0.538 mmol), 然後添加 (1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-胺鹽酸鹽 (107 mg, 0.789 mmol) 及 DIPEA (0.313 mL, 1.793 mmol)。在室溫下於空氣中攪拌所得反應混合物 18 h。藉由 MDAP (甲酸) 純化反應混合物。將含所需產物之溶離份分配於 NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液與 DCM 之間。分離有機層且再用 DCM (2×20 mL) 萃取水層。將經合併之有機層乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且真空濃縮, 得到呈白色固體之 N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺 (25 mg, 0.063 mmol, 18% 產量)。

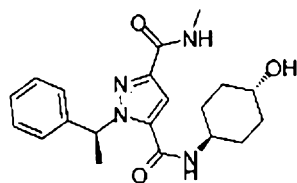
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.20 - 7.32 (m, 5 H) 7.09 (s, 1 H) 6.59 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=8.3, 2.7 Hz, 2 H) 3.72 (dt, J=8.2, 3.5 Hz, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.53 (t, J=2.4 Hz, 1 H) 1.92 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.85 - 1.90 (m, 1 H) 1.77 - 1.82 (m, 1 H)。未觀測到 2 個可交換質子。

LCMS (2 min 甲酸): Rt = 0.85 min, [MH]<sup>+</sup> = 355.3。

在第一次 MDAP 注入後剩餘的粗產物亦藉由 MDAP (甲酸) 純化, 其中含有所需產物之溶離份分配於 NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液與 DCM 之間。分離有機層且再用 DCM (2×20 mL) 萃取水層。將經合併之有機層乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且真空濃縮, 得到第二批呈白色固體之 N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺 (30 mg, 0.076 mmol, 21% 產量)。

LCMS (2 min 甲酸): Rt = 0.85 min, [MH]<sup>+</sup> = 355.3。

**實例 2 : N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺**



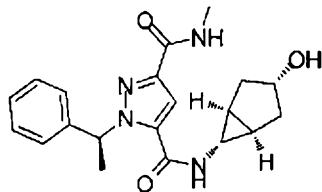
向(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-5-甲酸(451 mg, 1.650 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液添加HATU (941 mg, 2.475 mmol), 然後添加(1r,4r)-4-胺基環己醇(反) (380 mg, 3.30 mmol)及DIPEA (1.441 mL, 8.25 mmol)。在室溫下於空氣中攪拌所得反應混合物40 min。真空濃縮反應混合物以移除DMF且分配於乙酸乙酯與LiCl飽和水溶液之間。將有機層分離, 用鹽水洗滌, 乾燥(疏水性玻璃料)且濃縮, 得到~1.5 g呈橙色油狀物之粗產物(含DMF)。其係藉由在SiO<sub>2</sub>上層析(Biotage SNAP 25 g濾筒, 用20-100%乙酸乙酯/環己烷, 然後用100%乙酸乙酯至12%乙醇/乙酸乙酯溶離)純化, 得到447 mg無色油狀物。其藉由MDAP (甲酸)進一步純化。將含所需產物之溶離份分配於NaHCO<sub>3</sub>飽和溶液與DCM之間。分離有機層且再用DCM (2×20 mL)萃取水層。將經合併之有機層乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且真空濃縮, 得到呈白色固體之N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(163 mg, 0.396 mmol, 24%產量)。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.16 - 1.25 (m, 2 H) 1.25 - 1.36 (m, 2 H) 1.67 - 1.80 (m, 2 H) 1.78 - 1.86 (m, 2 H) 1.83 (d, J=6.0 Hz, 3 H) 2.77 (d, J=4.8 Hz, 3 H) 3.31 - 3.39 (m, 1 H) 3.57 - 3.66 (m, 1 H) 4.52 (d, J=4.5 Hz, 1 H) 6.67 (q, J=7.0 Hz, 1 H) 7.22 - 7.25 (m, 1 H) 7.23 - 7.24 (m, 1 H) 7.24 - 7.27 (m, 2 H) 7.28 - 7.31 (m, 2 H) 8.11 (q, J=4.5 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=7.8 Hz, 1 H)

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.82 min, [MH]<sup>+</sup> = 371.3。



實例3：N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺

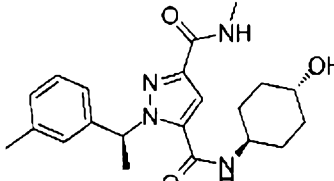
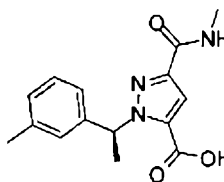
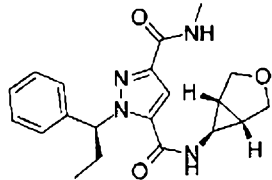
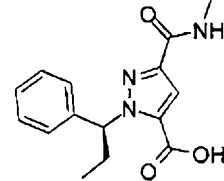
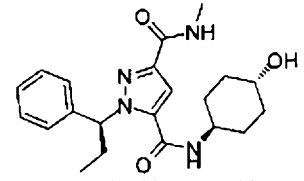
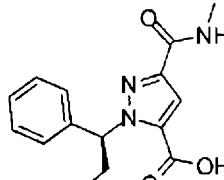
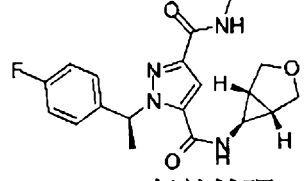
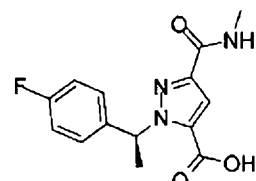
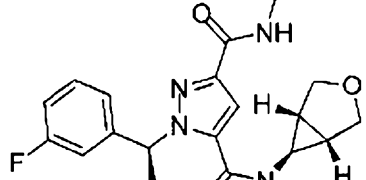
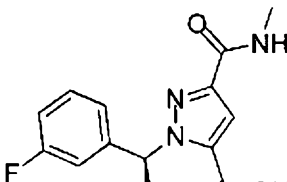


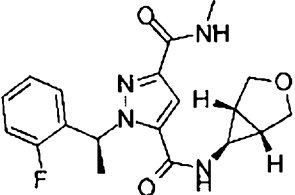
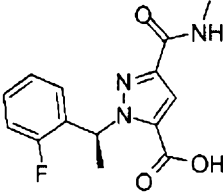
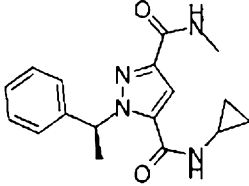
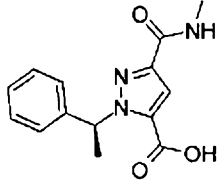
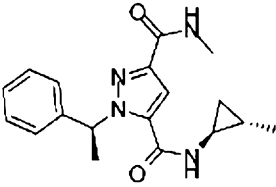
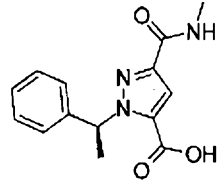
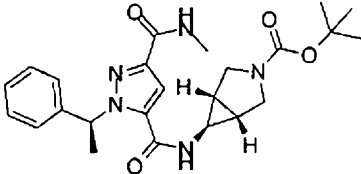
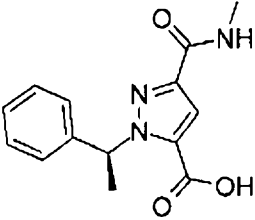
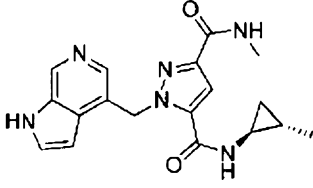
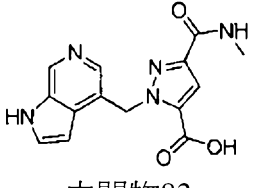
將粗(3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸第三丁酯(37 mg, 0.173 mmol)溶解於DCM (10 mL)中且添加TFA (1 mL)，隨後在室溫下將混合物攪拌2 h。真空蒸發溶劑，得到淡黃色膠狀物。將粗殘餘物溶解於DCM (5 mL)中，隨後添加HATU (86 mg, 0.226 mmol)、Et<sub>3</sub>N (0.048 mL, 0.347 mmol)及(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-5-甲酸(47.4 mg, 0.173 mmol)，且在室溫下將混合物攪拌2 h。真空蒸發溶劑且藉由MDAP (高pH)純化殘留物，得到N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6s)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(3 mg, 8.14 μmol, 5%產量)。

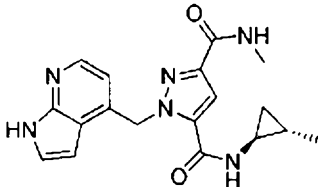
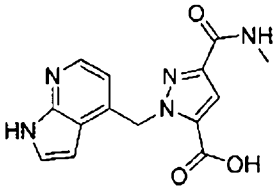
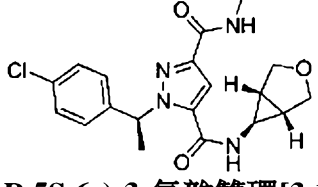
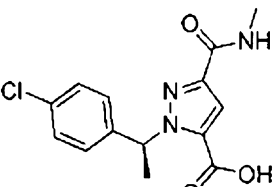
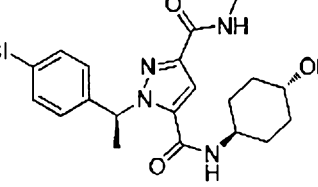
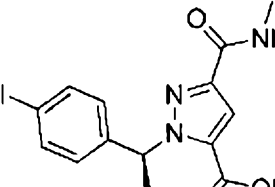
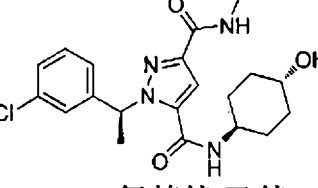
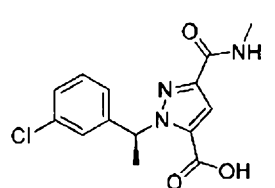
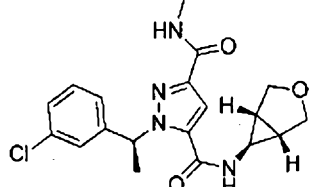
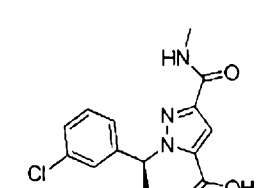
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.36 - 1.40 (m, 2 H) 1.58 (ddt, J=12.4, 8.3, 4.4, 4.4 Hz, 2 H) 1.82 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 2.01 (dt, J=12.6, 7.1 Hz, 2 H) 2.42 (dt, J=3.9, 2.0 Hz, 1 H) 2.75 (d, J=4.6 Hz, 3 H) 3.80 (br t, J=7.0 Hz, 1 H) 4.59 (br d, J=3.3 Hz, 1 H) 6.68 (q, J=7.0 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.23 - 7.26 (m, 2 H) 7.27 - 7.33 (m, 2 H) 8.13 (q, J=4.6 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=4.0 Hz, 1 H)

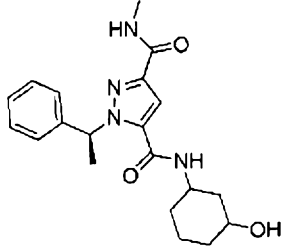
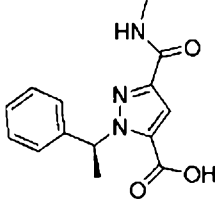
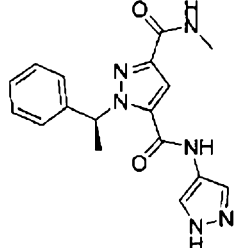
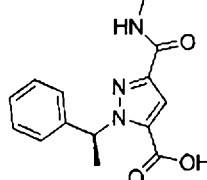
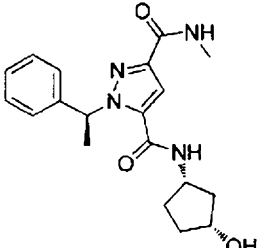
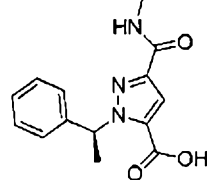
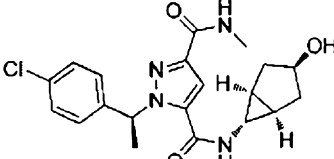
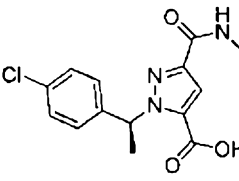
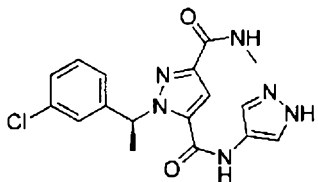
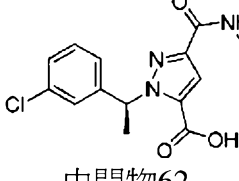
LCMS (2 min高pH): Rt = 0.79 min, [MH]<sup>+</sup> = 369.4。

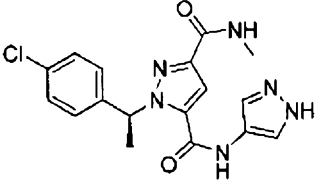
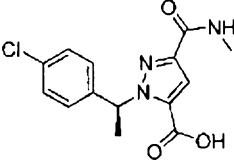
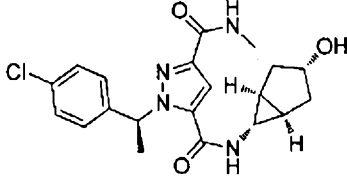
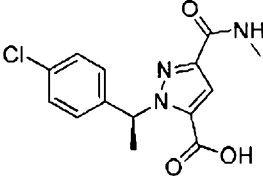
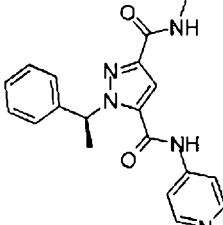
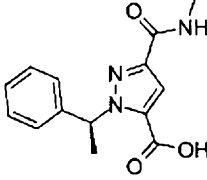
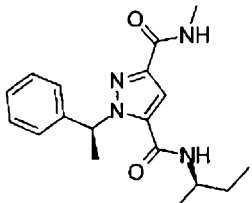
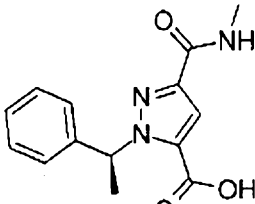
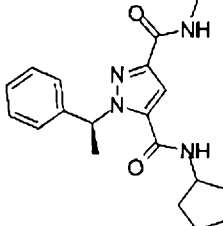
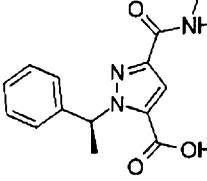
以類似於實例3之方式製備下列實例：

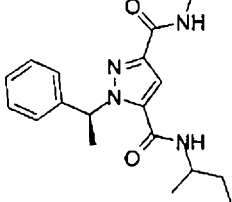
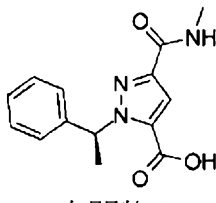
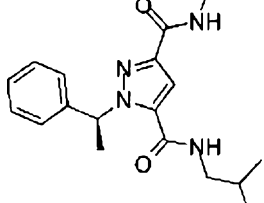
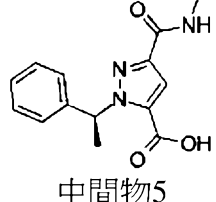
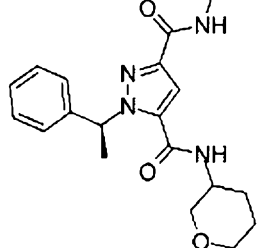
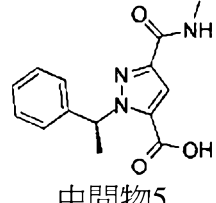
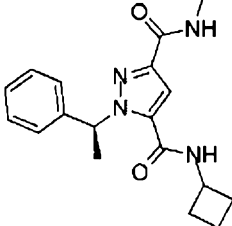
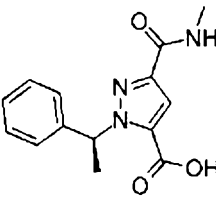
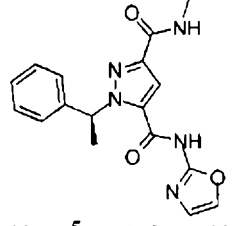
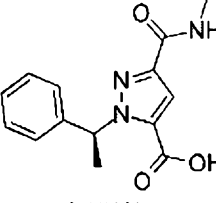
實例		所用中間物	LCMS : (系統, t <sub>RET</sub> , MH <sup>+</sup> )
4	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,4S)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(間甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物50</p>	甲酸, 0.88 min, 385.4
5	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物51</p>	甲酸, 0.94 min, 369.3
6	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,4S)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物51</p>	甲酸, 0.89 min, 385.3
7	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物52</p>	甲酸, 0.87 min, 373.2
8	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物53</p>	甲酸, 0.87 min, 373.5

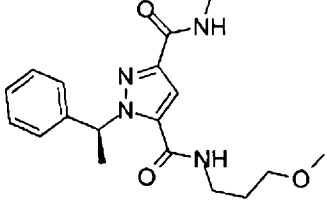
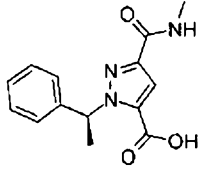
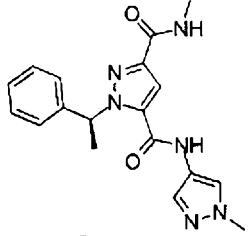
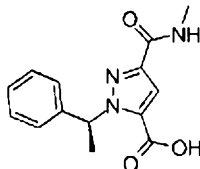
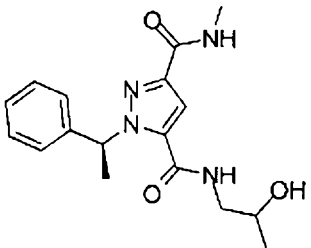
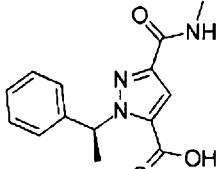
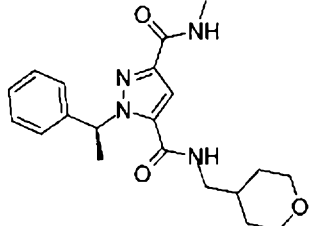
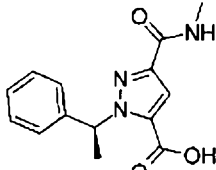
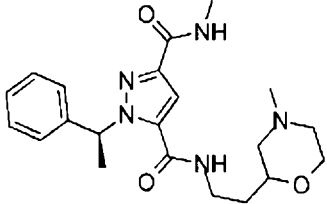
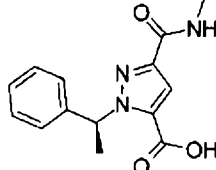
<p>9</p>  <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(2-氟苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物54</p>	<p>甲酸， 0.86 min， 373.6</p>
<p>10</p>  <p><b>(S)-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物5</p>	<p>高pH， 0.91 min， 313.3</p>
<p>11</p>  <p><b>N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物5</p>	<p>甲酸， 0.98 min， 327.3</p>
<p>12</p>  <p><b>(1R,5S,6s)-6-(3-(甲基胺甲醯基)-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-5-甲醯胺基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯</b></p>	 <p>中間物5</p>	<p>甲酸， 1.11 min，454</p>
<p>13</p>  <p><b>1-((1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物83</p>	<p>高pH， 0.70 min， 353.5</p>

14	 <p>1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物60</p>	甲酸， 0.60 min， 353.2
15	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物61</p>	甲酸， 0.97 min， 389.3
16	 <p>1-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物61</p>	甲酸， 0.92 min， 405.4
17	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物62</p>	甲酸， 0.89 min， 405.1
18	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物62</p>	甲酸， 0.94 min， 389.1

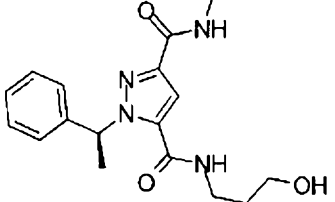
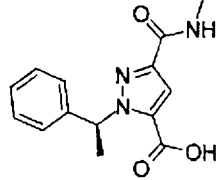
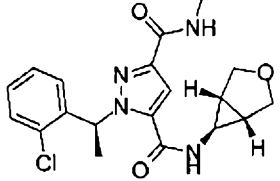
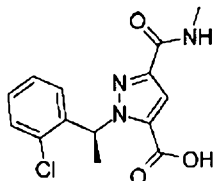
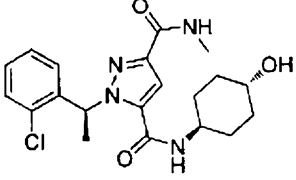
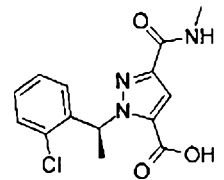
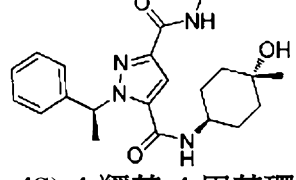
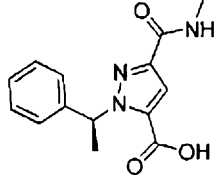
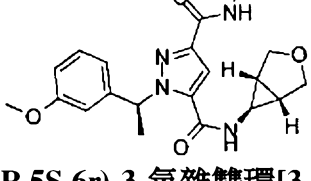
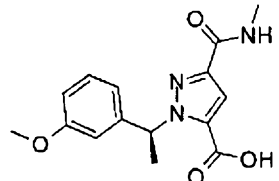
19	 <p><b>N<sup>5</sup>-(3-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體之混合物</b></p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 0.87 min， 371.1
20	 <p><b>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 0.83 min， 339.0
21	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1S,3R)-3-羥基環戊基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 0.86 min， 357.1
22	 <p><b>1-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物61</p>	高pH， 0.93 min， 403.6
23	 <p><b>(S)-1-(1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物62</p>	甲酸， 0.90 min， 373.5

24	 <p>(S)-1-(1-(4-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物61</p>	甲酸， 0.91 min， 373.5
25	 <p>1-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物61</p>	高pH， 0.90 min， 403.6
26	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 0.61 min， 350.1
27	 <p>N<sup>5</sup>-((R)-第二丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 1.04 min， 329.1
28	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-環戊基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 1.07 min， 341.1

29	 <p><b>N<sup>5</sup>-(第二丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</b></p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 1.04 min， 329.2
30	 <p><b>(S)-N<sup>5</sup>-異丁基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 1.06 min， 329.1
31	 <p><b>N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(四氫-2H-哌喃-3-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</b></p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 0.91 min， 357.1
32	 <p><b>(S)-N<sup>5</sup>-環丁基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 1.02 min， 327.1
33	 <p><b>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(噁唑-2-基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 0.85 min， 340.1

34	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(3-甲氧基丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 0.90 min， 345.1
35	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 0.89 min， 353.1
36	 <p>N<sup>5</sup>-(2-羥丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 0.80 min， 331.1
37	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 0.90 min， 371.1
38	 <p>N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(2-(4-甲基嗎啉-2-基)乙基)-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 0.55 min， 400.2

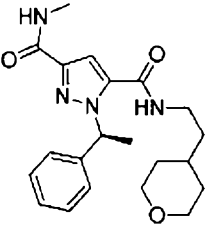
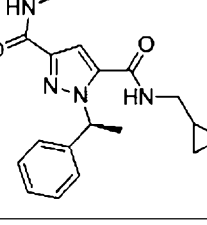
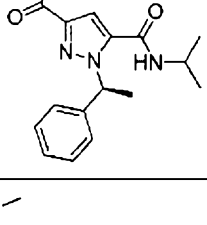
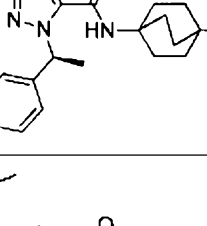
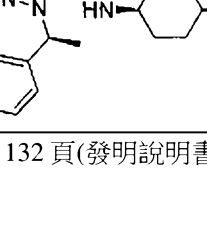


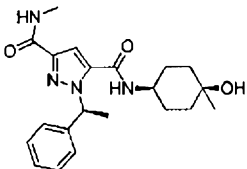
39	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(3-羥丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 0.77 min， 331.1
40	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(2-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物63</p>	甲酸， 0.90 min， 389.5
41	 <p>1-((S)-1-(2-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物63</p>	甲酸， 0.87 min， 449.4
42	 <p>N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-羥基-4-甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物5</p>	甲酸， 0.82 min， 385.2
43	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(3-甲氧苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	 <p>中間物64</p>	甲酸， 0.86 min， 385.3

經由一陣列利用以下方法製備實例44至49：



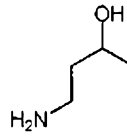
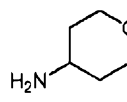
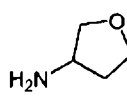
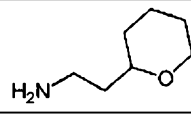
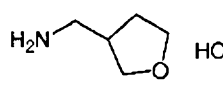
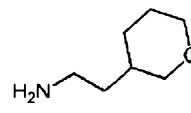
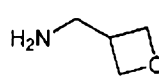
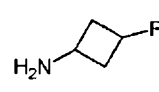
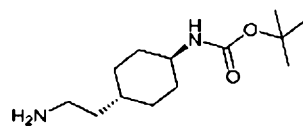
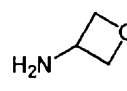
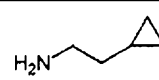
向20 mL小瓶稱量(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-5-甲酸(0.027 g, 0.1 mmol) × 14 = 383 mg及HATU (0.042 g, 0.110 mmol) ×

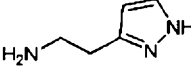
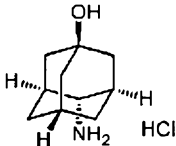
14 = 586 mg。向此小瓶添加DMF (0.5 mL) × 14 = 7 mL及DIPEA (0.050 mL, 0.286 mmol) × 14 = 700 μL。將混合物攪拌5 min且接著等分至小瓶 (550 μL)中，各小瓶含有適當預稱量之胺(0.120 mmol)。(註釋：添加額外DIPEA (0.050 mL, 0.286 mmol)至係HCl鹽之胺)。使混合物反應66 h。添加T<sub>3</sub>P (100 μL, 50 wt%於EtOAc中)及DIPEA (0.050 mL, 0.286 mmol)且在5 min後添加額外胺(0.120 mmol)。混合物再反應24 h。反應物藉由MDAP (高pH)純化且濃縮，得到：-

實例編號	名稱	結構	質量 (mg)	產量 (%)	[MH] <sup>+</sup>	Rt (min) 甲酸
44	(S)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-N <sup>5</sup> -(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		6.8	16	385	0.96
45	(S)-N <sup>5</sup> -(環丙基甲基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		6.6	18	327	1.01
46	(S)-N <sup>5</sup> -異丙基-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		21	61	315	0.97
47	(S)-N <sup>5</sup> -(4-羥基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		13	29	397	0.87
48	N <sup>5</sup> -((1s,4R)-4-羥基環己基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		8	19	371	0.87

49	<b>N<sup>5</sup>-((1s,4R)-4-羥基-4-甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b>		19	44	385	0.94
----	---	---	----	----	-----	------

