



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I786078 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：106146533

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 29 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/14 (2006.01)**C07D403/04 (2006.01)**C07D405/14 (2006.01)**C07D471/04 (2006.01)**A61K31/501 (2006.01)**A61K31/502 (2006.01)**A61K31/5377(2006.01)*

(30)優先權：2016/12/29

美國

62/440,181

(71)申請人：美商費斯生物製藥公司(美國) PHASEBIO PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國賓夕法尼亞州馬爾文大山谷大道 1 號 30 室 19355

(72)發明人：史帕克思 史蒂芬 SPARKS, STEVEN (US)；耶茨 克里斯多夫 M YATES,

CHRISTOPHER M. (US)；雪佛 聖米 S SHAVER, SAMMY S. (US)；荷科斯特

威廉 J HOEKSTRA, WILLIAM J. (US)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

(56)參考文獻：

期刊 Hakan Göker et al., "Synthesis and potent antifungal activity against Candida species of some novel 1H-benzimidazoles", Journal of Heterocyclic Chemistry, Volume 46, Issue 5, September 2009, Pages 936-948.

期刊 Scott B. Hoyt et al., "Discovery of Benzimidazole CYP11B2 Inhibitors with in Vivo Activity in Rhesus Monkeys", ACS Med. Chem. Lett., 6, 2015, 573-578.

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 407 頁

(54)名稱

金屬酶抑制劑化合物、抑制金屬酶活性之方法、使用金屬酶抑制劑化合物的方法及醫藥組成物

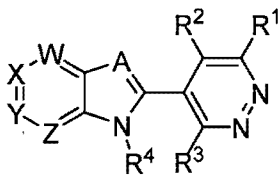
(57)摘要

本案提供具有金屬酶調節活性之化合物、及治療藉由此種金屬酶介導的疾病、病症或其症狀之方法。

Provided are compounds having metalloenzyme modulating activity, and methods of treating diseases, disorders or symptoms thereof mediated by such metalloenzymes.

特徵化學式：

[式 I]



I786078

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】

金屬酶抑制劑化合物、抑制金屬酶活性之方法、使用金屬酶抑制劑化合物的方法及醫藥組成物

METALLOENZYME INHIBITOR COMPOUNDS,
METHODS OF INHIBITING METALLOENZYME ACTIVITY,
METHODS FOR USING THE METALLOENZYME INHIBITOR
COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

【中文】

本案提供具有金屬酶調節活性之化合物、及治療藉由此種金屬酶介導的疾病、病症或其症狀之方法。

【英文】

Provided are compounds having metalloenzyme modulating activity, and methods of treating diseases, disorders or symptoms thereof mediated by such metalloenzymes.

【代表圖】

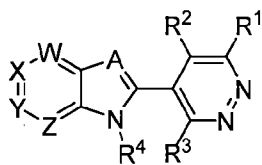
【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

[式 I]



發明專利說明書

【發明名稱】

金屬酶抑制劑化合物、抑制金屬酶活性之方法、使用金屬酶抑制劑化合物的方法及醫藥組成物

METALLOENZYME INHIBITOR COMPOUNDS,
METHODS OF INHIBITING METALLOENZYME ACTIVITY,
METHODS FOR USING THE METALLOENZYME INHIBITOR
COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

【技術領域】

相關申請案之交互參照

[0001]

本申請案根據 35 U.S.C.§119(e)主張 2016 年 12 月 29 日申請的美國臨時專利申請案第 62/440,181 號之優先權。該臨時專利申請案之全部內容以引用方式併入本文中。

【先前技術】

[0002]

醛固酮係自腎上腺分泌的結合並活化礦物性皮質激素受體(mineralocorticoid receptor; MR)之類固醇激素。在腎之遠側小管及集合小管之初生細胞中，MR 活化導致鈉及水滯留與鉀之排泄，從而造成血漿體積膨脹而引起增加的血壓(blood pressure; BP)。循環中量測到的過量醛固酮係稱為原發性醛固酮過多症(primary aldosteronism; PA)且在醛固酮產生因腎素-血管收縮素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system; RAAS)失調時發

生。PA 最初係於患有腎上腺腺瘤之患者中鑑別到，其中近來的證據暗示與肥胖症相關聯的盛行率增加。PA 為繼發性高血壓之普遍原因，其中在患有耐性高血壓(resistant hypertension； RHTN)之患者中 PA 之盛行率範圍為 14-21%，其係一種定義為 BP 保持高於目標之病狀，不管包括利尿劑的不同類別之 3 種抗高血壓劑之並行使用。近來的研究已證實過量醛固酮、RHTN、與阻塞性睡眠呼吸中止(obstructive sleep apnea； OSA)之間的關聯性，該阻塞性睡眠呼吸中止因醛固酮介導的體液滯留而惡化。

[0003]

已在若干嚴重疾病狀態中注意到醛固酮之局部過度產生，甚至在未觀察到顯著的血漿上升時如此。在患有慢性鬱血性心衰竭(chronic congestive heart failure； CHF)之患者中，衰竭心臟組織中之醛固酮位準(level)高於周邊血漿。在腎病之動物模型中，腎皮質中醛固酮之局部產生係假設貢獻於疾病進程。在兩種該些狀態中，局部上升的醛固酮位準經由 MR 依賴性及 MR 獨立性機構貢獻於有害效應，該等機構包括反應性氧物質之產生及導致發炎及細胞生長與增殖之刺激的內皮功能異常，其中上調的膠原沉積導致纖維化。

[0004]

包括螺甾內酯(spironolactone)及依普利酮(eplerenone)的 MR 之拮抗劑已廣泛用於阻斷醛固酮結合至 MR 之效應。已利用該些藥劑與血管收縮素轉換酶

(angiotensin-converting enzyme ; ACE)抑制劑及利尿藥組合(RALES & EPHESUS 試驗)證明了患有心臟衰竭或心肌梗塞之患者的發病率及死亡率之顯著減少。在利用兩種藥劑與非選擇性螺甾內酯的情況下看到包括高鉀血症之副作用，其亦經由助孕酮及雄性素受體之非選擇性調節而引發男性女乳症(gynaecomastia)。另外，腎素及醛固酮之上升係由 MR 拮抗作用產生且因此加劇醛固酮之 MR 獨立性(非基因體)效應。

[0005]

與 MR 拮抗劑對比，醛固酮生物合成中的關鍵酶即 CYP11B2 (醛固酮合成酶)之抑制應提供 MR 拮抗作用之有益效應而無導致 MR 獨立性發炎及纖維變性狀態之活化的醛固酮之有害堆積。CYP11B2 為粒線體細胞色素 P450 酶，其將 11-去氧皮質固酮轉化成醛固酮。CYP11B2 之選擇性抑制代表用於醛固酮相關疾病之有前景的治療。

[0006]

高度同源的金屬酶 CYP11B1 (11- β -類固醇-羥化酶)催化自 11-去氧皮質醇形成初級甾皮質素皮質醇。給定 CYP11B2 與 CYP11B1 之間的高度同源性(93%)的情況下，選擇性 CYP11B2 抑制劑之開發已是重要的挑戰。抑制劑 Osilodrostat (LCI-699)係作為用於治療高血壓之 CYP11B2 抑制劑得以開發，但歸因於其對 CYP11B1 之有效抑制而遭廢棄。本文描述阻斷醛固酮經由 CYP11B2 產生而不抑制經由 CYP11B1 之皮質醇產生的選擇性化合物。

[0007]

活生物體已生成了特別地引入金屬、運送該等金屬至細胞內儲存位點且最終將該等金屬運送至使用位點的緊密調節過程。諸如鋅及鐵的金屬在生物系統中之最有用功能之一係賦能金屬酶之活性。金屬酶為將金屬離子併入酶活性位點中且利用金屬作為催化過程之一部分的酶。超過三分之一的所有經表徵酶係金屬酶。

[0008]

金屬酶之功能高度取決於金屬離子在酶之活性位點中的存在。應充分認識到，結合並鈍化活性位點金屬離子之藥劑顯著地減少酶之活性。自然界使用此相同策略來在其中酶活性為不合需要的時期期間降低某些金屬酶之活性。例如，蛋白質 TIMP (金屬蛋白酶之組織抑制劑)結合至各種基質金屬蛋白酶之活性位點中的鋅離子且進而阻止酶活性。醫藥工業已使用相同策略來設計治療劑。例如，唑類抗真菌劑氟康唑(fluconazole)及伏立康唑(voriconazole)含有 1-(1,2,4-三唑)基團，其結合至存在於標靶酶羊毛脂固醇去甲基酶之活性位點中的血質鐵，且進而鈍化該酶。另一實例包括鋅結合羧胺酸基團，其已併入基質金屬蛋白酶及組織蛋白去乙醯酶之大多數公開的抑制劑中。另一實例為鋅結合羧酸基團，其已併入大多數公開的血管收縮素轉化酶抑制劑中。

[0009]

在設計臨床安全及有效的金屬酶抑制劑中，使用適當

的金屬結合基團用於任何特定標靶及臨床適應症係合乎需要的。若使用弱結合金屬結合基團，則效力可為次最佳的(suboptimal)。另一方面，若使用極緊密結合金屬結合基團，則對標靶酶相對相關金屬酶之選擇性可為次最佳的。缺少最佳選擇性可為臨床毒性之原因，此係歸因於該些偏離目標金屬酶之非所欲抑制。此種臨床毒性之一個實例係諸如 CYP2C9、CYP2C19 及 CYP3A4 之人類藥物代謝酶藉由諸如氟康唑及伏立康唑之當前可利用的唑類抗真菌劑之非所欲抑制。威信偏離目標之抑制係主要藉由當前使用的 1-(1,2,4-三唑)與 CYP2C9、CYP2C19 及 CYP3A4 之活性位點中之鐵的無辨識性結合。此情況的另一實例係關節痛，其已在基質金屬蛋白酶抑制劑之許多臨床試驗中觀察到。此毒性係視為與偏離目標的金屬酶之抑制有關，此歸因於羧胺酸基團與偏離目標的活性位點中之鋅之無辨識性結合。

[0010]

因此，對可實現效力與選擇性之較好平衡的金屬結合基團之找尋仍係重要目標且將在實現用以解決在治療及預防疾病、病症及其症狀方面當前未得到滿足的需要的治療劑及方法中為有意義的。

【發明內容】

[0011]

本發明係針對化合物(例如，本文描述的任何彼等化合物；本文描述的任何式)、調節金屬酶之活性之方法、及治

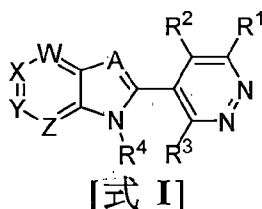
療疾病、病症或其症狀之方法。該等方法可包含本文之化合物。

[0012]

應瞭解，下文關於較佳變數選擇論述的本發明之實施例可單獨或與一或多個實施例或本發明之較佳變數選擇組合進行，如同每一組合係明確地在本文中列出一般。

[0013]

在一個態樣中，提供式 I 化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中：

A 為 N 或 CR⁵；

W 為 N 或 CR⁶；

X 為 N 或 CR⁶；

Y 為 N 或 CR⁶；

Z 為 N 或 CR⁶；

前提是 W、X、Y、及 Z 中不超過兩者為 N；

R¹ 為氫、鹵素、氰基、醯基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、NR^aR^b、NHSO₂R^c、CH₂NR^aR^b、CH₂NHSO₂R^d、CO₂R^e、COR^f、

$S(O)R^d$ 、 $S(O)_2R^d$ 、 CH_2OR^f 、或 CR^eR^fOH ，其中任何 R^1 可視需要經 1 至 3 個獨立的取代基 R^7 取代；

R^2 為氫、鹵素、氰基、烷基、或鹵烷基；

或 R^1 及 R^2 連同附接至其之原子一起形成芳基、雜環烷基、或環烷基環；

R^3 為氫、鹵素、氰基、醯基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、 NR^aR^b 、 $NHSO_2R^c$ 、 $CH_2NR^aR^b$ 、 $CH_2NHSO_2R^d$ 、 CO_2R^e 、 COR^f 、 CH_2OR^f 、或 CR^eR^fOH ；

R^4 為烷基、環烷基、鹵烷基、或雜烷基；

R^5 為氫、烷基、鹵烷基、雜烷基、或環烷基；

R^6 之各次出現係獨立地為氫、鹵素、氰基、鹵烷基、烷基、環烷基、烷氧基、鹵烷基、或羧基；

R^7 之各次出現係獨立地為鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羧基、芳基、經 1 至 3 個獨立的鹵素取代之芳基、 $-(CH_2)_nC(O)NR^gR^h$ 、 $-S(O)_2R^i$ 、 $-CO_2R^j$ 、或 NR^gR^h ；

每一 n 係獨立地為 1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、及 R^f 之各次出現係獨立地為氫、醯基、烷氧基烷基、烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、當附接至氮原子時的氮保護基、或當附接至氧原子之氧保護基；或 R^a 及 R^b 連同附接至其之原子一起形成雜

環烷基環；或 R^e 及 R^f 連同附接至其之原子一起形成環烷基環；且

R^g 、 R^h 、 R^i 、及 R^j 之各次出現係獨立地為氫、鹵基、烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基，或 R^g 及 R^h 連同附接至其之原子一起形成雜環烷基環。

[0014]

在某些實施例中， R^1 為芳基、雜芳基、或雜環烷基，其中任何 R^1 可視需要經 1 至 3 個獨立的取代基 R^7 取代。

[0015]

在某些實施例中， R^1 為芳基、雜芳基、或雜環烷基，其中任何 R^1 可視需要經 1 至 3 個獨立的取代基 R^7 取代，且每一 R^7 係獨立地為鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羧基、 $-(CH_2)_nC(O)NR^gR^h$ 、 $-S(O)_2R^i$ 、 $-CO_2R^j$ 、或 NR^gR^h ，且每一 R^g 及 R^h 係獨立地為氫、烷基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基，或 R^g 及 R^h 連同附接至其之原子一起形成雜環烷基環。

[0016]

在某些實施例中， R^1 為氫、鹵素、氰基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷基、環烷氧基、芳基、 NR^aR^b 、 $NHSO_2R^c$ 、 $CH_2NR^aR^b$ 、 $CH_2NHSO_2R^d$ 、 COR^f 、或 CR^eR^fOH ；或 R^1 及 R^2 連同附接至其之原子一起形成芳基環。

[0017]

在某些實施例中， R^1 為氫、鹵素、烷基、烯基、鹵烷

基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷氧基、芳基、 NR^aR^b 、 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}^d$ 、或 $\text{CR}^e\text{R}^f\text{OH}$ ；或 R^1 及 R^2 連同附接至其之原子一起形成芳基環。

[0018]

在某些實施例中， R^1 為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}^d$ 、或 NR^aR^b ；且 R^a 、 R^b 、及 R^d 係獨立地為氫、烷基、或鹵烷基。

[0019]

在某些實施例中， R^1 為烷基或鹵烷基。

[0020]

在某些實施例中， R^1 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

[0021]

在某些實施例中， R^1 為鹵烷基。

[0022]

在某些實施例中， R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基。

[0023]

在某些實施例中， R^1 為氟烷基。在某些實施例中， R^1 為 C_{1-6} 氟烷基。在某些實施例中， R^1 為 C_{1-3} 氟烷基。在某些實施例中， R^1 為二氟甲基或三氟甲基。在某些實施例中， R^1 為二氟甲基。在某些實施例中， R^1 為三氟甲基。

[0024]

在某些實施例中， R^2 為氫或烷基。

[0025]

在某些實施例中， R^2 為氫或 C_{1-6} 烷基。

[0026]

在某些實施例中， R^2 為氫或 C_{1-3} 烷基。

[0027]

在某些實施例中， R^2 為烷基。在某些實施例中， R^2 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中， R^2 為 C_{1-3} 烷基。在某些實施例中， R^2 為氫。

[0028]

在某些實施例中， R^1 為氫且 R^2 為烷基。在某些實施例中， R^1 為氫且 R^2 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中， R^1 為氫且 R^2 為 C_{1-3} 烷基。

[0029]

在某些實施例中， R^4 為烷基或環烷基。

[0030]

在某些實施例中， R^4 為 C_{1-4} 烷基或 C_{3-5} 環烷基。

[0031]

在某些實施例中， R^4 為 C_{1-4} 烷基。在某些實施例中， R^4 為 C_{3-5} 環烷基。在某些實施例中， R^4 為環戊基。在某些實施例中， R^4 為環丁基。在某些實施例中， R^4 為環丙基。

[0032]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫、鹵素、氰基、烷氧基、鹵烷基、或羧基。

[0033]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫、鹵素、或氰基。

[0034]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫、氯基、氟基、或氰基。

[0035]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫、氟基、或氰基。

[0036]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫、或鹵素。

[0037]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫、氯基、或氟基。

[0038]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫或氟基。

[0039]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫或氰基。

[0040]

在某些實施例中，每一 R^6 為鹵素。在某些實施例中，每一 R^6 為氯基或氟基。在某些實施例中，每一 R^6 為氟基。在某些實施例中，每一 R^6 為氰基。

[0041]

在某些實施例中，A 為 CR^5 且 R^5 為氫、 C_{1-4} 烷基、或 C_{3-5} 環烷基。

[0042]

在某些實施例中，A 為 N。

[0043]

在某些實施例中，W、X、Y、及 Z 中不超過一者為 N。

[0044]

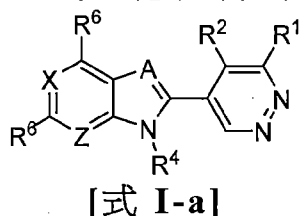
在某些實施例中，W、X、Y、及 Z 各自為 CR⁶。

[0045]

在某些實施例中，Z 為 N。

[0046]

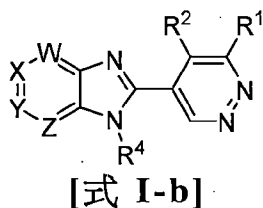
在某些實施例中，式 I 化合物為式 I-a 化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中 R¹、R²、R⁴、R⁶、A、X、及 Z 係如本文所定義。

[0047]

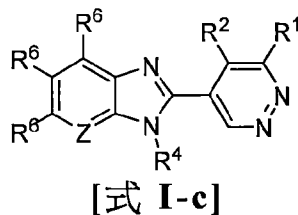
在某些實施例中，式 I 化合物為式 I-b 化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中 R¹、R²、R⁴、W、X、Y、及 Z 係如本文所定義。

[0048]

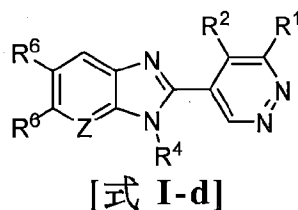
在某些實施例中，式 **I** 化合物為式 **I-c** 化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、及 Z 係如本文所定義。

[0049]

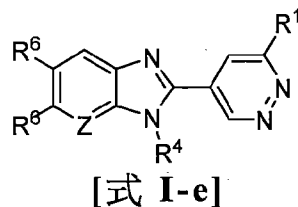
在某些實施例中，式 **I** 化合物為式 **I-d** 化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、及 Z 係如本文所定義。

[0050]

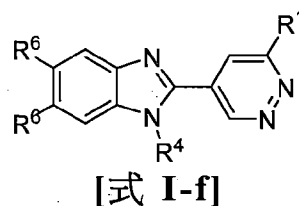
在某些實施例中，式 **I** 化合物為式 **I-e** 化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中 R^1 、 R^4 、 R^6 、及 Z 係如本文所定義。

[0051]

在某些實施例中，式 **I** 化合物為式 **I-f** 化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中 R^1 、 R^4 、及 R^6 係如本文所定義。

[0052]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；且 R^6 為氫或鹵基，其中至少一個 R^6 為鹵基。

[0053]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；且 R^6 為鹵基。

[0054]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基； R^6 為氫或鹵基，其中至少一個 R^6 為鹵基；且 R^1 為氫、鹵素、氰基、醯基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、 NR^aR^b 、 $NHSO_2R^c$ 、 $CH_2NR^aR^b$ 、 $CH_2NHSO_2R^d$ 、 CO_2R^e 、 COR^f 、 CH_2OR^f 、或 CR^eR^fOH 。

[0055]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基； R^6 為氫或鹵基，其中至少一個 R^6 為鹵基；且 R^1 為視需要經取代之環烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、或視需要經取代之雜環烷基。

[0056]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為烷基或鹵烷基； R^4 為烷基或環烷基；且 R^6 為氫或鹵基，其中至少一個 R^6 為鹵基。

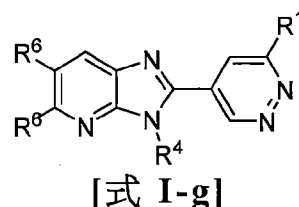
[0057]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為烷基或鹵烷基； R^4 為烷基或環烷基；且 R^6 為鹵基。