使用下列商用胺製備實例50至64作為醯胺陣列之一部分。

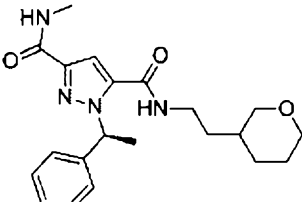
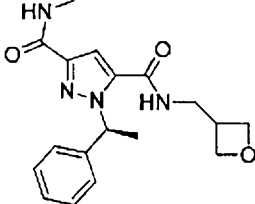
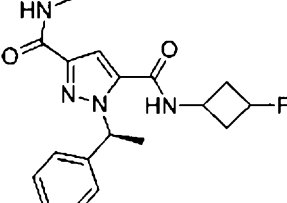
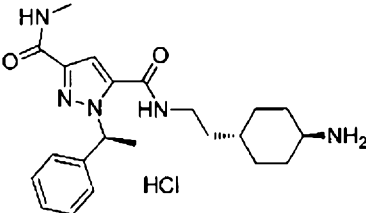
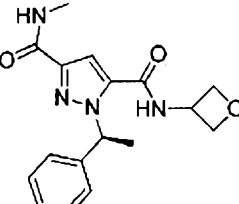
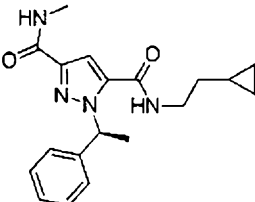
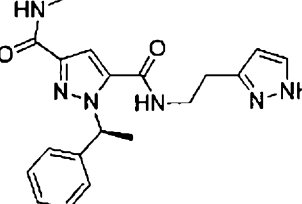
試劑名稱	結構	MW	試劑質量(g)	mmol
乙胺		45	0.005	0.120
丙-1-胺		59	0.007	0.120
(+/-)-4-氨基丁-2-醇		89	0.011	0.120
四氫-2H-哌喃-4-胺		101	0.012	0.120
(+/-)-四氫呋喃-3-胺		87	0.010	0.120
(+/-)-2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙胺		129	0.016	0.120
(+/-)-(四氫呋喃-3-基)甲胺鹽酸鹽		137	0.017	0.120
(+/-)-2-(四氫-2H-哌喃-3-基)乙胺		129	0.016	0.120
氧雜環丁-3-基甲胺		87	0.010	0.120
3-氟環丁胺，非對映異構體混合物		89	0.011	0.120
((1r,4r)-4-(2-氨基乙基)環己基)胺基甲酸第三丁酯		242	0.029	0.120
氧雜環丁-3-胺		73	0.009	0.120
2-環丙基乙胺		85	0.010	0.120

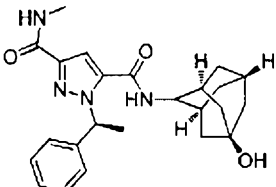
2-(1H-吡唑-3-基)乙胺		111	0.013	0.120
(1s,3R,4r,5S,7s)-4-胺基金剛烷-1-醇鹽酸鹽		203	0.024	0.120

方法：將(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-5-甲酸(0.027 g, 0.100 mmol)\*18 = 492 mg及HATU (0.038 g, 0.100 mmol)\*18 = 684 mg之母液溶解於DMF (0.5 mL)\*18 = 9.0 mL中。向此母液添加DIPEA (0.052 mL, 0.300 mmol) × 18。將小瓶加蓋且在室溫下搖晃以允許完全溶解。在2 min後，將等分(0.5 mL)之上述母液添加至1 mL塑性基質小瓶中之一組預稱量胺\*18 (0.120 mmol, 量請參見表格)。將各小瓶加蓋且搖晃以輔助溶解且保留以在室溫下靜置隔夜18 h。將T<sub>3</sub>P (50 wt.% EtOAc) 120 μL及DIPEA (0.052 mL, 0.300 mmol)添加至各反應混合物且在室溫下保留超過48 h。藉由MDAP (高pH)純化反應物，得到最終化合物(量請參見表格)。

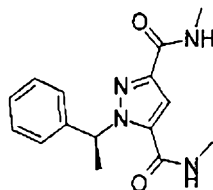
在DCM (0.5 mL)中使用含3M HCl之CPME (0.5 mL)進行反應中間物之Boc去除保護基，其對應於偶合((1r,4r)-4-(2-胺基乙基)環己基)胺基甲酸第三丁酯。將玻璃微波小瓶用作反應容器。保留反應物以在35°C下攪拌隔夜22 h。另將DCM (0.5 mL)及含3M HCl之CPME (0.5 mL)添加至反應混合物且保留該反應混合物以在35°C下攪拌隔夜18 h。隨後在氮氣流下移除溶劑至乾燥，得到游離胺之HCl鹽。另將DCM (0.5 mL)及含3M HCl之CPME (0.5 mL)添加至固體材料。保留溶液以在室溫下靜置過週末。移除溶劑至乾燥，得到如下表中所示之游離胺之HCl鹽(實例60)。

實例編號	名稱	結構	質量 (mg)	產量 (%)	[MH] <sup>+</sup>	Rt (min) 甲酸
50	(S)-N <sup>5</sup> -乙基-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		18	54	301	0.90
51	(S)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-N <sup>5</sup> -丙基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		14	40	315	0.98
52	N <sup>5</sup> -(3-羥丁基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		19	49	345	0.82
53	(S)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-N <sup>5</sup> -(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		12	31	357	0.89
54	N <sup>3</sup> -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-N <sup>5</sup> -(四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		18	48	343	0.86
55	N <sup>3</sup> -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-N <sup>5</sup> -(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		18	43	385	1.05
56	N <sup>3</sup> -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-N <sup>5</sup> -((四氫呋喃-3-基)甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		18	44	357	0.87

57	N <sup>3</sup> -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-N <sup>5</sup> -(2-(四氫-2H-吡喃-3-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		21	49	385	0.99
58	(S)-N <sup>3</sup> -甲基-N <sup>5</sup> -(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		17	43	343	0.82
59	(S)-N <sup>5</sup> -(3-氟基環丁基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		7	19	345	0.98
60	N <sup>5</sup> -(2-((1R,4S)-4-氨基環己基)乙基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺鹽酸鹽		23	47	398	0.60
61	(S)-N <sup>3</sup> -甲基-N <sup>5</sup> -(氧雜環丁烷-3-基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		14	38	329	0.83
62	(S)-N <sup>5</sup> -(2-環丙基乙基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		16	43	341	1.07
63	(S)-N <sup>5</sup> -(2-(1H-吡唑-3-基)乙基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		22	54	367	0.82

64	N <sup>5</sup> -((1S,3S,5R,7R)-5- 羥基金剛烷-2-基)- N <sup>3</sup> -甲基-1-((S)-1-苯 乙基)-1H-吡唑-3,5- 二甲醯胺		19	41	423	0.89
----	---	---	----	----	-----	------

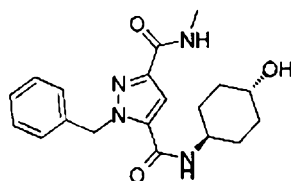
**實例65：(S)-N<sup>3</sup>,N<sup>5</sup>-二甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺**



向N<sup>3</sup>,N<sup>5</sup>-二甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(39 mg, 0.214 mmol)於THF (1 mL)中之懸浮液添加(R)-1-苯乙醇(40 mg, 0.327 mmol)及三苯膦(90 mg, 0.343 mmol),且在室溫下將反應混合物攪拌15 min。將反應混合物冷卻至0°C且添加DIAD (0.067 mL, 0.343 mmol)。隨後於微波中在140°C下將小瓶加熱15 min。隨後在140°C下將反應混合物再加熱20 min。添加另一部分之(R)-1-苯乙醇(40 mg, 0.327 mmol)、三苯膦(90 mg, 0.343 mmol)及DIAD (0.067 mL, 0.343 mmol)且在140°C下將反應混合物加熱15 min。真空移除溶劑,得到~770 mg粗黃色油狀物。其藉由在SiO<sub>2</sub>上層析(Biotage SNAP 25 g濾筒,用0-100%乙酸乙酯/環己烷溶離)純化,得到50 mg無色油狀物。其藉由MDAP (高pH)進一步純化。真空濃縮含所需產物之溶離份,得到呈白色固體之(S)-N<sup>3</sup>,N<sup>5</sup>-二甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(17 mg, 0.053 mmol, 25%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.82 min, [MH]<sup>+</sup> = 287.2。

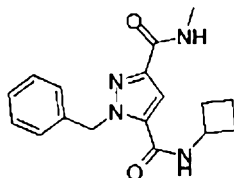
**實例66：1-苯甲基-N<sup>5</sup>-((1r,4r)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺**



向1-苯甲基-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸(150 mg, 0.509 mmol)及DIPEA (0.267 mL, 1.527 mmol)於DMF (1 mL)中之在室溫下在氮氣下經攪拌之溶液一次性添加HATU (290 mg, 0.764 mmol), 然後添加(1r,4r)-4-胺基環己醇(70.4 mg, 0.611 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌16 h。將反應物料傾入冰水中, 隨後用EtOAc (3×20 mL)萃取。將經合併之有機層用水(2 × 15 mL)、鹽水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且在真空下濃縮濾液, 得到粗產物。用50% DCM + 二乙醚(3×1 mL)濕磨粗產物, 得到固體產物, 其經過濾且在真空下乾燥15 min, 得到呈灰白色固體之1-苯甲基-N<sup>5</sup>-((1r,4r)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(160 mg, 0.447 mmol, 88%產量)。

LCMS (4.5 min方法A): Rt = 1.61 min, [MH]<sup>+</sup> = 357.1.

#### 實例67：1-苯甲基-N<sup>5</sup>-環丁基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺



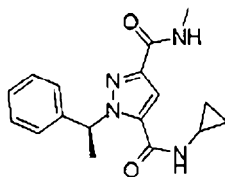
向1-苯甲基-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸(200 mg, 0.733 mmol)及DIPEA (0.384 mL, 2.199 mmol)於DMF (1 mL)中之在室溫下在氮氣下經攪拌之溶液一次性添加HATU (418 mg, 1.099 mmol), 然後添加環丁胺(104 mg, 1.466 mmol, 可購自例如Sigma Aldrich)。在室溫下將反應混合物攪拌16 h。將反應物傾入冰水中, 隨後用EtOAc (3×20 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且在真空下濃縮濾液, 得到粗產物。將粗產物添加至矽膠60-120管柱中且用65% EtOAc/正己烷溶離。在真空下濃縮所收集之純溶離份, 得到呈白色固體之1-苯甲基-N<sup>5</sup>-環丁基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(84 mg, 0.255



mmol，35%產量)。

LCMS (10 min方法D):  $R_t = 4.26$  min,  $[MH]^+ = 313.2$ 。

**實例68：**(S\*)-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺



中間物11係藉由對掌性HPLC純化。製備型NP-HPLC條件如下：

管柱/尺寸：Chiralpak IC (250 × 30 mm)，5 μm

移動相：正己烷：乙醇(70:30)

流量：38 mL/min

溫度：環境

波長：249 nm

運轉時間：18 min

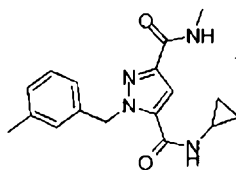
溶解度：THF+正己烷+乙醇

負載能力/注射：33.0 mg/注射

注射之總數目：10在真空下濃縮對應於峰1之純溶離份，得到呈白色固體之(S\*)-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(36 mg，0.105 mmol，15%產量)。

LCMS (4.5 min方法B):  $R_t = 1.89$  min,  $[MH]^+ = 313.2$ 。

**實例69：**N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺



向N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(300 mg，1.366 mmol)於DMF (2 mL)中之在室溫下在氮氣下經攪拌之溶液一次性添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

(566 mg, 4.10 mmol), 然後添加1-(溴甲基)-3-甲苯(0.211 mL, 1.640 mmol, 可購自例如Sigma Aldrich)。在室溫下將反應混合物攪拌16 h。將反應物倒入冰水中, 隨後用EtOAc (3×25 mL)萃取。將經合併之有機層用水(3×15 mL)、鹽水溶液洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾, 且在真空下濃縮濾液, 得到粗產物, 其為2個區位異構體之混合物。該等區位異構體係藉由SFC對掌性HPLC純化。製備型SFC條件如下: -

管柱/尺寸: LuxCellulose-2 (250 × 30 mm), 5 μm

CO<sub>2</sub>%: 60.0%

共溶劑%: 40.0% (MeOH)

總流量: 90.0 g/min

反壓: 100.0巴

UV: 211 nm

重合時間: 3.8 min

負載/注射: 16.0 mg

溶解度: 甲醇

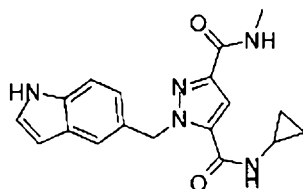
注射之總數目: 20

儀器詳情: 型號: Thar SFC-200-005

在真空下濃縮對應於峰1之純溶離份, 得到呈白色固體之N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(3-甲基苯甲基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(76 mg, 0.238 mmol, 63%產量)。

LCMS (4.5 min方法B): Rt = 1.90 min, [MH]<sup>+</sup> = 313.2。

**實例70: 1-((1H-吡啶-5-基)甲基)-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺**



向 $N^5$ -環丙基- $N^3$ -甲基-1-((1-甲苄磺醯基-1H-吲哚-5-基)甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(420 mg, 0.666 mmol)於甲醇(1 mL)中之在室溫下在氮氣下經攪拌之溶液一次性添加NaOH (80 mg, 1.999 mmol)。在70°C下將反應混合物攪拌16 h。將反應物料冷卻至室溫，隨後用水(20 mL)稀釋，接著用EtOAc (3×15 mL)萃取水層。將經合併之有機層用水(3×10 mL)、鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮濾液，得到呈區位異構體混合物形式之粗產物。該等區位異構體係藉由SFC對掌性HPLC純化。製備型SFC條件如下：-

管柱/尺寸：Chiralpak IC (250 × 30 mm)，5 μm

CO<sub>2</sub>%：50.0%

共溶劑%：50.0% (MeOH)

總流量：60.0 g/min

反壓：100.0巴

UV：215 nm

重合時間：6.5 min

負載/注射：8.0 mg

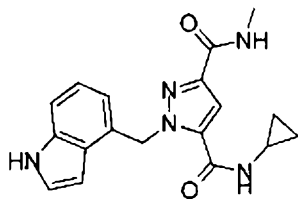
溶解度：MeOH

注射之總數目：40

在真空下濃縮對應於峰1之純溶離份，得到呈灰白色固體之1-((1H-吲哚-5-基)甲基)- $N^5$ -環丙基- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(95 mg, 0.272 mmol, 85%產量)。

LCMS (4.5 min方法B):  $R_t = 1.68 \text{ min}$ ,  $[MH]^+ = 338.2$ 。

**實例71：1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺**



向N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-((1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(400 mg, 0.745 mmol)於甲醇(1 mL)中之在室溫下在氮氣下經攪拌之溶液添加NaOH (29.8 mg, 0.745 mmol)。在70°C下將反應混合物攪拌16 h。將反應物用水稀釋，隨後用DCM (3×15 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮濾液，得到藉由SFC純化之區位異構體之粗混合物(410 mg)。製備型SFC條件如下：-

管柱/尺寸：Chiralpak AD-H (250 × 21 mm)，5 μm

CO<sub>2</sub>%：60.0%

共溶劑%：40.0% (MeOH)

總流量：60.0 g/min

反壓：100.0巴

UV：215 nm

重合時間：3.6 min

負載/注射：2.6 mg

溶解度：甲醇+DCM

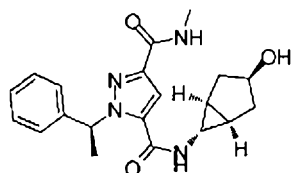
注射之總數目：34

在真空下濃縮對應於峰1之純溶離份，得到呈灰白色固體之N<sup>5</sup>-環丙

基- $N^3$ -甲基-1-((1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)甲基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺  
(400 mg, 0.745 mmol)。

LCMS (4.5 min方法B):  $R_t = 1.65$  min,  $[MH]^+ = 338.2$ 。

**實例72**： $N^5$ -((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺

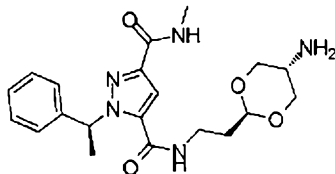


將3-羥基雙環[3.1.0]己烷-6-甲酸(720 mg, 5.06 mmol)溶解於甲苯(10 mL)及第三丁醇(10 mL)中，隨後添加 $Et_3N$  (1.412 mL, 10.13 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(1.637 mL, 7.60 mmol)且在 $80^\circ C$ 下加熱混合物隔夜。將混合物用 $EtOAc$  (20 mL)稀釋且用水(20 mL)洗滌，將溶劑乾燥及蒸發，得到淡黃色膠狀物。將其溶解於 $DCM$  (10 mL)中且裝載至50 g二氧化矽管柱上，隨後用0-100%  $EtOAc$ /環己烷溶離，且真空蒸發寧海准活性溶離份，得到(3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸第三丁酯之非對映異構體混合物，其天然地用於以下步驟中。將(3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)胺基甲酸第三丁酯(55 mg, 0.258 mmol) (粗產物)溶解於 $DCM$  (10 mL)中且添加 $TFA$  (1 mL)，隨後在室溫下將混合物攪拌2 h。真空蒸發溶劑並將殘餘物溶解於新鮮 $DCM$  (10 mL)中，且添加 $Et_3N$  (0.072 mL, 0.516 mmol)、 $HATU$  (147 mg, 0.387 mmol)及(S)-3-(甲磺醯基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡啶-5-甲酸(70.5 mg, 0.258 mmol)，隨後在室溫下將混合物攪拌2 h。將反應混合物用水(10 mL)洗滌，乾燥及真空蒸發，得到淡黃色膠狀物。其藉由 $MDAP$  (高pH)純化，得到呈無色固體之 $N^5$ -((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(16

mg, 0.043 mmol, 17%產量)。

LCMS (2 min高pH): Rt = 0.84 min, [MH]<sup>+</sup> = 369.3。

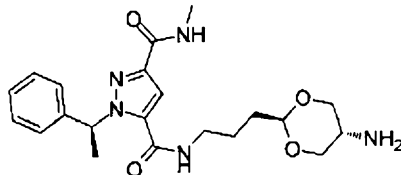
**實例73**：N<sup>5</sup>-(2-((2r,5S)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺



向N<sup>5</sup>-(2-((2r,5S)-5-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-1,3-二噁烷-2-基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(102 mg, 0.192 mmol)於乙醇(3 mL)中之懸浮液添加水合肼(90 μL, 1.836 mmol)。在40°C下將反應物攪拌4 h。粗產物經過濾且藉由MDAP (高pH)純化。真空濃縮含所需產物之溶離份，得到N<sup>5</sup>-(2-((2r,5S)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(61 mg, 0.137 mmol, 71%產量)。

LCMS (2 min高pH): Rt = 0.78 min, [MH]<sup>+</sup> = 402.2。

**實例 74**：N<sup>5</sup>-(3-((2r,5S)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺

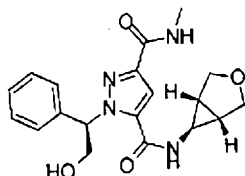


向N<sup>5</sup>-(3-((2r,5S)-5-(1,3-二氧代異吡啶啉-2-基)-1,3-二噁烷-2-基)丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(81 mg, 0.148 mmol)於乙醇(3 mL)中之懸浮液添加水合肼(90 μL, 1.836 mmol)。在40°C下將反應物攪拌19 h。粗產物經過濾且藉由MDAP (高pH)純化。真空濃縮含所需產物之溶離份，得到N<sup>5</sup>-(3-((2r,5S)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)

丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(42 mg, 0.091 mmol, 61%產量)。

LCMS (2 min高pH): Rt = 0.80 min, [MH]<sup>+</sup> = 416.3。

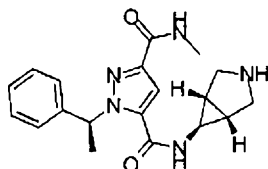
**實例 75** : N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((R)-2-羥基-1-苯乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺



將N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-苯乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(214 mg, 0.442 mmol)溶於含4M鹽酸之二噁烷(500 μL, 2.000 mmol)中且保留以攪拌1.5 h。樣本溶解於1:1 MeOH:DMSO (2×1 mL)中且藉由MDAP (高pH)純化。合併相關溶離份且真空濃縮，得到呈第二溶離區位異構體形式之N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((R)-2-羥基-1-苯乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(68.4 mg, 0.166 mmol, 38%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.71 min, [MH]<sup>+</sup> = 371.2。

**實例76** : N<sup>5</sup>-((1R,5S,6s)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺

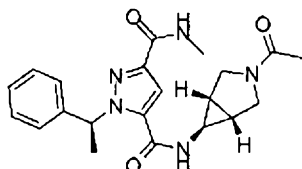


向(1R,5S,6s)-6-(3-(甲基胺甲醯基)-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-5-甲醯胺基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(95 mg, 0.209 mmol)於DCM (2 mL)中之部分懸浮液添加TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)，且在室溫下將反應混合物攪拌6 h。將反應混合物濃縮且裝載於2 g SCX濾筒(經

MeOH預調節)上。將其用MeOH (30 mL)溶離，接著用含2M NH<sub>3</sub>之MeOH (30 mL)溶離。合併且濃縮含產物之氨溶離份，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(57 mg, 0.145 mmol, 69%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.51 min, [MH]<sup>+</sup> = 354.4

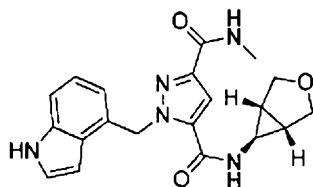
**實例77**：N<sup>5</sup>-((1R,5S,6s)-3-乙醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺



在室溫下將N<sup>5</sup>-((1R,5S,6s)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(49 mg, 0.139 mmol)於乙酸酐(300 μL, 3.18 mmol)中攪拌2 h。將反應物用飽和NaHCO<sub>3</sub> (水溶液)稀釋並用EtOAc萃取，將有機相用水洗滌，使用疏水性玻璃料乾燥，且濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(46 mg, 0.105 mmol, 76%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.77 min, [MH]<sup>+</sup> = 396.4

**實例78**：1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺



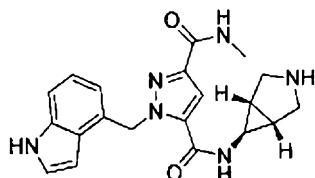
將N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((1-甲苄磺醯基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(99.7 mg, 0.187 mmol)溶於THF (4 mL)及甲醇(2 mL)中。添加碳酸銻(304 mg, 0.934 mmol)，且將反應物加熱至73°C並保持以攪拌隔夜。將反應物真空濃縮。將水(10 mL)添加至殘餘物，該殘餘物隨後用2N HCl酸化且接著用乙酸乙酯(2 × 10



mL)萃取。將經合併之有機物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥,過濾並真空濃縮,得到呈紫色固體之標題化合物(63.8 mg, 0.160 mmol, 85%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.74$  min,  $[\text{MH}]^+ = 380.3$

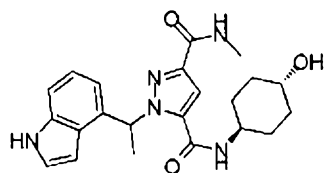
**實例79：1-((1H-吡啶-4-基)甲基)- $\text{N}^5$ -((1R,5S,6s)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)- $\text{N}^3$ -甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺**



將(1R,5S,6s)-6-(1-((1H-吡啶-4-基)甲基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡啶-5-甲醯胺基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(86.5 mg, 0.181 mmol)溶於DCM (4 mL)中。添加TFA (1 mL, 12.98 mmol)且保留混合物以在室溫下攪拌2 h。將反應物真空濃縮。隨後將樣本裝載於甲醇中且藉由固相萃取使用1 g SCX濾筒,用甲醇洗滌接著用2M氨/甲醇溶離來純化。合併適當溶離份且真空蒸發,得到呈奶白色固體之粗產物。將粗產物溶於1:2 MeOH:DCM (30 mL)中且添加自由流動二氧化矽(1 g)。真空移除溶劑,且以最小量DCM將二氧化矽裝載至10 g ULTRA SNAP濾筒上,並針對2CV用在DCM中之0% (含2M  $\text{NH}_3$ -之甲醇)/DCM溶離,隨後用0-20% (含2M  $\text{NH}_3$ -之甲醇)/DCM溶離。合併適當溶離份且真空濃縮,得到呈綠色固體之所需產物: 1-((1H-吡啶-4-基)甲基)- $\text{N}^5$ -((1R,5S,6s)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)- $\text{N}^3$ -甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(29.4 mg, 0.070 mmol, 39%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.46$  min,  $[\text{MH}]^+ = 379.4$

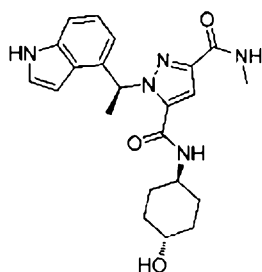
**實例80：1-(1-(1H-吡啶-4-基)乙基)- $\text{N}^5$ -((1r,4r)-4-羥基環己基)- $\text{N}^3$ -甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺**



向 $N^5$ -((1r,4r)-4-羥基環己基)- $N^3$ -甲基-1-(1-(1-甲磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(330 mg, 0.585 mmol)於甲醇(2 mL)及THF (4 mL)中之溶液添加 $CS_2CO_3$  (1546 mg, 4.74 mmol), 且在70°C下將反應混合物攪拌2.5 h。將反應混合物真空濃縮且分配於乙酸乙酯與水之間, 並用鹽水洗滌。分離各層且再用乙酸乙酯(2×15 mL)萃取水層。將有機層合併, 經疏水性玻璃料乾燥, 且真空濃縮, 得到153 mg粗殘餘物。粗產物溶解於中1:1 DMSO:甲醇(2 mL)中且藉由MDAP (甲酸)純化。將含所需產物之溶離份分配於 $NaHCO_3$ 飽和溶液與DCM之間。分離各層且再用另兩份DCM (2×15 mL)萃取水層。將有機層合併, 乾燥(疏水性玻璃料)且真空濃縮, 得到標題化合物(79 mg, 0.193 mmol, 33%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.76$  min,  $[M-H]^- = 408$

**實例81** : 1-((S\*)-1-(1H-吡啶-4-基)乙基)- $N^5$ -((1r,4S)-4-羥基環己基)- $N^3$ -甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(在甲基中心處具有未知組態的單一對映異構體)



藉由對掌性管柱層析使用下列條件分離69 mg 1-(1-(1H-吡啶-4-基)乙基)- $N^5$ -((1r,4r)-4-羥基環己基)- $N^3$ -甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(為了製備, 參見實例80) :

利用加熱將粗樣本溶解於中EtOH (4 mL)中。

注射：將2 mL溶液注射於管柱上。

溶劑：20% EtOH (+0.2%異丙胺)/庚烷，流動速率=30 mL/min。波長215 nm

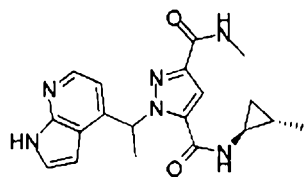
管柱：30 mm × 25 cm Chiralpak AD-H (5 μm)

注射之總數目：2

將對應於第一溶離峰之溶離份合併且蒸發，得到所需產物(30 mg)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.74 min, [M-H]<sup>-</sup> = 408

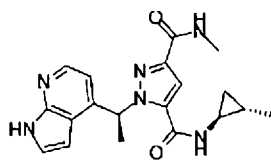
**實例82：1-(1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺**



向N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1-(1-(1-甲磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(300 mg, 0.576 mmol)於甲醇(2 mL)及THF (4 mL)中之溶液添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1502 mg, 4.61 mmol)且在70下將反應混合物(懸浮液)攪拌1.5 h。將反應混合物真空濃縮且分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層且再用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層。將經合併之有機層經疏水性玻璃料乾燥，且真空濃縮，得到152 mg粗殘餘物。其藉由矽膠層析用0-100%乙酸乙酯/環己烷接著用100%乙酸乙酯至25% EtOH/乙酸乙酯之梯度溶離而純化。真空濃縮含所需產物之溶離份，得到呈淡黃色固體之所需產物(74 mg, 28%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.65 min, [MH]<sup>+</sup> = 367.1

**實例83：1-((S\*)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺**

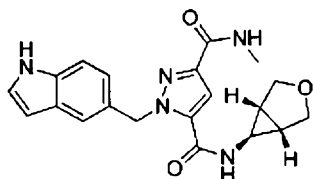


實例82 (62mg)藉由對掌性HPLC純化。利用加熱將外消旋體溶解於中EtOH (4 mL)中。注射：將2 mL溶液注射於管柱上，以20% EtOH (+0.2%異丙胺)/庚烷(+0.2%異丙胺)，流動速率=30 mL/min，偵測波長=215 nm，4.參考550，100，管柱30 mm × 25 cm Chiralpak AD-H (5 μm)，批號ADH13231)。注射之總數目=2。10-11 min之溶離份體積增大且標記為峰1。14-16 min之溶離份體積增大且標記為峰2。將體積增大之純溶離份真空濃縮且接著轉移至稱量燒瓶中。

收集對應於峰1之溶離份，得到**實例83** (23 mg)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.67 min, [MH]<sup>+</sup> = 367.2。

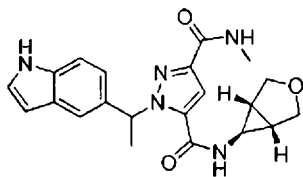
**實例84**：1-((1H-吡啶-5-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺



使N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((1-甲苄磺醯基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(135 mg, 0.253 mmol)懸浮於THF (2 mL)及甲醇(1 mL)中。添加碳酸銨(412 mg, 1.265 mmol)且保留反應物以在70°C下攪拌1 h。將反應物真空濃縮。將水(20 mL)添加至殘餘物，且用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取該殘餘物。將經合併之有機物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並真空濃縮，得到呈淡棕色固體之所需產物(67.4 mg, 0.169 mmol, 67%產量)。

LCMS (2 min高pH): Rt = 0.76 min, [MH]<sup>+</sup> = 380.5

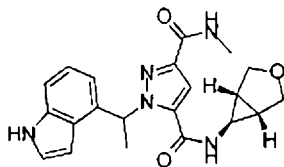
**實例85：1-(1-(1H-吡啶-5-基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺**



將N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-(1-甲苄磺醯基-1H-吡啶-5-基)乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(117 mg, 0.214 mmol)溶於THF (2 mL)及甲醇(1 mL)中。添加碳酸銨(348 mg, 1.068 mmol)且保留反應物以在70°C下攪拌2 h。將水(15 mL)添加至殘餘物，且用乙酸乙酯(2 × 15 mL)萃取該殘餘物。將經合併之有機物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且真空濃縮，得到無色固體。藉由MDAP (甲酸)純化粗產物。MDAP不會收集產物，因此真空濃縮廢料且藉由MDAP (甲酸)純化殘餘物。MDAP不會收集產物，因此真空濃縮廢料且藉由MDAP (甲酸)純化殘餘物。在氮氣流乾燥適當溶離份，得到呈白色固體之1-(1-(1H-吡啶-5-基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(12.2 mg, 0.028 mmol, 13%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.82 min, [M-H]<sup>-</sup> = 392。

**實例86：1-(1-(1H-吡啶-4-基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺**

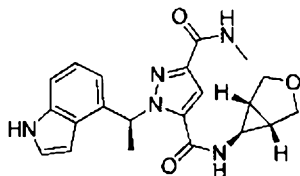


向N<sup>5</sup>-((1R,5S)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-(1-甲苄磺醯基-1H-吡啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(278 mg, 0.508 mmol)於甲醇(2 mL)及THF (4 mL)中之溶液添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1323 mg, 4.06 mmol)，

且在70°C下將反應混合物攪拌2.5 h。將反應混合物真空濃縮且分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層且再用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取水層。將經合併之有機層經疏水性玻璃料乾燥且真空濃縮，得到152 mg藉由MDAP (甲酸)純化之粗殘餘物。將含有所需產物之溶離份分配於NaHCO<sub>3</sub>飽和溶液與DCM之間。分離有機層且再用DCM (2 × 20 mL)萃取水層。將經合併之有機層乾燥(疏水性玻璃料)且真空濃縮，得到呈淺棕色固體之所需產物(44 mg, 0.101 mmol, 20%產量)。

LCMS (高pH): Rt = 0.80 min, [M-H]<sup>-</sup> = 392

**實例 87** : 1-((S\*)-1-(1H-吡啶-4-基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺



藉由對掌性管柱層析使用下列條件分離36 mg 1-(1-(1H-吡啶-4-基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(為了製備，參見實例86)：

利用加熱將粗樣本溶解於中EtOH (4 mL)中。

注射：將2 mL溶液注射於管柱上。

溶劑：20% EtOH/庚烷，流動速率=30 mL/min。波長215 nm

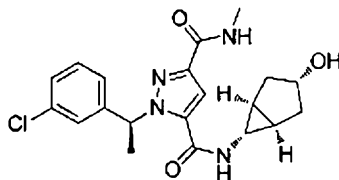
管柱：30 mm × 25 cm Chiralpak AD-H (5 μm)

注射之總數目：2

將對應於第一溶離峰之溶離份合併且蒸發，得到所需產物(13 mg)。

LCMS (甲酸): Rt = 0.80 min, [M-H]<sup>-</sup> = 392

**實例 88** : 1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]

己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺

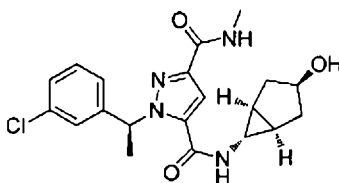
將N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(257 mg, 0.497 mmol)溶於含4M鹽酸之二噁烷(5 mL, 20.00 mmol)中且保留以在室溫下攪拌30 min。真空濃縮反應物，得到棕色膠狀物。藉由MDAP (高pH)純化粗產物。真空濃縮適當溶離份，得到呈黃色固體之1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(35 mg, 0.083 mmol, 17%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.89 min, [MH]<sup>+</sup> = 403.6。

以類似於實例88之方式製備下列實例：

實例	結構及名稱	所用中間物	LCMS : (系統, t <sub>RET</sub> , MH <sup>+</sup> )
89	<p>N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	<p>中間物82</p>	甲酸, 0.88 min, 383.3

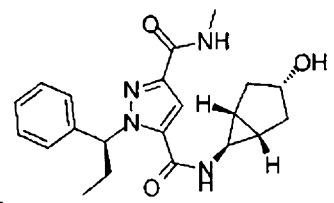
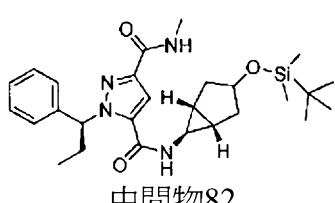
實例90：1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺



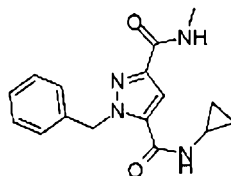
將 $N^5$ -((1R,5S,6r)-3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(257 mg, 0.497 mmol)溶於含4M鹽酸之二噁烷(5 mL, 20.00 mmol)中且保留以在室溫下攪拌30 min。真空濃縮反應物，得到棕色膠狀物。藉由MDAP (高pH)純化粗產物。真空濃縮所需溶離份，得到呈奶白色固體之1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)- $N^5$ -((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(52.5 mg, 0.124 mmol, 24.91%產量)。

LCMS (2 min甲酸):  $R_t = 0.92$  min,  $[MH]^+ = 403.6$ 。

以類似於實例90之方式製備下列實例：

實例	結構及名稱	所用中間物	LCMS : (系統, $t_{RET}$ , $MH^+$ )
91	 $N^5$ -((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺	 中間物82	甲酸, 0.91 min, 383.3

### 實例92：1-苯甲基- $N^5$ -環丙基- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺



向1-苯甲基-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸(1 g, 3.66 mmol)及DIPEA (3.84 mL, 21.99 mmol)於DMF (1 mL)中之於室溫下在氮氣下經攪拌之溶液一次性添加乙二醯氯(0.642 mL, 7.33 mmol)，然後添加環丙胺(0.418 g, 7.33 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌16 h。將反應物倒入至冰水中，隨後用EtOAc (3 × 20 mL)萃取，將經合併之有機層用鹽水

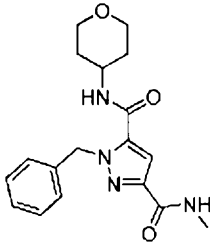
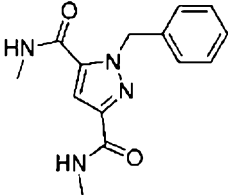
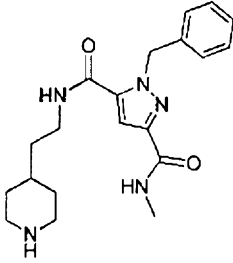
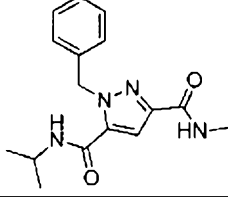
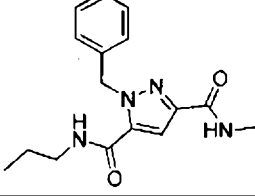


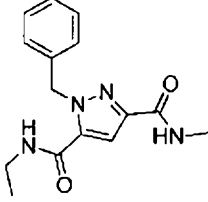
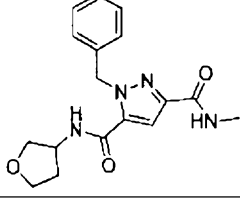
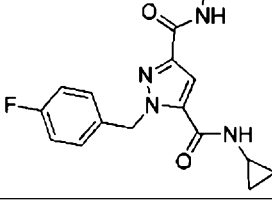
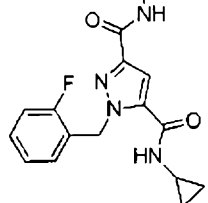
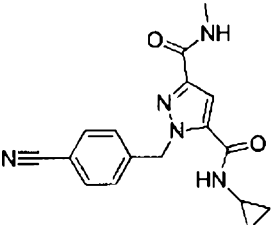
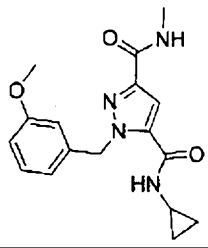
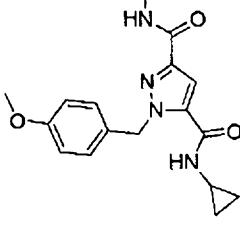
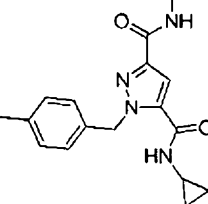
溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空下濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物添加至矽膠60-120管柱並用65% EtOAc/正己烷溶離，且在真空下濃縮所收集之純溶離份，得到呈灰白色固體之1-苯甲基-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(901 mg, 2.75 mmol, 75%產量)。

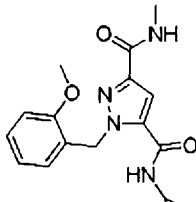
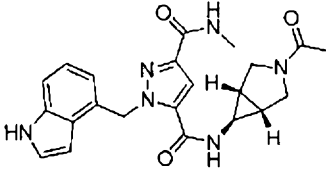
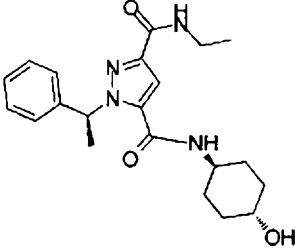
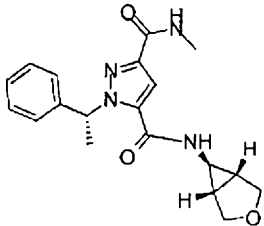
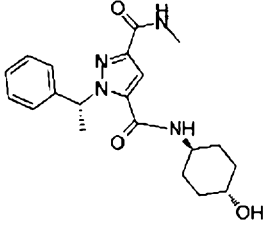
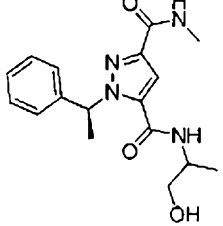
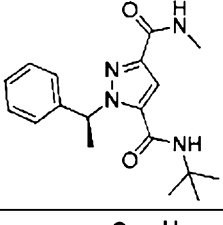
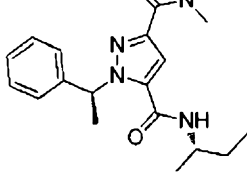
LCMS (5.5 min方法E): Rt = 2.47 min, [MH]<sup>+</sup> = 299.3。

### 實例93至138：

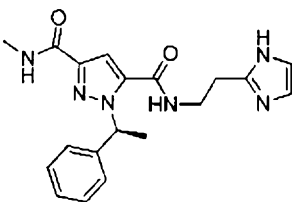
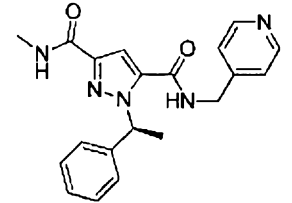
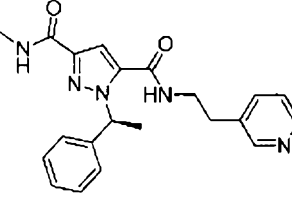
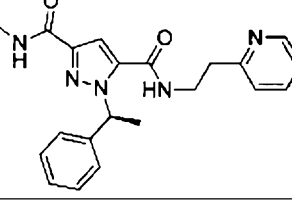
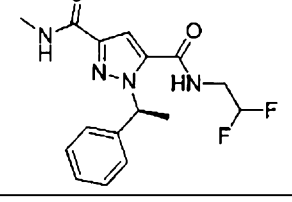
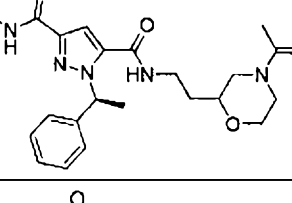
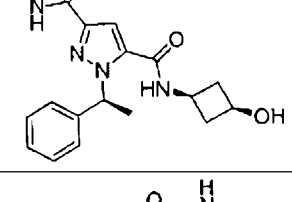
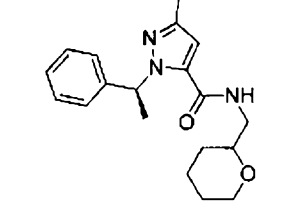
以類似於上述實例之方式製備實例93至138。

實例編號	名稱	結構	[MH] <sup>+</sup>	Rt (min), 方法
93	1-苯甲基-N <sup>3</sup> -甲基-N <sup>5</sup> -(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		343.1	1.72 (方法A)
94	1-苯甲基-N <sup>3</sup> ,N <sup>5</sup> -二甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		273.1	1.63 (方法A)
95	1-苯甲基-N <sup>3</sup> -甲基-N <sup>5</sup> -(2-(哌啶-4-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		370.2	1.34 (方法A)
96	1-苯甲基-N <sup>5</sup> -異丙基-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		301.2	1.91 (方法B)
97	1-苯甲基-N <sup>3</sup> -甲基-N <sup>5</sup> -丙基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		301.2	1.93 (方法B)

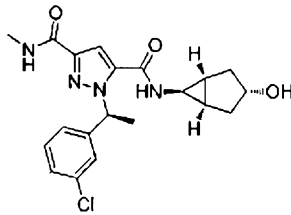
98	1-苯甲基-N <sup>5</sup> -乙基-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		287.4	1.77 (方法D)
99	1-苯甲基-N <sup>3</sup> -甲基-N <sup>5</sup> -(四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		329.3	1.69 (方法B)
100	N <sup>5</sup> -環丙基-1-(4-氟苯甲基)-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		317.1	1.82 (方法B)
101	N <sup>5</sup> -環丙基-1-(2-氟苯甲基)-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		317.1	1.78 (方法E)
102	1-(4-氰基苯甲基)-N <sup>5</sup> -環丙基-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		324.1	1.67 (方法B)
103	N <sup>5</sup> -環丙基-1-(3-甲氧基苯甲基)-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		329.1	6.28 (方法C)
104	N <sup>5</sup> -環丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		329.2	1.82 (方法B)
105	N <sup>5</sup> -環丙基-N <sup>3</sup> -甲基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		313.1	6.63 (方法C)

106	$N^5$ -環丙基-1-(2-甲氧基苯甲基)- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		329.2	1.76 (方法B)
107	1-((1H-吡啶-4-基)甲基)- $N^5$ -((1R,5S,6s)-3-乙醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		421.3	0.69 (甲酸)
108	$N^3$ -乙基- $N^5$ -((1r,4S)-4-羥基環己基)-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		385.3	0.88 (甲酸)
109	$N^5$ -((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1-((R)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		355.3	0.85 (甲酸)
110	$N^5$ -((1r,4R)-4-羥基環己基)- $N^3$ -甲基-1-((R)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		371.3	0.82 (甲酸)
111	$N^5$ -(1-羥丙-2-基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物		331.1	0.79 (甲酸)
112	(S)- $N^5$ -(第三丁基)- $N^3$ -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		329.1	1.08 (甲酸)
113	$N^5$ -((S)-第二丁基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		329.2	1.04 (甲酸)

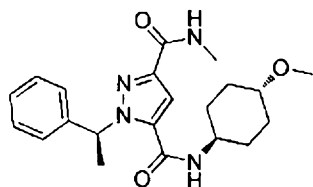
114	$N^5$ -((1R,3R,5S,6s)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		369.4	0.79 (高pH)
115	(S)- $N^5$ -(2-羥乙基)- $N^3$ -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		317.1	0.75 (甲酸)
116	(S)- $N^5$ -(2-氰基乙基)- $N^3$ -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		326.1	0.86 (甲酸)
117	(S)- $N^5$ -(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)- $N^3$ -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		367.1	0.53 (甲酸)
118	(S)- $N^3$ -甲基- $N^5$ -(3-嗎啉基丙基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		400.2	0.54 (甲酸)
119	(S)- $N^3$ -甲基-1-(1-苯乙基)- $N^5$ -(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		378.1	0.56 (甲酸)
120	(S)- $N^5$ -(3-(二甲胺基)丙基)- $N^3$ -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		358.1	0.53 (甲酸)
121	(S)- $N^5$ -(2-甲氧乙基)- $N^3$ -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		331.1	0.87 (甲酸)

122	(S)-N <sup>5</sup> -(2-(1H-咪唑-2-基)乙基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		367.1	0.52 (甲酸)
123	(S)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-N <sup>5</sup> -(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		364.1	0.56 (甲酸)
124	(S)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-N <sup>5</sup> -(2-(吡啶-3-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		378.1	0.58 (甲酸)
125	(S)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-N <sup>5</sup> -(2-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		378.1	0.59 (甲酸)
126	(S)-N <sup>5</sup> -(2,2-二氟乙基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		337.1	0.95 (甲酸)
127	N <sup>5</sup> -(2-(4-乙醯基嗎啉-2-基)乙基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物		428.2	0.81 (甲酸)
128	N <sup>5</sup> -((1s,3R)-3-羥基環丁基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		343.1	0.80 (甲酸)
129	N <sup>3</sup> -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-N <sup>5</sup> -((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物		371.1	1.01 (甲酸)

130	$N^5$ -((1R,2R)-2-羥基環丁基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		343.1	0.82 (甲酸)
131	1-((R*)-1-(1H-吡啶-4-基)乙基)- $N^5$ -((1r,4R)-4-羥基環己基)- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		MH-408.3	0.74 (甲酸)
132	1-((R)-1-(1H-吡啶-4-基)乙基)- $N^5$ -((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		MH-392.3	0.77 (甲酸)
133	$N^5$ -((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		356.5	0.67 (高pH)
134	(S)- $N^3$ -甲基- $N^5$ -(1H-吡唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		340.5	0.53 (甲酸)
135	$N^3$ -甲基- $N^5$ -((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1-(1-(1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物		521.1	1.11 (甲酸)
136	$N^5$ -((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(2-甲氧苯基)乙基)- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		385.2	0.84 (甲酸)
137	1-((R)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙基)- $N^3$ -甲基- $N^5$ -((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		367.2	0.66 (甲酸)

138	1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N <sup>5</sup> -((1R,3R,5S,6s)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺		403.6	0.87 (甲酸)
-----	--	--	-------	--------------

**實例139：** N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-甲氧基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺

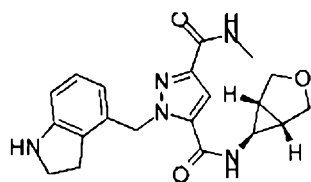


在添加HATU (234 mg, 0.615 mmol)之前，將(S)-3-(甲基胺甲醯基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡啶-5-甲酸(為了製備，參見中間物5, 112 mg, 0.410 mmol)溶解於DMF (1 mL)中。隨後添加(1r,4r)-4-甲氧基環己-1-胺鹽酸鹽(82 mg, 0.445 mmol)，然後添加DIPEA (0.358 mL, 2.049 mmol)，且在室溫下將反應物攪拌2 h。直接藉由MDAP (高pH)純化樣本。合併相關溶離份且真空濃縮，得到N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-甲氧基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺(135 mg, 0.316 mmol, 77%產量)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.96 min, [MH]<sup>+</sup> = 385.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.32 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.09 - 8.17 (m, 1 H) 7.20 - 7.34 (m, 6 H) 6.67 (q, J=7.01 Hz, 1 H) 3.60 - 3.74 (m, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.03 - 3.14 (m, 1 H) 2.78 (d, J=4.65 Hz, 3 H) 1.94 - 2.05 (m, 2 H) 1.84 (d, J=7.09 Hz, 4 H) 1.71 - 1.79 (m, 1 H) 1.13 - 1.40 (m, 4 H)

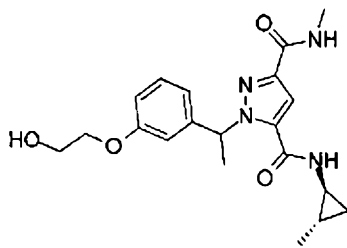
**實例140：** N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-(吡啶啉-4-基甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺



將1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(為了製備，參見實例78，10 mg，0.026 mmol)溶於冰醋酸(1 mL)中。添加氰基硼氫化鈉(3.31 mg，0.053 mmol)，且保留反應物以在室溫下攪拌2 h。將反應物用水稀釋且用10% MeOH/DCM萃取。將水層真空濃縮且用10% MeOH/DCM萃取。使經合併之有機物通過疏水性玻璃料且真空濃縮，得到藉由MDAP (高pH)純化之粗殘餘物。真空濃縮適當溶離份，得到呈白色固體之N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-(吲哚啉-4-基甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(3.8 mg，8.47 μmol，32%產量)。

LCMS (2 min HpH): Rt = 0.69 min, [MH]<sup>+</sup> = 382.2

**實例141：1-(1-(3-(2-羥基乙氧基)苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物**



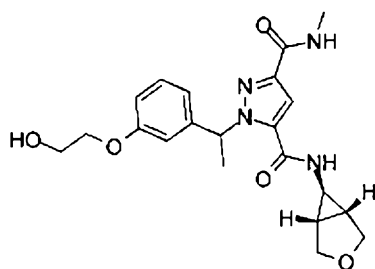
將1-(1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(為了製備，參見中間物132，1.1 g，2.197 mmol，非對映異構體混合物)溶解於DCM (20 mL)中，且添加HCl (5 mL，5.00 mmol，1M於乙醚中)，隨後在室溫下將混合物攪拌2 h。真空蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於DCM (10 mL)中並裝載至25 g SNAP Ultra 二氧化矽管柱上，其係用0-100% (25%



EtOH/EtOAc)/環己烷溶離，且真空蒸發含產物之溶離份，得到呈無色固體之1-(1-(3-(2-羥基乙氧基)苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(0.71 g, 1.837 mmol, 84%產量，非對映異構體混合物)。

LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.81 min, [M+Na]<sup>+</sup> = 409.3。

**實例142：**(+/-)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-(1-(3-(2-羥基乙氧基)苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺

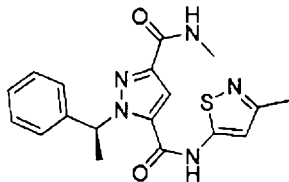
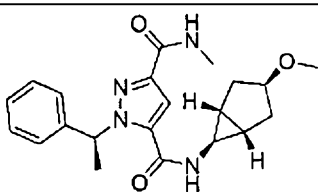
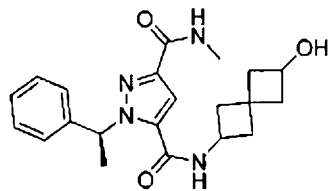
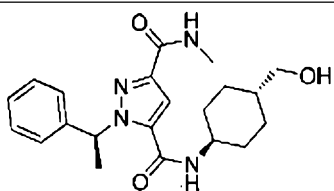


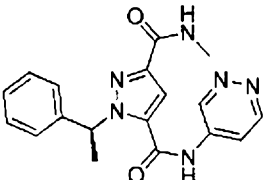
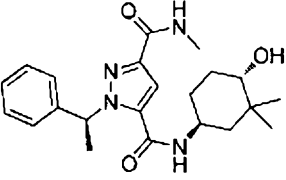
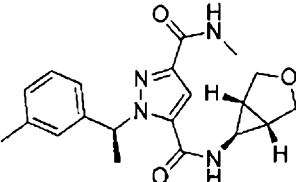
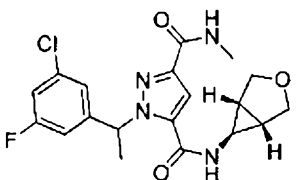
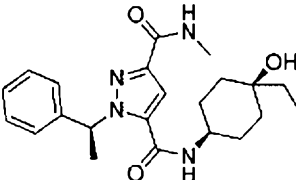
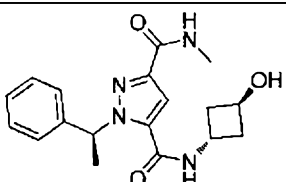
將(+/-)-1-(1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙基)-3-(甲基胺甲醯基)-1H-吡唑-5-甲酸(為了製備，參見中間物131, 0.27 g, 0.603 mmol)、(1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-胺鹽酸鹽(0.106 g, 0.784 mmol)、HATU (0.298 g, 0.784 mmol)及Et<sub>3</sub>N (0.252 mL, 1.810 mmol)溶解於DCM (20 mL)中，且將該混合物攪拌2 h，隨後使其在室溫下靜置過週末。用水(50 mL)攪拌所得混合物1 h，隨後將有機層分離，乾燥及真空蒸發，得到淡黃色膠狀物。將其溶解於DCM中且裝載至100 g SNAP Ultra二氧化矽管柱上並用0-100% EtOAc/環己烷溶離。真空蒸發含產物之溶離份，得到呈無色固體之(+/-)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-(1-(3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙氧基)苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(0.14 g, 0.265 mmol, 44%產量)。將該固體溶解於DCM (5 mL)中且添加HCl (2 mL, 2.0 mmol, 1M於乙醚中)，隨後在室溫下將該混合物攪拌2 h。真空蒸發溶劑，且將粗產物溶解