[0058]

在某些實施例中，式 **I** 化合物為式 **I-g** 化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生

物、或前藥，其中 R^1 、 R^4 、及 R^6 係如本文所定義。

[0059]

在某些實施例中，上述式 **I-g** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；且 R^6 為氫或鹵基，其中至少一個 R^6 為鹵基。

[0060]

在某些實施例中，上述式 **I-g** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；且 R^6 為鹵基。

[0061]

在某些實施例中，上述式 **I-g** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基； R^6 為氫或鹵基，其中至少一個 R^6 為鹵基；且 R^1 為氫、鹵素、氰基、醯基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、 NR^aR^b 、 $NHSO_2R^c$ 、 $CH_2NR^aR^b$ 、 $CH_2NHSO_2R^d$ 、 CO_2R^e 、 COR^f 、 CH_2OR^f 、或 CR^eR^fOH 。

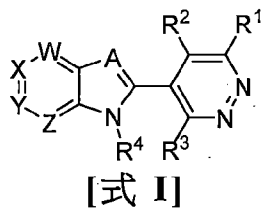
[0062]

在某些實施例中，上述式 **I-g** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基； R^6 為氫或鹵基，其中至少一個 R^6 為鹵基；且 R^1 為視需要經取代之環烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、或視需要經取代之雜環烷基。

[0063]

在另一態樣中，提供式 I 化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中：

A 為 N 或 CR⁵；

W 為 N 或 CR⁶；

X 為 N 或 CR⁶；

Y 為 N 或 CR⁶；

Z 為 N 或 CR⁶；

前提是 W、X、Y、及 Z 中不超過兩者為 N；

R¹ 為氫、鹵素、氰基、醯基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、NR^aR^b、NH₂SO₂R^c、CH₂NR^aR^b、CR^eR^fNH₂SO₂R^d、OR^f、SR^f、CO₂R^e、COR^f、S(O)R^d、S(O)₂R^d、CH₂OR^f、或 CR^eR^fOH，其中任何 R¹ 可視需要經 1 至 3 個獨立的取代基 R⁷ 取代；

R² 為氫、鹵素、氰基、烷基、或鹵烷基；

或 R¹ 及 R² 連同附接至其之原子一起形成芳基、雜環烷基、或環烷基環；

R³ 為氫、鹵素、氰基、醯基、烷基、烯基、炔基、鹵

烷基、烷氧基、鹵烷基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、 NR^aR^b 、 NHSO_2R^c 、 $\text{CH}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}^d$ 、 CO_2R^e 、 COR^f 、 CH_2OR^f 、或 $\text{CR}^e\text{R}^f\text{OH}$ ；

R^4 為烷基、環烷基、鹵烷基、或雜烷基；

R^5 為氫、氰基、烷基、鹵烷基、雜烷基、或環烷基；

R^6 之各次出現係獨立地為氫、鹵素、氰基、鹵烷基、烷基、環烷基、烷氧基、鹵烷基、 OR^f 、或羧基；

R^7 之各次出現係獨立地為鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羧基、環烷基、芳基、經 1 至 3 個獨立的鹵素取代的芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^i$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^j$ 、或 NR^gR^h ；

每一 n 係獨立地為 1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、及 R^f 之各次出現係獨立地為氫、鹽基、烷氧基烷基、烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}\text{ alkyl}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、當附接至氮原子時的氮保護基、或當附接至氧原子之氧保護基；或 R^a 及 R^b 連同附接至其之原子一起形成雜環烷基環；或 R^e 及 R^f 連同附接至其之原子一起形成環烷基環；且

R^g 、 R^h 、 R^i 、及 R^j 之各次出現係獨立地為氫、鹽基、烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基，或 R^g 及 R^h 連同附接至其之原子一起形成雜環烷基環。

[0064]

在某些實施例中， R^1 為芳基、雜芳基、或雜環烷基，其中任何 R^1 可視需要經 1 至 3 個獨立的取代基 R^7 取代。

[0065]

在某些實施例中， R^1 為芳基、雜芳基、或雜環烷基，其中任何 R^1 可視需要經 1 至 3 個獨立的取代基 R^7 取代，且每一 R^7 係獨立地為鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羧基、 $-(CH_2)_nC(O)NR^gR^h$ 、 $-S(O)_2R^i$ 、 $-CO_2R^j$ 、或 NR^gR^h ，且每一 R^g 及 R^h 係獨立地為氫、烷基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基，或 R^g 及 R^h 連同附接至其之原子一起形成雜環烷基環。

[0066]

在某些實施例中， R^1 為氫、鹵素、氰基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷基、環烷氧基、芳基、 NR^aR^b 、 $NHSO_2R^c$ 、 $CH_2NR^aR^b$ 、 $CR^eR^fNHSO_2R^d$ 、 SR^f 、 COR^f 、或 CR^eR^fOH ；或 R^1 及 R^2 連同附接至其之原子一起形成芳基或環烷基環。

[0067]

在某些實施例中， R^1 為氫、鹵素、烷基、烯基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷氧基、芳基、 NR^aR^b 、 $CR^eR^fNHSO_2R^d$ 、 SR^f 、或 CR^eR^fOH ；或 R^1 及 R^2 連同附接至其之原子一起形成芳基或環烷基環。

[0068]

在某些實施例中， R^1 為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、 $CR^eR^fNHSO_2R^d$ 、 SR^f 、或 NR^aR^b ；且 R^a 、 R^b 、 R^d 、 R^e 、及

R^f 係獨立地為氫、烷基、或鹵烷基。

[0069]

在某些實施例中， R^1 為 SR^f 。在某些實施例中， R^1 為 SR^f ；且 R^f 為氫、烷基、或鹵烷基。

[0070]

在某些實施例中， R^1 為烷基或鹵烷基。

[0071]

在某些實施例中， R^1 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 鹵烷基。

[0072]

在某些實施例中， R^1 為鹵烷基。

[0073]

在某些實施例中， R^1 為 C_{1-6} 鹵烷基。

[0074]

在某些實施例中， R^1 為氟烷基。在某些實施例中， R^1 為 C_{1-6} 氟烷基。在某些實施例中， R^1 為 C_{1-3} 氟烷基。在某些實施例中， R^1 為二氟甲基或三氟甲基。在某些實施例中， R^1 為二氟甲基。在某些實施例中， R^1 為三氟甲基。

[0075]

在某些實施例中， R^2 為氫或烷基。

[0076]

在某些實施例中， R^2 為氫或 C_{1-6} 烷基。

[0077]

在某些實施例中， R^2 為氫或 C_{1-3} 烷基。

[0078]

在某些實施例中， R^2 為烷基。在某些實施例中， R^2 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中， R^2 為 C_{1-3} 烷基。在某些實施例中， R^2 為氫。

[0079]

在某些實施例中， R^1 為氫且 R^2 為烷基。在某些實施例中， R^1 為氫且 R^2 為 C_{1-6} 烷基。在某些實施例中， R^1 為氫且 R^2 為 C_{1-3} 烷基。

[0080]

在某些實施例中， R^1 及 R^2 連同附接至其之原子一起形成芳基或環烷基環。在某些實施例中， R^1 及 R^2 連同附接至其之原子一起形成芳基環。在某些實施例中， R^1 及 R^2 連同附接至其之原子一起形成環烷基環。

[0081]

在某些實施例中， R^4 為烷基或環烷基。

[0082]

在某些實施例中， R^4 為 C_{1-4} 烷基或 C_{3-5} 環烷基。

[0083]

在某些實施例中， R^4 為 C_{1-4} 烷基。在某些實施例中， R^4 為 C_{3-5} 環烷基。在某些實施例中， R^4 為環戊基。在某些實施例中， R^4 為環丁基。在某些實施例中， R^4 為環丙基。

[0084]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫、鹵素、氰基、烷氧基、鹵烷基、或羧基。

[0085]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫、鹵素、或氰基。

[0086]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫、氯基、氟基、或氰基。

[0087]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫、氟基、或氰基。

[0088]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫、或鹵素。

[0089]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫、氯基、或氟基。

[0090]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫或氟基。

[0091]

在某些實施例中，每一 R^6 係獨立地為氫或氰基。

[0092]

在某些實施例中，每一 R^6 為鹵素。在某些實施例中，每一 R^6 為氯基或氟基。在某些實施例中，每一 R^6 為氟基。在某些實施例中，每一 R^6 為氰基。

[0093]

在某些實施例中，A 為 CR^5 且 R^5 為氫、氰基、 C_{1-4} 烷基、或 C_{3-5} 環烷基。

[0094]

在某些實施例中，A 為 N。

[0095]

在某些實施例中，W、X、Y、及 Z 中不超過一者為 N。

[0096]

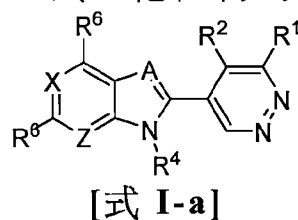
在某些實施例中，W、X、Y、及 Z 各自獨立地為 CR⁶。

[0097]

在某些實施例中，Z 為 N。

[0098]

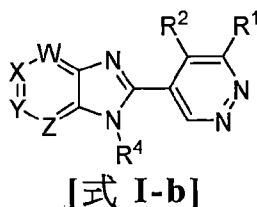
在某些實施例中，式 I 化合物為式 I-a 化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中 R¹、R²、R⁴、R⁶、A、X、及 Z 各自獨立地如本文所定義。

[0099]

在某些實施例中，式 I 化合物為式 I-b 化合物：

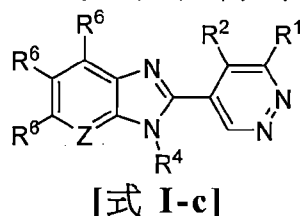


或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中 R¹、R²、R⁴、R⁶、A、X、及 Z 各自獨立地如本文所定義。

物、或前藥，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 W 、 X 、 Y 、及 Z 各自獨立地如本文所定義。

[0100]

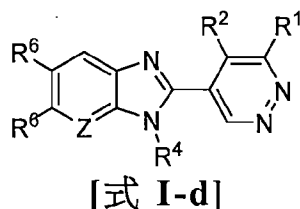
在某些實施例中，式 I 化合物為式 I-c 化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、及 Z 各自獨立地如本文所定義。

[0101]

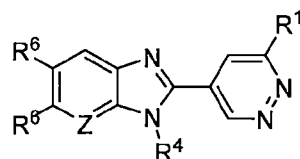
在某些實施例中，式 I 化合物為式 I-d 化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、及 Z 各自獨立地如本文所定義。

[0102]

在某些實施例中，式 I 化合物為式 I-e 化合物：

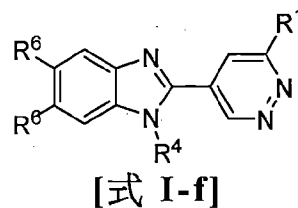


[式 I-e]

或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中 R^1 、 R^4 、 R^6 、及 Z 各自獨立地如本文所定義。

[0103]

在某些實施例中，式 I 化合物為式 I-f 化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中 R^1 、 R^4 、及 R^6 各自獨立地如本文所定義。

[0104]

在某些實施例中，上述式 I-f 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫或鹵基，其中至少一個 R^6 為鹵基。

[0105]

在某些實施例中，上述式 I-f 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；且每一 R^6 係獨立地為鹵基。

[0106]

在某些實施例中，上述式 I-f 化合物為彼等化合物，

其中：

R^4 為烷基或環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0107]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中： R^4 為 C_{1-4} 烷基或 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0108]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0109]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0110]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為環烷基；且每一 R^6 係獨立地為鹵基。

[0111]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地為鹵基。

[0112]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；每一 R^6 係獨立地為氫、氰基、或鹵基；且 R^1 為氫、鹵素、氰基、醯基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、 NR^aR^b 、 $NHSO_2R^c$ 、 $CH_2NR^aR^b$ 、 $CH_2NHSO_2R^d$ 、 CO_2R^e 、 COR^f 、 CH_2OR^f 、或 CR^eR^fOH 。

[0113]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；每一 R^6 係獨立地為氫或鹵基，其中至少一個 R^6 為鹵基；且 R^1 為氫、鹵素、氰基、醯基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、 NR^aR^b 、 $NHSO_2R^c$ 、 $CH_2NR^aR^b$ 、 $CH_2NHSO_2R^d$ 、 CO_2R^e 、 COR^f 、 CH_2OR^f 、或 CR^eR^fOH 。

[0114]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；每一 R^6 係獨立地為氫或鹵基，其中至少一個 R^6 為鹵基；且 R^1 為視需要經取代之環烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、或視需要經取代之雜環烷基。

[0115]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為烷基或鹵烷基； R^4 為烷基或環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫或鹵基，其中至少一個 R^6 為鹵基。

[0116]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為烷基或鹵烷基； R^4 為烷基或環烷基；且每一 R^6 係獨立地為鹵基。

[0117]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為烷基或鹵烷基； R^4 為烷基或環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0118]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為鹵烷基； R^4 為烷基或環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0119]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為鹵烷基； R^4 為 C_{1-4} 烷基或 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0120]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為鹵烷基； R^4 為環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0121]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為鹵烷基； R^4 為 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0122]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為鹵烷基； R^4 為環烷基；且每一 R^6 係獨立地為鹵基。

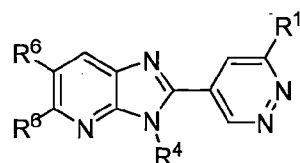
[0123]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為鹵烷基； R^4 為 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地為鹵基。

[0124]

在某些實施例中，式 **I** 化合物為式 **I-g** 化合物：



[式 I-g]

或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥，其中 R^1 、 R^4 、及 R^6 各自獨立地如本文所定義。

[0125]

在某些實施例中，上述式 **I-g** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫或鹵基，其中至少一個 R^6 為鹵基。

[0126]

在某些實施例中，上述式 **I-g** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；且每一 R^6 係獨立地為鹵基。

[0127]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0128]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為 C_{1-4} 烷基或 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0129]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0130]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0131]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫或氰基。

[0132]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫或氰基。

[0133]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為環烷基；且每一 R^6 係獨立地為鹵基。

[0134]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地為鹵基。

[0135]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；每一 R^6 係獨立地為氫、氰基、或鹵基；且 R^1 為氫、鹵素、氰基、醯基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、 NR^aR^b 、 $NHSO_2R^c$ 、 $CH_2NR^aR^b$ 、 $CH_2NHSO_2R^d$ 、 CO_2R^e 、 COR^f 、 CH_2OR^f 、或 CR^eR^fOH 。

[0136]

在某些實施例中，上述式 **I-g** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；每一 R^6 係獨立地為氫或鹵基，其中至少一個 R^6 為鹵基；且 R^1 為氫、鹵素、氰基、醯基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、 NR^aR^b 、 $NHSO_2R^c$ 、 $CH_2NR^aR^b$ 、 $CH_2NHSO_2R^d$ 、 CO_2R^e 、 COR^f 、 CH_2OR^f 、或 CR^eR^fO 。

[0137]

在某些實施例中，上述式 **I-g** 化合物為彼等化合物，其中：

R^4 為烷基或環烷基；每一 R^6 係獨立地為氫或鹵基，其中至少一個 R^6 為鹵基；且 R^1 為視需要經取代之環烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、或視需要經取代之雜環烷基。

[0138]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為烷基或鹵烷基； R^4 為烷基或環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0139]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為烷基或鹵烷基； R^4 為 C_{1-4} 烷基或 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0140]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為鹵烷基； R^4 為烷基或環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0141]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為鹵烷基； R^4 為 C_{1-4} 烷基或 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0142]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為鹵烷基； R^4 為環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0143]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為鹵烷基； R^4 為 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫、鹵基、或氰基。

[0144]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為鹵烷基； R^4 為環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫或氰基。

[0145]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為鹵烷基； R^4 為 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地為氫或氰基。

[0146]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為鹵烷基； R^4 為環烷基；且每一 R^6 係獨立地為鹵基。

[0147]

在某些實施例中，上述式 **I-f** 化合物為彼等化合物，其中：

R^1 為鹵烷基； R^4 為 C_{3-5} 環烷基；且每一 R^6 係獨立地

為鹵基。

[0148]

在某些實施例中，式 I 化合物為選自由以下各項組成之群的化合物：

1-環丙基-6-氟-2-(嗒嗪-4-基(pyridazin-4-yl))-1*H*-苯并[d]咪唑(1)；

5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲腈(2)；

2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑(3)；

1-環丙基-6-氟-2-(6-乙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(4)；

5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲酸甲酯(5)；

1-環丙基-2-(6-乙基嗒嗪-4-基)-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑(6)；

1-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(7)；

N-((5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)丙醯胺(8)；

((5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)胺甲酸乙酯(9)；

4-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)嗎啉(morpholine) (10)；

1-環丙基-6-氟-2-(6-(4-(4-氟苯基)哌嗪(piperazin))-1-

基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(11)；

2-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)丙-2-醇(12)；

5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-*N*-(四氫-2*H*-吡喃(pyran)-4-基)嗒嗪-3-胺(13)；

4-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噌啉(cinnoline)(14)；

1-環丙基-6-氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(15)；

N-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙磺醯胺(16)；

2-(6-氟嗒嗪-4-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(17)；

2-(4-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)哌嗪-1-基)-*N*-異丙基乙磺醯胺(18)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(19)；

2-(4-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)哌嗪-1-基)-1-(吡咯啉-1-基)乙-1-酮(20)；

5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-*N*-甲基嗒嗪-3-胺(21)；

2-(6-氟嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(22)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-甲氧基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]

咪唑(23)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-異丙氧基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(24)；

5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-*N,N*-二甲基嗒嗪-3-胺(25)；

1-乙基-6-氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-吡啶(26)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(27)；

5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)嗒嗪-3-胺(28)；

1-環丙基-2-(6-甲氧基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(29)；

1-環丙基-6-氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-吡啶(30)；

N-((5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)乙磺醯胺(31)；

5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)嗒嗪-3-胺(32)；

1-環丙基-2-(6-乙基嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑(33)；

2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(34)；

1-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(35)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)嗒嗪-4-

基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(36)；

1-(4-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒
嗒-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(37)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)嗒
嗒-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(38)；

4-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒
嗒-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(39)；

1-乙基-2-(6-甲氧基嗒嗒-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲
腓(40)；

1-乙基-2-(6-乙基嗒嗒-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腓
(41)；

1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗒-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯
并[*d*]咪唑(42)；

2-(6-環丁氧基嗒嗒-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并
[*d*]咪唑(43)；

1-環丙基-2-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)嗒嗒-4-基)-5,6-二
氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(44)；

5-氯-3-環丙基-2-(6-甲基嗒嗒-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]
吡啶(45)；

1-環丙基-2-(6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)嗒嗒-4-基)-5,6-
二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(46)；

1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒
嗒-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(47)；

1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒

-3-基)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺(48)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(4-氟苯基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(49)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-((4-氟苯基)乙炔基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(50)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-異丙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(51)；

N-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)乙磺醯胺(52)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(53)；

3-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啉-5-甲腈(54)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(55)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(嗒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(56)；

1-環丙基-2-(6-(2,2-二氟丙氧基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(57)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(5-異丙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(58)；

1-環丙基-2-(6-環丙基嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(59)；

2-(6-氯嗒嗪-4-基)-3-環丙基-5-甲氧基-3*H*-咪唑并

[4,5-*b*]吡啶(60)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(4-氟-2-甲基苯基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(61)；

1-環丙基-2-(6-(2,4-二氟苯基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(62)；

1-環丙基-2-(6-(3,4-二氟苯基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(63)；

1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙-1-酮(64)；

2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-乙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(65)；

1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(66)；

2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1-乙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(67)；

2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(68)；

2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(69)；

1-環丙基-2-(6-(1,1-二氟乙基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(70)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(2,2,2-三氟乙基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(71)；

2-(6-環丙基嗒嗪-4-基)-1-乙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪

唑(72)；

5-氯-3-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(73)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(5-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(74)；

1-環丙基-2-(6-環丙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(75)；

3-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈(76)；

N-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)甲磺醯胺(77)；

N-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)-*N*-甲基甲磺醯胺(78)；

N-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)丙烷-2-磺醯胺(79)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲基磺醯基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(80)；

1-環丙基-2-(6-(乙基磺醯基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(81)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲基亞磺醯基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(82)；

1-環丙基-2-(6-(乙基亞磺醯基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(83)；

5-氯-3-環丙基-2-(6-環丙基嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并

[4,5-*b*]吡啶(84)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(三氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(85)；

1-環丙基-2-(6-(三氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(86)；

3-環丙基-2-(6-環丙基嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈(87)；

2-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)異四氫噻唑 1,1-二氧化物(88)；

3-環丙基-2-(6-(三氟甲基)嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈(89)；

1-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(90)；

N-(1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙基)甲磺醯胺(91)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(92)；

1-環丙基-2-(5,6-二甲基嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(93)；

(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲醇(94)；

5-氯-3-環丙基-2-(6-(三氟甲基)嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(95)；

N-(1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒

嗪-3-基)乙基)乙磺醯胺(96)；

2-(6-丁基嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(97)；

1-環丙基-6-甲基-2-(6-甲基嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(98)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(3-甲基嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(99)；

1-環丙基-2-(3,6-二甲基嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(100)；

1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗪-4-基)-6,7-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(101)；

5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗪-3-硫醇(102)；

2-(6-(二氟甲基)嗪-4-基)-5,6-二氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(104)；

2-(6-(二氟甲基)嗪-4-基)-5,6-二氟-1-丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(105)；

4-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氫噌啉(106)；

1-環丙基-2-(6-甲基嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈(實例 107)；

1-環丁基-5,6-二氟-2-(6-甲基嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(108)；

1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

-6-醇(109)；

5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲酸(110)；

1-環丙基-7-氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(111)；

5-氯-1-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(112)；

4-氯-1-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(113)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲氧基甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(114)；

5-(6-氰基-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲酸甲酯(115)；

5-(6-氰基-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲酸(116)；

1-環丙基-2-(6-(環丙基甲氧基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(117)；

1-環丙基-2-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(118)；

6-氯-1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(119)；

1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(120)；

4-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-6,7-二氫

-5*H*-環戊[*c*]嗒嗒(121)；

1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗒-4-基)-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(122)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲基硫基)嗒嗒-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(123)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(異丙基硫基)嗒嗒-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(124)；

1-環丙基-2-(6-((二氟甲基)硫基)嗒嗒-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(125)；

5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗒-3-醇(126)；

1-環丙基-2-(6-(二氟甲氧基)嗒嗒-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(127)；

1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗒-3-基)乙-1-醇(128)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(1-氟乙基)嗒嗒-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(129)；

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-((三氟甲基)硫基)嗒嗒-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(130)；

1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗒-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(131)；

2-(6-(二氟甲基)嗒嗒-4-基)-1-丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(132)；

1-環丙基-2-(6-(二氟甲氧基)嗒嗒-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪

唑-6-甲腈(133)；

1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲腈(134)；

2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-甲腈(135)；

1-環丙基-2-(6-(1-氟乙基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(136)；

其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、及前藥。

[0149]

在另一態樣中，提供 2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(103)，或其醫藥學上可接受的鹽、共晶體、互變異構物、立體異構物、溶劑合物、水合物、多形體、同位素富集衍生物、或前藥。

[0150]

在一個態樣中，式 **I** 化合物為其中該化合物抑制(或經鑑定抑制)醛固酮合成酶(CYP11B2)之彼者。

[0151]

本文的化合物包括其中該化合物經鑑定為藉由與金屬形成以下類型之化學相互作用或鍵中之一或多者而獲得至少部分地針對金屬酶之親和力的彼等化合物： γ 鍵、共價鍵、配位共價鍵、離子鍵、 π 鍵、 δ 鍵、或反饋鍵合相互作用。該等化合物亦可經由與金屬的較弱相互作用而獲得親

和力，該等較弱相互作用諸如凡得瓦相互作用、 π 陽離子相互作用、 π 陰離子相互作用、偶極-偶極相互作用、離子-偶極相互作用。在一個態樣中，該化合物係鑑定為經由嗒嗒(pyridazine)部分與金屬具有鍵合相互作用。

[0152]

用於評定金屬-配位體結合相互作用之方法在此項技術中為已知的，如包括例如以下各項之參考文獻中所例證：「Principles of Bioinorganic Chemistry」, Lippard 及 Berg, University Science Books, (1994)；「Mechanisms of Inorganic Reactions」, Basolo 及 Pearson John Wiley & Sons Inc; 第 2 版(1967 年 9 月);「Biological Inorganic Chemistry」, Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007)；Xue 等人 「Nature Chemical Biology」, 第 4 卷, 第 2 期, 107-109 (2008)。

[0153]

在另一態樣中，提供包含式 I 化合物及醫藥學上可接受的載劑之醫藥組成物。

[0154]

在另一態樣中，提供在受試者中調節金屬酶活性之方法，其包含在足以調節金屬酶活性的量及條件下使該受試者與式 I 化合物接觸。

[0155]

在另一態樣中，提供治療罹患或易感病症或疾病之受試者的方法，其中該受試者已鑑定為需要治療該病症或疾

病，該等方法包含向有需要之該受試者投與有效量之式 I 化合物或醫藥組成物，以使得該受試者得以治療該病症。

[0156]

在另一態樣中，該受試者為不同於人類之動物。

[0157]

在另一態樣中，提供治療罹患或易感金屬酶相關病症或疾病受試者的方法，其包含向該受試者投與有效量之式 I 化合物或醫藥組成物。

[0158]

在另一態樣中，提供治療罹患或易感金屬酶相關病症或疾病之受試者的方法，其中該受試者已鑑定為需要治療金屬酶相關病症或疾病，該等方法包含向有需要之該受試者投與有效量之式 I 化合物或醫藥組成物，以使得該受試者得以治療該病症。

[0159]

在另一態樣中，提供治療罹患或易感金屬酶介導病症或疾病之受試者的方法，其中該受試者已鑑定為需要治療金屬酶介導病症或疾病，該等方法包含向有需要之該受試者投與有效量之式 I 化合物或醫藥組成物，以使得該受試者中之金屬酶活性得以調節(例如，下調、抑制)。

[0160]

本文的方法包括其中疾病或病症係藉由以下任何者介導的彼等方法：芳香酶(CYP19)、環氧合酶家族之成員、羊毛脂固醇去甲基酶(CYP51)、氧化氮合成酶家族之成

員、凝血脂素合成酶(CYP5a)、甲狀腺過氧化酶、17- α 羥化酶 /17,20- 解離酶 (CYP17)、細胞色素 P450 2A6 (CYP2A6)、血基質加氧酶、吲哚胺 2,3-二氧酶、視黃酸羥化酶(CYP26)、維生素 D 羥化酶(CYP24)、固醇 27-羥化酶(CYP27)、細胞色素 P450 3A5 (CYP3A5)、膽固醇 24-羥化酶(CYP46)、細胞色素 P450 4F2 (CYP4F2)、髓過氧化酶、或 11- β -羥化酶(CYP11B1)。

[0161]

本文的方法包括其中該疾病或病症為以下各項之彼等方法：癌症、心血管疾病、發炎性疾病、傳染性疾病、代謝疾病、眼科學疾病、中樞神經系統(central nervous system； CNS)疾病、泌尿科疾病、或胃腸疾病。

[0162]

本文的方法包括其中該疾病或病症為以下各項之彼等方法：高血壓、耐性高血壓、與原發性或繼發性高醛固酮症及腎上腺增生相關聯的病態(morbidities)、肺動脈性高血壓、心臟衰竭、舒張性功能異常、左心室舒張性功能異常、舒張性心臟衰竭、收縮性功能異常、收縮性心臟衰竭、低鉀血症、腎衰竭、慢性腎衰竭、再狹窄(restenosis)、腎病變、後心肌梗塞、冠狀動脈心臟病、纖維化、特徵為增加的膠原形成之疾病、伴隨於高血壓的纖維化及基質重塑(matrix remodeling)、伴隨於內皮細胞功能異常之纖維化及基質重塑、諸如動脈粥樣硬化、心房震顫之心血管疾病、腎功能異常、肝疾病、非酒精性脂肪性肝炎、血管疾病、

視網膜病變、神經病變、胰島素病變、內皮功能異常、心肌纖維化、血管纖維化、心肌壞死性病灶、血管破壞、心肌梗塞、左心室肥大、血管壁肥大、內皮增厚、動脈之類纖維素性壞死、腎疾病、糖尿病性腎病變、腎小球硬化、腎小球性腎炎、腎病症候群、多囊性腎病、糖尿病、代謝症候群、胰島素抗性、睡眠呼吸中止、阻塞性睡眠呼吸中止、肌肉萎縮症、肝硬化、非酒精性脂肪肝疾病、腎病症、糖尿病性腎病症、或中風。

[0163]

本文描述的方法包括其中該受試者係鑑定為需要特定指定治療之彼等方法。鑑別需要此種治療之受試者可在於受試者或保健專業人士之判斷且可為主觀的(例如，意見)或客觀的(例如，藉由測試或診斷方法可量測的)。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

[定義]

[0164]

為使本發明可更容易地理解，此處為方便起見首先定義某些術語。

[0165]

如本文所使用，術語「治療」病症涵蓋預防、改善、緩和及／或管控該病症及／或可引起該病症之條件。術語「治療(treating)」及「治療(treatment)」係指減輕或緩解疾

病及／或其伴隨症狀之方法。根據本揭示內容，「治療」包括預防、阻斷、抑制、衰減、防護、調節、逆轉病症之效應及減少病症之例如有害效應之發生。

[0166]

如本文所使用，「抑制」涵蓋預防、減少及停止進程。應注意，「酶抑制」（例如，金屬酶抑制）為有區別的且在下文描述。

[0167]

術語「調節」係指回應於暴露於本揭示內容之化合物而增加或減小酶之活性。

[0168]

術語「分離」、「純化」或「生物學上純的」係指實質上或基本上不含在材料之天然狀態下被發現時通常伴隨其之組分的材料。純度及均質性係典型地使用分析化學技術來判定，該等分析化學技術諸如聚丙烯醯胺凝膠電泳或高效液相層析法。特定言之，在各實施例中，化合物為至少 85%純、更佳地至少 90%純、更佳地至少 95%純及最佳地至少 99%純。

[0169]

術語「投與(administration)」或「投與(administering)」包括引入化合物至受試者以執行其所欲功能之路徑。可使用的投與路徑之實例包括注射（皮下、靜脈內、腸胃外、腹膜內、鞘內）、局部、經口、吸入、經直腸及透皮。

[0170]

術語「有效量」包括在必要劑量下及針對必要時間段有效達成所欲結果的量。化合物之有效量可根據諸如以下各項之因素而變化：受試者之疾病狀態、年齡及重量，及化合物在受試者中引出所欲反應之能力。給藥方案可經調整以提供最佳治療反應。有效量亦為其中抑制劑化合物之任何毒性或有害效應(例如，副作用)不及治療有益效應重要之量。

[0171]

如本文所使用的片語「全身性投與」、「全身地投與」、「周邊投與(peripheral administration)」及「周邊地投與」意指投與化合物、藥物或其他材料，以使得其進入患者之系統且因此經受新陳代謝及其他類似過程。

[0172]

術語「治療有效量」係指經投與足以預防受治療之病狀或病症之症狀中一或多者的發展或減輕該一或多者至某種程度的化合物量。

[0173]

化合物之治療有效量（亦即，有效劑量）可在以下範圍變化：體重之約 0.005 $\mu\text{g/kg}$ 至約 200 mg/kg 、較佳地約 0.01 mg/kg 至約 200 mg/kg 、更佳地約 0.015 mg/kg 至約 30 mg/kg 。在其他實施例中，治療有效量可在以下範圍變化：約 1.0 pM 至約 10 μM 。熟練技藝人士將瞭解，某些因素可影響有效地治療受試者所需的劑量，該等因素包括但不限於疾病或病症之嚴重性、先前的治療、受試者之一般健康

及／或年齡及存在的其他疾病。此外，利用治療有效量之化合物治療受試者可包括單一治療或較佳地可包括一系列治療。在一個實例中，利用在體重之約 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約 200 mg/kg 之間的範圍內的化合物，在約 1 週至 10 週之間、較佳地在約 2 週至 8 週之間、更佳地在約 3 週至 7 週之間且甚至更佳地歷時約 4 週、5 週或 6 週，每天一次治療受試者。在另一實例中，受試者可在慢性病狀或疾患的情景中每日治療歷時數年。亦應瞭解，用於治療之化合物之有效劑量可在特定治療之過程中增加或減小。

[0174]

術語「對掌性」係指具有鏡像配偶體之不重疊性 (non-superimposability) 之性質的分子，而術語「非掌性」係指可重疊在其鏡像配偶體上之分子。

[0175]

術語「非鏡像異構物」係指具有兩個或兩個以上不對稱性中心且其分子彼此不為鏡像之立體異構物。

[0176]

術語「對映異構物」係指化合物的彼此為不可重疊鏡像之兩個立體異構物。兩個對映異構物之等莫耳混合物係稱為「外消旋混合物」或「外消旋物」。

[0177]

術語「異構物」或「立體異構物」係指具有相同化學構成，但在原子或基團於空間中之佈置方面有所不同的化合物。

[0178]

術語「前藥」包括具有可在活體內代謝的部分之化合物。通常，在活體內藉由酯酶或藉由其他機制將前藥代謝成活性藥物。前藥之實例及其用途在此項技術中為熟知的（參見，例如，Berge 等人(1977)「Pharmaceutical Salts」, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19）。前藥可在化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由使純化化合物以其遊離酸形式或羥基與適合酯化劑單獨反應來製備。羥基可經由利用羧酸處理而轉化成酯。前藥部分之實例包括經取代及未經取代、分支或未分支低碳烷基酯部分（例如，丙酸酯）、低碳烯基酯、二低碳烷基-胺基低碳烷基酯（例如，二甲基胺基乙酯）、醯胺基低碳烷基酯（例如，乙醯氧基甲酯）、醯氧基低碳烷基酯（例如，三甲基乙醯氧基甲酯）、芳基酯（苯酯）、芳基-低碳烷基酯（例如，苯甲基酯）、經取代（例如，具有甲基、鹵基或甲氧基取代基）芳基及芳基-低碳烷基酯、醯胺、低碳烷基醯胺、二低碳烷基醯胺及羥基醯胺。較佳前藥部分為丙酸酯及醯基酯。亦包括在活體內經由其他機制轉化成活性形式之前藥。在各態樣中，本揭示內容之化合物為具本文之式中任何者的前藥。

[0179]

術語「受試者」係指諸如哺乳動物之動物，包括但不限於靈長類動物（例如，人類）、乳牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠、小鼠及類似動物。在某些實施例中，受試者為人類。

[0180]

當在本申請中包括在申請專利範圍中使用時，術語「一(a/an)」及「該」係指「一或多個(種)」。因此，例如，對「一樣本」之提及包括複數個樣本，除非上下文明確為相反的(例如，複數個樣本)，諸如此類。

[0181]

在本說明書及申請專利範圍全文中，用語「包含(comprise/comprises/comprising)」係以非排他意義使用，除非上下文另有需要的情況。

[0182]

如本文所使用，當提及值時的術語「約」意欲涵蓋自規定量的在一些實施例中 $\pm 20\%$ 、在一些實施例中 $\pm 10\%$ 、在一些實施例中 $\pm 5\%$ 、在一些實施例中 $\pm 1\%$ 、在一些實施例中 $\pm 0.5\%$ 及在一些實施例中 $\pm 0.1\%$ 之變化，因此，變化適於執行所揭示方法或使用所揭示組成物。

[0183]

本文之用語「抑制劑」之使用意欲指展現用於抑制金屬酶之活性的分子。本文之「抑制」意欲減小金屬酶之活性，此減小係相較於不存在抑制劑情況下金屬酶之活性而言。在一些實施例中，術語「抑制」意指金屬酶活性之減小為至少約 5%、至少約 10%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%或至少約 95%。在其他實施例中，抑制意指金屬酶活性之減小為約 5%至約 25%、約 25%至約 50%、約 50%

至約 75%或約 75%至 100%。在一些實施例中，抑制意指金屬酶活性之減小為約 95%至 100%，例如，活性之減小為 95%、96%、97%、98%、99%或 100%。此種減小可使用各種技術量測，該等各種技術將係熟習此項技術者可認識到的。下文描述用於量測個別活性之特定分析。

[0184]

此外，本揭示內容之化合物包括具有任一幾何形狀之烯烴：「Z」係指稱為「順式」（相同側）組態之幾何形狀，而「E」係指稱為「反式」（相對側）組態之幾何形狀。相對於對掌性中心之命名法，術語「d」及「l」組態係由國際純化學暨應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry; IUPAC)推薦所定義。關於術語非鏡像異構物、外消旋物、差向異構物及對映異構物之使用，此等術語將以其正常背景使用以便描述描述製劑之立體化學性。

[0185]

如本文所使用，術語「烷基」係指含有 1 至 12 個碳原子之直鏈或支鏈烴基。術語「低碳烷基」係指 C1-C6 烷基鏈。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基及正戊基。烷基可視需要經一或多個取代基取代。

[0186]

術語「鹵烷基」係指由一或多個鹵基取代基取代的烷基。鹵烷基之實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、溴乙基、氯乙基及 2,2,2-三氟乙基。

[0187]

術語「烯基」係指不飽和烴鏈，其可為含有 2 至 12 個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈。烯基可視需要經一或多個取代基取代。

[0188]

術語「芳烯基」係指不飽和烴鏈，其可為含有 2 至 12 個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈，其中烯基單元之 sp^2 混成碳中之一或多者連接至芳基部分。烯基可視需要經一或多個取代基取代。

[0189]

術語「炔基」係指不飽和烴鏈，其可為含有 2 至 12 個碳原子及至少一個碳-碳三鍵之直鏈或支鏈。炔基可視需要經一或多個取代基取代。

[0190]

術語「芳炔基」係指不飽和烴鏈，其可為含有 2 至 12 個碳原子及至少一個碳-碳三鍵之直鏈或支鏈，其中炔基單元之 sp 混成碳中之一或多者連接至芳基部分。炔基可視需要經一或多個取代基取代。

[0191]

烯基及炔基之 sp^2 或 sp 碳分別可視需要為烯基或炔基之連接點。

[0192]

術語「烷氧基」係指 -O-烷基取代基。

[0193]

如本文所使用，術語「鹵素」、「鹵」或「鹵基」意指 -F、-Cl、-Br 或 -I。

[0194]

術語「烷基硫基」係指 -S-烷基取代基。

[0195]

術語「烷氧基烷基」係指 -烷基-O-烷基取代基。

[0196]

術語「鹵烷氧基」係指由一或多個鹵基取代基取代的 -O-烷基。鹵烷氧基之實例包括三氟甲氧基及 2,2,2-三氟乙氧基。

[0197]

術語「鹵烷氧基烷基」係指 -烷基-O-烷基'，其中烷基'由一或多個鹵基取代基取代。

[0198]

術語「鹵烷基胺基羰基」係指 -C(O)-胺基-烷基，其中烷基由一或多個鹵基取代基取代。

[0199]

術語「鹵烷基硫基」係指由一或多個鹵基取代基取代的 -S-烷基。鹵烷基硫基之實例包括三氟甲基硫基及 2,2,2-三氟乙基硫基。

[0200]

術語「鹵烷基羰基」係指由一或多個鹵基取代基取代的 -C(O)-烷基。鹵烷基羰基之實例包括三氟乙醯基。

[0201]

術語「環烷基」係指具有至少一個飽和環或具有至少一個非芳香環之烴 3 至 8 員單環烴或 7 至 14 員雙環環系統，其中非芳香環可具有一些不飽和度。環烷基可視需要經一或多個取代基取代。在一個實施例中，環烷基之每一環之 0、1、2、3 或 4 個原子可由取代基取代。環烷基之代表性實例包括環丙基、環戊基、環己基、環丁基、環庚基、環戊烯基、環戊二烯基、環己烯基、環己二烯基及類似基團。

[0202]

術語「環烷氧基」係指-O-環烷基取代基。

[0203]

術語「環烷氧基烷基」係指-烷基-O-環烷基取代基。

[0204]

術語「環烷基烷氧基」係指-O-烷基-環烷基取代基。

[0205]

術語「環烷基胺基羰基」係指-C(O)-NH-環烷基取代基。

[0206]

術語「芳基」係指烴單環、雙環或三環芳香環系統。芳基可視需要經一或多個取代基取代。在一個實施例中，芳基之每一環之 0、1、2、3、4、5 或 6 個原子可由取代基取代。芳基之實例包括苯基、萘基、蒽基、芴基、茚基、萵基(azulenyl)及類似基團。

[0207]

術語「芳氧基」係指-O-芳基取代基。

[0208]

術語「芳烷基氧基」係指-O-烷基-芳基取代基。

[0209]

術語「芳烷基硫基」係指-S-烷基-芳基取代基。

[0210]

術語「芳基硫基烷基」係指-烷基-S-芳基取代基。

[0211]

術語「芳烷基胺基羰基」係指-C(O)-胺基-烷基-芳基取代基。

[0212]