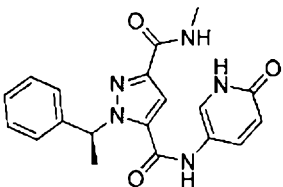
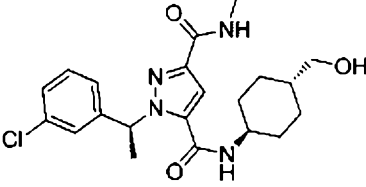
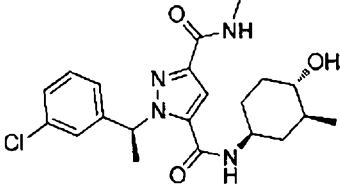
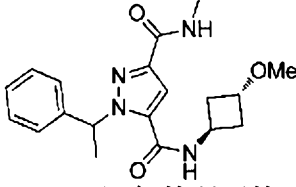
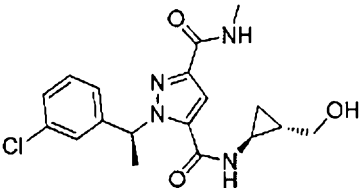
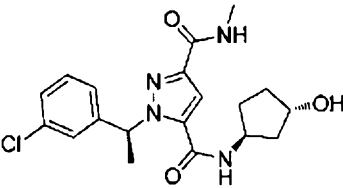
於DCM中並裝載至10 g二氧化矽管柱上，並藉由急驟層析用0-100% (25% EtOH/EtOAc)/環己烷溶離來純化。真空蒸發含產物之溶離份，得到呈無色發泡體之(+/-)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-(1-(3-(2-羥基乙氧基)苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(81 mg, 0.195 mmol, 32%產量)。

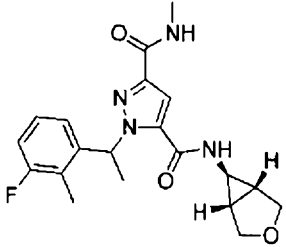
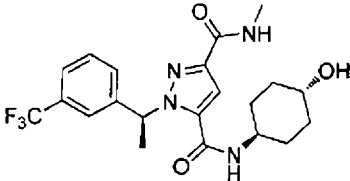
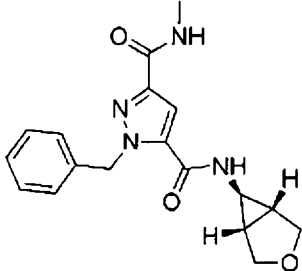
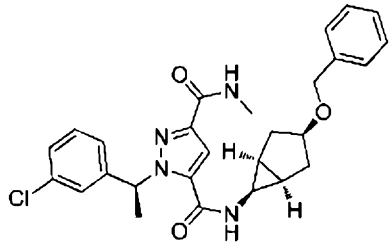
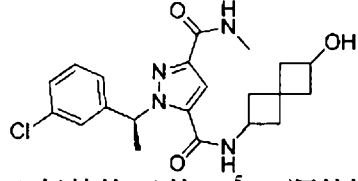
LCMS (2 min甲酸): Rt = 0.71 min, [MH]<sup>+</sup> = 415.4。

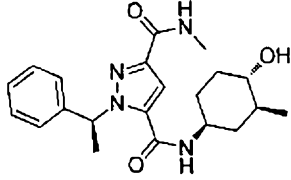
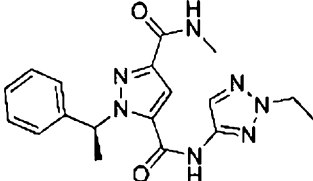
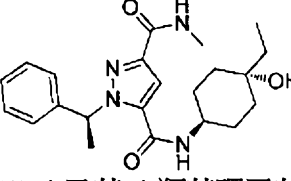
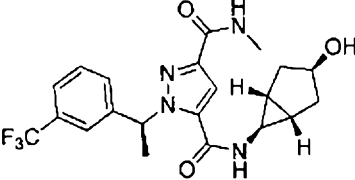
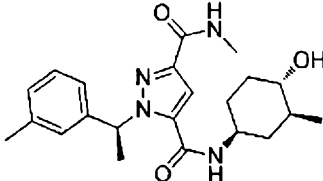
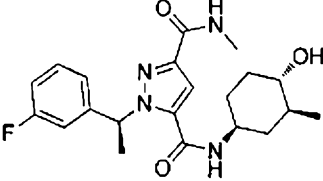
以類似於實例1之方式製備下列實例：

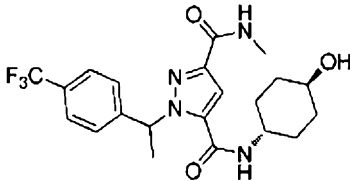
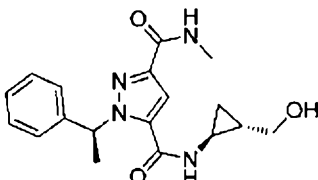
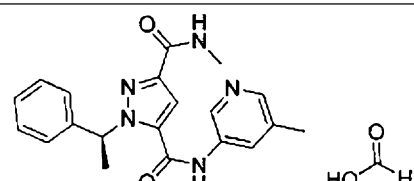
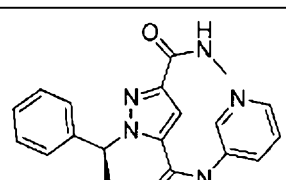
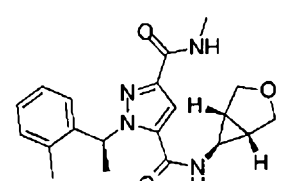
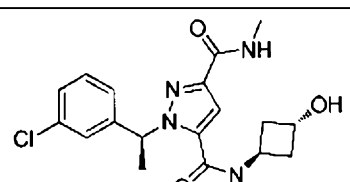
實例編號	結構及名稱	[MH] <sup>+</sup>	Rt (min)
143	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(3-甲基異噁唑-5-基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	370.0	1.00 (甲酸)
144	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6r)-3-甲氧基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	493.1	1.30 (高pH)
145	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(6-羥基螺[3.3]庚-2-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</p>	383.4	0.86 (甲酸)
146	 <p>N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-(羥甲基)環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	385.3	0.89 (高pH)

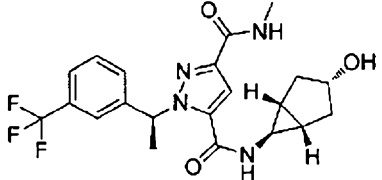
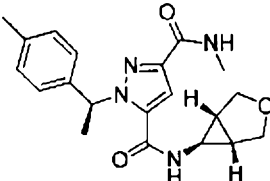
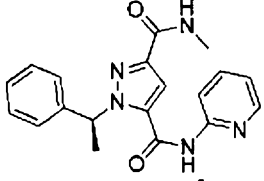
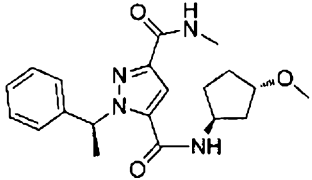
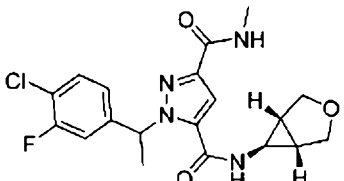
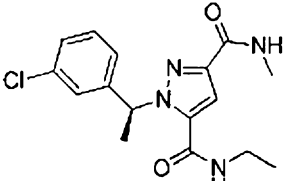
147	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(噁嗪-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	351.0	0.81 (甲酸)
148	 <p>N<sup>5</sup>-((1S*,4S*)-4-羥基-3,3-二甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	399.1	0.94 (高pH)
149	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(間甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	369.5	0.94 (高pH)
150	 <p>(+/-)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-(1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	407.2	1.00 (甲酸)
151	 <p>N<sup>5</sup>-((1S*,4R*)-4-乙基-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	399.2	1.01 (高pH)
152	 <p>N<sup>5</sup>-((1r*,3S*)-3-羥基環丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	343.0	0.75 (甲酸)

153	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	366.0	0.75 (甲酸)
154	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,4S)-4-(羥甲基)環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	419.3	0.98 (高pH)
155	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1S,3S,4S)-4-羥基-3-甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	419.3	0.98 (甲酸)
156	 <p>(+/-)-N<sup>5</sup>-((1R,3S)-3-甲氧基環丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	357.2	0.91 (高pH)
157	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((反)-2-(羥甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</p>	377.1	0.87 (高pH)
158	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((反)-3-羥基環戊基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</p>	391.3	0.89 (甲酸)

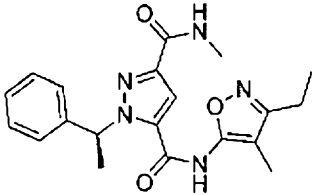
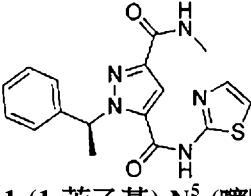
159	 <p>(+/-)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-(1-(3-氟-2-甲基苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	387.3	0.93 (甲酸)
160	 <p>N<sup>5</sup>-((1s,4R)-4-羟基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S*)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	387.3	0.93 (甲酸)
161	 <p>1-苯甲基-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	341.2	0.80 (甲酸)
162	 <p>N<sup>5</sup>-((1R*,3S*,5S*,6s*)-3-(苯甲氧基)雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	493.5	1.30 (高pH)
163	 <p>(S)-1-(1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-(6-羟基螺[3.3]庚-2-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</p>	417.4	0.97 (甲酸)

164	 <p><math>N^5</math>-((1S,3S,4S)-4-羥基-3-甲基環己基)-<math>N^3</math>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	385.3	0.86 (甲酸)
165	 <p>(S)-<math>N^5</math>-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-<math>N^3</math>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	368.1	1.00 (甲酸)
166	 <p><math>N^5</math>-((1r*,4S*)-4-乙基-4-羥基環己基)-<math>N^3</math>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	399.2	0.91 (HpH)
167	 <p><math>N^5</math>-((1R*,3R*,5S*,6r*)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-<math>N^3</math>-甲基-1-((S*)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	437.2	0.92 (甲酸)
168	 <p><math>N^5</math>-((1S,3S,4S)-4-羥基-3-甲基環己基)-<math>N^3</math>-甲基-1-((S)-1-(間甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	399.6	0.95 (HpH)
169	 <p>1-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-<math>N^5</math>-((1S,3S,4S)-4-羥基-3-甲基環己基)-<math>N^3</math>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	403.6	0.93 (HpH)

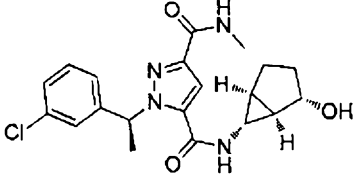
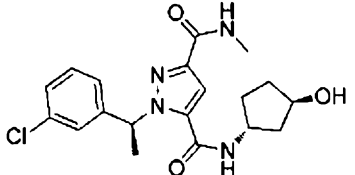
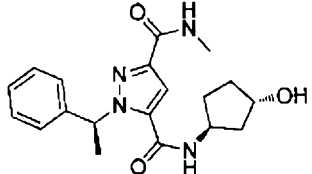
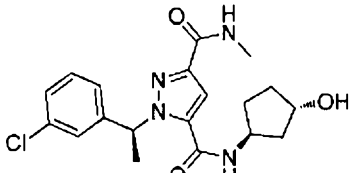
170	 <p>(+/-)-N<sup>5</sup>-((1r,4r)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	439.1	0.96 (甲酸)
171	 <p>N<sup>5</sup>-((1S*,2S*)-2-(羥甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	343.1	0.78 (HpH)
172	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(5-甲基吡啶-3-基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺甲酸鹽</p>	364.0	0.75 (甲酸)
173	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	350.0	0.75 (甲酸)
174	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(S)-1-(鄰甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	369.3	0.90 (甲酸)
175	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,3S)-3-羥基環丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	377.2	0.87 (高pH)

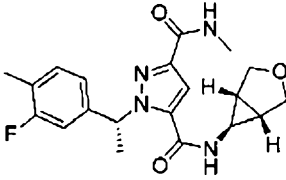
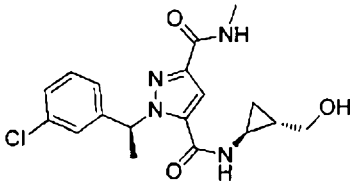
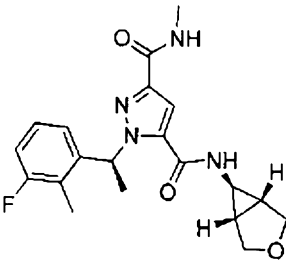
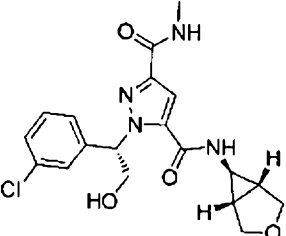
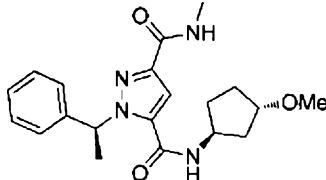
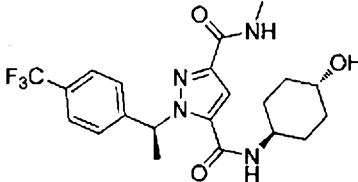
176	 <p><math>N^5</math>-((1R*,3S*,5S*,6r*)-3-羟基双环[3.1.0]己-6-基)-<math>N^3</math>-甲基-1-((S*)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>	437.2	0.95 (甲酸)
177	 <p><math>N^5</math>-((1R,5S,6r)-3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)-<math>N^3</math>-甲基-1-((S)-1-(对甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>	369.6	0.95 (高pH)
178	 <p>(S)-<math>N^3</math>-甲基-1-(1-苯乙基)-<math>N^5</math>-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺甲酸鹽</p>	350.0	0.98 (甲酸)
179	 <p><math>N^5</math>-((1S,3S)-3-甲氧基环戊基)-<math>N^3</math>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>	371.6	0.98 (高pH)
180	 <p>(+/-)-<math>N^5</math>-((1R,5S,6r)-3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)-1-(1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-<math>N^3</math>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>	407.3	0.98 (甲酸)
181	 <p>(S)-1-(1-(3-氯苯基)乙基)-<math>N^5</math>-乙基-<math>N^3</math>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>	335.2	1.00 (甲酸)

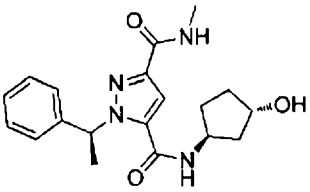
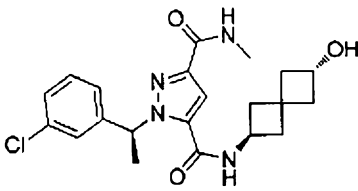
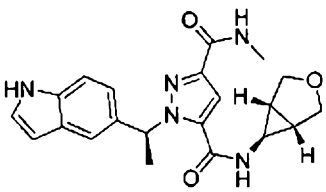
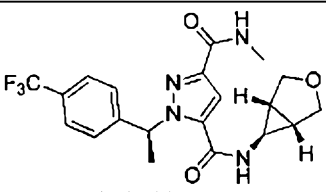
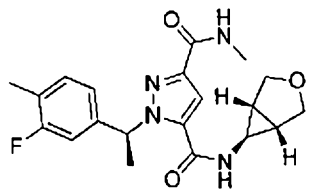
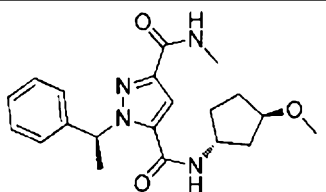


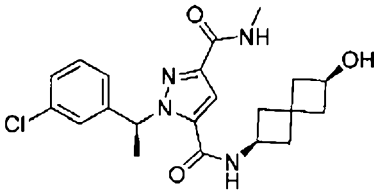
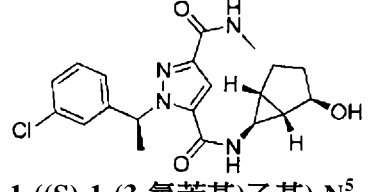
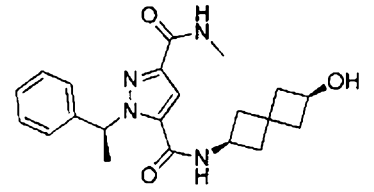
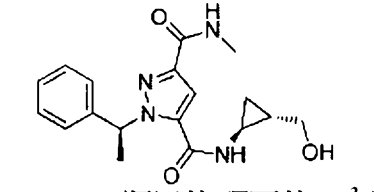
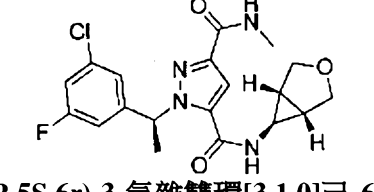
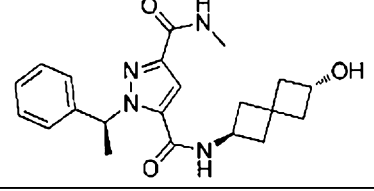
182	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(3-乙基-4-甲基異噁唑-5-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	382.0	1.06 (甲酸)
183	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(噻唑-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	356.0	1.00 (甲酸)

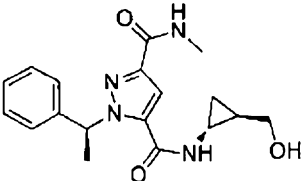
以類似於實例81之方式製備下列實例：

實例編號	結構及名稱	[MH <sup>+</sup> ]	Rt (min)
184	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R*,2S*,5S*,6R*)-2-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	403.5	0.94 (高pH)
185	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R*,3R*)-3-羥基環戊基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	391.3	0.90 (甲酸)
186	 <p>N<sup>5</sup>-((1S*,3S*)-3-羥基環戊基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	357.4	0.80 (甲酸)
187	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1S*,3S*)-3-羥基環戊基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	391.3	0.89 (甲酸)

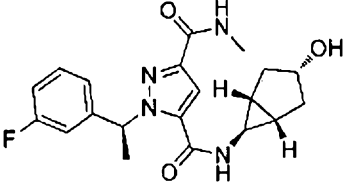
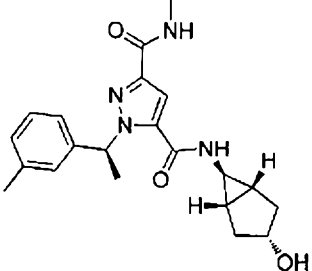
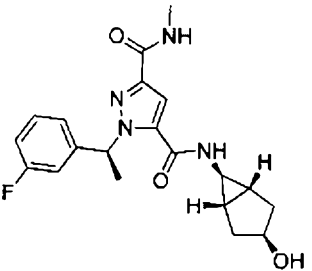
188	 <p><math>N^5</math>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((R)-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基)-<math>N^3</math>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	387.2	0.95 (甲酸)
189	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-<math>N^5</math>-((1S*,2S*)-2-(羥甲基)環丙基)-<math>N^3</math>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	439.3	0.95 (甲酸)
190	 <p><math>N^5</math>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S*)-1-(3-氟-2-甲基苯基)乙基)-<math>N^3</math>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	387.2	0.92 (甲酸)
191	 <p><math>N^5</math>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S*)-1-(3-氯苯基)-2-羥乙基)-<math>N^3</math>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	405.5	0.83 (高pH)
192	 <p><math>N^5</math>-((1S*,3S*)-3-甲氧基環戊基)-<math>N^3</math>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	371.6	0.97 (高pH)
193	 <p><math>N^5</math>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-<math>N^3</math>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	439.3	0.95 (甲酸)

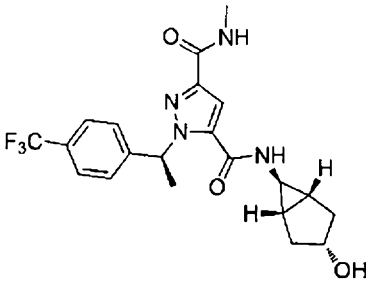
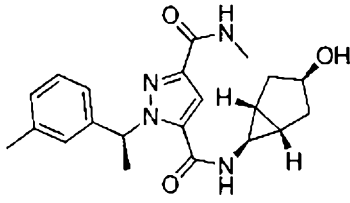
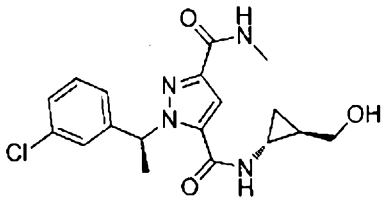
	$N^5$ -((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-羥基環己基)- $N^3$ -甲基-1-(( <i>S</i> <sup>*</sup> )-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-3,5-二甲醯胺		
194	 $N^5$ -((1 <i>S</i> <sup>*</sup> ,3 <i>S</i> <sup>*</sup> )-3-羥基環戊基)- $N^3$ -甲基-1-(( <i>S</i> )-1-苯乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-3,5-二甲醯胺	357.4	0.79 (甲酸)
195	 ( <i>S</i> )-1-(1-(3-氯苯基)乙基)- $N^5$ -(6-羥基螺[3.3]庚-2-基)- $N^3$ -甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3,5-二甲醯胺	417.3	1.01 (甲酸)
196	 1-(( <i>S</i> <sup>*</sup> )-1-(1 <i>H</i> -吡啶-5-基)乙基)- $N^5$ -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>r</i> )-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3,5-二甲醯胺	394.2 [MH <sup>+</sup> ]	0.80 (甲酸)
197	 $N^5$ -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>r</i> )-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1-(( <i>S</i> <sup>*</sup> )-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-3,5-二甲醯胺	437.3 [MH <sup>+</sup> ]	0.94 (甲酸)
198	 $N^5$ -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>r</i> )-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-(( <i>S</i> )-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基)- $N^3$ -甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3,5-二甲醯胺	387.1 [MH <sup>+</sup> ]	0.95 (甲酸)
199	 $N^5$ -((1 <i>R</i> <sup>*</sup> ,3 <i>R</i> <sup>*</sup> )-3-甲氧基環戊基)- $N^3$ -甲基-1-(( <i>S</i> <sup>*</sup> )-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1 <i>H</i> -吡唑-3,5-二甲醯胺	371.6 [MH <sup>+</sup> ]	0.97 (HpH)

	(S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		
200	 <p>(S)-1-(1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-(6-羥基螺[3.3]庚-2-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺 - 在螺環上具有未知立體化學的單一異構體</p>	417.3	1.01 (甲酸)
201	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1S*,2R*,5R*,6S*)-2-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體1</p>	403.5	0.94 (高pH)
202	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(6-羥基螺[3.3]庚-2-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺 - 在螺環上具有未知立體化學的單一異構體</p>	383.3	0.85 (甲酸)
203	 <p>N<sup>5</sup>-((1S*,2S*)-2-(羥甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體1</p>	343.3	0.78 (高pH)
204	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S*)-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	407.3	1.00 (甲酸)
205		383.3	0.85 (甲酸)

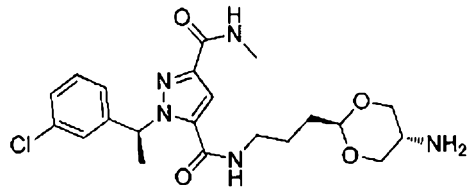
	(S)-N <sup>5</sup> -(6-羥基螺[3.3]庚-2-基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺 - 在螺環具有未知立體化學的單一異構體		
206	 N <sup>5</sup> -((1R*,2R*)-2-(羥甲基)環丙基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺	343.2	0.78 (高pH)

以類似於實例88之方式製備下列實例：

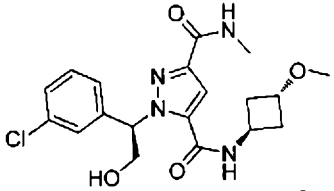
實例編號	名稱與結構	[MH <sup>+</sup> ]	Rt (min)
207	 1-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-N <sup>5</sup> -((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺	387.6	0.89 (高pH)
208	 N <sup>5</sup> -((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N <sup>3</sup> -甲基-1-((S)-1-(間甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺	383.6	0.92 (高pH)
209	 1-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-N <sup>5</sup> -((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺	387.6	0.86 (高pH)

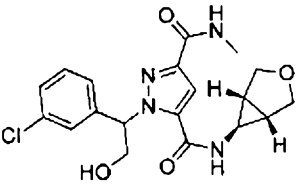
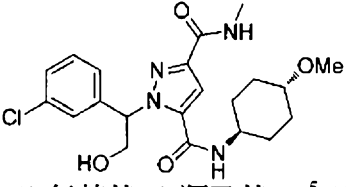
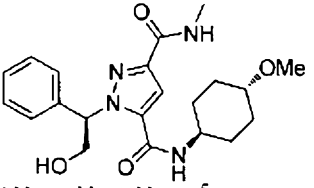
210	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S*)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	437.2	0.99 (甲酸)
211	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(間甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	383.5	0.89 (HpH)
212	 <p><b>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R*,2R*)-2-(羥甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	377.1	0.87 (HpH)

以類似於實例74之方式製備下列實例：

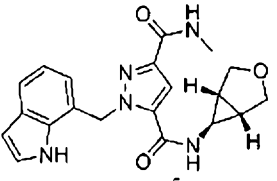
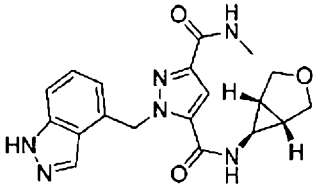
實例編號	結構與名稱	[MH <sup>+</sup> ]	Rt (min)
213	 <p><b>N<sup>5</sup>-(3-((2r,5S)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)丙基)-1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	450.6	0.91 (高pH)

以類似於實例75之方式製備下列實例：

實例編號	結構與名稱	[MH <sup>+</sup> ]	Rt (min)
214	 <p><b>1-((R)-1-(3-氯苯基)-2-羥乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,3R)-3-甲氧基丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	407.2	0.85 (高pH)

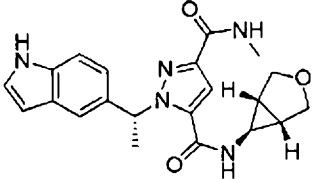
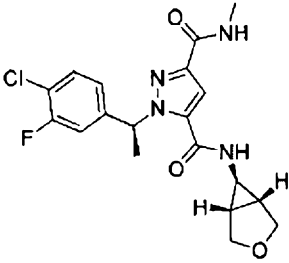
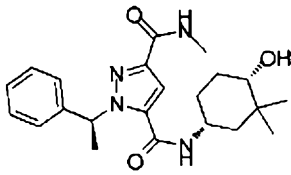
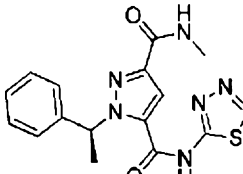
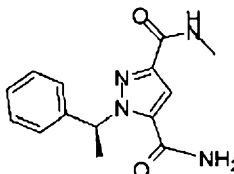
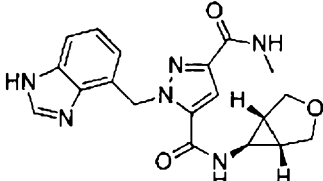
	甲氧基環丁基)-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺		
215	 (+/-)-N <sup>5</sup> -((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥乙基)-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺	405.5	0.84 (高pH)
216	 (+/-)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥乙基)-N <sup>5</sup> -((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺	435.2	0.90 (高pH)
217	 1-((R)-2-羥基-1-苯乙基)-N <sup>5</sup> -((1r,4R)-4-甲氧基環己基)-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺	401.4	0.79 (甲酸)

以類似於實例86之方式製備下列實例：

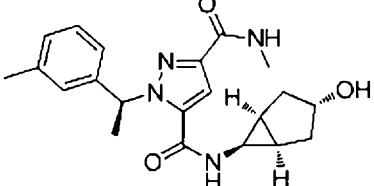
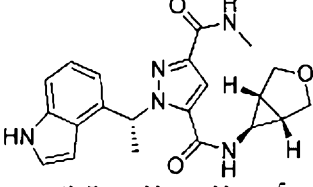
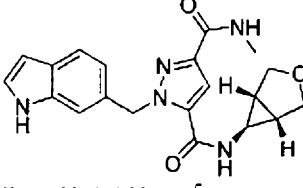
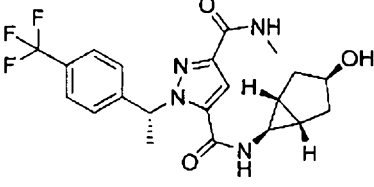
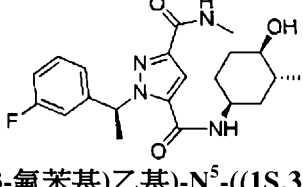
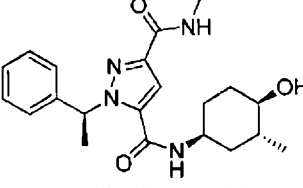
實例編號	結構與名稱	[MH <sup>+</sup> ]	Rt (min)
218	 1-((1H-吡啶-7-基)甲基)-N <sup>5</sup> -((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺	380.3	0.89 (甲酸)
219	 1-((1H-咪唑-4-基)甲基)-N <sup>5</sup> -((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N <sup>3</sup> -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺	381.3	0.66 (甲酸)

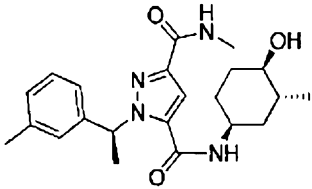
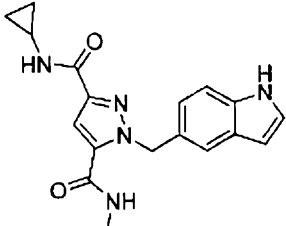
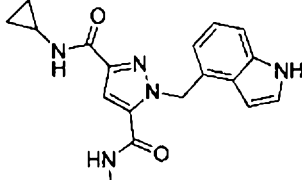
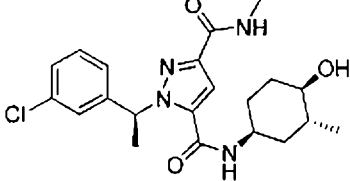
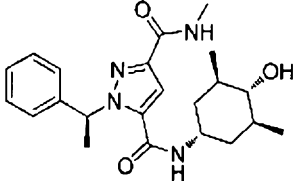
以類似於上述實例之方式製備實例220至261。

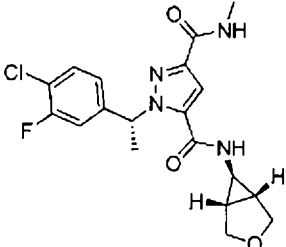
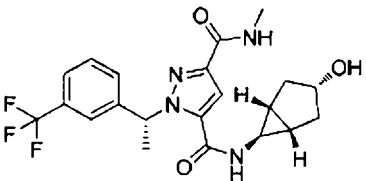
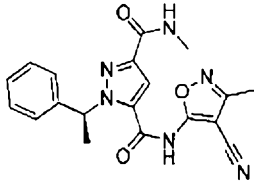
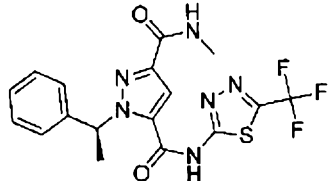
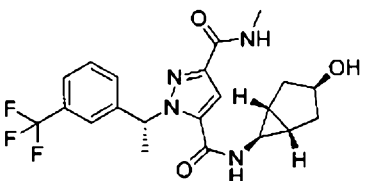
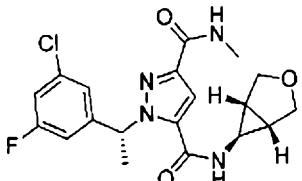
實例編號	結構與名稱	[MH <sup>+</sup> ]	Rt (min)
------	-------	--------------------	----------

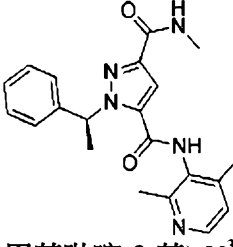
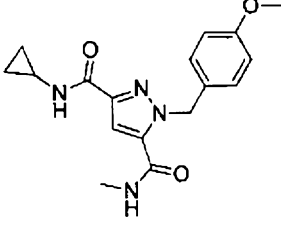
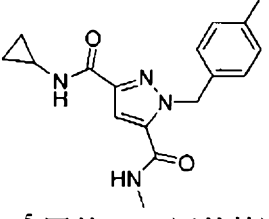
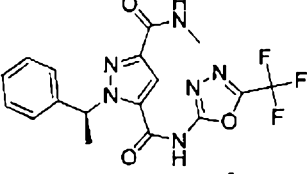
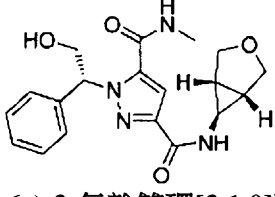
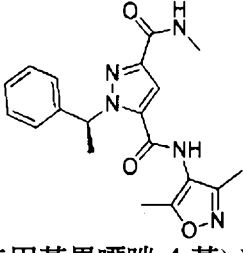
220	 <p>1-((R*)-1-(1H-吡啶-5-基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	416.2 [M+Na]	0.80 (甲酸)
221	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S*)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	407.3	0.98 (甲酸)
222	 <p>N<sup>5</sup>-((1R*,4S*)-4-羥基-3,3-二甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	399.1	1.01 (高pH)
223	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	357.0	0.90 (甲酸)
224	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	273.2	0.77 (甲酸)
225	 <p>1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	365.4	0.67 (高pH)

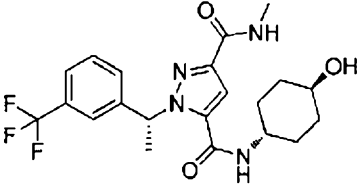
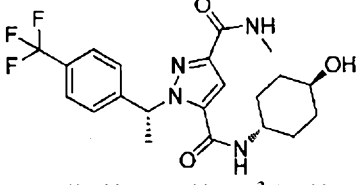
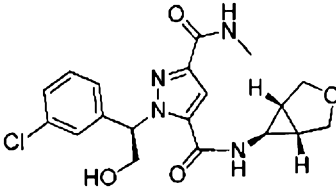
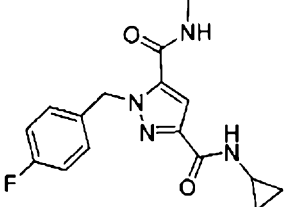
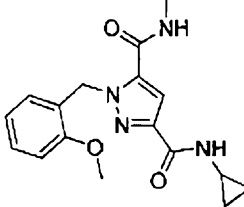
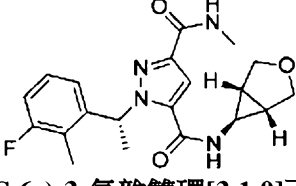


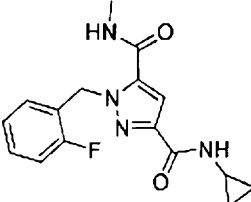
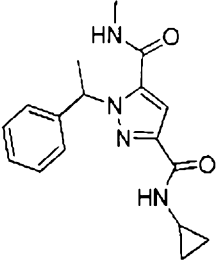
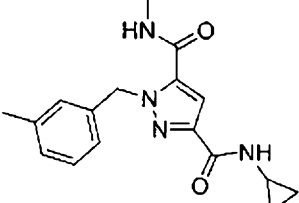
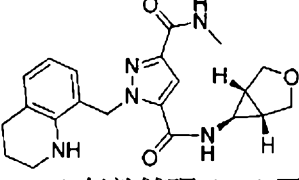
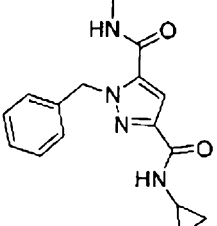
226	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6s)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(間甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	383.6	0.98 (高pH)
227	 <p><b>1-((R)-1-(1H-吲哚-4-基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	392.5	0.80 (甲酸)
228	 <p><b>1-((1H-吲哚-6-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	378.3 [M-H]	0.80 (高pH)
229	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((R*)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	437.2	0.94 (甲酸)
230	 <p><b>1-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1S,3R,4R)-4-羥基-3-甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	403.6	0.97 (高pH)
231	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1S,3R,4R)-4-羥基-3-甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	385.3	0.91 (甲酸)

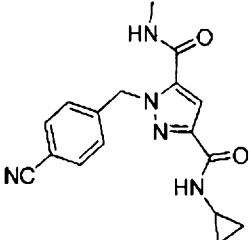
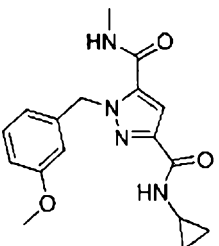
232	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1S,3R,4R)-4-羥基-3-甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(間甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	399.6	1.00 (高pH)
233	 <p><b>1-((1H-咪唑-5-基)甲基)-N<sup>3</sup>-環丙基-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	338.2	1.70 (甲酸)
234	 <p><b>1-((1H-咪唑-4-基)甲基)-N<sup>3</sup>-環丙基-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	338.2	1.67 (甲酸)
235	 <p><b>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1S,3R,4R)-4-羥基-3-甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	419.3/420.4	1.02 (甲酸)
236	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1S,3R,4S,5S)-4-羥基-3,5-二甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	399.6	1.02 (高pH)

237	 <p><math>N^5</math>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((R*)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-<math>N^3</math>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	407.3	0.98 (甲酸)
238	 <p><math>N^5</math>-((1R,3R,5S,6r)-3-羟基雙環[3.1.0]己-6-基)-<math>N^3</math>-甲基-1-((R*)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	437.2	0.96 (甲酸)
239	 <p>(S)-<math>N^5</math>-(4-氨基-3-甲基異噁唑-5-基)-<math>N^3</math>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	379.0	1.00 (甲酸)
240	 <p>(S)-<math>N^3</math>-甲基-1-(1-苯乙基)-<math>N^5</math>-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	425.0	1.20 (甲酸)
241	 <p><math>N^5</math>-((1R,3S,5S,6r)-3-羟基雙環[3.1.0]己-6-基)-<math>N^3</math>-甲基-1-((R*)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	437.2	0.93 (甲酸)
242	 <p><math>N^5</math>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((R*)-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-<math>N^3</math>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	407.3	1.00 (甲酸)

243	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(2,4-二甲基吡啶-3-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	378.1	0.62 (甲酸)
244	 <p>N<sup>3</sup>-環丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	329.2	1.84 (甲酸)
245	 <p>N<sup>3</sup>-環丙基-N<sup>5</sup>-甲基-1-(4-甲基苯甲基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	313.1	6.68 (TFA 15 min方法)
246	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	409.0	1.05 (甲酸)
247	 <p>N<sup>3</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((R)-2-羥基-1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	371.3	0.68 (甲酸)
248	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>	368.0	0.95 (甲酸)

249	 <p>N<sup>5</sup>-((1r,4R)-4-羟基环己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((R*)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>	439.3	0.95 (甲酸)
250	 <p>N<sup>5</sup>-((1r,4R)-4-羟基环己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((R*)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>	439.3	0.95 (甲酸)
251	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)-1-((R*)-1-(3-氯苯基)-2-羟乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>	405.5	0.83 (高pH)
252	 <p>N<sup>3</sup>-环丙基-1-(4-氟苯基)-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>	317.2	1.86 (甲酸)
253	 <p>N<sup>3</sup>-环丙基-1-(2-甲氧基苯基)-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>	329.2	1.78 (甲酸)
254	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)-1-((R*)-1-(3-氟-2-甲基苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>	387.2	0.92 (甲酸)

255	 <p><b>N<sup>3</sup>-環丙基-1-(2-氟苯基)-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	317.1	1.80 (甲酸)
256	 <p><b>(+/-)-N<sup>3</sup>-環丙基-N<sup>5</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	313.2	1.92 (甲酸)
257	 <p><b>N<sup>3</sup>-環丙基-N<sup>5</sup>-甲基-1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	339.2	1.93 (甲酸)
258	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((1,2,3,4-四氫喹啉-8-基)甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	396.2	0.92 (高pH)
259	 <p><b>1-苯基-N<sup>3</sup>-環丙基-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>	395.3	3.83 (甲酸10 min方法)

260	 <p>1-(4-氰基苯甲基)-N<sup>3</sup>-環丙基-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	324.1	1.71 (甲酸)
261	 <p>N<sup>3</sup>-環丙基-1-(3-甲氧基苯甲基)-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>	329.1	6.35 (TFA 15min方法)

## 生物資料

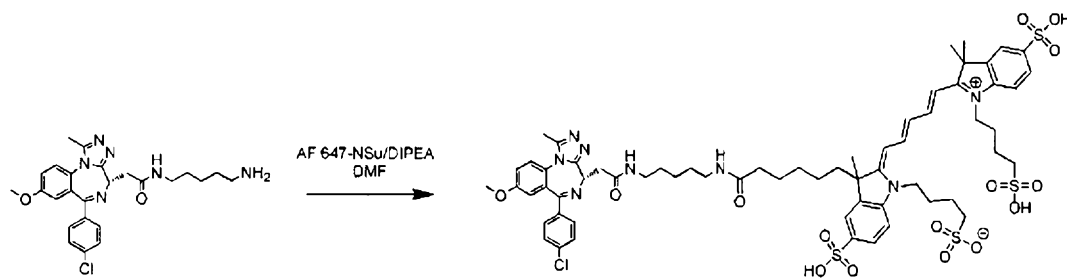
可在以下分析中之一或多者中測試式(I)化合物：

### 時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析

利用時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)競爭分析評定溴結構域結合。為啟用此方法，用Alexa Fluor® 647標記已知的高親和力之泛BET相互作用小分子，Alexa Fluor® 647係一種遠紅外螢光染料(參考化合物X)。參考化合物X充當溴結構域結合之報導體且為TR-FRET對之受體螢光團組份。將與抗6\*His抗體共軛之鎊螯合劑用作TR-FRET對中之供體螢光團。抗6\*His抗體選擇性地與添加至此研究中所使用之BET串聯溴結構域蛋白構築體中之各者的胺基端的六個組胺酸純化抗原決定基結合。在供體及受體螢光團極為接近(介於20與80 Å之間)時產生TR-FRET信號，其在此分析中係藉由將參考化合物X與溴結構域蛋白結合而實現的。

參考化合物X：4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-4-基)乙醯胺基)戊基)胺基)-6-側氧基己基)-2-((2E,4E)-5-(3,3-二甲基-5-磺酸基-1-(4-磺酸丁基)-

3H-吡啶-1-鎊-2-基)戊-2,4-二烯-1-亞基)-3-甲基-5-磺酸吡啶-1-基)丁烷-1-磺酸鹽)



向N-(5-胺基戊基)-2-((4S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-4-基)乙醯胺(為了製備，參見參考化合物J，WO2011/054848A1，1.7 mg，3.53  $\mu\text{mol}$ )於DMF (40  $\mu\text{L}$ )中之溶液添加AlexaFluor647-ONSu (2.16 mg，1.966  $\mu\text{mol}$ )亦於DMF (100  $\mu\text{L}$ )中之溶液。用DIPEA (1  $\mu\text{l}$ ，5.73  $\mu\text{mol}$ )鹼化混合物且於渦流混合器上攪動隔夜。

蒸發反應混合物至乾。固體溶解於MeCN/水/AcOH (5/4/1，<1 mL)中，經過濾且施用至Phenomenex Jupiter C18製備型管柱並用以下梯度(A=0.1%三氟乙酸水溶液，B=0.1% TFA/90% MeCN/10%水)溶離：流動速率= 10 mL/min., AU = 20/10 (214nm)：

5-35% ， t=0min: B = 5% ； t=10min: B = 5% ； t=100min: B = 35% ； t=115min: B = 100% (Sep. grad: 0.33%/min)

主要組份在範圍26-28% B溶離，但似乎由兩個峰組成。藉由分析型HPLC (Spherisorb ODS2，經60 min，1至35%)分析應含有「兩種」組分之中間溶離份(F1.26)：單一組份在28% B下溶離。

合併溶離份F1.25/26及27且蒸發至乾。用DMF轉移，蒸發至乾，用無水乙醚濕磨且在<0.2 mbar下乾燥藍色固體隔夜：1.54 mg。

分析型HPLC (Spherisorb ODS2，經60分鐘，1至35% B)：



MSM10520-1 :  $[M+H]^+$  (觀察值) : 661.8/- , 與M-29對應。此等於M-29之 $[(M+2H)/2]^+$ 質量計算值1320.984。其為用Alexa Fluor 647染料獲得之標準產生值，且表示在質譜儀之條件下兩個亞甲基之理論損失。

**分析原理：** 為了產生TR-FRET信號，藉由 $\lambda 337$  nm處之雷射激發供體螢光團，該雷射隨後引起在 $\lambda 618$  nm處之發射。若受體螢光團極為接近，則可能發生能量轉移，其引起在 $\lambda 665$  nm處之Alexa Fluor® 647的發射。在競爭化合物之存在下，參考化合物X可經移位以免於與溴結構域結合。若移位發生，則受體螢光團不再接近供體螢光團，其防止螢光能量轉移且隨後防止在 $\lambda 665$  nm處之Alexa Fluor® 647發射的損失。

使用跨越溴結構域1 (BD1)及溴結構域2 (BD2)兩者之蛋白質截斷評定式(I)化合物與參考化合物X競爭用於與BET族(BRD2、BRD3、BRD4及BRDT)結合。為了監測與BD1或BD2之差示結合，在乙醯基離胺酸結合袋中進行關鍵酪胺酸至丙胺酸的單一殘基突變。為驗證此方法，針對BET族成員中之各者產生雙重殘基突變串聯結構域蛋白。利用螢光螢光偏振方法，測定參考化合物X之單個及雙重突變體中之各者的結合親和力。相比未突變野生型串聯BET蛋白，參考化合物X之雙重突變串聯蛋白的親和力極大減小(Kd之 $>1000$ 倍減小)。參考化合物X之單一經突變溴結構域串聯蛋白的親和力與相對應的未突變BET蛋白均等。此等資料表明，酪胺酸至丙胺酸之單一突變使經突變溴結構域與參考化合物X之間的相互作用之Kd減小 $>1000$ 倍。在TR-FRET競爭分析中，參考化合物X之使用濃度等於未突變溴結構域之Kd，其確保未偵測到經突變溴結構域處之結合。

**蛋白質產生：** 使重組人類溴結構域[(BRD2 (1-473) (Y113A)及(Y386A)、BRD3 (1-435) (Y73A)及(Y348A)、BRD4 (1-477) (Y97A)及

(Y390A)、及BRDT (1-397) (Y66A)及(Y309A)]表現於大腸桿菌細胞中(對於BRD2/3/4, 在pET15b載體中, 且對於BRDT, 在pET28a載體中), 其中N端具有6-His標記物。使經His標記之溴結構域丸粒再懸浮於50 mM HEPES (pH7.5)、300 mM NaCl、10 mM 咪唑與1  $\mu$ L/mL蛋白酶抑制劑混合物中, 且使用音波處理自大腸桿菌細胞提取且使用鎳瓊脂糖高效管柱純化, 洗滌蛋白質, 且隨後用20倍管柱體積之含有緩衝液50 mM HEPES (pH7.5)、150 mM NaCl、50 mM咪唑之0-500 mM咪唑之線性梯度溶離。藉由Superdex 200製備級尺寸排阻管柱完成最終純化。將經純化蛋白質儲存在-80°C下20 mM HEPES(pH 7.5)及100 mM NaCl中。藉由肽質量指紋譜確認蛋白質身分且藉由質量光譜測定法確認預測之分子量。

**溴結構域BRD2, 3, 4及T, BD1 + BD2突變TR-FRET競爭分析之協定:** 所有分析組份溶解於由50 mM HEPES (pH7.4)、50 mM NaCl、5% 甘油、1 mM DTT及1 mM CHAPS組成之分析緩衝液中。在含有20 nM單個突變串聯溴結構域蛋白之分析緩衝液中將參考化合物X稀釋至等於此溴結構域之2\*Kd的濃度。將含有溴結構域及參考化合物X之溶液添加至測試化合物或DMSO媒劑(最大0.5% DMSO用於此分析中)在Greiner 384孔黑色低容量微量滴定盤中之劑量反應稀釋液中, 且隨後在室溫下保溫30分鐘。將等體積的3 nM抗6\*His鎳螯合劑添加至所有孔槽, 然後在室溫下再保溫30分鐘。使用珀金埃爾默多模式盤式讀取器藉由激發 $\lambda$ 337 nm處之供體螢光團且隨後在50  $\mu$ sec延遲後分別量測 $\lambda$ 615 nm及 $\lambda$ 665 nm處之供體及受體螢光團的發射來測定TR-FRET。為了控制此等分析, 16個重複(replicate), 每一者有未抑制(DMSO媒劑)及經抑制(WO 2011/054846A1之實例11之10\*IC<sub>50</sub>濃度), 每一微量滴定盤包括TR-FRET分析。

隨後施用以下形式之四參數曲線擬合：

$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

其中『a』為最小值，『b』為希爾斜率(Hill slope)，『c』為pIC<sub>50</sub>，且『d』為最大值。

在基本上如上文所描述之BRD4 BD1及BRD4 BD2 TR FRET分析中測試所有化合物(實例)中之各者。熟習此項技術者將認識到，對於功能活性之活體外結合分析及基於細胞之分析經受實驗變化。因此，應理解，下文給出之pIC<sub>50</sub>值僅為例示性的。pIC<sub>50</sub>值表示為log<sub>10</sub>單位。

在上述至少一個分析中發現除實例131、242至247及249至261之外的所有實例具有pIC<sub>50</sub> ≥ 5.0。

在BRD4 BD2分析中發現實例94、96、102、106、108至110、112、114、132、135、135、136、137、229、233、234、236至241及248具有pIC<sub>50</sub> ≥ 5.0且< 6.0。

在BRD4 BD2分析中發現所有其他化合物具有 pIC<sub>50</sub> ≥ 6.0且< 8.0。詳言之，在BRD4 BD2分析中發現實例1具有7.2之pIC<sub>50</sub>；在BRD4 BD2分析中發現實例2具有7.1之pIC<sub>50</sub>；在BRD4 BD2分析中發現實例3具有7.5之pIC<sub>50</sub>；且在BRD4 BD2分析中發現實例139具有7.4之pIC<sub>50</sub>。

### **BRD4 BD2至BRD4 BD1之選擇率的計算**

對於BRD4 BD2至BRD4 BD1之選擇性計算如下：

$$\text{選擇性} = \text{BRD4 BD2 pIC}_{50} - \text{BRD4 BD1 pIC}_{50}$$

在上述TR-FRET分析中之至少一者中發現除實例114、116、131、134、136至138及238至261之外的所有實例對於≥1對數單位的BRD4 BD2至BRD4 BD1有選擇性，且因此對於BRD4 BD2至BRD4 BD1有至少10倍

選擇性。

在上述TR-FRET分析中之至少一者中發現實例1至91、139至219對於 $\geq 2$ 對數單位的BRD4 BD2至BRD4 BD1有選擇性，且因此對於BRD4 BD2至BRD4 BD1有至少100倍選擇性。

在上述TR-FRET分析中之至少一者中發現實例1對於為2.8對數單位的BRD4 BD2至BRD4 BD1有選擇性。

在上述TR-FRET分析中之至少一者中發現實例2對於為3.0對數單位的BRD4 BD2至BRD4 BD1有選擇性。

在上述TR-FRET分析中之至少一者中發現實例3對於為3.0對數單位的BRD4 BD2至BRD4 BD1有選擇性。

在上述TR-FRET分析中之至少一者中發現實例139對於為3.0對數單位的BRD4 BD2至BRD4 BD1有選擇性。



201841893

**【發明摘要】****【中文發明名稱】**

化合物

**【英文發明名稱】**

COMPOUNDS

**【中文】**

本發明係關於吡唑衍生物、包含該等化合物之醫藥組合物及該等化合物或該等組合物在治療各種疾病中的用途。

**【英文】**

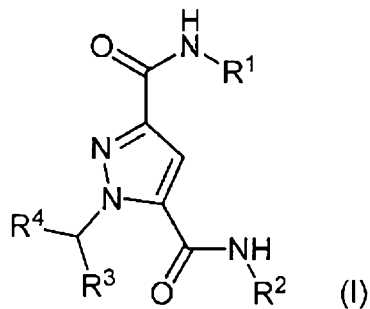
The present invention is directed to pyrazole derivatives, pharmaceutical compositions comprising the compounds and the use of the compounds or the compositions in the treatment of various diseases

**【指定代表圖】**

無

**【代表圖之符號簡單說明】**

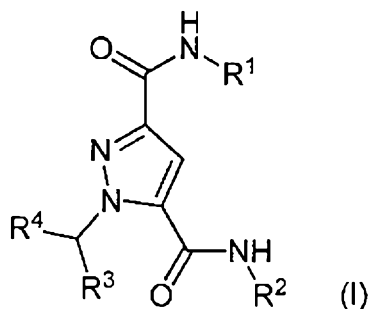
無

**【特徵化學式】**

## 【發明申請專利範圍】

## 【第1項】

一種式(I)化合物



或其鹽

其中：

$R^1$  為  $-C_{1-3}$  烷基或環丙基；

$R^2$  為  $-C_{0-3}$  烷基-環烷基，其中該環烷基視情況經一個、兩個或三個可相同或不同之  $R^5$  基團取代；或

$R^2$  為  $-C_{0-4}$  烷基-雜環基或  $-(CH_2)_pO$ -雜環基，其中各雜環基視情況經一個或兩個可相同或不同之  $R^9$  基團取代；或

$R^2$  為 H、 $-CH_3$ 、視情況經一個、兩個、三個、四個或五個氟基取代之  $-C_{2-6}$  烷基、 $-C_{2-6}$  烷基  $OR^6$ 、 $-C_{2-6}$  烷基  $NR^{10a}R^{11a}$ 、 $-(CH_2)_mSO_2C_{1-3}$  烷基、 $-(CH_2)_mSO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_mCN$ 、 $-(CH_2)_mCO_2R^6$ 、 $-(CH_2)_mNHCO_2C_{1-4}$  烷基、 $-(CH_2)_mNHC(O)C_{1-4}$  烷基或  $-(CH_2)_n$  雜芳基，其中該雜芳基視情況經一個或兩個可相同或不同的  $R^7$  基團取代；