術語「芳烷基磺醯基」係指-S(O)₂-烷基-芳基取代基。

[0213]

術語「芳烷基亞磺醯基」係指-S(O)-烷基-芳基取代基。

[0214]

術語「芳氧基烷基」係指-烷基-O-芳基取代基。

[0215]

術語「烷基芳基」係指-芳基-烷基取代基。

[0216]

術語「芳烷基」係指-烷基-芳基取代基。

[0217]

術語「雜芳基」係指若單環則具有 1 至 4 個環雜原子、若雙環則具有 1 至 6 個雜原子或若三環則具有 1 至 9 個雜原子之芳香族 5 至 8 員單環、8 至 12 員雙環或 11 至 14 員三環環系統，該等雜原子選自 O、N 或 S 且剩餘環原子為

碳(除非另外指示，否則具有適當氫原子)。雜芳基可視需要經一或多個取代基取代。在一個實施例中，雜芳基之每一環之 0、1、2、3 或 4 個原子可由取代基取代。雜芳基之實例包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基(pyrrolyl)、噁唑基(oxazolyl)、噁二唑基、咪唑基、噻唑基、異噁唑基、喹啉基、吡唑基、異噻唑基、嗒嗒基(pyridazinyl)、嘧啶基、吡嗪基(pyrazinyl)、三嗪基(triazinyl)、異喹啉基、呋唑基及類似基團。

[0218]

術語「雜芳基烷基」係指-烷基-雜芳基取代基。

[0219]

術語「雜芳氧基」係指-O-雜芳基取代基。

[0220]

術語「雜芳基烷氧基」係指-O-烷基-雜芳基取代基。

[0221]

術語「雜芳氧基烷基」係指-烷基-O-雜芳基取代基。

[0222]

術語「含氮雜芳基」係指若單環則具有 1 至 4 個環氮雜原子、若雙環則具有 1 至 6 個環氮雜原子或若三環則具有 1 至 9 個環氮雜原子之雜芳基。

[0223]

術語「雜環烷基」係指若單環則包含 1 至 3 個雜原子、若雙環則包含 1 至 6 個雜原子或若三環則包含 1 至 9 個雜原子之非芳香族 3 至 8 員單環、7 至 12 員雙環或 10 至 14

員三環環系統，該等雜原子選自 O、N、S、B、P 或 Si，其中非芳香族環系統完全飽和。雜環烷基可視需要經一或多個取代基取代。在一個實施例中，雜環烷基之每一環之 0、1、2、3 或 4 個原子可由取代基取代。代表性雜環烷基包括哌啶基、哌嗪基(piperazinyl)、四氫哌喃基、嗎啉基(morpholinyl)、硫代嗎啉基(thiomorpholinyl)、1,3-二氧戊環(1,3-dioxolane)、四氫呋喃基、四氫噻吩基、硫環丙烷基(thiirenyl)、及類似基團。

[0224]

術語「雜環烷基烷基」係指-烷基-雜環烷基取代基。

[0225]

術語「烷基胺基」係指進一步經一或兩個烷基取代的胺基取代基。術語「胺基烷基」係指進一步經一或多個胺基取代的烷基取代基。術語「羥烷基」或「羥基烷基」係指進一步經一或多個羥基取代的烷基取代基。烷基胺基、胺基烷基、巯基烷基、羥烷基、巯基烷氧基、磺醯基烷基、磺醯基芳基、烷基羰基及烷基羰基烷基之烷基或芳基部分可視需要經一或多個取代基取代。

[0226]

適用於本文之方法的酸及鹼在此項技術中為已知的。酸催化劑為任何酸性化學品，其本質上可為無機的（例如，鹽酸、硫酸、硝酸、三氯化鋁）或有機的（例如，樟腦磺酸、對甲苯磺酸、乙酸、三氟甲磺酸鎂）。酸以催化或化學計量之量用於促進化學反應。鹼為任何鹼性化學品，其本

質上可為無機的（例如，碳酸氫鈉、氫氧化鉀）或有機的（例如，三乙胺、吡啶）。鹼以催化或化學計量之量用於促進化學反應。

[0227]

烷基化劑為能夠實現所關注處的官能基（例如，醇之氧原子、胺基之氮原子）之烷基化的任何試劑。烷基化劑在此項技術中為已知的，包括在本文引用的參考文獻中為已知的，且包括烷基鹵化物（例如，碘甲烷、溴化苄基或氯化苄基）、硫酸烷酯（例如，硫酸甲酯）或此項技術中已知的其他烷基-離去基團組合。離去基團為任何穩定的物種，其可在反應（例如，消去反應、取代反應）期間脫離分子且在此項技術中為已知的，包括在本文引用的參考文獻中為已知的，且包括鹵化物（例如，I-、Cl-、Br-、F-）、羥基、烷氧基（例如，-OMe、-O-t-Bu）、鹽氧基陰離子（例如，-OAc、-OC(O)CF₃）、磺酸酯（例如，甲磺鹽基、甲苯磺鹽基）、乙鹽胺（例如，-NHC(O)Me）、胺甲酸酯（例如，N(Me)C(O)Ot-Bu）、磷酸酯（例如，-OP(O)(OEt)₂）、水或醇（質子條件）及類似物。

[0228]

在某些實施例中，任何基團（諸如，例如，烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、雜環烷基）上之取代基可處於彼基團之任何原子處，其中可為經取代之任何基團（諸如，例如，烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、雜環烷基）

可視需要經一或多個取代基（可為相同或不同）取代，每一取代基替換一氫原子。適合取代基之實例包括但不限於烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、芳基、雜芳基、鹵素、鹵烷基、氰基、硝基、烷氧基、芳氧基、羥基、羥基烷基、側氧基（亦即，羰基）、羧基、甲醯基、烷基羰基、烷基羰基烷基、烷氧羰基、烷基羰基氧基、芳氧基羰基、雜芳氧基、雜芳基氧基羰基、硫基、巯基、巯基烷基、芳基磺醯基、胺基、胺基烷基、二烷基胺基、烷基羰基胺基、胺基胺基羰基、烷氧基羰基胺基、烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基、烷基羰基或經芳基胺基取代之芳基；芳烷基胺基、芳烷基胺基羰基、醯胺基、烷基胺基磺醯基、芳基胺基磺醯基、二烷基胺基磺醯基、烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、亞胺基、甲醯胺基、脲基、胺甲醯基、硫脲基、氰硫基、磺醯胺基、磺醯基烷基、磺醯基芳基、巯基烷氧基、N-羥基脒基或 N'-芳基、N''-羥基脒基。

[0229]

本揭示內容之化合物可藉由有機合成技術中已知的手段來製成。用於最佳化反應條件必要時最小化競爭副產物之方法在此項技術中為已知。反應最佳化及按比例縮放可有利地利用高速平行合成裝備及電腦控制的微型反應器（例如，*Design And Optimization in Organic Synthesis*, 第2版, Carlson R 編, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K 等人, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2004 43: 406; 及其中之

參考文獻)。另外的反應方案及協定可藉由熟練技藝人士利用可搜索可商購結構之資料庫軟體，例如，SciFinder®（美國化學學會之 CAS 分部）及 CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL)，或藉由使用諸如 Google®之網際網路搜索引擎或諸如美國專利商標局正文資料庫之關鍵字資料庫進行的適當關鍵字搜索來判定。

[0230]

如熟練技藝人士可瞭解的，合成具本文之式的化合物之方法對一般技藝人士將為明顯的，包括在本文之方案及實例中之方法。另外，各種合成步驟可以替代序列或次序執行來得到所欲化合物。另外，本文敘述的溶劑、溫度、反應持續時間等僅係出於說明之目的，且一般技藝人士將認識到，反應條件之變化可產生本揭示內容之所欲化合物。

[0231]

本文之化合物亦可含有鍵聯（例如，碳-碳鍵），其中鍵旋轉係繞彼特定鍵聯受限制，例如由環或雙鍵之存在而引起的限制。因此，所有順式/反式及 E/Z 異構物係明確地包括在本揭示內容中。本文之化合物亦可以多個互變異構形式來表示，在此種情況下，本揭示內容明確地包括本文描述的化合物之互變異構形式，即使僅可表示單一互變異構形式亦如此。本文之此種化合物的所有此種異構形式明確地包括在本揭示內容中。本文描述的化合物之所有晶體形式及多晶形物明確地包括在本揭示內容中。亦涵蓋包含本揭示內容之化合物的萃取物及分餾物。術語異構物意欲

包括非鏡像異構物、對映異構物、區位異構物、結構異構物、旋轉異構物、互變異構物及類似異構物。對於含有一或多個立體異構中心之化合物，例如對掌性化合物而言，本揭示內容之方法可利用對映異構富集化合物、外消旋物或非鏡像異構物之混合物來進行。

[0232]

較佳對映異構富集化合物具有 50%或更大之對映異構過量，更佳地，化合物具有 60%、70%、80%、90%、95%、98%或 99%或更大之對映異構過量。在較佳實施例中，僅將本揭示內容之對掌性化合物之對映異構物或非鏡像異構物投與至細胞或受試者。

[治療方法]

[0233]

在一個態樣中，提供治療罹患或易感病症或疾病之受試者的方法，該方法包含向該受試者投與有效量之式 I 化合物或醫藥組成物。

[0234]

在其他態樣中，提供治療罹患或易感病症或疾病的受試者之方法，其中該受試者已鑑定為需要治療金屬酶介導病症或疾病，該方法包含向有需要之該受試者投與有效量之式 I 化合物或醫藥組成物，以使得該受試者得以治療該病症。

[0235]

在一個態樣中，提供調節受試者之細胞中的金屬酶活

性之方法，該方法包含使該受試者與式 I 化合物接觸，該化合物呈足以調節金屬酶活性之量且處於足以調節金屬酶活性之條件下。

[0236]

在一個實施例中，調節為抑制。

[0237]

在另一態樣中，提供治療罹患或易感金屬酶介導病症或疾病之受試者的方法，該方法包含向該受試者投與有效量之式 I 化合物或醫藥組成物。

[0238]

在其他態樣中，提供治療罹患或易感金屬酶介導病症或疾病的受試者之方法，其中該受試者已鑑定為需要治療金屬酶介導病症或疾病，該方法包含向有需要之該受試者投與有效量之式 I 化合物或醫藥組成物，以使得該受試者得以治療該病症。

[0239]

在某些實施例中，提供治療疾病、病症或其症狀之方法，其中該病症為癌症、心血管疾病、內分泌性疾病、發炎性疾病、傳染性疾病、婦科疾病、代謝疾病、眼科學疾病、中樞神經系統(CNS)疾病、泌尿科疾病、或胃腸疾病。在某些實施例中，該疾病為高血壓、耐性高血壓、與原發性或繼發性高醛固酮症及腎上腺增生相關聯的病態、肺動脈性高血壓、心臟衰竭、舒張性功能異常、左心室舒張性功能異常、舒張性心臟衰竭、收縮性功能異常、收縮性心

臟衰竭、低鉀血症、腎衰竭、慢性腎衰竭、再狹窄、腎病變、後心肌梗塞、冠狀動脈心臟病、纖維化、特徵為增加的膠原形成之疾病、伴隨於高血壓的纖維化及基質重塑、伴隨於內皮細胞功能異常之纖維化及基質重塑、諸如動脈粥樣硬化、心房震顫之心血管疾病、腎功能異常、肝疾病、非酒精性脂肪性肝炎、血管疾病、視網膜病變、神經病變、胰島素病變、內皮功能異常、心肌纖維化、血管纖維化、心肌壞死性病灶、血管破壞、心肌梗塞、左心室肥大、血管壁肥大、內皮增厚、動脈之類纖維素性壞死、腎疾病、糖尿病性腎病變、腎小球硬化、腎小球性腎炎、腎病症候群、多囊性腎病、糖尿病、代謝症候群、胰島素抗性、睡眠呼吸中止、阻塞性睡眠呼吸中止、肌肉萎縮症、肝硬化、非酒精性脂肪肝疾病、腎病症、糖尿病性腎病症、或中風。

[0240]

在某些實施例中，受試者為哺乳動物，較佳地為靈長類動物或人類。

[0241]

在另一實施例中，提供如上文所述的方法，其中式 I 化合物之有效量係如上文所述。

[0242]

在另一實施例中，提供如上文所述的方法，其中式 I 化合物係靜脈內、肌肉內、皮下、腦室內、經口或局部地投與。

[0243]

在另一實施例中，提供如本文描述的方法，其中式 I 化合物證明對針對目標酶之活性範圍的選擇性（例如，醛固酮合成酶(CYP11B2) $IC_{50} < 1.0 \mu M$ ）。

[0244]

在其他實施例中，提供如上文所述的方法，其中式 I 化合物係單獨投與或與一或多種其他治療劑組合投與。在另一實施例中，另外的治療劑為抗癌劑、抗真菌劑、心血管劑、消炎劑、化療劑、抗血管生成劑、細胞毒性劑、抗增殖劑、代謝疾病劑、眼科疾病劑、中樞神經系統(CNS)疾病劑、泌尿疾病劑或胃腸疾病劑。

[0245]

在某些實施例中，另外的治療劑係用於治療高血壓之藥劑、用於治療原發性醛固酮過多症之藥劑、用於治療腎病之藥劑、用於治療充血性心力衰竭之藥劑、用於治療動脈粥樣硬化病狀之藥劑、用於治療糖尿病之藥劑、用於治療肥胖症之藥劑、或用於治療代謝疾病之藥劑。

[0246]

示範性另外的治療劑包括但不限於腎素抑制劑、血管收縮素轉換酶(ACE)抑制劑、血管收縮素轉換酶(ACE)及中性肽鏈內切酶(neutral endopeptidase; NEP)之雙抑制劑、血管收縮素II受體阻斷劑(angiotensin II receptor blocker; ARB)、礦物性皮質激素受體拮抗體(mineralocorticoid receptor antagonist; MRA)、中性肽鏈內切酶抑制劑(NEP)、腦啡肽酶抑制劑、鈣通道阻斷劑、 α -腎上腺素能阻斷劑

、 β -腎上腺素能阻斷劑、利尿劑(包括亨氏環利尿劑)、鉀通道活化劑、內皮素受體拮抗劑、內皮素1受體拮抗劑、可溶性鳥苷酸環化酶刺激劑、血管舒張劑HMG-CoA還原酶抑制劑、菸鹼酸及菸鹼酸受體拮抗劑、尼曼－匹克二氏C1樣1 (Niemann-Pick C1-like 1; NPC1L1)抑制劑、胰島素或胰島素類似物、雙胍類(例如，二甲雙胍)、磺醯脲類、過氧化體增生活化受體 (peroxisome proliferator-activated receptor; PPAR)拮抗劑及包括PPAR γ 拮抗劑及其他PPAR配位體之部分拮抗劑、二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4; DPP4)抑制劑、類升糖素肽1 (glucagon-like peptide 1; GLP-1)、GLP-1受體拮抗劑、及鈉-葡萄糖輔運輸蛋白2 (sodium-glucose co-transporter 2; SGLT2)抑制劑。

[0247]

本揭示內容之另一目標為如本文描述的化合物（例如，式I化合物）在製造適用於治療金屬酶介導病症或疾病之藥劑中的用途。本揭示內容之另一目標為如本文描述的化合物（例如，式I化合物）適用於治療金屬酶介導病症或疾病之用途。本揭示內容之另一目標為如本文描述的化合物（例如，式I化合物）在製造適用於治療或預防在農藝或農業情景中的金屬酶介導病症或疾病之農藝組成物中的用途。

[醫藥組成物]

[0248]

在一個態樣中，提供醫藥組成物，該醫藥組成物包含

式 I 化合物及醫藥學上可接受的載劑。

[0249]

在另一實施例中，提供進一步包含另外的治療劑之醫藥組成物。在另一實施例中，另外的治療劑為抗癌劑、抗真菌劑、心血管劑、消炎劑、化療劑、抗血管生成劑、細胞毒性劑、抗增殖劑、代謝疾病劑、眼科疾病劑、中樞神經系統(CNS)疾病劑、泌尿疾病劑或胃腸疾病劑。

[0250]

在某些實施例中，另外的治療劑係用於治療高血壓之藥劑、用於治療原發性醛固酮過多症之藥劑、用於治療腎病之藥劑、用於治療充血性心力衰竭之藥劑、用於治療動脈粥樣硬化病狀之藥劑、用於治療糖尿病之藥劑、用於治療肥胖症之藥劑、或用於治療代謝疾病之藥劑。

[0251]

示範性另外的治療劑包括但不限於腎素抑制劑、血管收縮素轉換酶(ACE)抑制劑、血管收縮素轉換酶(ACE)及中性肽鏈內切酶(NEP)之雙抑制劑、血管收縮素 II 受體阻斷劑(ARB)、礦物性皮質激素受體拮抗體(MRA)、中性肽鏈內切酶抑制劑(NEP)、腦啡肽酶抑制劑、鈣通道阻斷劑、 α -腎上腺素能阻斷劑、 β -腎上腺素能阻斷劑、利尿劑(包括亨利環利尿劑)、鉀通道活化劑、內皮素受體拮抗體、內皮素 1 受體拮抗劑、可溶性鳥苷酸環化酶刺激劑、血管舒張劑 HMG-CoA 還原酶抑制劑、菸鹼酸及菸鹼酸受體拮抗劑、尼曼-匹克二氏 C1 樣 1 (NPC1L1)抑制劑、胰島素或胰島

素類似物、雙胍類(例如，二甲雙胍)、磺醯脲類、過氧化體增生活化受體(PPAR)拮抗劑及包括 PPAR γ 拮抗劑及其他 PPAR 配位體之部分拮抗劑、二肽基肽酶-4 (DPP4)抑制劑、類升糖素肽 1 (GLP-1)、GLP-1 受體拮抗劑、及鈉-葡萄糖輔運輸蛋白 2 (SGLT2)抑制劑。

[0252]

在一個態樣中，提供套組，該等套組包含呈單位劑型的有效量之式 I 化合物連同用於將該化合物投與至受試者的說明書，該受試者罹患或易感金屬酶介導疾病或病症，包括癌症、心血管疾病、內分泌性疾病、發炎性疾病、傳染性疾病、婦科疾病、代謝疾病、眼科疾病、中樞神經系統(CNS)疾病、泌尿科疾病或胃腸疾病。在其他實施例中，該疾病、病症或其症狀為高血壓、耐性高血壓、與原發性或繼發性高醛固酮症及腎上腺增生相關聯的病態、肺動脈性高血壓、心臟衰竭、舒張性功能異常、左心室舒張性功能異常、舒張性心臟衰竭、收縮性功能異常、收縮性心臟衰竭、低鉀血症、腎衰竭、慢性腎衰竭、再狹窄、腎病變、後心肌梗塞、冠狀動脈心臟病、纖維化、特徵為增加的膠原形成之疾病、伴隨於高血壓的纖維化及基質重塑、伴隨於內皮細胞功能異常之纖維化及基質重塑、諸如動脈粥樣硬化、心房震顫之心血管疾病、腎功能異常、肝疾病、非酒精性脂肪性肝炎、血管疾病、視網膜病變、神經病變、胰島素病變、內皮功能異常、心肌纖維化、血管纖維化、心肌壞死性病灶、血管破壞、心肌梗塞、左心室肥大、血

管壁肥大、內皮增厚、動脈之類纖維素性壞死、腎疾病、糖尿病性腎病變、腎小球硬化、腎小球性腎炎、腎病症候群、多囊性腎病、糖尿病、代謝症候群、胰島素抗性、睡眠呼吸中止、阻塞性睡眠呼吸中止、肌肉萎縮症、肝硬化、非酒精性脂肪肝疾病、腎病症、糖尿病性腎病症、或中風。

[0253]

術語「醫藥學上可接受的鹽」或「醫藥學上可接受的載劑」意欲包括活性化合物之鹽，該等鹽係利用相對無毒的酸或鹼來製備，此取決於在本文描述的化合物上所發現的特定取代基。當本揭示內容之化合物含有相對酸性的官能性時，鹼加成鹽可藉由使此種化合物之中性形式與足夠量的所欲鹼接觸來獲得，該所欲鹼係純的或溶於適合的惰性溶劑中。醫藥學上可接受的鹼加成鹽之實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、銨鹽、有機胺基鹽或鎂鹽或類似的鹽。當本揭示內容之化合物含有相對鹼性的官能性時，酸加成鹽可藉由使此種化合物之中性形式與足夠量的所欲酸接觸來獲得，該所欲酸係純的或溶於適合的惰性溶劑中。醫藥學上可接受的酸加成鹽之實例包括衍生自無機酸之彼等酸加成鹽，該等無機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、一氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及類似酸，以及衍生自相對無毒的有機酸之鹽，該等有機酸如乙酸、丙酸、異丁酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、苦杏仁酸、酞酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲烷磺酸