$R^3$  為 H、 $-C_{1-4}$  烷基、環丙基、 $-CH_2F$ 、 $-C_{1-3}$  烷基  $OR^6$  或  $-C_{1-3}$  烷基 CN；

$R^4$  為苯基或雜芳基，其中各者視情況經一個、兩個或三個可相同

或不同的 $R^7$ 基團取代；

各 $R^5$ 獨立地為鹵基、 $-C_{0-6}$ 烷基- $R^8$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烷基- $R^8$ 、 $-OCH_2$ 苯基、 $-CN$ 或 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基；

$R^6$ 為 $H$ 或 $-C_{1-4}$ 烷基；

各 $R^7$ 獨立地為側氧基、鹵基、視情況經一個、兩個或三個氟基取代之 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{0-3}$ 烷基 $OR^6$ 、 $-OC_{2-3}$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2-C_{1-3}$ 烷基、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或視情況經 $-C_{1-4}$ 烷基取代之 $-SO_2$ 苯基；

$R^8$ 為 $H$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 或雜芳基；

各 $R^9$ 獨立地為鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷基、環丙基、環丁基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2OR^6$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基 $OR^6$ 、 $-C_{0-3}$ 烷基 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHCH_2CH_2OR^6$ 、 $-NHCO_2C_{1-4}$ 烷基、側氧基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 或 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ；

$R^{10}$ 及 $R^{11}$ 各自獨立地選自 $H$ 及 $-C_{1-3}$ 烷基；或 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 可與其所連接之氮結合在一起以形成視情況經一個或兩個取代基取代之4員至7員雜環基，該一個或兩個取代基獨立地選自視情況經一個、兩個或三個氟原子取代之 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{2-4}$ 烷基 $OH$ 、 $-OH$ 及 $F$ ；

$R^{10a}$ 及 $R^{11a}$ 各自獨立地選自 $H$ 及 $-C_{1-3}$ 烷基；

$m$ 為選自2、3或4之整數；

$n$ 為選自0、1、2、3或4之整數；及

$p$ 為選自2、3或4之整數。

## 【第2項】

如請求項1之化合物或其鹽，其中 $R^1$ 為甲基。

## 【第3項】

如請求項1或請求項2之化合物或其鹽，其中 $R^2$ 為 $-C_{0-3}$ 烷基- $C_{3-7}$ 環烷基，其中該 $C_{3-7}$ 環烷基選自環丙基、環丁基、環己基或雙環[3.1.0]己烷基，該等基團視情況經一個、兩個或三個可相同或不同的 $R^5$ 基團取代。

## 【第4項】

如請求項1或請求項2之化合物或其鹽，其中 $R^2$ 為 $-C_{0-4}$ 烷基-雜環基，其中該雜環基係選自氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫-2H-哌喃基、嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、(1r,5s)-3-氧雜雙環[3.1.0]己烷基及(1r,5s)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基，該等基團視情況經一個或兩個可相同或不同的 $R^9$ 基團取代。

## 【第5項】

如請求項1或請求項2之化合物或其鹽，其中 $R^2$ 為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OR^6$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OR^6$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OR^6$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)OR^6$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)NR^{10}R^{11}$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_mSO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NHCH_3$ 、 $-(CH_2)_mCN$ 、 $-(CH_2)_mCO_2R^6$ 、 $-(CH_2)_mCF_3$ 及 $-(CH_2)_mNHCO_2C(CH_3)_3$ 。

## 【第6項】

如請求項1或請求項2之化合物或其鹽，其中 $R^2$ 為 $-(CH_2)_nC_{5-6}$ 雜芳基，其中該 $C_{5-6}$ 雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、吡咯基、三唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、吡啶基、噻嗪基、吡嗪基及嘧啶基，該等基團視情況經一個或兩個獨立地選自鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-4}$ 環烷基及 $-C_{0-3}$ 烷基 $OR^6$ 的取代基取



代。

【第7項】

如請求項1或請求項2之化合物或其鹽，其中 $R^3$ 為H、甲基、乙基、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2Ome$ 或 $-CH_2CN$ 。

【第8項】

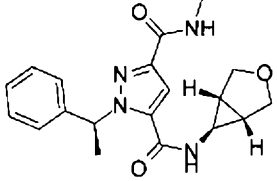
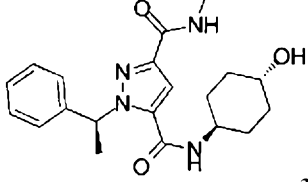
如請求項1或請求項2之化合物或其鹽，其中 $R^4$ 為未經取代之苯基或為經一個或兩個可相同或不同的 $R^7$ 基團取代的苯基，該一個或兩個 $R^7$ 基團係選自鹵基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{0-3}$ 烷基 $OR^6$ 及 $-CN$ 。

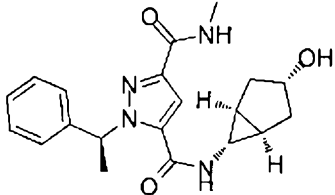
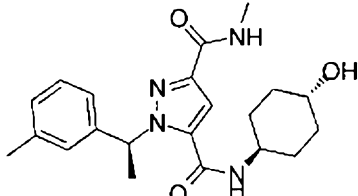
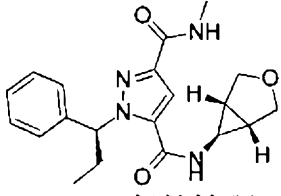
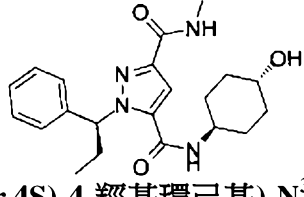
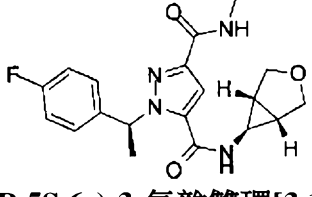
【第9項】

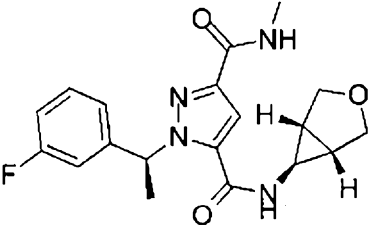
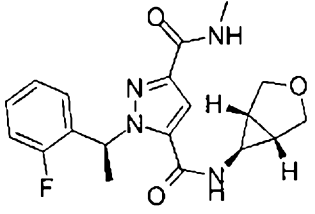
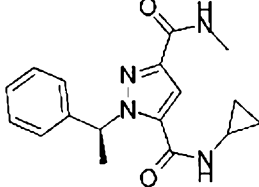
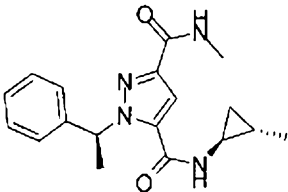
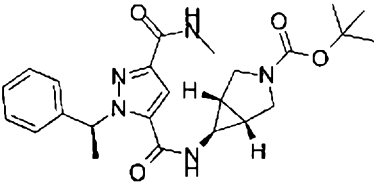
如請求項1或請求項2之化合物或其鹽，其中 $R^4$ 為雜芳基，其選自由吡啶基、吡啶基及吡咯并吡啶基組成之群，該等基團視情況經一個、兩個或三個可相同或不同的 $R^7$ 基團取代。

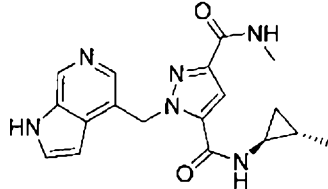
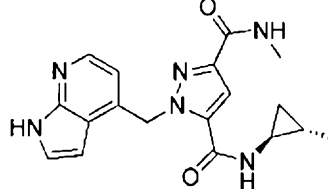
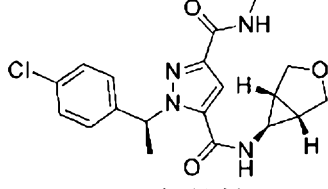
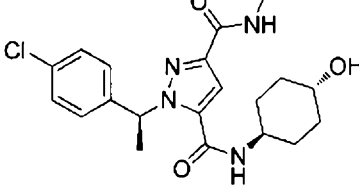
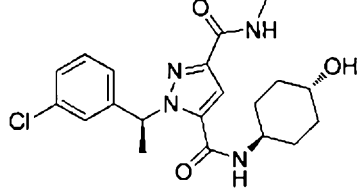
【第10項】

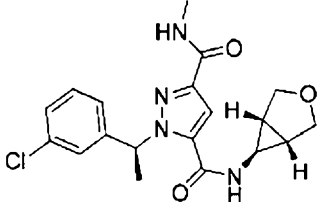
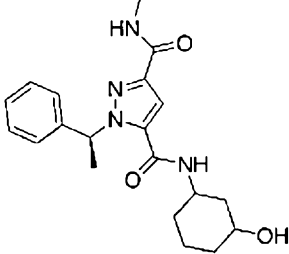
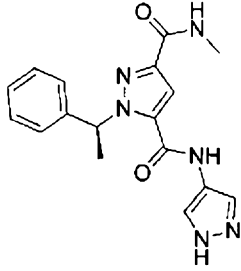
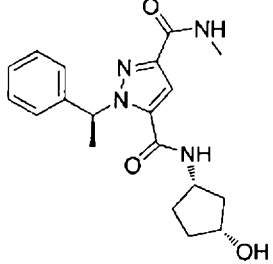
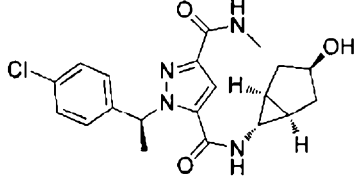
一種化合物，其選自

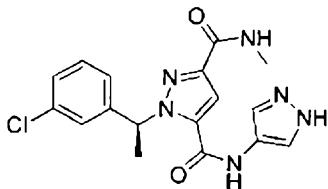
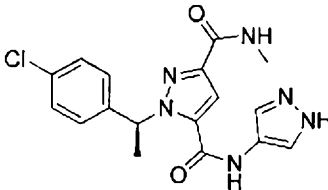
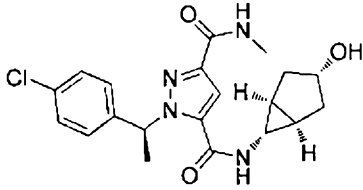
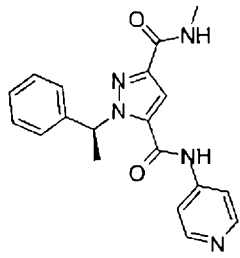
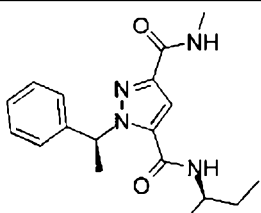
實例	結構與名稱
1	 <p><math>N^5</math>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-<math>N^3</math>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
2	 <p><math>N^5</math>-((1r,4S)-4-羟基環己基)-<math>N^3</math>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

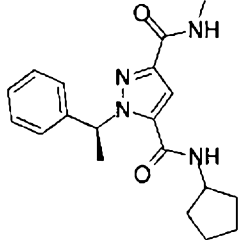
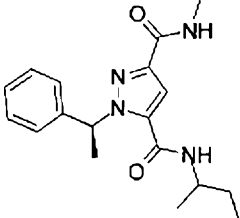
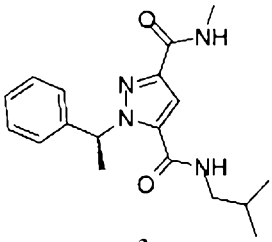
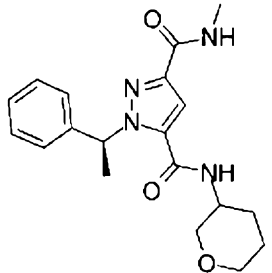
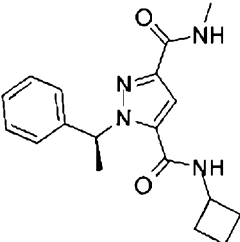
3	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6r)-3-羟基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
4	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-羟基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(間甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
5	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
6	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-羟基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
7	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

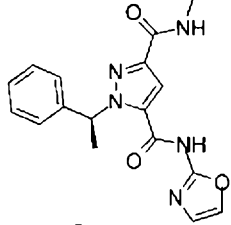
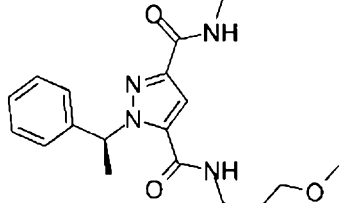
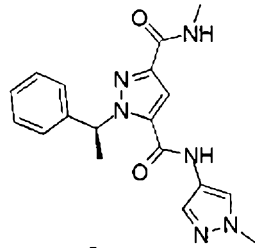
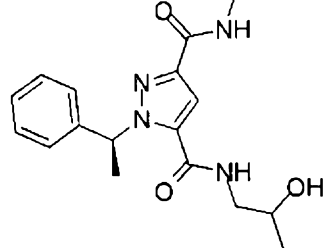
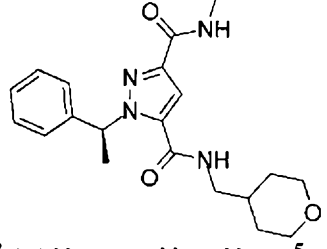
8	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
9	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(2-氟苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
10	 <p><b>(S)-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
11	 <p><b>N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
12	 <p><b>(1R,5S,6s)-6-(3-(甲基胺甲醯基)-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-5-甲醯胺基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯</b></p>

13	 <p>1-((1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
14	 <p>1-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
15	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
16	 <p>1-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-經基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
17	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-經基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

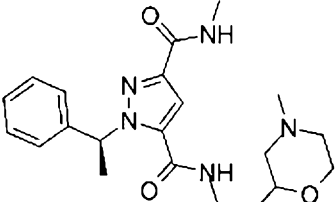
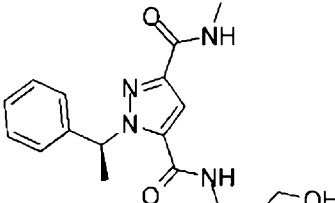
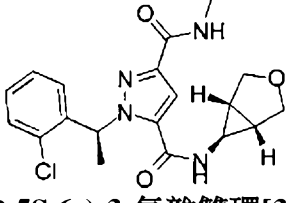
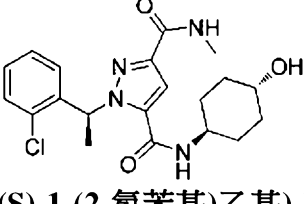
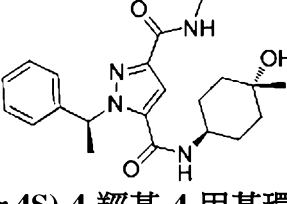
18	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
19	 <p><b>N<sup>5</sup>-(3-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</b></p>
20	 <p><b>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
21	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1S,3R)-3-羥基環戊基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
22	 <p><b>1-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

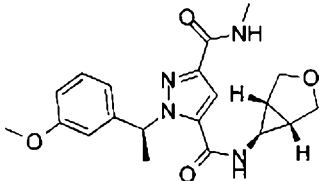
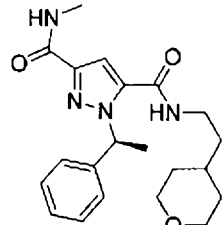
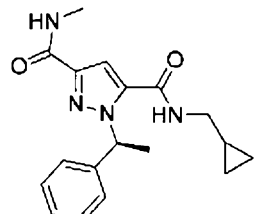
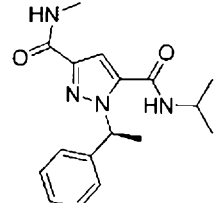
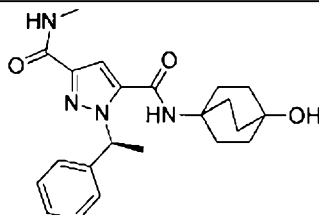
23	 <p>(S)-1-(1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
24	 <p>(S)-1-(1-(4-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
25	 <p>1-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
26	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
27	 <p>N<sup>5</sup>-((R)-第二丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

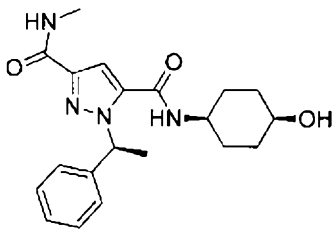
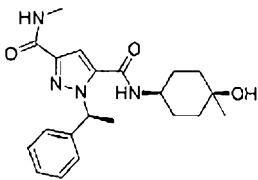
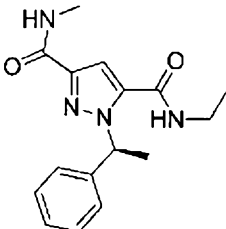
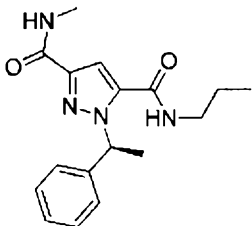
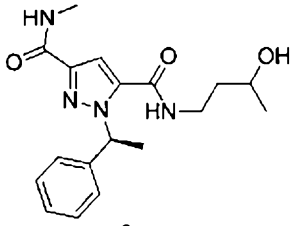
28	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-環戊基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
29	 <p>N<sup>5</sup>-(第二丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</p>
30	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-異丁基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
31	 <p>N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(四氫-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</p>
32	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-環丁基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

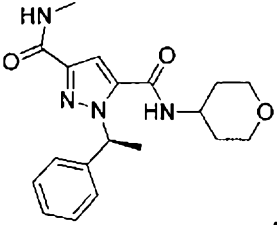
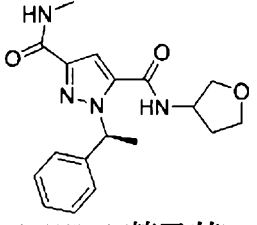
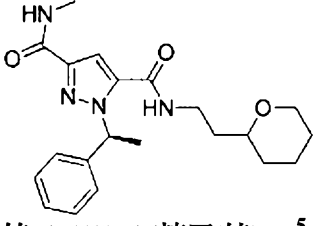
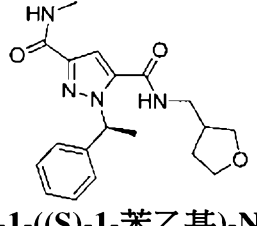
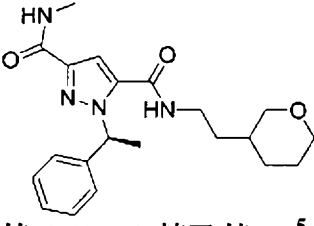
33	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(噁唑-2-基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
34	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(3-甲氧基丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
35	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
36	 <p>N<sup>5</sup>-(2-羥丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</p>
37	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-((四氫-2H-嘓喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

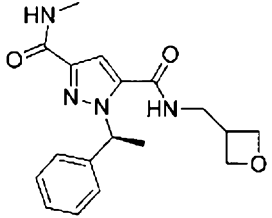
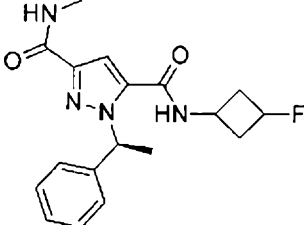
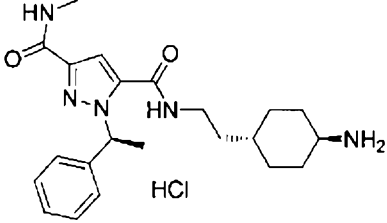
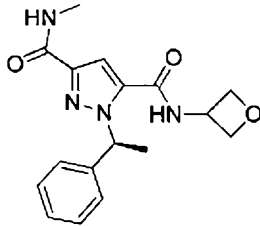
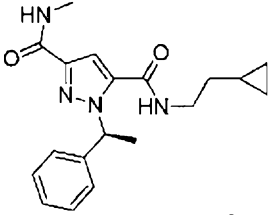


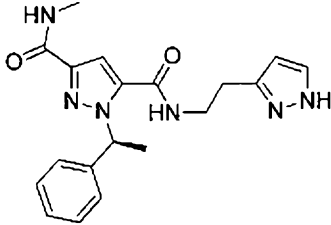
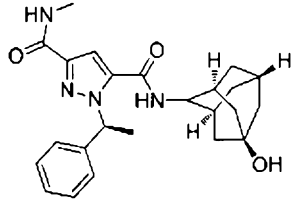
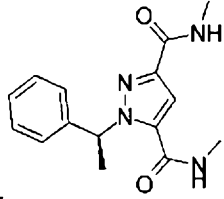
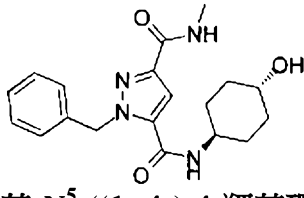
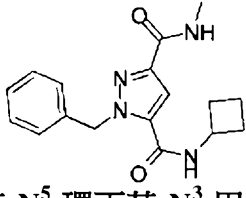
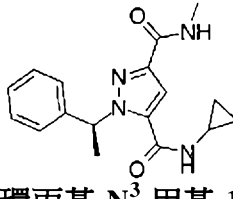
38	 <p><b>N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(2-(4-甲基嗎啉-2-基)乙基)-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</b></p>
39	 <p><b>(S)-N<sup>5</sup>-(3-羥丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
40	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(2-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
41	 <p><b>1-((S)-1-(2-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
42	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-羥基-4-甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

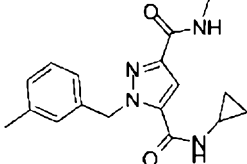
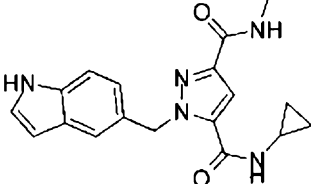
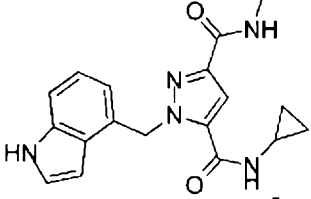
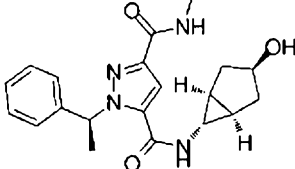
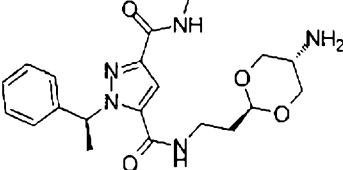
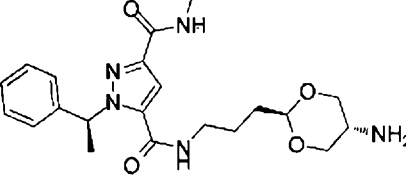
43	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(3-甲氧基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
44	 <p><b>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(2-(四氫-2H-嘓喃-4-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
45	 <p><b>(S)-N<sup>5</sup>-(環丙基甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
46	 <p><b>(S)-N<sup>5</sup>-異丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
47	 <p><b>(S)-N<sup>5</sup>-(4-羟基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

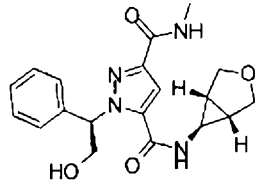
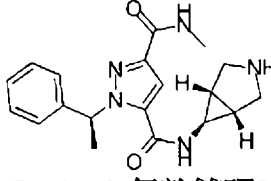
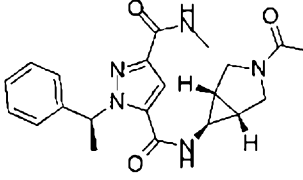
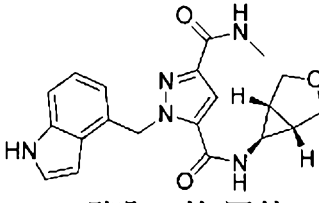
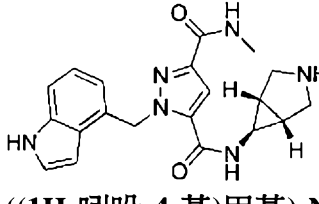
48	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1s,4R)-4-羟基环己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</b></p>
49	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1s,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</b></p>
50	 <p><b>(S)-N<sup>5</sup>-乙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</b></p>
51	 <p><b>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-丙基-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</b></p>
52	 <p><b>N<sup>5</sup>-(3-羟基丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</b></p>

53	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
54	 <p>N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(四氫咪喃-3-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
55	 <p>N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
56	 <p>N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(4-甲基-四氫咪喃-3-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
57	 <p>N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(2-(四氫-2H-哌喃-3-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

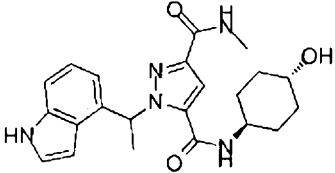
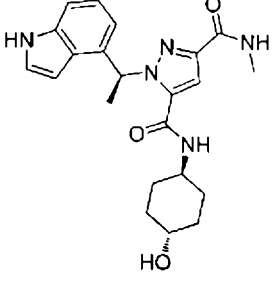
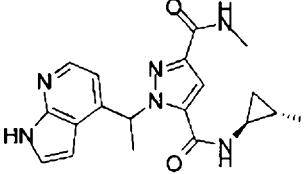
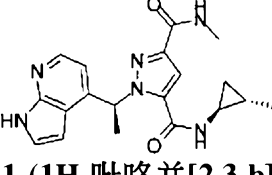
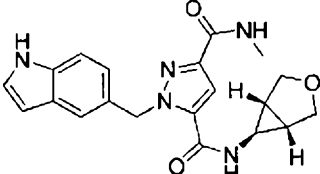
58	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
59	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(3-氟基環丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
60	 <p>N<sup>5</sup>-(2-((1R,4S)-4-胺基環己基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺鹽酸鹽</p>
61	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(氧雜環丁烷-3-基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
62	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(2-環丙基乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

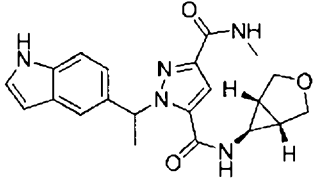
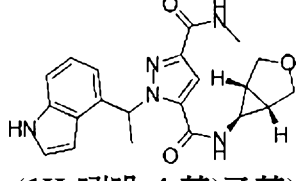
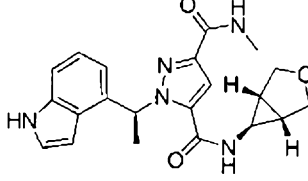
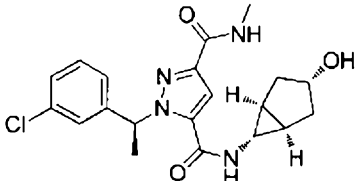
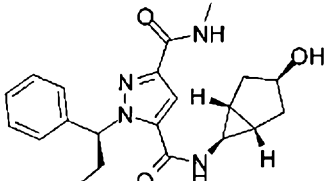
63	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(2-(1H-吡唑-3-基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
64	 <p>N<sup>5</sup>-((1S,3S,5R,7R)-5-羥基金剛烷-2-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
65	 <p>(S)-N<sup>3</sup>,N<sup>5</sup>-二甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
66	 <p>1-苯甲基-N<sup>5</sup>-((1r,4r)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
67	 <p>1-苯甲基-N<sup>5</sup>-環丁基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
68	 <p>(S*)-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