及類似酸。亦包括的為胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽及類似鹽；及有機酸之鹽，該等酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及類似酸（參見，例如，Berge 等人, *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19 (1977)）。本揭示內容之某些特定化合物含有鹼性及酸性的官能性兩者，從而允許化合物轉化成鹼加成鹽或酸加成鹽。熟習此項技術者已知的其他醫藥學上可接受的載劑適用於本揭示內容。

[0254]

化合物之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離親體化合物來再生。化合物之親體形式在諸如於極性溶劑中之溶解度的某些物理性質方面不同於各種鹽形式，但其他方面，該鹽對本揭示內容之目的而言等效於化合物之親體形式。

[0255]

除鹽形式之外，本揭示內容提供呈前藥形式的化合物。本文描述的化合物之前藥為在生理學條件下容易經歷化學變化以提供本揭示內容之化合物的彼等化合物。另外，前藥可藉由在離體環境中之化學或生化方法而轉化成本揭示內容之化合物。例如，前藥可在置放於具有適合酶或化學試劑的透皮貼片儲集物中時緩慢地轉化成本揭示內容之化合物。

[0256]

本揭示內容之某些化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式存在，包括水合形式。通常，溶劑化形式等效於非

溶劑化形式，且意欲涵蓋在本揭示內容之範疇內。本揭示內容之某些化合物可以多種結晶或非晶形式存在。通常，所有物理形式對藉由本揭示內容涵蓋的用途而言而等效的且意欲在本揭示內容之範疇內。

[0257]

本揭示內容亦提供醫藥組成物，其包含有效量的本文描述的化合物及醫藥學上可接受的載劑。在一實施例中，使用醫藥學上可接受的調配物將式 I 化合物投與至受試者，該醫藥學上可接受的調配物例如在將醫藥學上可接受的調配物投與至受試者之後向受試者提供化合物之持續遞送達至少 12 小時、24 小時、36 小時、48 小時、一週、兩週、三週或四週的醫藥學上可接受的調配物。

[0258]

本揭示內容之醫藥組成物中的活性成分投與之實際劑量位準及時程可有所變化以使得獲得活性成分之量，該量有效達成對特定患者、組成物及投與模式而言的所欲治療反應，而對患者無毒性（或不可接受的毒性）。

[0259]

在使用中，根據本揭示內容之至少一種化合物係藉由靜脈內、肌肉內、皮下或腦室內注射或藉由經口投與或局部施用而在醫藥載劑中以醫藥學有效量投與至有需要之受試者。根據本揭示內容，本揭示內容之化合物可單獨投與或結合第二、不同治療劑一起投與。「結合」意指一起、實質上同時或順序地。在一個實施例中，急速投與本揭示

內容之化合物。本揭示內容之化合物可因此經投與歷時短的治療過程，諸如歷時約 1 天至約 1 週。在另一實施例中，本揭示內容之化合物可歷經較長時間段投與以改善慢性病，諸如，例如，歷時約一週至數月，此取決於待治療的病狀。

[0260]

如本文所使用的「醫藥學有效量」意指本揭示內容之化合物的量，其足夠高以顯著地積極改進待治療的病狀，但足夠低以避免嚴重的副作用(處於合理的利益/風險比)，此係在完善的醫學判斷範疇內。本揭示內容之化合物的醫藥學有效量將隨待達成之特定目標、待治療的患者之年齡及身體狀況、基本疾病之嚴重性、治療持續時間、所使用的並行療法及特定化合物之性質而變化。例如，投與至兒童或嬰兒的本揭示內容之化合物的治療有效量將根據完善的醫學判斷而相稱地減少。本揭示內容之化合物的有效量將因此為將提供所欲效應的最低量。

[0261]

本揭示內容之所決定實踐優點在於：化合物可以適宜方式投與，該適宜方式諸如藉由靜脈內、肌肉內、皮下、經口或腦室內注射路徑或藉由局部施用，諸如以乳劑或凝膠劑來局部施用。取決於投與路徑，可需要將包含本揭示內容之化合物的活性成分包衣於材料中以保護化合物免於可鈍化該化合物的酶、酸及其他自然條件之作用。為除腸

胃外投與之外投與本揭示內容之化合物，化合物可藉由防止鈍化之材料包衣或隨防止鈍化之材料一起投與。

[0262]

化合物可腸胃外或腹膜內投與。亦可例如在甘油、液體聚乙二醇及其混合物中及在油劑中製備分散液。

[0263]

可充當醫藥載劑之物質之一些實例為糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；硬脂酸；硬脂酸鎂；硫酸鈣；植物油，諸如花生油、棉子油、芝麻油、橄欖油、玉米油及可可油脂；多元醇，諸如丙二醇、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；瓊脂；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；及磷酸鹽緩衝液；脫脂乳粉；以及例如用於醫藥調配物中之其他無毒相容物質，諸如維生素 C、雌性素及紫花馬蘭菊。亦可存在潤濕劑及潤滑劑，諸如十二烷基硫酸鈉，以及著色劑、調味劑、潤滑劑、賦形劑、壓錠劑、穩定劑、抗氧化劑及防腐劑。包括例如 cremaphore 及 β -環糊精之增溶劑亦可用於本文之醫藥組成物。

[0264]

包含本揭示內容所揭示標的之活性化合物(或其前藥)的醫藥組成物可藉助於習知混合、溶解、造粒、製糖衣錠粉碎、乳化、囊封、截留或冷凍乾燥製程來製造。可以習知方式使用一或多種生理學上可接受的載劑、稀釋劑、賦

形劑或助劑調配組成物，該等助劑促進將活性化合物處理至可在醫藥學上使用的製劑中。

[0265]

本揭示內容所揭示標的之醫藥組成物可採取適用於事實上任何投與模式之形式，該投與模式包括例如局部、眼部、經口、經面頰、全身性、經鼻、注射、透皮、經直腸、經陰道及類似模式，或可採取適用於藉由吸入或吹入投與的形式。

[0266]

對於局部投與而言，活性化合物或前藥可調配為溶液、凝膠、軟膏、乳劑、懸浮液及類似物。

[0267]

全身性調配物包括針對藉由注射投與而設計的彼等調配物，該等投與例如皮下、靜脈內、肌肉內、鞘內或腹膜內注射，以及針對透皮、經黏膜、經口或肺部投與設計的彼等調配物。

[0268]

有用的可注射製劑包括活性化合物於水性或油性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳液。組成物亦可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及／或分散劑。用於注射之調配物可以單位劑型（例如，以安瓿或以多劑量容器）存在且可含有添加的防腐劑。

[0269]

替代地，可注射調配物可以粉末形式提供以用於在使用之前利用適合的媒劑復水，該媒劑包括但不限於無菌無熱原水、緩衝劑、葡萄糖溶液及類似媒劑。為此，活性化合物可藉由諸如冷凍乾燥的任何此項技術已知的技術來乾燥，且在使用之前復水。

[0270]

對於經黏膜投與而言，適於待穿透阻障之滲透劑係用於調配物。此種滲透劑在此項技術中為已知的。

[0271]

對於經口投與而言，醫藥組成物可採取例如藉由習知手段利用醫藥學上可接受的賦形劑製備的糖錠、錠劑或膠囊形式，該等賦形劑諸如黏合劑（例如，預糊化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮或羥丙基甲基纖維素）；填料（例如，乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣）；潤滑劑（例如，硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽）；崩解劑（例如，馬鈴薯澱粉或澱粉羥基乙酸鈉）；或潤濕劑（例如，十二烷基硫酸鈉）。錠劑可藉由此項技術中熟知的方法利用例如糖或腸溶衣來包衣。

[0272]

用於經口投與之液體製劑可採取例如酏劑、溶液、糖漿或懸浮液之形式，或該等液體製劑可作為乾燥產品存在以用於在使用之前利用水或其他適合的媒劑復水。此種液體製劑可藉由習知手段以醫藥學上可接受的添加劑來製備，該等添加劑諸如懸浮劑（例如，山梨糖醇糖漿、纖維

素衍生物或氫化可食用脂肪)；乳化劑(例如，卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性媒劑(例如，杏仁油、油性酯、乙醇或分餾植物油)；及防腐劑(例如，甲基或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)。製劑亦可在適當時含有緩衝鹽、防腐劑、調味劑、著色劑及甜味劑。

[0273]

用於經口投與之製劑可經適當調配來得到活性化合物或前藥之受控釋放，如所熟知的。

[0274]

對於經面頰投與而言，組成物可採取以習知方式調配的錠劑或糖錠形式。

[0275]

對於經直腸及經陰道投與路徑而言，活性化合物可調配為溶液(用於保留灌腸)、栓劑或含有習知栓劑基底的軟膏，該等基底諸如可可脂或其他甘油酯。

[0276]

對於鼻部投與或藉由吸入或吹入進行的投與而言，活性化合物或前藥可適宜地以來自加壓包裝或噴霧器的氣溶膠噴霧形式藉助於適合推進劑來遞送，該推進劑例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟甲烷、碳氟化合物、二氧化碳或其他適合氣體。在加壓氣溶膠之狀況下，劑量單位可藉由提供閥來遞送所量計之量而決定。適用於吸入器或吹入器中之膠囊及藥筒(例如，由明膠構成的膠囊及藥

筒) 可經調配含有化合物及諸如乳糖或澱粉之適合粉末基底之粉末混合物。

[0277]

適用於使用可商購的鼻部噴霧裝置進行鼻部投與的水性懸浮液調配物之特定實例包括以下成分：活性化合物或前藥(0.5-20 mg/ml)；氯化苄烷銨(0.1-0.2 mg/mL)；聚山梨酸酯 80 (TWEEN® 80; 0.5-5 mg/ml)；羧甲基纖維素鈉或微晶纖維素(1-15 mg/ml)；苯基乙醇(1-4 mg/ml)；及右旋糖(20-50 mg/ml)。最終懸浮液之 pH 可經調整以在約 pH 5 至 pH 7 範圍變化，其中約 pH 5.5 之 pH 為典型的。

[0278]

對於眼部投與而言，活性化合物或前藥可調配為適用於投與至眼睛的溶液、乳液、懸浮液及類似物。適用於將化合物投與至眼睛的各種媒劑在此項技術中為已知的。特定非限制性實例係描述於美國專利第 6,261,547 號；美國專利第 6,197,934 號；美國專利第 6,056,950 號；美國專利第 5,800,807 號；美國專利第 5,776,445 號；美國專利第 5,698,219 號；美國專利第 5,521,222 號；美國專利第 5,403,841 號；美國專利第 5,077,033 號；美國專利第 4,882,150 號；及美國專利第 4,738,851 號中，該等美國專利中每一者以全文引用方式併入本文中。

[0279]

對於延長遞送而言，活性化合物或前藥可調配為用於藉由植入或肌肉內注射投與的積存製劑。活性成分可利用

適合的聚合物或疏水性材料(例如，作為可接受油中之乳液)或離子交換樹脂調配，或調配為微溶衍生物，例如調配為微溶鹽。替代地，可使用製造為緩慢地釋放活性化合物以供經皮吸收的黏著圓片或貼片之透皮遞送系統。為此，滲透增強劑可用於促進活性化合物之透皮穿透。適合的透皮貼片描述於例如美國專利第 5,407,713 號；美國專利第 5,352,456 號；美國專利第 5,332,213 號；美國專利第 5,336,168 號；美國專利第 5,290,561 號；美國專利第 5,254,346 號；美國專利第 5,164,189 號；美國專利第 5,163,899 號；美國專利第 5,088,977 號；美國專利第 5,087,240 號；美國專利第 5,008,110 號；及美國專利第 4,921,475 號中，該等美國專利中每一者以全文引用方式併入本文中。

[0280]

替代地，可使用其他醫藥遞送系統。脂質體及乳液為可用於遞送活性化合物或前藥的遞送媒劑之熟知實例。亦可使用諸如二甲亞砜(dimethylsulfoxide; DMSO)之某些有機溶劑。

[0281]

若需要，則醫藥組成物可存在於包裝或分配器裝置中，該裝置可含有一或多種含有活性化合物之單位劑型。該包裝可例如包含金屬或塑料箔，諸如泡鼓包裝。包裝或分配器裝置可伴隨有用於投與之說明書。

[0282]

本揭示內容之活性化合物或前藥或其組成物將通常以有效達成所欲結果之量來使用，該量例如有效治療或防止所治療的特定疾病之量。化合物可治療地投與來達成治療益處，或預防地投與來達成預防益處。治療益處意指根除或改善所治療之基本病症及／或根除或改善相關聯於基本病症之症狀中之一或多者，以使得患者報告感覺或病狀之改良，儘管患者可仍受基本病症之折磨。例如，化合物向罹患過敏症之患者的投與不僅在基本過敏反應獲根除或改善時，而且在暴露於過敏原之後，在患者報告相關聯於過敏症之症狀之嚴重性減小或持續時間縮短時提供治療益處。作為另一實例，在哮喘情景中的治療益處包括在哮喘發作開始之後呼吸的改良，或哮喘事件之頻率或嚴重性之減小。治療益處亦包括停止或減慢疾病之進程，而不管是否實現改良。

[0283]

對於預防投與而言，化合物可投與至有風險患上先前描述疾病之一的患者。有風險患上疾病之患者可為具有致使患者處於指定風險患者群組中之特性的患者，該指定風險患者群組係由適當醫學專業人士或群組來定義。風險患者亦可為通常或常規地處於其中可發生基本疾病之發展的情形中之患者，該基本疾病可藉由投與根據本揭示內容之金屬酶抑制劑來治療。換言之，風險患者為其通常或常規地暴露於疾病或引起病狀之病情或可急性地暴露達有限時

間的患者。替代地，預防投與可應用來避免在診斷為患有基本病症之患者中的症狀之開始。

[0284]

所投與化合物之量將取決於各種因素，包括例如所治療的特定適應症、投與模式、所欲益處是預防的還是治療的、所治療適應症之嚴重性及患者之年齡與重量、特定活性化合物之生物可用性及類似因素。有效劑量之判定完全在熟習此項技術者之能力範圍內。

[0285]

有效劑量可初始地根據活體外分析來估計。例如，適用於動物之初始劑量可經調配以達成活性化合物之循環血液或血清濃度，其處於或高於如在活體外分析中所量測的特定化合物之 IC_{50} ，該活體外分析諸如活體外真菌 MIC 或 MFC 及實例部分中描述的其他活體外分析。考慮特定化合物之生物可用性來計算達成此種循環血液或血清濃度之劑量完全在熟練技藝人士之能力範圍內。指導參見 Fingl & Woodbury, 「General Principles」, In: *Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 第 1 章, 第 1-46 頁, 最新版, Pagamonon Press 及其中引用的參考文獻，該文獻以引用方式併入本文中。

[0286]

初始劑量亦可根據諸如動物模型之活體內資料來估計。適用於測試化合物治療或預防如上文所述的各種疾病之效力的動物模型在此項技術中為熟知的。

[0287]

劑量之量將典型地在約 0.0001 mg/kg/日或 0.001 mg/kg/日或 0.01 mg/kg/日至約 100 mg/kg/日的範圍內，但可為更高或更低的，此取決於化合物之活性、其生物可用性、投與模式及上文論述的各種因素以及其他因素。劑量之量及間隔可經個別地調整以提供化合物之血漿位準，其足以維持治療或預防效應。在諸如局部投與的局部投與或選擇性吸收之狀況下，活性化合物之有效局部濃度無法與血漿濃度相關。熟練技藝人士將能夠最佳化有效局部劑量而無需不當實驗。

[0288]

化合物可每日投與一次、每日投與幾次或數次或甚至每日投與多次，此取決於所治療的適應症及處方醫師之判斷以及其他。

[0289]

較佳地，化合物將提供治療或預防益處而不會引起實質上的毒性。化合物之毒性可使用標準醫藥程序決定。毒性效應與治療(或預防)效應之間的劑量比率為治療指數。展現高治療指數之化合物為較佳的。

[0290]

本文變數之任何定義中的化學基團清單之敘述包括彼變數作為任何任一基團或所列基團之組合的定義。針對本文變數的實施例之敘述包括作為任何單一實施例或與任何其他實施例或其部分組合的彼實施例。本文之實施例之敘

述包括作為任何單一實施例或與任何其他實施例或其部分組合的彼實施例。

[實例]

[0291]

為使本文描述的本發明可得到更完全地理解，闡述以下實例。本申請案中描述的實例係提供來說明本文提供的化合物、醫藥組成物、及方法且不欲以任何方式解釋為限制其範疇。

一般實驗程序

[0292]

本文方案中結構之變數的定義係與本文描繪的式中對應位置之彼等變數相當。列於表 2 中的示例性化合物係藉由表 1 中描述的 HPLC 及 LCMS 方法表徵。

[0293]

表 1. HPLC 及 LCMS 方法

	HPLC	LCMS
a	管柱：ZORBAX-SCB-C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μm)；ACN:0.05% Aq TFA；1.0 mL/min	管柱：X-Select CSH C-18 (50 × 3.0 mm, 2.5 μm)；2.5mM NH ₄ OOCH 於水中:5% ACN；ACN:5% 2.5mM NH ₄ OOCH 於水中：0.80 mL/min
b	管柱：X-Select-CSH-C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μm)；0.05% TFA+5%ACN:ACN+5% 0.05% TFA；1.0 mL/min	管柱：Kinotex EVO C-18 (50 × 3.0 mm, 2.6 μm)；2.5mM NH ₄ OOCH 於水中:5% ACN；ACN:5% 2.5mM NH ₄ OOCH 於水中：0.80 mL/min
c	管柱：X-Select-CSH-C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μm)；5mM NH ₄ OAc: ACN；1.0 mL/min.	管柱：Ascentis Express C-18 (50 × 3.0 mm, 2.7 μm)；0.025% Aq TFA+5%ACN:ACN:5% 0.025% Aq TFA：1.2 mL/min
d	管柱：X-Select-CSH-C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μm)；5mM NH ₄ CO ₃ :ACN；1.0 mL/min.	管柱：X-Select CSH C-18 (50 × 3.0 mm, 2.5 μm)；2.5mM Aq NH ₄ OAc:ACN；0.80 mL/min

e	管柱：Atlantis-T3 (150 X 4.6 mm, 3.0 μm)；5mM NH ₄ OAc:ACN；1.0 mL/min.	管柱：Kinotex EVO C-18 (50 × 3.0 mm, 2.6 μm)；2.5mM Aq NH ₄ OAc:ACN: 0.80 mL/m
---	---	---

[0294]

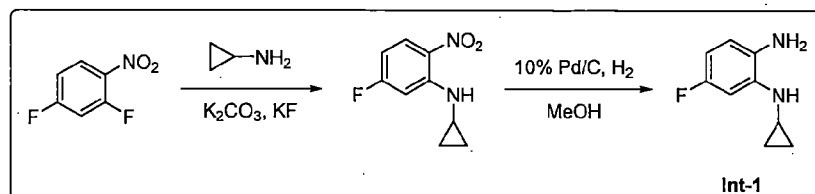
[一般縮寫：]

- ACN 乙腈
- br 寬
- d 雙峰
- dd 雙二重峰
- dba 二亞苺基丙酮
- DIPEA 二異丙基乙胺
- dppf 1,1'-二茂鐵二基-雙(二苯膦)
- h 小時
- HRMS 高解析質譜法
- HPLC 高效液相層析法
- LCMS 液體層析及質譜法
- MS 質譜法
- MW 微波
- m 多重峰
- min 分鐘
- mL 毫升
- m/z 質荷比
- NMR 核磁共振
- ppm 百萬分率
- rt 或 RT 室溫
- s 單峰

t 三重峰
TLC 薄層層析法

[製備 Int-1]

[方案]



N-環丙基-5-氟-2-硝基苯胺

[0295]

在惰性氣氛下向 2,4-二氟-1-硝基苯(25 g, 157.23 mmol) 於氟化鉀(9.12 g, 157.23 mmol)中之攪拌溶液添加碳酸鉀(21.7 g, 157.23 mmol)，繼之以在室溫下逐滴添加環丙胺(10.75 g, 188.68 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 2 h。在藉由薄層層析法(thin layer chromatography; TLC)證明起始材料之消耗之後，將反應混合物用水(200 mL)稀釋及用乙酸乙酯(EtOAc) (2 x 200 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：5% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色固體的 *N*-環丙基-5-氟-2-硝基苯胺(26 g, 132.65 mmol, 84%)。

[0296]

¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.20 (dd, *J* = 9.3, 6.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 6.45-6.39 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 0.97-0.92 (m, 2H), 0.71-0.65 (m, 2H)。

*N*¹-環丙基-5-氟苯-1, 2-二胺(Int-1)

[0297]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*-環丙基-5-氟-2-硝苯胺 (24 g, 122.45 mmol) 於甲醇 (MeOH) (300 mL) 中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50% 濕，2.4 g)。在室溫下，在氫氣氛 (球壓) 下將反應混合物攪拌 8 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且用甲醇 (100 mL) 洗滌。在減壓下濃縮濾液以得到呈褐色漿液的 *N*¹-環丙基-5-氟苯-1, 2-二胺 **Int-1** (18 g, 108.43 mmol, 88%)。

[0298]

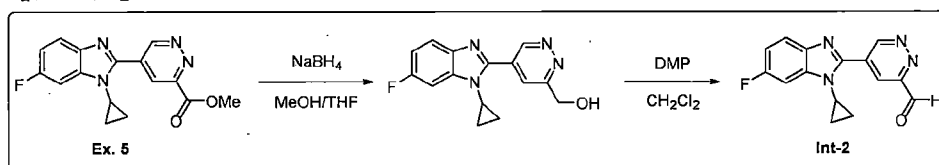
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.52 (dd, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 6.18 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.30 (br s, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 0.74-0.68 (m, 2H), 0.42-0.37 (m, 2H)。

[0299]

LC-MS: *m/z* 166.8 [M+H]⁺ 於 1.64 RT (72.46% 純度)。

[製備 Int-2]

[方案]



(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲醇

[0300]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲酸甲酯 (250 mg, 0.8 mmol) 於甲醇/

四氫呋喃(tetrahydrofuran; THF) (2:1, 15 mL)之混合物中之攪拌溶液添加氫化硼鈉(152 mg, 4.01 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用水(25 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 40 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈褐色固體的 (5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)甲醇 (130 mg, 0.46 mmol, 57%)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0301]

LC-MS: m/z 284.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 1.94 RT (72.20%純度)。

5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻嗪-3-甲醛 (Int-2)

[0302]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 (5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)甲醇 (130 mg, 0.46 mmol) 於 CH_2Cl_2 (10 mL) 中之攪拌溶液添加戴斯-馬丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane; DMP) (291 mg, 0.69 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)淬滅且用 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻嗪-3-甲醛

Int-2 (50 mg, 0.18 mmol, 39%)。

[0303]

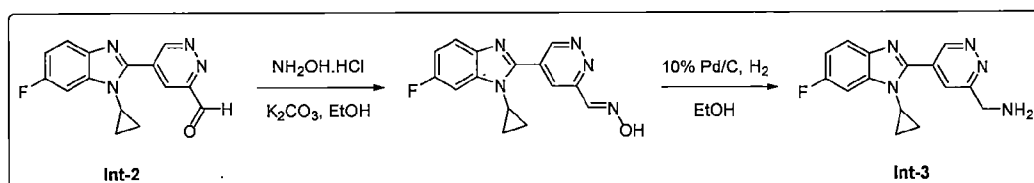
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 10.50 (s, 1H), 10.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 2H).