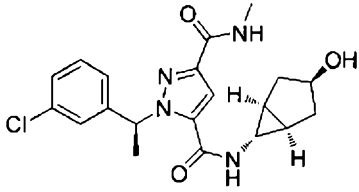
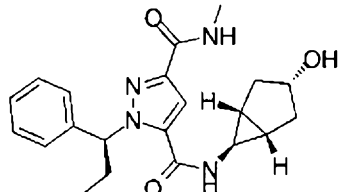
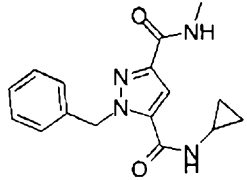
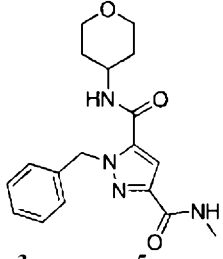
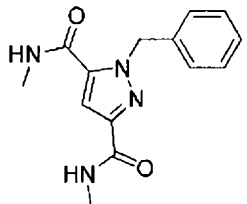
69	 <p><b>N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(3-甲基苯甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
70	 <p><b>1-((1H-吲哚-5-基)甲基)-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
71	 <p><b>1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
72	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
73	 <p><b>N<sup>5</sup>-(2-((2r,5S)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
74	 <p><b>N<sup>5</sup>-(3-((2r,5S)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

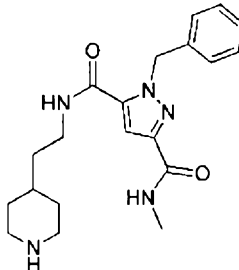
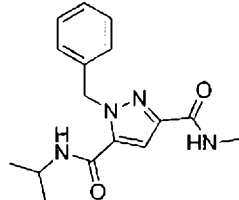
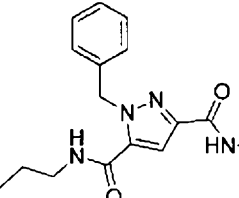
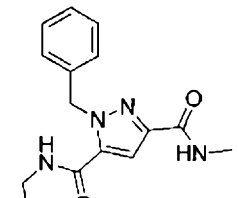
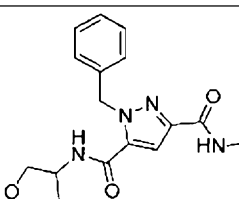
75	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((R)-2-羥基-1-苯乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
76	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6s)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
77	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6s)-3-乙醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
78	 <p><b>1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
79	 <p><b>1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6s)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

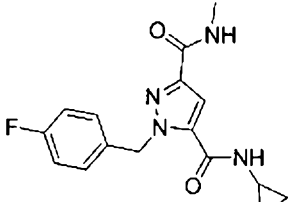
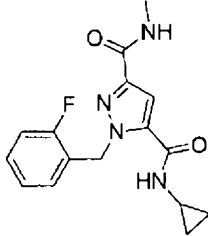
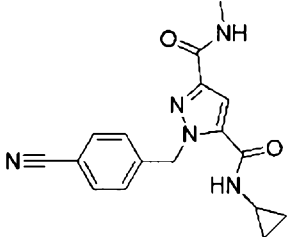
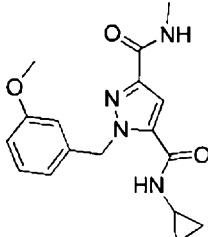
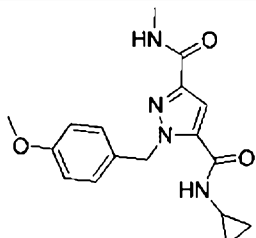


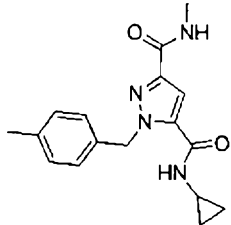
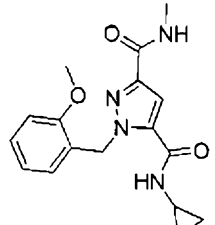
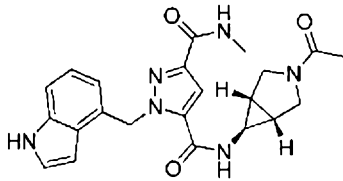
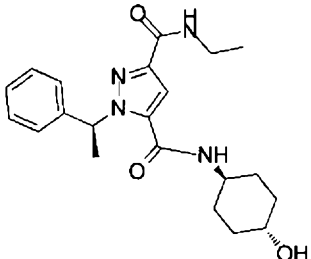
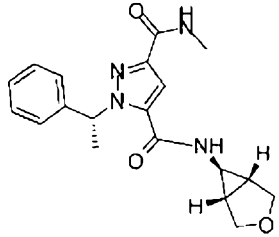
80	 <p>1-(1-(1H-吲哚-4-基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,4r)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
81	 <p>1-((S*)-1-(1H-吲哚-4-基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺(在甲基中心處具有未知組態的單一對映異構體)</p>
82	 <p>1-(1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
83	 <p>1-((S*)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
84	 <p>1-((1H-吲哚-5-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

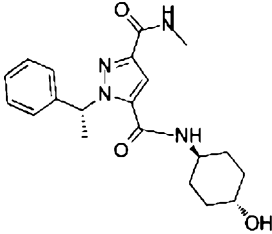
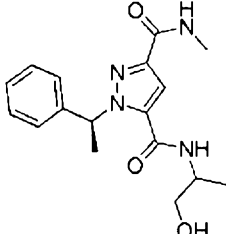
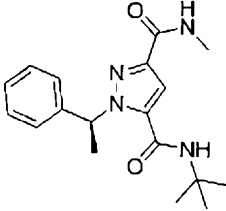
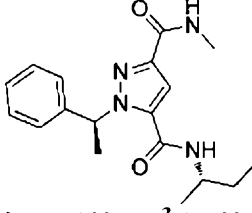
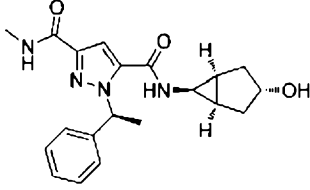
85	 <p>1-(1-(1H-吲哚-5-基)乙基)-N<sup>5</sup>- ((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6- 基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
86	 <p>1-(1-(1H-吲哚-4-基)乙基)-N<sup>5</sup>- ((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6- 基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
87	 <p>1-((S*)-1-(1H-吲哚-4-基)乙基)-N<sup>5</sup>- ((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6- 基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
88	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>- ((1R,3R,5S,6r)-3-羟基雙環[3.1.0]己- 6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯 胺</p>
89	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6r)-3-羟基雙環[3.1.0] 己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯丙基)- 1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

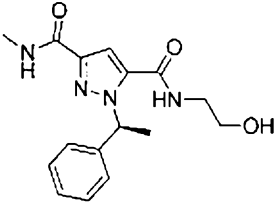
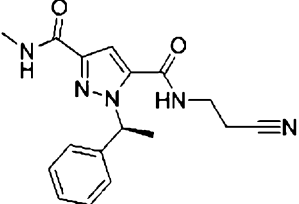
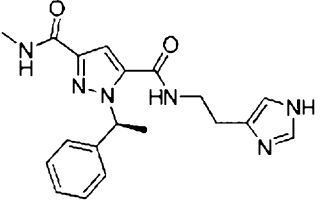
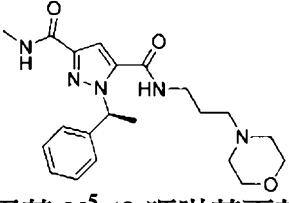
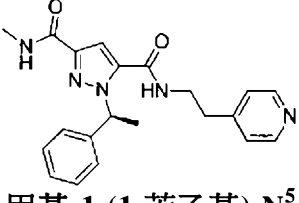
90	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,3S,5S,6r)-3-羟基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
91	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,3S,5S,6r)-3-羟基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
92	 <p>1-苯甲基-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
93	 <p>1-苯甲基-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
94	 <p>1-苯甲基-N<sup>3</sup>,N<sup>5</sup>-二甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

95	 <p>1-苯甲基-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
96	 <p>1-苯甲基-N<sup>5</sup>-異丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
97	 <p>1-苯甲基-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-丙基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
98	 <p>1-苯甲基-N<sup>5</sup>-乙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
99	 <p>1-苯甲基-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

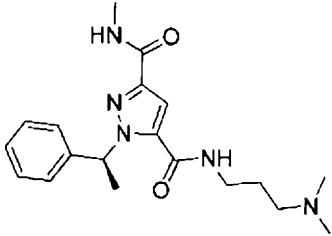
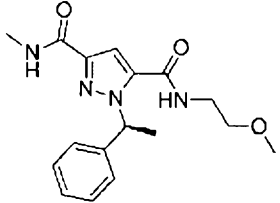
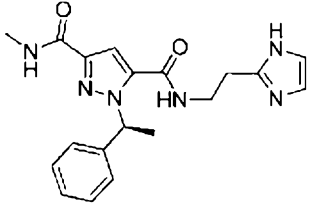
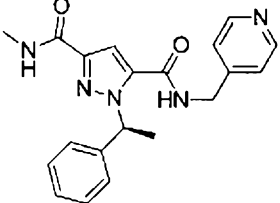
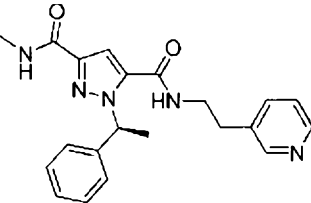
100	 <p><b>N<sup>5</sup>-環丙基-1-(4-氟苯甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
101	 <p><b>N<sup>5</sup>-環丙基-1-(2-氟苯甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
102	 <p><b>1-(4-氰基苯甲基)-N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
103	 <p><b>N<sup>5</sup>-環丙基-1-(3-甲氧基苯甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
104	 <p><b>N<sup>5</sup>-環丙基-1-(4-甲氧基苯甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

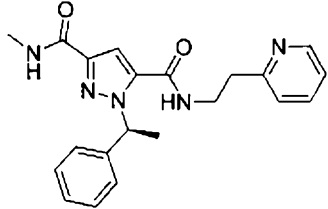
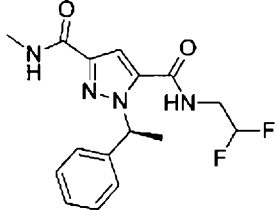
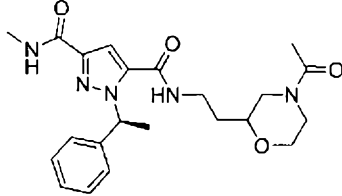
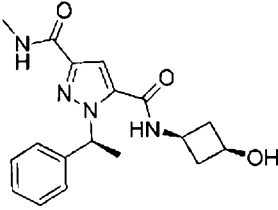
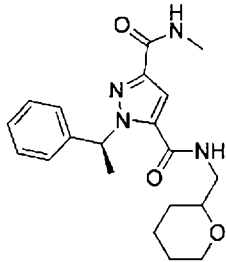
105	 <p><b>N<sup>5</sup>-環丙基-N<sup>3</sup>-甲基-1-(4-甲基苯甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
106	 <p><b>N<sup>5</sup>-環丙基-1-(2-甲氧基苯甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
107	 <p><b>1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6s)-3-乙醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
108	 <p><b>N<sup>3</sup>-乙基-N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-羥基環己基)-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
109	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((R)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

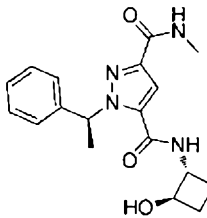
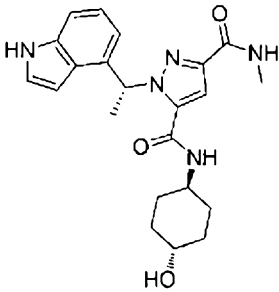
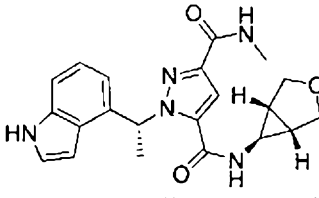
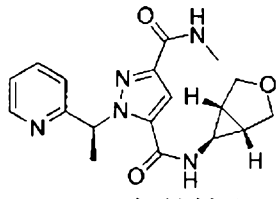
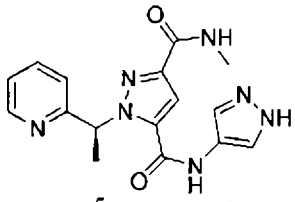
110	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1r,4R)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((R)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
111	 <p><b>N<sup>5</sup>-(1-羥丙-2-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</b></p>
112	 <p><b>(S)-N<sup>5</sup>-(第三丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
113	 <p><b>N<sup>5</sup>-((S)-第二丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
114	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6s)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

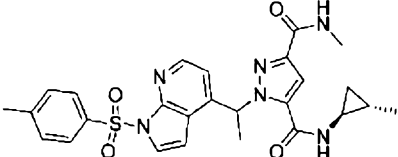
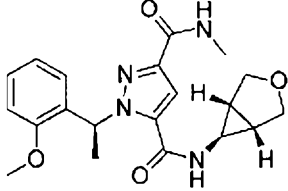
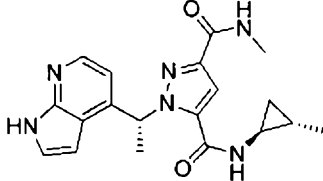
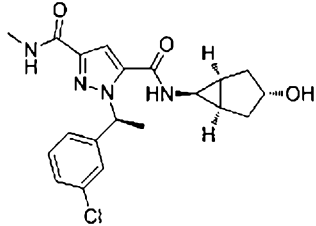
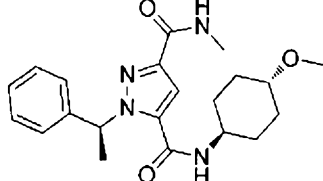
115	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(2-羥乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
116	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(2-氰基乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
117	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
118	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(3-嗎啉基丙基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
119	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

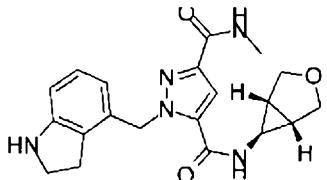
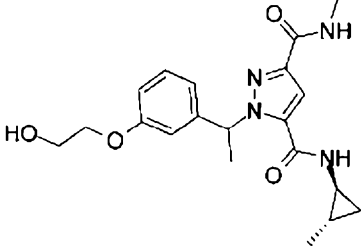
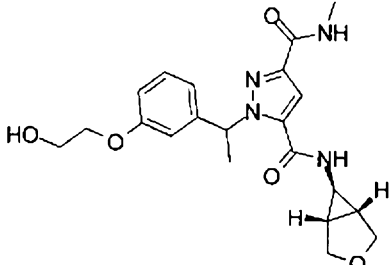
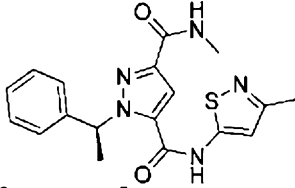
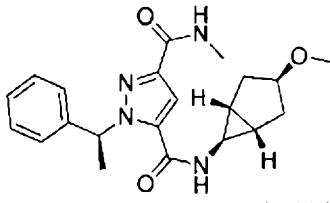


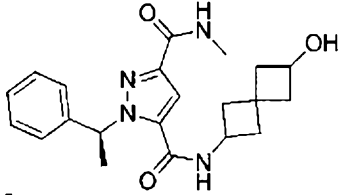
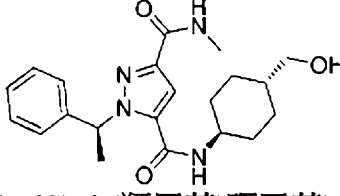
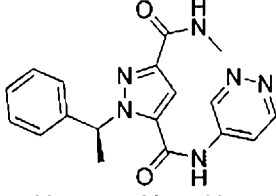
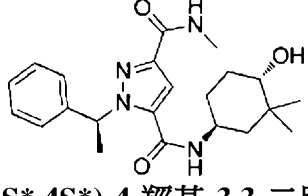
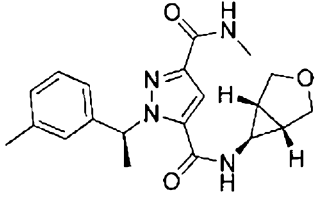
120	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(3-(二甲胺基)丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
121	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(2-甲氧乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
122	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(2-(1H-咪唑-2-基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
123	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
124	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

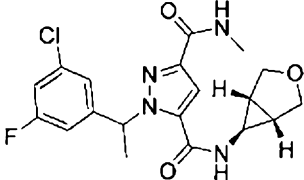
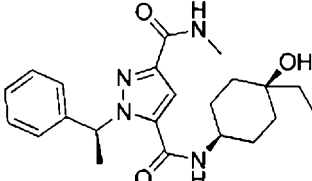
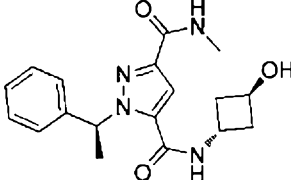
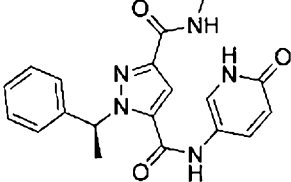
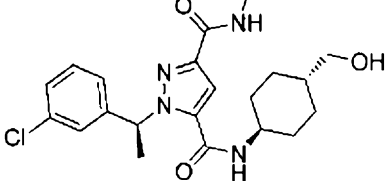
125	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
126	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(2,2-二氟乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
127	 <p>N<sup>5</sup>-(2-(4-乙醯基嗎啉-2-基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</p>
128	 <p>N<sup>5</sup>-((1s,3R)-3-羥基環丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
129	 <p>N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-((四氫-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</p>

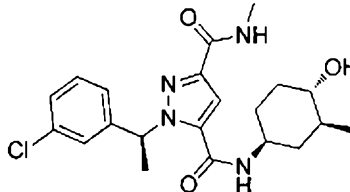
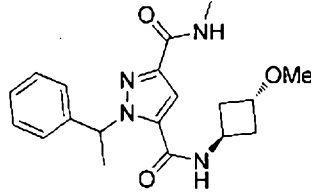
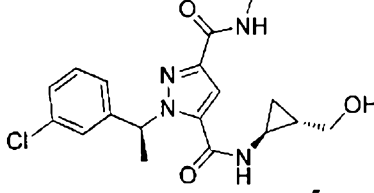
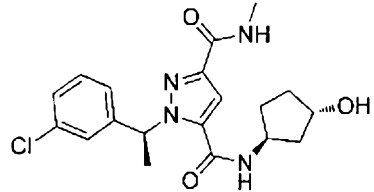
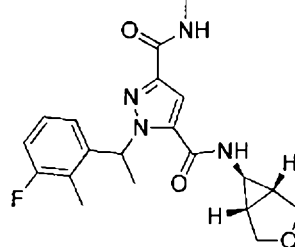
130	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,2R)-2-羥基環丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
131	 <p><b>1-((R*)-1-(1H-吲哚-4-基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,4R)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
132	 <p><b>1-((R)-1-(1H-吲哚-4-基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
133	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
134	 <p><b>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(1H-吡唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

135	 <p><b>N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1-(1-(1-(4-(甲基磺醯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</b></p>
136	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(2-甲氧苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
137	 <p><b>1-((R)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
138	 <p><b>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6s)-3-羟基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
139	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-甲氧基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

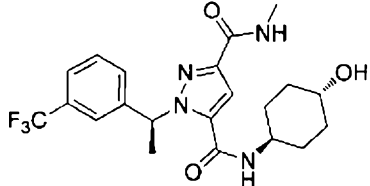
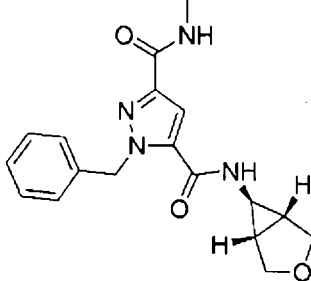
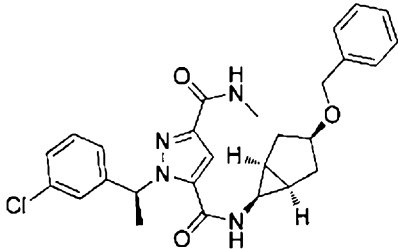
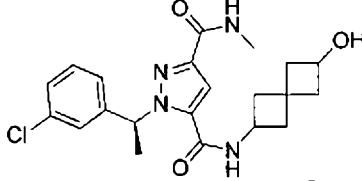
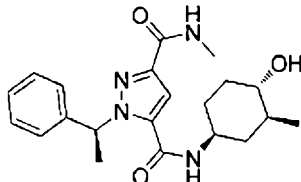
140	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-(咪唑啉-4-基甲基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
141	 <p><b>1-(1-(3-(2-羥基乙氧基)苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-((1S,2S)-2-甲基環丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</b></p>
142	 <p><b>(+/-)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-(1-(3-(2-羥基乙氧基)苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
143	 <p><b>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(3-甲基異噻唑-5-基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
144	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6r)-3-甲氧基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

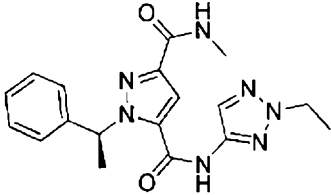
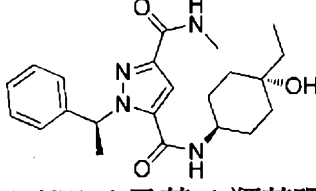
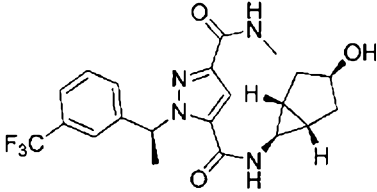
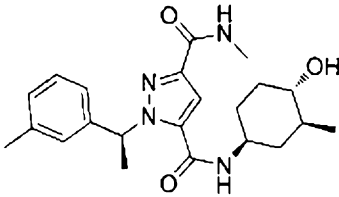
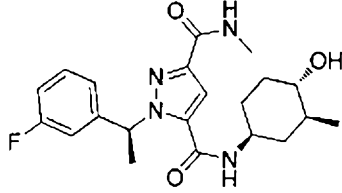
145	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(6-羥基螺[3.3]庚-2-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</p>
146	 <p>N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-(羥甲基)環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
147	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(噁嗪-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
148	 <p>N<sup>5</sup>-((1S*,4S*)-4-羥基-3,3-二甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
149	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(間甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

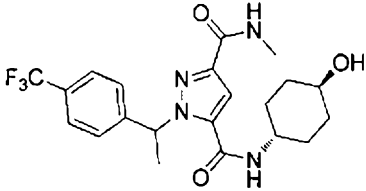
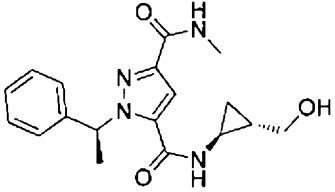
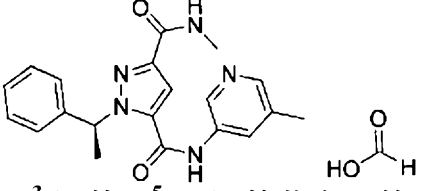
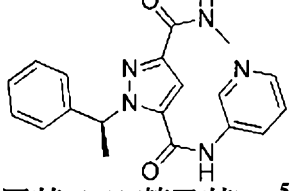
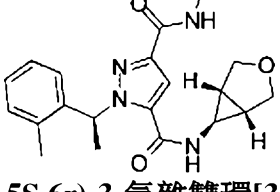
150	 <p>(+/-)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-(1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
151	 <p>N<sup>5</sup>-((1s*,4R*)-4-乙基-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
152	 <p>N<sup>5</sup>-((1r*,3S*)-3-羥基環丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
153	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
154	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-(羥甲基)環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

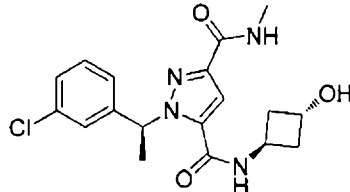
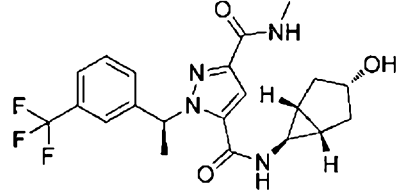
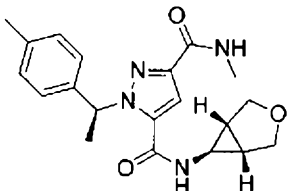
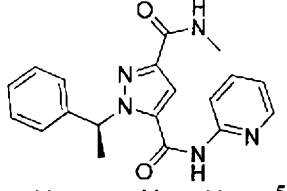
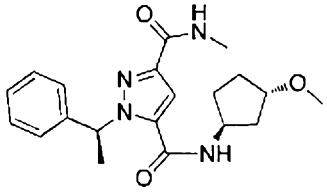
155	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1S,3S,4S)-4-羥基-3-甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
156	 <p>(+/-)-N<sup>5</sup>-((1r,3S)-3-甲氧基環丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
157	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((反)-2-(羥甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</p>
158	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((反)-3-羥基環戊基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</p>
159	 <p>(+/-)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-(1-(3-氟-2-甲基苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

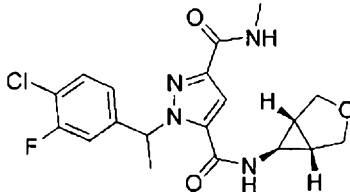
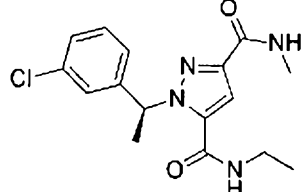
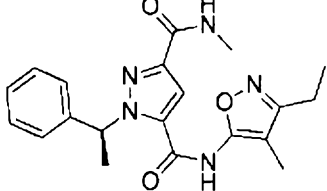
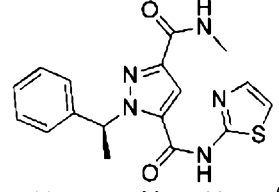
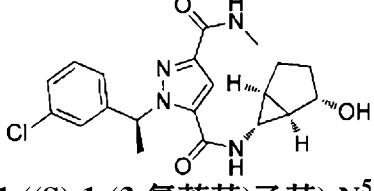


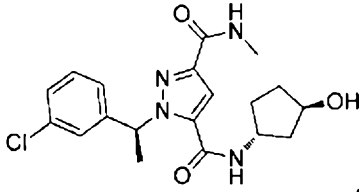
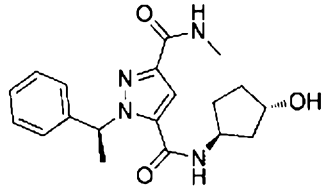
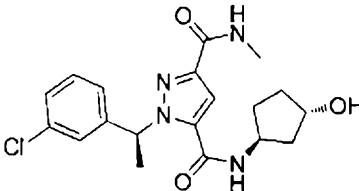
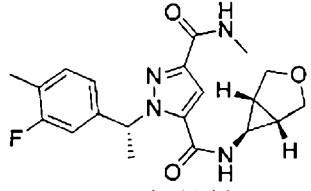
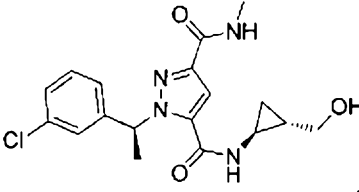
160	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1s,4R)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S*)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
161	 <p><b>1-苯甲基-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
162	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R*,3S*,5S*,6s*)-3-(苯甲氧基)雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
163	 <p><b>(S)-1-(1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-(6-羥基螺[3.3]庚-2-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體混合物</b></p>
164	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1S,3S,4S)-4-羥基-3-甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

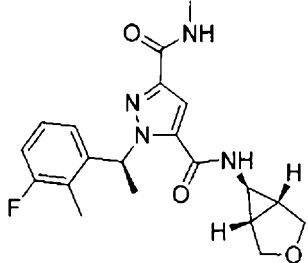
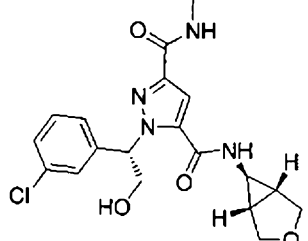
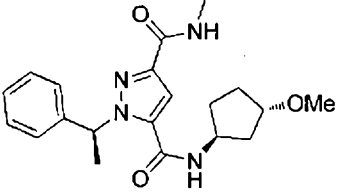
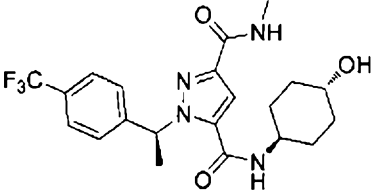
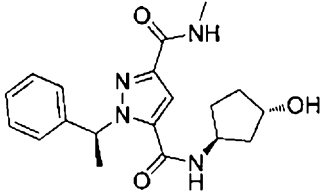
165	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
166	 <p>N<sup>5</sup>-((1r*,4S*)-4-乙基-4-羟基环己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
167	 <p>N<sup>5</sup>-((1R*,3R*,5S*,6r*)-3-羟基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S*)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
168	 <p>N<sup>5</sup>-((1S,3S,4S)-4-羟基-3-甲基环己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(間甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
169	 <p>1-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1S,3S,4S)-4-羟基-3-甲基环己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

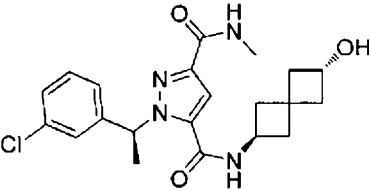
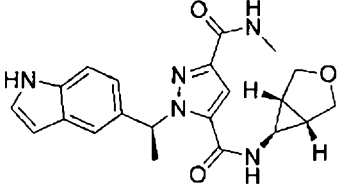
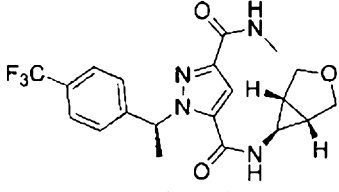
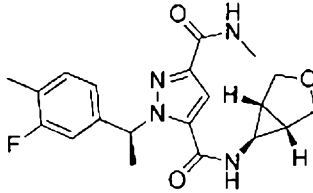
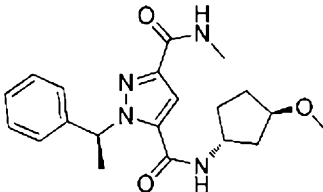
170	 <p>(+/-)-N<sup>5</sup>-((1r,4r)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
171	 <p>N<sup>5</sup>-((1S*,2S*)-2-(羥甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
172	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-N<sup>5</sup>-(5-甲基吡啶-3-基)-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺甲酸鹽</p>
173	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
174	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(鄰甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

175	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>- ((1r,3S)-3-羥基環丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H- 吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
176	 <p>N<sup>5</sup>-((1R*,3S*,5S*,6r*)-3-羥基雙環 [3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S*)-1-(3- 三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5- 二甲醯胺</p>
177	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己- 6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(對甲苯基)乙 基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
178	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(吡啶- 2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺甲酸鹽</p>
179	 <p>N<sup>5</sup>-((1S,3S)-3-甲氧基環戊基)-N<sup>3</sup>-甲 基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二 甲醯胺</p>

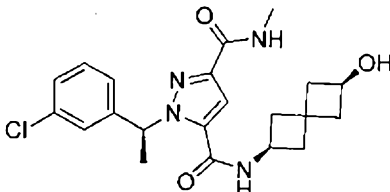
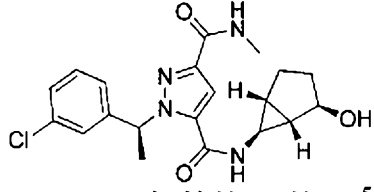
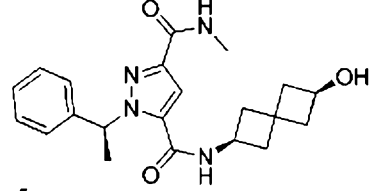
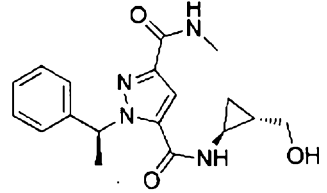
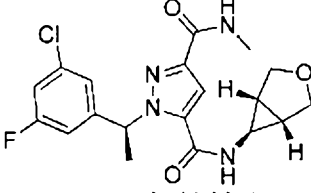
180	 <p>(+/-)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環 [3.1.0]己-6-基)-1-(1-(4-氯-3-氟苯基) 乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯 胺</p>
181	 <p>(S)-1-(1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-乙基- N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
182	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(3-乙基-4-甲基異噁唑-5-基)- N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5- 二甲醯胺</p>
183	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(噻唑- 2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
184	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>- ((1R*,2S*,5S*,6R*)-2-羟基雙環 [3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑- 3,5-二甲醯胺</p>

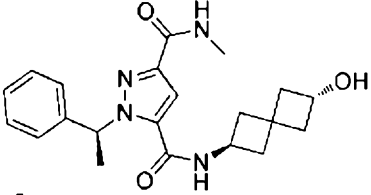
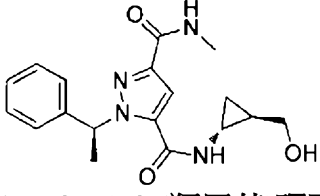
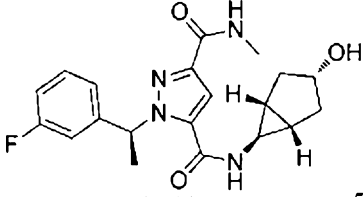
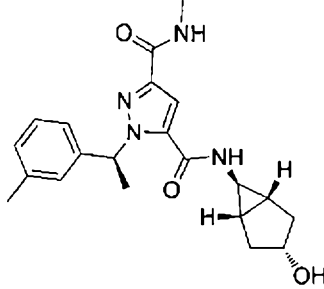
185	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>- ((1R*,3R*)-3-羟基环戊基)-N<sup>3</sup>-甲基- 1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>
186	 <p>N<sup>5</sup>-((1S*,3S*)-3-羟基环戊基)-N<sup>3</sup>-甲 基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二 甲酰胺</p>
187	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>- ((1S*,3S*)-3-羟基环戊基)-N<sup>3</sup>-甲基- 1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>
188	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧杂双环[3.1.0]己- 6-基)-1-((R)-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙 基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>
189	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>- ((1S*,2S*)-2-(羟基甲基)环丙基)-N<sup>3</sup>-甲 基-1H-吡唑-3,5-二甲酰胺</p>

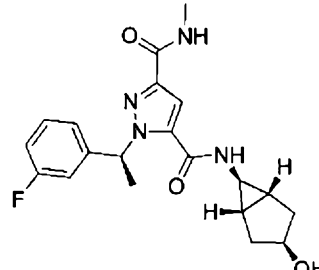
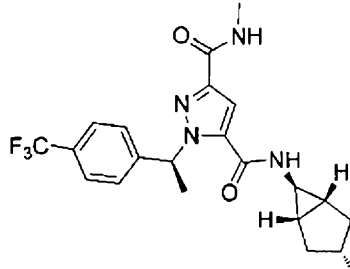
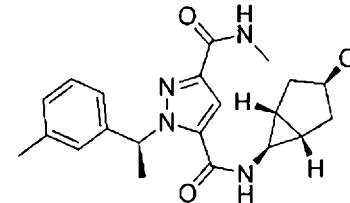
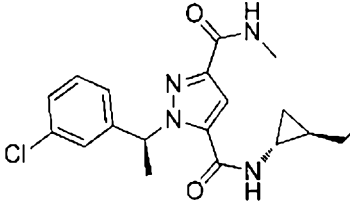
190	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S*)-1-(3-氟-2-甲基苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
191	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S*)-1-(3-氯苯基)-2-羥乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
192	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1S*,3S*)-3-甲氧基環戊基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
193	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S*)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
194	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1S*,3S*)-3-羥基環戊基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

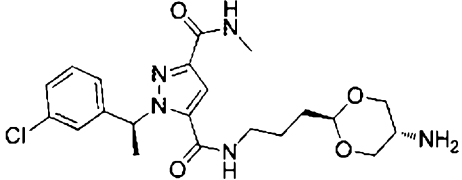
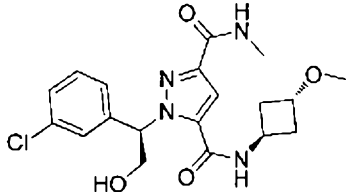
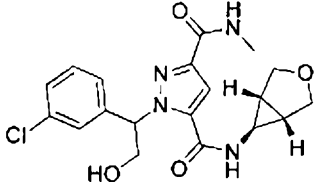
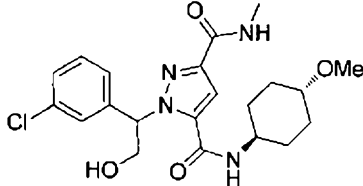
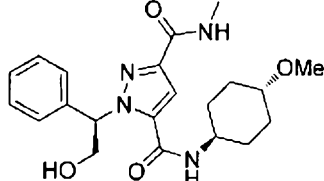
195	 <p>(S)-1-(1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-(6-羥基螺[3.3]庚-2-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
196	 <p>1-((S*)-1-(1H-吲哚-5-基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
197	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S*)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
198	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
199	 <p>N<sup>5</sup>-((1R*,3R*)-3-甲氧基環戊基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

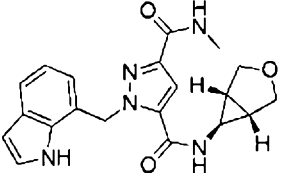
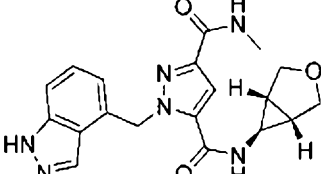
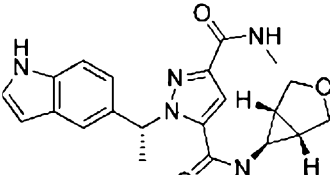
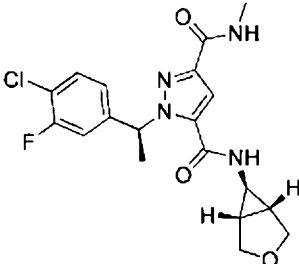
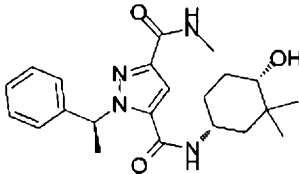


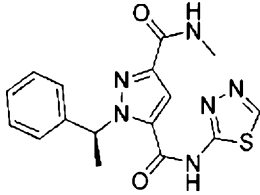
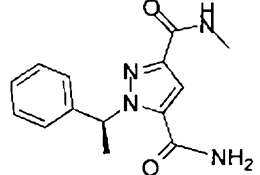
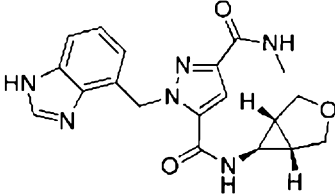
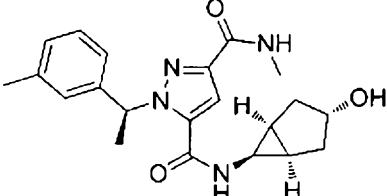
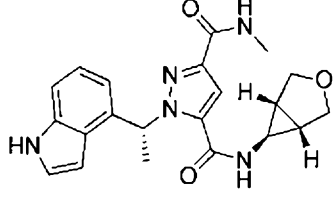
200	 <p>(S)-1-(1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-(6-羥基螺[3.3]庚-2-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺 - 在螺環上具有未知立體化學的單一異構體</p>
201	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1S*,2R*,5R*,6S*)-2-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體1</p>
202	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(6-羥基螺[3.3]庚-2-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺 - 在螺環上具有未知立體化學的單一異構體</p>
203	 <p>N<sup>5</sup>-((1S*,2S*)-2-(羥甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺，非對映異構體1</p>
204	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S*)-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

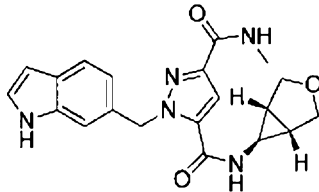
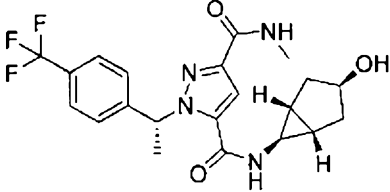
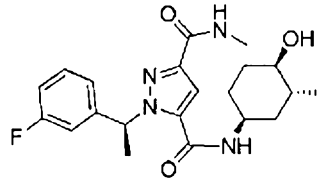
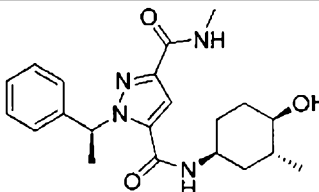
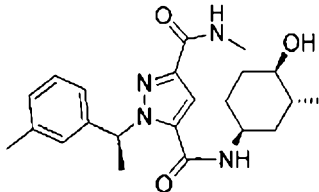
205	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(6-羥基螺[3.3]庚-2-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺 - 在螺環上具有未知立體化學的單一異構體</p>
206	 <p>N<sup>5</sup>-((1R*,2R*)-2-(羥甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
207	 <p>1-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
208	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(間甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

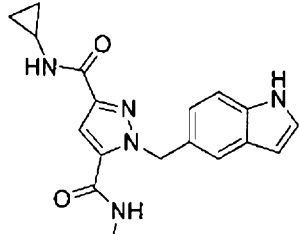
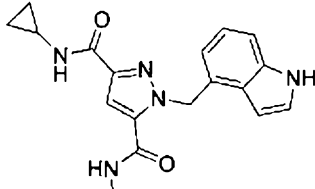
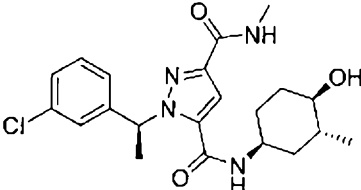
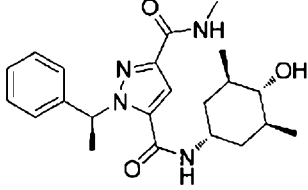
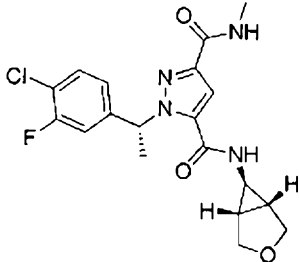
209	 <p>1-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-N<sup>5</sup>- ((1R,3R,5S,6r)-3-羟基雙環[3.1.0]己- 6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯 胺</p>
210	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,3S,5S,6r)-3-羟基雙環[3.1.0] 己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S*)-1-(4-(三氟 甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲 醯胺</p>
211	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6r)-3-羟基雙環[3.1.0] 己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(間甲 基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯 胺</p>
212	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>- ((1R*,2R*)-2-(羟基甲基)環丙基)-N<sup>3</sup>- 甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯 胺</p>

213	 <p><b>N<sup>5</sup>-(3-((2r,5S)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)丙基)-1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
214	 <p><b>1-((R)-1-(3-氯苯基)-2-羥乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,3R)-3-甲氧基環丁基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
215	 <p><b>(+/-)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
216	 <p><b>(+/-)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
217	 <p><b>1-((R)-2-羥基-1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-((1r,4R)-4-甲氧基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

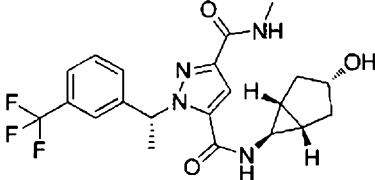
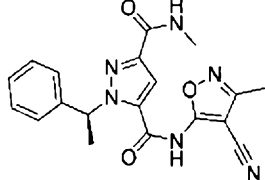
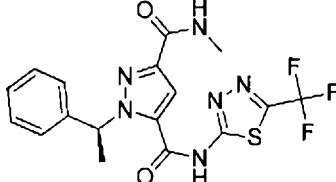
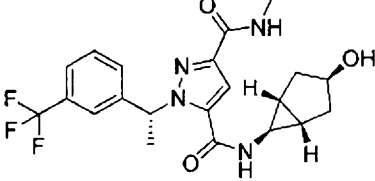
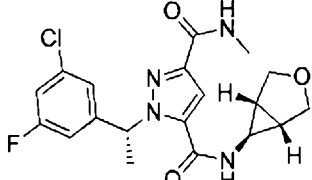
218	 <p>1-((1H-吲哚-7-基)甲基)-N<sup>5</sup>- ((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6- 基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>
219	 <p>1-((1H-咪唑-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>- ((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6- 基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>
220	 <p>1-((R*)-1-(1H-吲哚-5-基)乙基)-N<sup>5</sup>- ((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6- 基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>
221	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己- 6-基)-1-((S*)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙 基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>
222	 <p>N<sup>5</sup>-((1R*,4S*)-4-羟基-3,3-二甲基環 己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H- 吡啶-3,5-二甲醯胺</p>

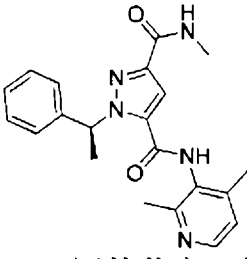
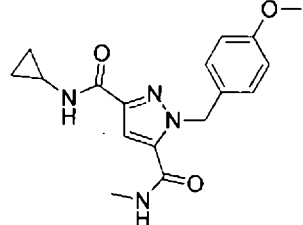
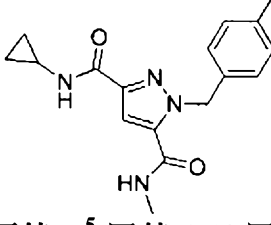
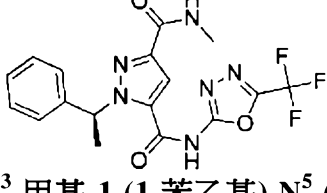
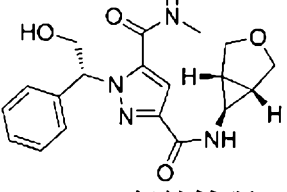
223	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
224	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
225	 <p>1-((1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
226	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6s)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(間甲苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
227	 <p>1-((R)-1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

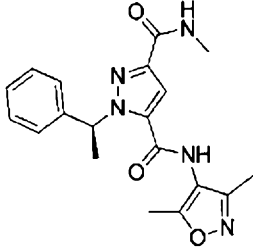
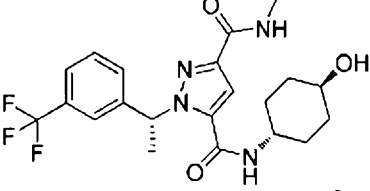
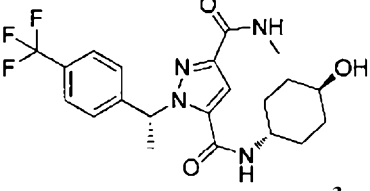
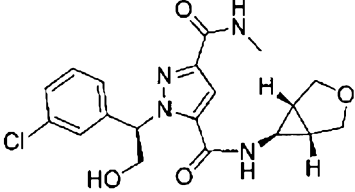
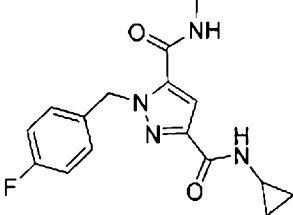
228	 <p>1-((1H-吡啶-6-基)甲基)-N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>
229	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,3S,5S,6r)-3-羟基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((R*)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>
230	 <p>1-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1S,3R,4R)-4-羟基-3-甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>
231	 <p>N<sup>5</sup>-((1S,3R,4R)-4-羟基-3-甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>
232	 <p>N<sup>5</sup>-((1S,3R,4R)-4-羟基-3-甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-(間甲苯基)乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>

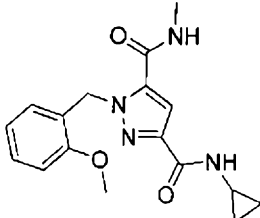
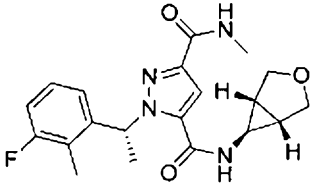
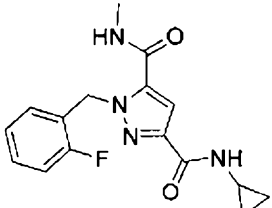
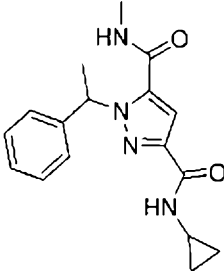
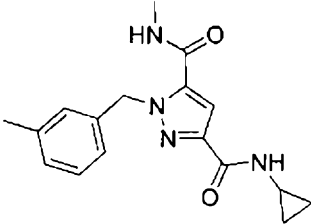
233	 <p>1-((1H-咪唑-5-基)甲基)-N<sup>3</sup>-環丙基-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
234	 <p>1-((1H-咪唑-4-基)甲基)-N<sup>3</sup>-環丙基-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
235	 <p>1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N<sup>5</sup>-((1S,3R,4R)-4-羥基-3-甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
236	 <p>N<sup>5</sup>-((1s,3R,4S,5S)-4-羥基-3,5-二甲基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
237	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((R*)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

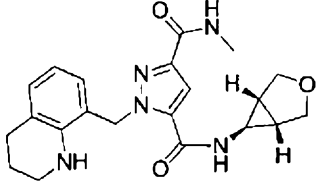
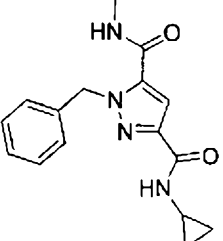
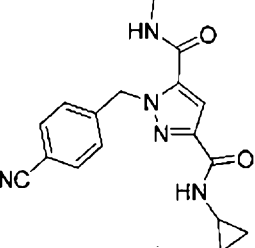
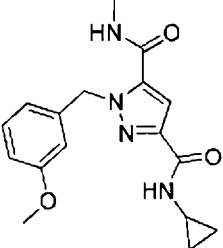


238	 <p><math>N^5</math>-((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-<math>N^3</math>-甲基-1-((<math>R^*</math>)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
239	 <p>(S)-<math>N^5</math>-(4-氨基-3-甲基異噁唑-5-基)-<math>N^3</math>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
240	 <p>(S)-<math>N^3</math>-甲基-1-(1-苯乙基)-<math>N^5</math>-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
241	 <p><math>N^5</math>-((1R,3S,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-<math>N^3</math>-甲基-1-((<math>R^*</math>)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
242	 <p><math>N^5</math>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((<math>R^*</math>)-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-<math>N^3</math>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

243	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(2,4-二甲基吡啶-3-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>
244	 <p>N<sup>3</sup>-環丙基-1-(4-甲氧基苯基)-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>
245	 <p>N<sup>3</sup>-環丙基-N<sup>5</sup>-甲基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>
246	 <p>(S)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>
247	 <p>N<sup>3</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((R)-2-羥基-1-苯乙基)-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡啶-3,5-二甲醯胺</p>

248	 <p>(S)-N<sup>5</sup>-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
249	 <p>N<sup>5</sup>-((1r,4R)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((R*)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
250	 <p>N<sup>5</sup>-((1r,4R)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((R*)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
251	 <p>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((R*)-1-(3-氯苯基)-2-羥乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>
252	 <p>N<sup>3</sup>-環丙基-1-(4-氟苯基)-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</p>

253	 <p><b>N<sup>3</sup>-環丙基-1-(2-甲氧基苯基)-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
254	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((R*)-1-(3-氟-2-甲基苯基)乙基)-N<sup>3</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
255	 <p><b>N<sup>3</sup>-環丙基-1-(2-氟苯基)-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
256	 <p><b>(+/-)-N<sup>3</sup>-環丙基-N<sup>5</sup>-甲基-1-(1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
257	 <p><b>N<sup>3</sup>-環丙基-N<sup>5</sup>-甲基-1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

258	 <p><b>N<sup>5</sup>-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((1,2,3,4-四氫喹啉-8-基)甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
259	 <p><b>1-苯甲基-N<sup>3</sup>-環丙基-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
260	 <p><b>1-(4-氰基苯甲基)-N<sup>3</sup>-環丙基-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>
261	 <p><b>N<sup>3</sup>-環丙基-1-(3-甲氧基苯甲基)-N<sup>5</sup>-甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺</b></p>

，或其鹽。

**【第11項】**

一種化合物，其選自

N<sup>5</sup>-((1r,4S)-4-羥基環己基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺；

N<sup>5</sup>-((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)-N<sup>3</sup>-甲基-1-((S)-1-苯乙

基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺

$N^5$ -((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-1-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺；

(S)- $N^3$ -甲基-1-(1-苯乙基)- $N^5$ -(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺；

1-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)- $N^5$ -((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺；

1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)- $N^5$ -((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺；

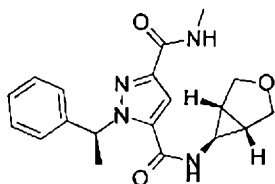
$N^5$ -((1R,3R,5S,6r)-3-羥基雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯丙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺；及

$N^5$ -((1r,4S)-4-甲氧基環己基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺

或其鹽。

### 【第12項】

一種化合物，其為由下式表示之 $N^5$ -((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)- $N^3$ -甲基-1-((S)-1-苯乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醯胺



或其鹽。

### 【第13項】

如請求項1、2及10至12中任一項之化合物或其鹽，其中該鹽為醫藥學上可接受之鹽。

**【第14項】**

如請求項13之化合物或其鹽，其用於療法中。

**【第15項】**

如請求項13之化合物或其鹽，其用於治療指明溴結構域抑制劑之疾病或病況。

**【第16項】**

如請求項15之化合物或其鹽，其中該疾病或病況為急性或慢性自體免疫及/或發炎病況。

**【第17項】**

如請求項15之化合物或其鹽，其中該疾病或病況涉及對細菌、病毒、真菌、寄生物或其毒素之感染的發炎反應。

**【第18項】**

如請求項15之化合物或其鹽，其中該疾病或病況為病毒感染。

**【第19項】**

如請求項15之化合物或其鹽，其中該疾病或病況為癌症。

**【第20項】**

如請求項15之化合物或其鹽，其中該疾病或病況為類風濕性關節炎。

**【第21項】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至20中任一項之化合物或其鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

**【第22項】**

一種組合，其包含如請求項1至20中任一項之化合物或其鹽以及一或

多種其他治療活性劑。

**【第23項】**

如請求項1至20中任一項之化合物或其鹽的用途，其用於製造用以治療個體中之指明溴結構域抑制劑之疾病或病況的藥劑。

**【第24項】**

如請求項23之用途，其中該疾病或病況為急性或慢性自體免疫及/或發炎病況。

**【第25項】**

如請求項23之用途，其中該疾病或病況涉及對細菌、病毒、真菌、寄生物或其毒素之感染的發炎反應。

**【第26項】**

如請求項23之用途，其中該疾病或病況為病毒感染。

**【第27項】**

如請求項23之用途，其中該疾病或病況為癌症。

**【第28項】**

如請求項23之用途，其中該疾病或病況為類風濕性關節炎。

**【第29項】**

如請求項23至28中任一項之用途，其中該個體為人類。