[0304]

LC-MS: m/z 282.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 1.85 RT (90.42%純度)。

[製備 Int-3]

[方案]



(*E*)-5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛肟

[0305]

在惰性氣氛下，在室溫下向 5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛 **Int-2** (100 mg, 0.35 mmol) 於乙醇 (EtOH) (2 mL) 中之攪拌溶液添加肟胺鹽酸鹽 (49 mg, 0.71 mmol) 及碳酸鉀 (98 mg, 0.71 mmol)。將反應混合物加熱至 80℃ 且攪拌 3 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用水 (40 mL) 稀釋且攪拌 10 min。將沉澱固體過濾，用水 (10 mL) 洗滌且在真空

下乾燥以得到呈灰白色固體的(*E*)-5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛肟(70 mg, 0.23 mmol, 67%)。

[0306]

¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.25 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 1.20-1.16 (m, 2H), 0.84-0.79 (m, 2H)。

[0307]

LC-MS: *m/z* 297.9 [M+H]⁺於 1.95 RT (99.11%純度)。

(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲胺(Int-3)

[0308]

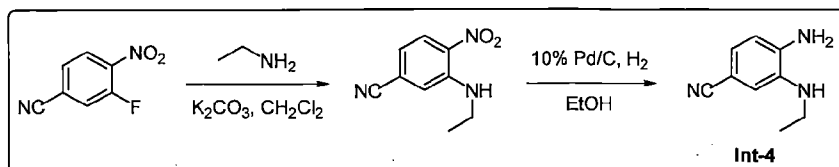
在惰性氣氛下，在室溫下向(*E*)-5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛肟(70 mg, 0.23 mmol)於乙醇(5 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 25 mg)。將反應混合物排氣且在室溫下，在氫氣氛(球壓)下攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且用 MeOH/CH₂Cl₂ (10:1, 20 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以獲得呈灰白色固體的(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲胺 Int-3 (50 mg, 粗物質)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0309]

LC-MS: *m/z* 283.9 [M+H]⁺於 1.62 RT (64.40%純度)。

[製備 Int-4]

[方案]



3-(乙基氨基)-4-硝苯甲腈

[0310]

在惰性氣氛下，在室溫下向 3-氟-4-硝苯甲腈 (2 g, 12.05 mmol) 於 CH_2Cl_2 (250 mL) 中之攪拌溶液添加碳酸鉀 (3.32 g, 24.09 mmol) 及乙胺 (70% 水溶液, 2.17 g, 48.19 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 6 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物用水 (60 mL) 淬滅且用 EtOAc (2 x 60 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以得到呈黃色固體的 3-(乙基氨基)-4-硝苯甲腈 (1.9 g, 粗物質)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0311]

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.22-8.10 (m, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.00 (br d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 1.21 (br t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

[0312]

LC-MS: m/z 192.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 4.10 RT (98.96% 純度)。

4-氨基-3-(乙基氨基)苯甲腈(Int-4)

[0313]

在惰性氣氛下，在室溫下向 3-(乙基氨基)-4-硝苯甲腈

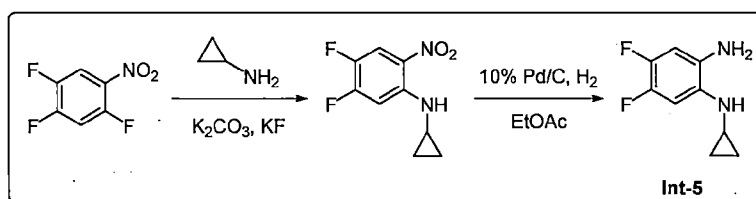
(1.9 g, 粗物質)於乙醇(20 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 190 mg)。在室溫下, 在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且用甲醇(50 mL)及 EtOAc (30 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得到呈灰白色固體的 4-胺基-3-(乙基胺基)苯甲腈 **Int-4** (1.5 g, 粗物質), 其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0314]

LC-MS: m/z 161.9 $[M+H]^+$ 於 2.11 RT (60.88%純度)。

[製備 Int-5]

[方案]



N-環丙基-4, 5-二氟-2-硝基苯胺

[0315]

在惰性氣氛下, 在 0°C 下向氟化鉀(164 mg, 2.82 mmol)中之 1, 2, 4-三氟-5-硝基苯(500 mg, 2.82 mmol)逐滴添加碳酸鉀(390 mg, 2.82 mmol)及環丙胺(0.23 mL, 3.39 mmol)。在 0°C 下將反應混合物攪拌 30 min。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈淺黃色固體的 *N*-環丙基-4, 5-二氟-2-硝基苯 **2** (320 mg, 粗物質), 其無需進一步純化而用於下一

步驟。

[0316]

LC-MS: m/z 215.4 $[M+H]^+$ 於 4.43 RT (69.03%純度)。

*N*¹-環丙基-4, 5-二氟苯-1, 2-二胺(Int-5)

[0317]

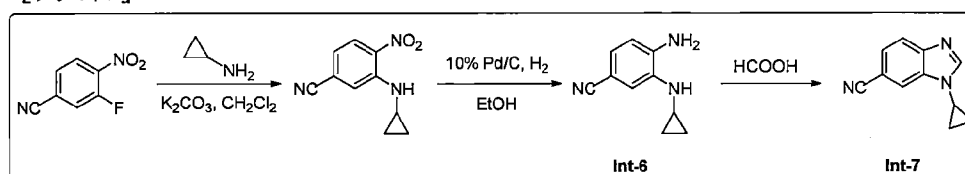
在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*-環丙基-4,5-二氟-2-硝苯胺(300 mg, 1.4 mmol)於 EtOAc(10 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 30 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且用甲醇(15 mL)及 EtOAc (10 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以獲得呈褐色黏性漿液的 *N*¹-環丙基-4, 5-二氟苯-1,2-二胺 **Int-5** (100 mg, 粗物質)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0318]

LC-MS: m/z 184.9 $[M+H]^+$ 於 2.12 RT (83.53%純度)。

[製備 Int-6 & Int-7]

[方案]



3-(環丙基胺基)-4-硝苯甲腈

[0319]

在惰性氣氛下，在室溫下向 3-氟-4-硝苯甲腈(1 g, 6.02 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之攪拌溶液逐滴添加碳酸鉀(1.66 g, 12.05 mmol)及環丙胺(3.33 mL, 48.19 mmol)。在室溫下

將反應混合物攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 40 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以得到呈黃色固體的 3-(環丙基胺基)-4-硝苯甲腈(900 mg, 粗物質)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0320]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 1.03-0.97 (m, 2H), 0.72-0.67 (m, 2H)。

[0321]

LC-MS: *m/z* 201.9 [M-H]⁺於 3.25 RT (99.61%純度)。

4-胺基-3-(環丙基胺基)苯甲腈(Int-6)

[0322]

在惰性氣氛下，在室溫下向 3-(環丙基胺基)-4-硝苯甲腈(900 mg, 4.43 mmol)於乙醇(10 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 500 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且用 EtOAc(30 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 4-胺基-3-(環丙基胺基)苯甲腈 **Int-6** (500 mg, 2.89 mmol, 65%)。

[0323]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 0.77-0.71 (m, 2H), 0.42-0.37 (m, 2H)。

1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(Int-7)

[0324]

在惰性氣氛下將 4-胺基-3-(環丙基胺基)苯甲腈 **Int-6** (500 mg, 2.89 mmol)於甲酸(5 mL)中之溶液加熱至回流溫度且攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下移除。將殘餘物用水(10 mL)稀釋、用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)中和且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Int-7** (250 mg, 1.37 mmol, 56%)。

[0325]

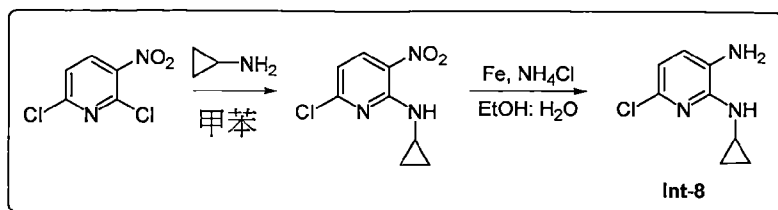
¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.50 (s, 1H), 8.21 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 1.15-1.05 (m, 4H)。

[0326]

LC-MS: m/z 184.0 [M+H]⁺於 2.46 RT (87.33%純度)。

[製備 Int-8]

[方案]



6-氯-*N*-環丙基-3-硝基吡啶-2-胺

[0327]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下將 2,6-二氯-3-硝基吡啶(5 g, 26.04 mmol)於甲苯(25 mL)中之攪拌溶液添加環丙基胺(3.7 mL, 52.08 mmol)。在 0℃ 下將反應混合物攪拌 1 h。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：10% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 6-氯-*N*-環丙基-3-硝基吡啶-2-胺(4 g, 18.77 mmol, 72%)。

[0328]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 0.97-0.93 (m, 2H), 0.67-0.64 (m, 2H)

6-氯-*N*2-環丙基吡啶-2, 3-二胺(Int-8)

[0329]

在惰性氣氛下，在室溫下向 6-氯-*N*-環丙基-3-硝基吡啶-2-胺(1 g, 4.69 mmol)於 EtOH:水(1:1, 10 mL)中之攪拌溶液添加鐵(1.3 g, 23.47 mmol)及氯化銨(1.2 g, 23.47 mmol)。將反應混合物加熱至 80℃ 歷時 1 h。在消耗起始材

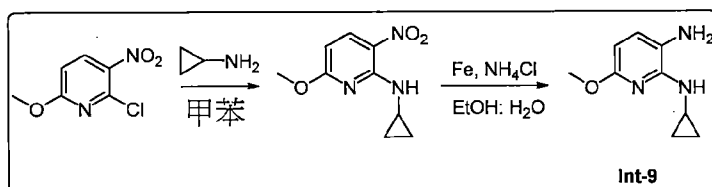
料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈淺黃色固體的 6-氯-*N*2-環丙基吡啶-2,3-二胺 Int-8 (700 mg, 粗物質)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0330]

LC-MS: m/z 183.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.07 RT (58.13%純度)。

[製備 Int-9]

[方案]



N-環丙基-6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-胺

[0331]

在惰性氣氛下，在 0°C 下將 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶 (5 g, 26.5 mmol) 於甲苯(50 mL)中之攪拌溶液添加環丙基胺(3.69 mL, 53 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 h 且升溫至室溫且攪拌 6 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用正戊烷研製以得到呈黃色固體的 *N*-環丙基-6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-胺(800 mg, 3.82 mmol, 83%)。

*N*²-環丙基-6-甲氧基吡啶-2,3-二胺(Int-9)

[0332]

在室溫下向 *N*-環丙基-6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-胺 (1 g, 4.78 mmol) 於乙醇/水 (1:1, 10 mL) 中之攪拌溶液添加鐵粉 (1.3 g, 24 mmol) 及氯化銨 (1.29 g, 23.9 mmol)。將反應混合物加熱至 80°C 歷時 1 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將矽藻土床用 EtOAc (50 mL) 洗滌。將濾液在減壓下濃縮以獲得呈黑色液體的 *N*²-環丙基-6-甲氧基吡啶-2,3-二胺 **Int-9** (150 mg)。粗物質無需進一步純化而用於下一步驟。

[0333]

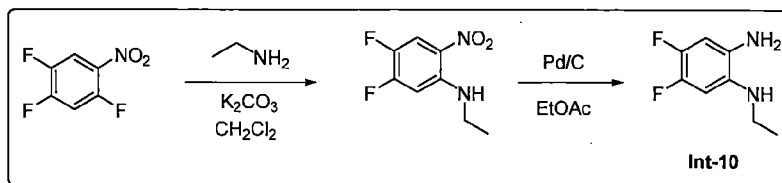
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.77-2.68 (m, 1H), 0.69-0.61 (m, 2H), 0.43-0.37 (m, 2H)

[0334]

LC-MS: *m/z* 180.1 [M+H]⁺ 於 2.11 RT (75.36% 純度)

[製備 Int-10]

[方案]



N-乙基-4,5-二氟-2-硝基苯胺

[0335]

在室溫下向 1,2,4-三氟-5-硝基苯 (2 g, 11.29 mmol) 於

CH₂Cl₂ (10 mL)中之攪拌溶液添加碳酸鉀(3.1 g, 22.59 mmol)及乙胺(559 mg, 12.42 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(100 mL)稀釋且用 CH₂Cl₂ (2 x 100 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：10% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色固體的 *N*-乙基-4,5-二氟-2-硝苯胺(800 mg, 3.96 mmol, 35%)。

[0336]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.19 (brs, 1H), 8.13 (dd, *J* = 11.0, 8.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

[0337]

LC-MS: *m/z* 203.1 [M+H]⁺於 3.53 RT (98.40%純度)

*N*¹-乙基-4,5-二氟苯-1,2-二胺(Int-10)

[0338]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*-乙基-4,5-二氟-2-硝苯胺(800 mg, 3.96 mmol)於乙酸乙酯(5 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 500 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用 EtOAc (50 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以獲得呈黑色液體的 *N*¹-乙基-4,5-二氟苯-1,2-二胺 **Int-10** (500 mg, 2.90 mmol, 73%)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0339]

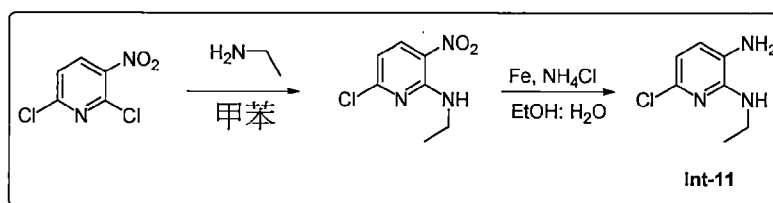
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.47 (dd, *J* = 12.8, 8.1 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.44 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

[0340]

LC-MS: *m/z* 173.2 [M+H]⁺ 於 3.16 RT (64.65%純度)

[製備 Int-11]

[方案]



6-氯-*N*-乙基-3-硝基吡啶-2-胺

[0341]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 2,6-二氯-3-硝基吡啶(2 g, 10.40 mmol)於甲苯(8.5 mL)中之攪拌溶液添加乙胺(1.35 mL)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色固體的 6-氯-*N*-乙基-3-硝基吡啶-2-胺(800 mg, 3.98 mmol, 38%)。

[0342]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.70 (brs, 1H), 8.40

(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)

[0343]

LC-MS: m/z 202 $[M+H]^+$ 於 2.63 RT (99.85%純度)

6-氯- N^2 -乙基吡啶-2,3-二胺(Int-11)

[0344]

在室溫下向 6-氯- N -乙基-3-硝基吡啶-2-胺(550 mg, 2.73 mmol)於乙醇/水(1:1, 20 mL)中之攪拌溶液添加鐵粉(763.4 g, 13.68 mmol)及氯化銨(738.7 mg, 13.68 mmol)。將反應混合物加熱至 80°C 歷時 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後,將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物用鹽水(30 mL)洗滌,經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈黑色固體的 6-氯- N^2 -乙基吡啶-2,3-二胺 **Int-11** (452 mg)。粗物質無需進一步純化而用於下一步驟。

[0345]

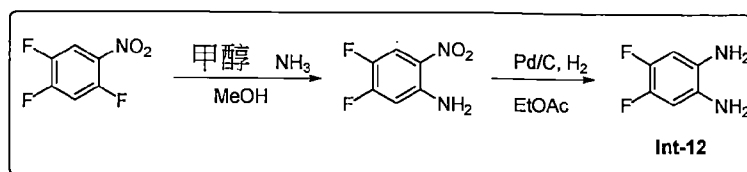
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 6.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.85 (brs, 1H), 4.88 (br s, 2H), 3.37-3.25 (m, 2H), 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)

[0346]

LC-MS: m/z 172 $[M+H]^+$ 於 1.72 RT (85.88%純度)

[製備 Int-12]

[方案]



4,5-二氟-2-硝基苯

[0347]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 1,2,4-三氟-5-硝基苯(5 g, 28.24 mmol)於甲醇(5 mL)中之攪拌溶液添加甲醇氨(15 mL)。將反應混合物加熱至 90℃ 且在密封管中攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 4,5-二氟-2-硝基苯(800 mg, 4.59 mmol, 16%)。

[0348]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (dd, *J* = 10.4, 8.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 11.0, 6.4 Hz, 1H), 6.09 (brs, 2H)

[0349]

LC-MS: *m/z* 172.8 [M-H]⁻於 2.49 RT (88.25%純度)

4,5-二氟苯-1,2-二胺(Int-12)

[0350]

在惰性氣氛下，在室溫下向 4,5-二氟-2-硝基苯(800 mg, 4.59 mmol)於甲醇(15 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕，200 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且用甲醇(15 mL)及 CH₂Cl₂ (10

mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將粗物質用正己烷(15 mL)洗滌以得到呈黑色固體的 4,5-二氯苯-1,2-二胺 **Int-12** (500 mg, 3.47 mmol, 80%)。

[0351]

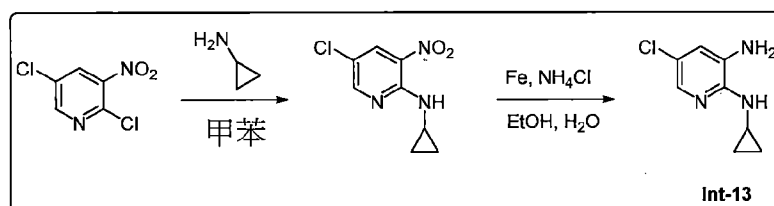
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 6.47-6.41 (m, 2H), 4.55 (brs, 4H)

[0352]

LC-MS: m/z 145 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 1.59 RT (75.16%純度)

[製備 Int-13]

[方案]



5-氯-N-環丙基-3-硝基吡啶-2-胺

[0353]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 2,5-二氯-3-硝基吡啶(1 g, 5.23 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液添加環丙胺(0.73 mL, 10.47 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 48 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(40 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 60 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以得到呈橙色固體的 5-氯-N-環丙基-3-硝基吡啶-2-胺(700 mg, 3.28 mmol, 63%)。

[0354]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H),

8.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H)

[0355]

LC-MS: m/z 214 $[M+H]^+$ 於 3.03 RT (98.66%純度)

5-氯- N^2 -環丙基吡啶-2,3-二胺(Int-13)

[0356]

在室溫下向 5-氯- N -環丙基-3-硝基吡啶-2-胺(200 mg, 0.938 mmol)於乙醇/水(1:1, 20 mL)中之攪拌溶液添加鐵粉(262 mg, 4.69 mmol)及氯化銨(253 mg, 4.69 mmol)。將反應混合物加熱至 80°C 且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且用 EtOAc 洗滌。將濾液用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈黑色固體的 5-氯- N^2 -環丙基吡啶-2,3-二胺 **Int-13** (120 mg)。粗物質無需進一步純化而用於下一步驟。

[0357]

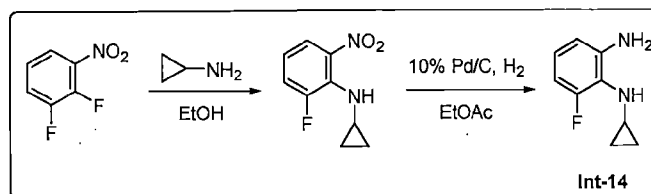
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.35 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.02 (br s, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.41-0.37 (m, 2H)

[0358]

LC-MS: m/z 183.9 $[M+H]^+$ 於 1.87 RT (88.05%純度)

[製備 Int-14]

[方案]



N-環丙基-2-氟-6-硝基苯胺

[0359]

在室溫下，在惰性氣氛下向 1,2-二氟-3-硝基苯(200 mg, 1.26 mmol)於乙醇(2 mL)中之攪拌溶液添加環丙胺(0.13 mL, 1.89 mmol)且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 5% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色黏性漿液的 *N*-環丙基-2-氟-6-硝基苯胺(200 mg, 1.02 mmol, 81%)。

[0360]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (dt, *J* = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (brs, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 0.87-0.79 (m, 2H), 0.67-0.61 (m, 2H)

[0361]

LC-MS: *m/z* 197.0 [M+H]⁺於 3.28 RT (99.89%純度)

*N*¹-環丙基-6-氟苯-1,2-二胺(Int-14)

[0362]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-環丙基-2-氟-6-硝基苯胺(200 mg, 1.02 mmol)於乙酸乙酯(5 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 30 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下

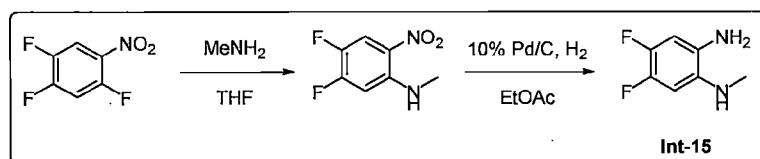
將反應混合物攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用 EtOAc (15 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得到呈無色黏性漿液的 *N*¹-環丙基-6-氟苯-1,2-二胺 **Int-14** (160 mg)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0363]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.61-6.51 (m, 1H), 6.40-6.24 (m, 3H), 4.89 (br s, 2H), 2.62-2.58 (m, 1H), 0.49-0.38 (m, 4H)

[製備 Int-15]

[方案]



4,5-二氟-*N*-甲基-2-硝胺苯

[0364]

在 -20 °C 下，在惰性氣氛下向 1,2,4-三氟-5-硝基苯 (5 g, 28.25 mmol) 於 THF (50 mL) 中之攪拌溶液逐滴添加甲胺 (2 M 於 THF 中, 28.25 mL, 56.5 mmol)，且使其在相同溫度下攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用鹽水 (50 mL) 淬滅且用 EtOAc (2 x 100 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：3% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 4,5-二氟-*N*-甲基-2-硝苯胺 (1.1 g, 5.85 mmol, 20%)。

[0365]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.06 (dd, $J = 10.7, 8.4$ Hz, 2H), 6.61 (dd, $J = 12.5, 6.7$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H)

4,5-二氟- N^1 -甲基苯-1,2-二胺(Int-15)

[0366]

在室溫下，在惰性氣氛下向 4,5-二氟- N -甲基-2-硝基苯胺 (1 g, 5.32 mmol) 於乙酸乙酯 (15 mL) 中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 250 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用甲醇 (30 mL) 洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得到呈褐色漿液的 4,5-二氟- N^1 -甲基苯-1,2-二胺 **Int-15** (700 mg)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0367]

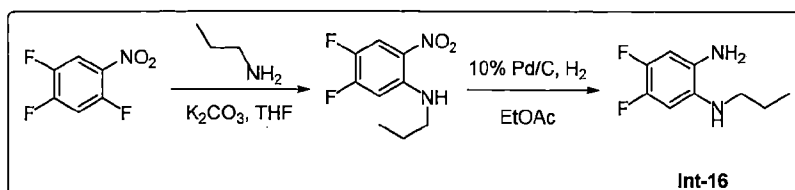
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.48 (dd, $J = 12.5, 8.4$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 13.3, 8.1$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.59 (br s, 2H), 2.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H)

[0368]

LC-MS: m/z 158.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.20 RT (99.55%純度)

[製備 Int-16]

[方案]



4,5-二氟-2-硝基-*N*-丙苯胺

[0369]

在室溫下，在惰性氣氛下向 1,2,4-三氟-5-硝基苯(5 g, 28.25 mmol)於 THF (150 mL)中之攪拌溶液逐滴添加碳酸鉀(5.07 g, 36.72 mmol)及丙-1-胺(3.48 mL, 42.37 mmol)且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：3% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色固體的 4,5-二氟-2-硝基-*N*-丙苯胺 (600 mg, 2.77 mmol, 10%)。

[0370]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.25 (br s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 11.3, 8.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 13.7, 7.2 Hz, 1H), 3.35-3.26 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

4,5-二氟-*N*¹-丙基苯-1,2-二胺(Int-16)

[0371]

在室溫下，在惰性氣氛下向 4,5-二氟-2-硝基-*N*-丙苯胺 (500 mg, 2.31 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 150 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用甲醇(20 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得到呈褐色漿液的 4,5-二氟

-*N*¹-丙基苯-1,2-二胺 **Int-16** (350 mg)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0372]

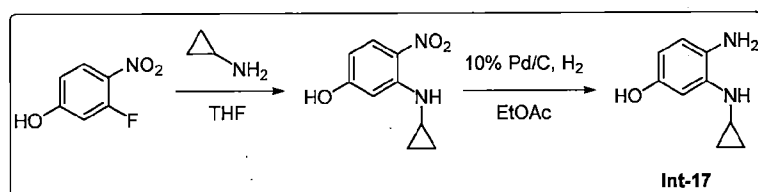
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.48 (dd, *J* = 12.8, 8.1 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.47 (br t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)

[0373]

LC-MS: *m/z* 186.9 [M+H]⁺於 2.88 RT (89.94%純度)

[製備 Int-17]

[方案]



3-(環丙基胺基)-4-硝基苯酚

[0374]

在室溫下，在惰性氣氛下，在密封管中向 3-氟-4-硝基苯酚(1 g, 6.37 mmol)於 THF (20 mL)中之攪拌溶液添加環丙胺(726 mg, 12.74 mmol)。將反應混合物加熱至 80℃ 且攪拌 6 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物傾倒至冰冷水(30 mL)中且用 EtOAc (2 x 40 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色固體的 3-(環丙基胺基)-4-硝基苯酚(1.2 g, 6.18

mmol, 75%)。

[0375]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.86 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 0.91-0.82 (m, 2H), 0.67-0.57 (m, 2H)

[0376]

LC-MS: *m/z* 194.9 [M+H]⁺於 2.51 RT (99.35%純度)

4-胺基-3-(環丙基胺基)苯酚(Int-17)

[0377]

在室溫下，在惰性氣氛下向 3-(環丙基胺基)-4-硝基苯酚(1 g, 5.15 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 250 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用甲醇(30 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得到呈褐色漿液的 4-胺基-3-(環丙基胺基)苯酚 **Int-17** (600 mg)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0378]

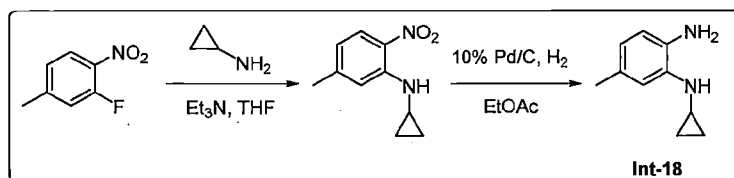
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.18 (brs, 1H), 6.37-6.29 (m, 2H), 5.86 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.81 (brs, 2H), 2.27-2.25 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.41-0.35 (m, 2H)

[0379]

LC-MS: m/z 164.8 $[M+H]^+$ 於 1.09 RT (74.22%純度)

[製備 Int-18]

[方案]



N-環丙基-5-甲基-2-硝胺苯

[0380]

在室溫下，在惰性氣氛下向 2-氟-4-甲基-1-硝基苯(500 mg, 3.22 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(1.35 mL, 9.68 mmol)，繼之以環丙胺(919 mg, 16.13 mmol)。將反應混合物加熱至 60℃ 且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水(30 mL)稀釋中且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：5% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色固體的 *N*-環丙基-5-甲基-2-硝基苯胺(500 mg, 2.6 mmol, 80%)。

[0381]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (brs, 1H), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

[0382]

LC-MS: m/z 192.9 $[M+H]^+$ 於 3.35 RT (99.53%純度)。

*N*¹-環丙基-5-甲基苯-1,2-二胺(Int-18)

[0383]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-環丙基-5-甲基-2-硝基苯胺(150 mg, 0.78 mmol)於乙酸乙酯(1 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 50 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用乙酸乙酯(15 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得到呈黑色固體的 *N*¹-環丙基-5-甲基苯-1,2-二胺 **Int-18** (120 mg)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0384]

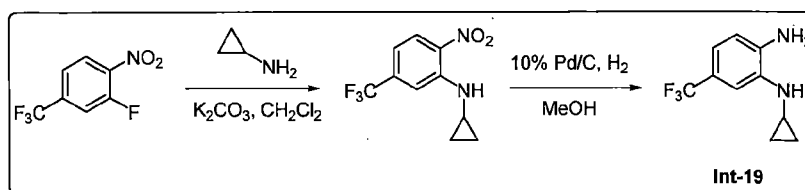
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.60 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.24 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.21 (br s, 2H), 2.32-2.30 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 0.71-0.64 (m, 2H), 0.41-0.35 (m, 2H)

[0385]

LC-MS: *m/z* 162.9 [M+H]⁺於 2.49 RT (81.92%純度)

[製備 Int-19]

[方案]



N-環丙基-2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺

[0386]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 2-氟-1-硝基-4-(三氟甲基)苯(1 g, 4.78 mmol)於 CH₂Cl₂ (40 mL)中之攪拌溶液添加碳酸鉀(1.32 g, 9.57 mmol)及環丙胺(1.09 g, 19.14 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水(30 mL)稀釋中且用 CH₂Cl₂ (2 x 40 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：5% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色固體的 *N*-環丙基-2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺(1 g, 4.06 mmol, 85%)。

[0387]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.13 (brs, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 0.95-0.87 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)

[0388]

LC-MS: *m/z* 245.0 [M-H] 於 4.33 RT (78.90%純度)

*N*¹-環丙基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺(Int-19)

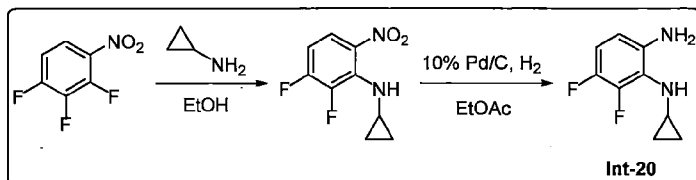
[0388]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-環丙基-2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺(1 g, 4.06 mmol)於甲醇(20 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 100 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用甲醇(20 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得到呈褐色漿液的 *N*¹-

環丙基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺 **Int-19** (700 mg)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[製備 **Int-20**]

[方案]



N-環丙基-2,3-二氟-6-硝基苯胺

[0389]

在室溫下，在惰性氣氛下向 1,2,3-三氟-4-硝基苯(1 g, 28.25 mmol)於乙醇(100 mL)中之攪拌溶液添加環丙胺(1.61 g, 28.25 mmol)且將反應攪拌 48 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水(50 mL)稀釋中且用 EtOAc (2 x 60 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：5% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色固體的 *N*-環丙基-2,3-二氟-6-硝基苯胺(3 g, 14.0 mmol, 50%)。

[0390]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.95-7.91 (m, 1H), 7.75 (brs, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 0.79-0.72 (m, 2H), 0.67-0.65 (m, 2H)

[0391]

LC-MS: *m/z* 213.4 [M-H]⁺於 4.06 RT (99.81%純度)

*N*¹-環丙基-5,6-二氟苯-1,2-二胺(**Int-20**)

[0392]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-環丙基-2,3-二氟-6-硝苯胺(1 g, 4.67 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 100 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用乙酸乙酯(20 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得到呈黑色固體的 *N*¹-環丙基-5,6-二氟苯-1,2-二胺 **Int-20** (700 mg)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0393]

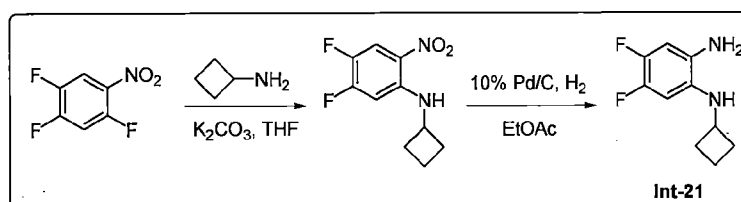
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.55-6.47 (m, 1H), 6.33-6.27 (m, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.54 (br s, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 0.59-0.52 (m, 2H), 0.48-0.43 (m, 2H)

[0394]

LC-MS: *m/z* 185.0 [M+H]⁺於 2.60 RT (67.33%純度)

[製備 Int-21]

[方案]



N-環丁基-4,5-二氟-2-硝苯胺

[0395]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 1,2,4-三氟-5-硝基苯(1 g, 5.65 mmol)於 THF (20 mL)中之攪拌溶液添加碳酸鉀(1.17

g, 8.47 mmol), 環丁胺(0.58 mL, 6.78 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 6 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物用冰冷水(50 mL)稀釋中且用 EtOAc (2 x 60 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 5% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色固體的 *N*-環丁基-4,5-二氟-2-硝苯胺(450 mg, 1.97 mmol, 35%)。

[0396]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.18-8.08 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.83-1.69 (m, 2H)

[0397]

LC-MS: *m/z* 229.0 [M+H]⁺於 2.90 RT (97.77%純度)

*N*¹-環丁基-4,5-二氟苯-1,2-二胺(Int-21)

[0398]

在室溫下, 在惰性氣氛下向 *N*-環丁基-4,5-二氟-2-硝苯胺(450 mg, 1.97 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 45 mg)。在室溫下, 在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用乙酸乙酯(15 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得到呈黑色固體的 *N*¹-環丁基-4,5-二氟苯-1,2-二胺 **Int-21** (350 mg)。此粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0399]

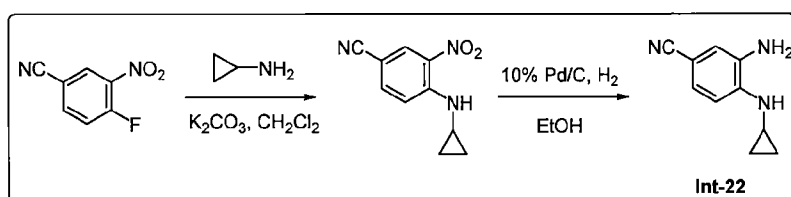
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.52 (dd, $J = 11.3, 8.0$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 12.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.40-3.18 (m, 3H), 2.52-2.39 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 4H)

[0400]

LC-MS: m/z 199.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.92 RT (83.44%純度)

[製備 Int-22]

[方案]



4-(環丙基胺基)-3-硝苯甲腈

[0401]

在 0°C 下，在惰性氣氛下向 4-氟-3-硝苯甲腈(1 g, 6.02 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之攪拌溶液逐滴添加碳酸鉀(1.66 g, 12.05 mmol)，繼之以環丙胺(3.33 mL, 48.19 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物傾倒至水(30 mL)中且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以得到呈黃色固體的 4-(環丙基胺基)-3-硝苯甲腈(1.1 g)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0402]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.41 (brs, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H),

2.68-2.61 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.75-0.70 (m, 2H)

[0403]

LC-MS: m/z 202.0 $[M-H]^-$ 於 2.88 RT (99.48%純度)

3-胺基-4-(環丙基胺基)苯甲腈(Int-22)

[0404]

在室溫下，在惰性氣氛下向 4-(環丙基胺基)-3-硝苯甲腈(1.1 g, 粗物質)於乙醇(40 mL)中之攪拌溶液添加 1.10% Pd/C (50%濕, 350 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用乙酸乙酯(20 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得到呈黃色固體液的 3-胺基-4-(環丙基胺基)苯甲腈 **Int-22** (900 mg)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0405]

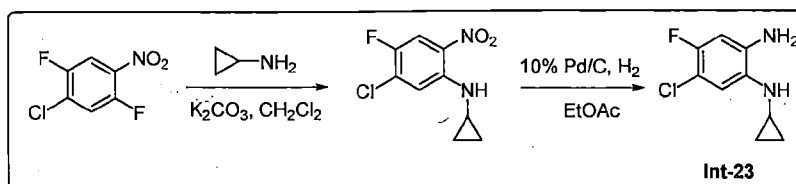
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.18 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.24 (br s, 2H), 2.51-2.43 (m, 1H), 0.85-0.78 (m, 2H), 0.59-0.53 (m, 2H)

[0406]

LC-MS: m/z 173.9 $[M+H]^+$ 於 2.40 RT (84.82%純度)

[製備 Int-23]

[方案]



1-氯-2,5-二氟-4-硝基苯

[0407]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 1-氯-2,5-二氟-4-硝基苯 (500 mg, 2.59 mmol) 於 CH₂Cl₂ (10 mL) 中之攪拌溶液添加碳酸鉀 (715 mg, 5.18 mmol) 及環丙胺 (305 mg, 5.18 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 24 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈黃色固體的 1-氯-2,5-二氟-4-硝基苯(400 mg, 1.73 mmol, 67%)。

[0408]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.57-2.54 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.71-0.59 (m, 2H)

5-氯-*N*¹-環丙基-4-氟苯-1,2-二胺(Int-23)

[0409]

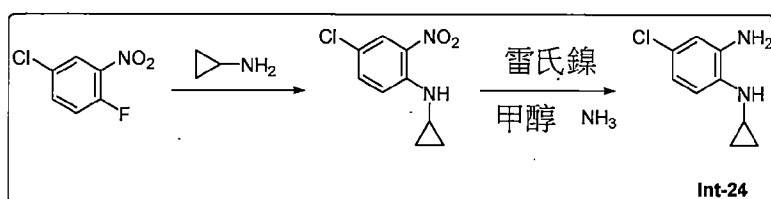
在惰性氣氛下，在室溫下向 1-氯-2,5-二氟-4-硝基苯 (400 mg, 1.74 mmol) 於 EtOAc(10 mL) 中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 100 mg)。將反應混合物排氣且在室溫下，在氫氣氛(球壓)下攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC) 之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用 EtOAc (40 mL) 洗滌。將濾液在減壓下濃縮以獲得呈灰白色固體的 5-氯-*N*¹-環丙基-4-氟苯-1,2-二胺 **Int-23** (280 mg, 1.40 mmol, 81%)。

[0410]

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.16 (br s, 1H), 4.96 (br s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 0.74-0.67 (m, 2H), 0.42-0.28 (m, 2H)

[製備 Int-24]

[方案]



4-氯-N-環丙基-2-硝基苯胺

[0411]

在 10°C 下，在惰性氣氛下向 4-氯-1-氟-2-硝基苯(2 g, 11.43 mmol)逐滴添加環丙胺(2.6 g, 45.71 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：3-5% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色固體的 4-氯-N-環丙基-2-硝基苯胺(2.08 g, 0.98 mmol, 83%)。

[0412]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 2H),

0.69-0.63 (m, 2H)

[0413]

LC-MS: m/z 213.1 $[M+H]^+$ 於 2.85 RT (99.81%純度)

4-氯- N^1 -環丙基苯-1,2-二胺(Int-24)

[0414]

在室溫下，在惰性氣氛下向 4-氯- N -環丙基-2-硝苯胺 (1 g, 4.72 mmol) 於甲醇氨(2 M, 50 mL)中之攪拌溶液添加雷氏鎳(500 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用乙酸乙酯(30 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以得到呈褐色液體的 4-氯- N^1 -環丙基苯-1,2-二胺 **Int-24** (700 mg)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0415]

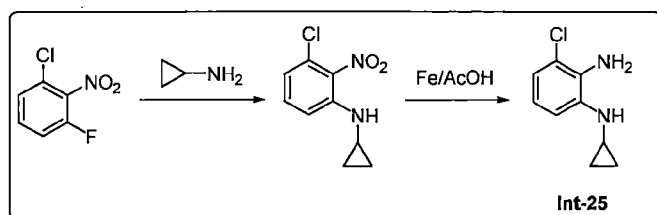
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 6.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.55-6.45 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.77 (br s, 2H), 2.31-2.29 (m, 1H), 0.72-0.65 (m, 2H), 0.41-0.34 (m, 2H)

[0416]

LC-MS: m/z 183.1 $[M+H]^+$ 於 2.15 RT (87.51%純度)

[製備 Int-25]

[方案]



3-氯-*N*-環丙基-2-硝基苯胺

[0417]

在室溫下，在惰性氣氛下向 1-氯-3-氟-2-硝基苯 (500 mg, 2.85 mmol) 逐滴添加環丙胺 0.78 mL, 11.4 mmol) 且攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水 (30 mL) 稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以得到呈黃色固體的 3-氯-*N*-環丙基-2-硝基苯胺 (500 mg)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0418]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.22 (m, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 6.01 (br s, 1H), 2.54-2.46 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 2H)。

[0419]

LC-MS: m/z 213.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.74 RT (98.57%純度)

3-氯-*N*¹-環丙基苯-1,2-二胺(Int-25)

[0420]

在室溫下，在惰性氣氛下向 3-氯-*N*-環丙基-2-硝基苯胺 (200 mg, 粗物質) 於乙酸 (2 mL) 中之攪拌溶液添加鐵粉 (157 mg, 2.83 mmol)。將反應混合物加熱至 80°C 且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和 NaHCO_3 溶液 (20 mL) 淬滅且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以得

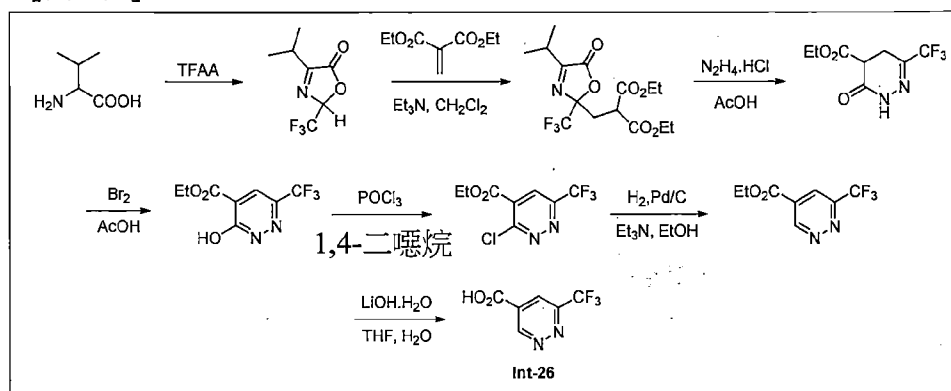
到呈褐色漿液的 3-氯- N^1 -環丙基苯-1,2-二胺 **Int-25** (200 mg)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0421]

LC-MS: m/z 183.0 $[M+H]^+$ 於 2.47 RT (43.71%純度)

[製備 **Int-26**]

[方案]



4-異丙基-2-(三氟甲基)噁唑-5(2*H*)-酮

[0422]

在室溫下向 DL-纈氨酸 (30 g, 256.41 mmol) 逐滴添加三氟乙酸酐 (72 mL)。將反應混合物加熱至回流且攪拌 8 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物用水 (100 mL) 稀釋且用 CH_2Cl_2 (250 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以得到呈淺黃色液體的 4-異丙基-2-(三氟甲基)噁唑-5(2*H*)-酮 **2** (45 g)。粗物質無需進一步純化而用於下一步驟。

[0423]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.11-6.05 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H)

[0424]

LC-MS: m/z 193.9 [M-H]⁻於 2.94 RT (75.69%純度)

2-((4-異丙基-5-側氧基-2-(三氟甲基)-2,5-二羥基噁唑-2-基)甲基)丙二酸二乙酯

[0425]

在惰性氣氛下，在 0℃下向 4-異丙基-2-(三氟甲基)噁唑-5 (2*H*)-酮(45 g, 粗物質)於 CH₂Cl₂ (450 mL)中之攪拌溶液添加 2-亞甲基丙二酸二乙酯(47.63 g, 粗物質)及三乙胺(48.2 mL, 346.14 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(150 mL)稀釋且用 CH₂Cl₂ (2 x 250 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以得到呈淺黃色固體的 2-((4-異丙基-5-側氧基-2-(三氟甲基)-2,5-二羥基噁唑-2-基)甲基)丙二酸二乙酯(50 g, 粗物質)。粗物質無需進一步純化而用於下一步驟。

[0426]

LC-MS: m/z 368.1 [M+H]⁺於 3.70 RT (82.98%純度)

3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫嗒嗪-4-甲酸乙酯

[0427]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-((4-異丙基-5-側氧基-2-(三氟甲基)-2,5-二羥基噁唑-2-基)甲基)丙二酸二乙酯(25 g, 粗物質)於乙酸(200 mL)中之攪拌溶液添加鹽酸胍(23.16 g, 340.59 mmol)。將反應混合物加熱至回流且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和

碳酸氫鈉溶液鹼化且用 EtOAc (2 x 250 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30-40% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色液體的 3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫嗒嗪-4-甲酸乙酯(15 g, 63.55 mmol)。

[0428]

LC-MS: m/z 237.0 [M-H]⁻於 2.19 RT (87.20%純度)

3-羥基-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲酸乙酯

[0429]

在惰性氣氛下，在 0 °C 下向 3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫嗒嗪-4-甲酸乙酯(7.5 g, 31.51 mmol)於乙酸(40 mL)中之攪拌溶液添加溴(5.03 g, 31.51 mmol)於乙酸(35 mL)中之溶液。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化且用 EtOAc (2 x 200 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30-40% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 3-羥基-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲酸乙酯(2.5 g, 10.59 mmol, 34%)。

[0430]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14.16 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0431]

LC-MS: m/z 235.0 $[M-H]^-$ 於 2.03 RT (98.67%純度)

3-氯-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲酸乙酯

[0432]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 3-羥基-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲酸乙酯(5.0 g, 21.19 mmol)於 1,4-二噁烷(50 mL)中之攪拌溶液添加三氯化磷(19.6 mL, 211.86 mmol)。將反應混合物加熱至 100°C 且攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)鹼化且用 EtOAc (100 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：15-20% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色液體的 3-氯-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲酸乙酯(3 g, 11.81 mmol, 55%)。

[0433]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (s, 1H), 4.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0434]

LC-MS: m/z 255.4 $[M+H]^+$ 於 3.61 RT (98.51%純度)

6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲酸乙酯

[0435]

在惰性氣氛下，在室溫下向 3-氯-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲酸乙酯(500 mg, 1.96 mmol)於乙醇(10 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.5 mL)及 10% Pd/C (50%濕, 100 mg)。將反應頂部空間短暫地置於真空下且用氫快速地再裝填。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始

材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且用 EtOAc(50 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。所獲得的粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲酸乙酯(300 mg, 1.36 mmol, 69%)。

[0436]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.53 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

[0437]

LC-MS: m/z 221.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 3.09 RT (92.69%純度)

6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲酸(Int-26)

[0438]

在 0°C 下向 6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲酸乙酯(300 mg, 1.36 mmol)於 THF:水(4:1, 5 mL)之混合物中之攪拌溶液添加氫氧化鋰(171.6 g, 4.09 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下濃縮。隨後，使用濃 HCl (pH 3-4)酸化殘餘物且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。將所獲得的固體用正戊烷(10 mL)洗滌且真空乾燥以得到呈灰白色固體的 6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲酸 **Int-26** (210 mg)。粗物質無需進一步純化而用於下一步驟。

[0439]

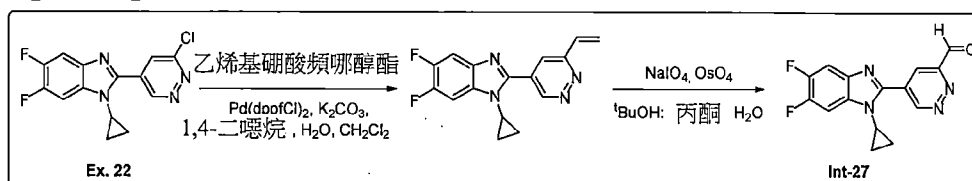
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.08 (brs, 1H), 9.83 (brs, 1H), 8.43 (brs, 1H)

[0440]

LC-MS: *m/z* 191.0 [M-H]⁻於 3.79 RT (94.51%純度)

[製備 Int-27]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-乙基噻嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

[0441]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯噻嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 22** (150 mg, 0.50 mmol)於 1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液添加乙基硼酸頻哪醇(pinacol)酯(76 mg, 0.50 mmol)及碳酸鉀(203 mg, 1.47 mmol)。將反應混合物用氬脫氣 10 min。在室溫下添加 Pd(dppf)Cl₂ (4 mg, 0.005 mmol)且將混合物用氬脫氣 10 min。將反應混合物加熱至 80℃ 且攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-乙基噻嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(70 mg, 0.23 mmol, 48%)。

[0442]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.69 (s, 1H), 8.45 (s,

1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 2H), 0.82-0.60 (m, 2H)

5-(1-環丙基-5, 6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛(Int-27)

[0443]

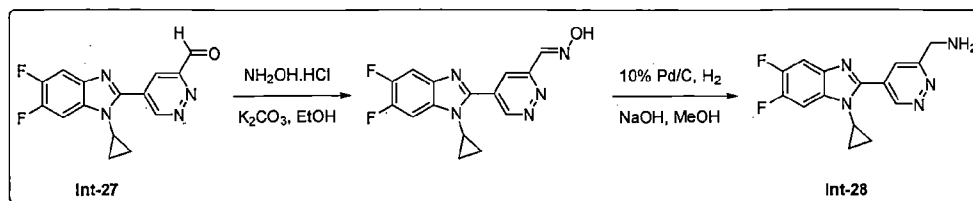
在惰性氣氛下，在0℃下向1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-乙烯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(300 mg, 1.00 mmol)於丙酮:*t*BuOH:水(1:1:1, 18 mL)中之攪拌溶液添加高碘酸鈉(430 mg, 2.01 mmol)及四氧化鐵(1 M溶液, 6 mL)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌1 h。在消耗起始材料(藉由TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將矽藻土床用EtOAc (100 mL)洗滌。將有機層用水(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈黑色固體的5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛Int-27 (200 mg)。粗物質無需進一步純化而使用。

[0444]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.36 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.93-7.81 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 2H), 0.81-0.72 (m, 2H)

[製備 Int-28]

[方案]



(*E*)-5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛肟

[0445]

在惰性氣氛下，在室溫下向 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛 **Int-27** (600 mg, 2 mmol) 於乙醇 (10 mL) 中之攪拌溶液添加肟胺鹽酸鹽 (276 mg, 4 mmol) 及碳酸鉀 (552 mg, 4 mmol)。將反應混合物加熱至 80 °C 且攪拌 3 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用水 (70 mL) 稀釋且用 CH₂Cl₂ (100 mL) 萃取。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係用正己烷 (20 mL) 洗滌且真空乾燥以得到呈灰白色固體的 (*E*)-5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛肟 (500 mg, 1.58 mmol, 79%)。

[0446]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.26 (s, 1H), 9.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.91-7.80 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 2H)

[0447]

LC-MS: *m/z* 315.9 [M+H]⁺ 於 2.33 RT (97.99% 純度)

(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲胺 (Int-28)

[0448]

在室溫下，在惰性氣氛下向(*E*)-5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻吩-3-甲醛肟(500 mg, 1.58 mmol)於乙醇(10 mL)中之攪拌溶液添加氫氧化鈉(190 mg, 4.76 mmol)及 10% Pd/C (50%濕, 150 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物用 CH₂Cl₂ (80 mL)稀釋且用水(50 mL)洗滌。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈灰白色固體的(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻吩-3-基甲胺 **Int-28** (400 mg, 1.32 mmol, 84%)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0449]

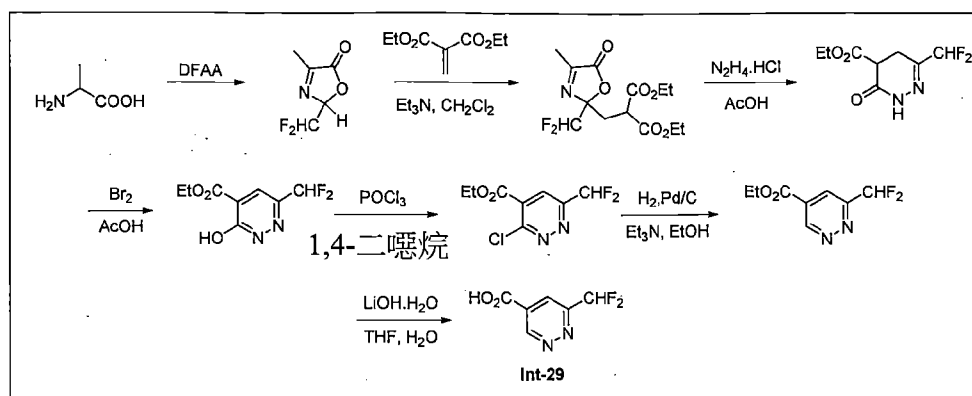
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 2.13 (brs, 2H), 1.27-1.14 (m, 2H), 0.79-0.66 (m, 2H)

[0450]

LC-MS: *m/z* 301.9 [M+H]⁺於 1.91 RT (95.51%純度)

[製備 Int-29]

[方案]

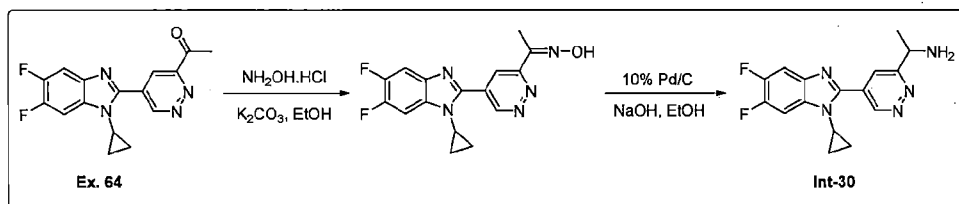


[0451]

6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲酸(Int-29)係以與 Int-26 類似的方式以丙胺酸及二氟乙酸酐(difluoroacetic anhydride; DFAA)開始來製備。

[製備 Int-30]

[方案]



1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙-1-酮

[0452]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙-1-酮實例 64 (170 mg, 0.54 mmol)於 EtOH (10 mL)中之攪拌溶液添加肼胺鹽酸鹽 (75 mg, 1.08 mmol)及碳酸鉀(149 mg, 1.08 mmol)。將反應混合物加熱至 80℃ 且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下濃縮。將殘餘物用水(30 mL)稀釋且用 CH₂Cl₂ (2 x 40 mL)萃取。將合併有機萃取物經無

水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈灰白色固體的 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)乙-1-酮肟(100 mg)。粗物質無需進一步純化而用於下一步驟。

[0453]

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.07 (s, 1H), 9.81 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.91-7.80 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.21-1.14 (m, 2H), 0.85-0.76 (m, 2H)

[0454]

LC-MS: m/z 329.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.52 RT (86.46%純度)

1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)乙-1-胺(Int-30)

[0455]

在惰性氣氛下，在室溫下向 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)乙-1-酮肟(100 mg, 粗物質)於乙醇(10 mL)中之攪拌溶液添加氫氧化鈉(37 mg, 0.91 mmol)及 10% Pd/C (50%濕, 80 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 8 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將矽藻土床用 MeOH (20 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物用水(20 mL)稀釋且用 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈灰白色固體的 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻

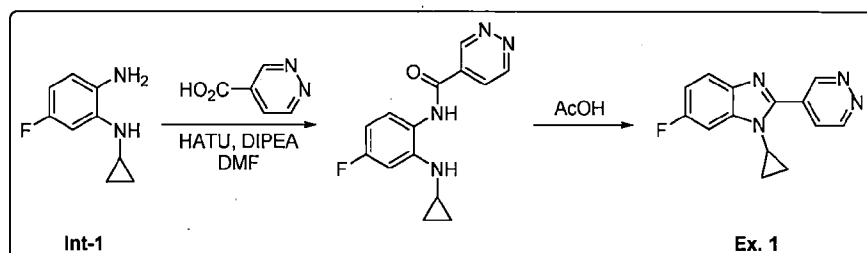
嗪-3-基)乙-1-胺 **Int-30** (80 mg)。粗物質無需進一步純化而使用。

[0456]

LC-MS: m/z 315.9 $[M+H]^+$ 於 1.71 RT (85.70%純度)

[實例 1]

[方案]



N-(2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺

[0457]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*1-環丙基-5-氟苯-1, 2-二胺 **Int-1** (300 mg, 1.81 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (*N,N*-dimethylformamide; DMF) (3 mL) 中之攪拌溶液添加嗒嗪-4-甲酸 (224 mg, 1.81 mmol)、*N*-[(二甲基胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲胺鎘六氟磷酸鹽 *N*-氧化物 (HATU) (824 mg, 2.17 mmol) 及乙基二異丙基胺 (1.26 mL, 7.23 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 8 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水 (30 mL) 稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺 (220 mg, 0.81 mmol, 44%)。

[0458]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.89 (s, 1H), 9.66 (dd, *J* = 2.2, 1.3 Hz, 1H), 9.47 (dd, *J* = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 5.3, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 6.43 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 0.77-0.71 (m, 2H), 0.47-0.40 (m, 2H)。

[0459]

LC-MS: *m/z* 272.9 [M+H]⁺於 2.66 RT (89.14%純度)。

1-環丙基-6-氟-2-(嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex 1)

[0460]

在惰性氣氛下將 *N*-(2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(150 mg, 0.55 mmol)於乙酸(3 mL)加熱至 100℃且攪拌 8 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)中和且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：5% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-6-氟-2-(嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex 1** (68 mg, 0.27 mmol, 48%)。

[0461]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.82 (dd, *J* = 2.2, 1.3 Hz, 1H), 9.45 (dd, *J* = 5.4, 1.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 5.4, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 9.1, 2.4

Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 2H), 0.78-0.73 (m, 2H)。

[0462]

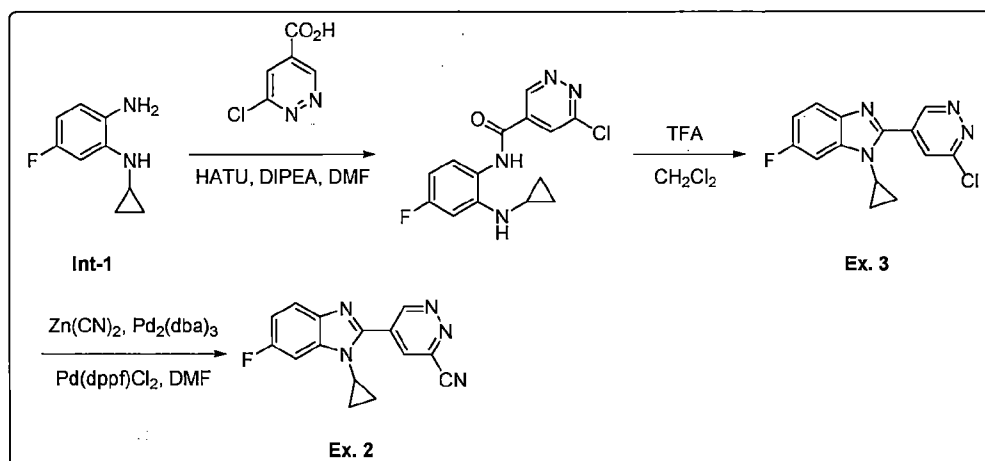
LC-MS: m/z 255.0 $[M+H]^+$ 於 2.98 RT (97.13%純度)。

[0463]

HPLC: 98.24%.

[實例 2 & 3]

[方案]



6-氯-N-(2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺

[0464]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*-1-環丙基-5-氟苯-1, 2-二胺 **Int-1** (500 mg, 3.01 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之攪拌溶液添加 6-氯嗒嗪-4-甲酸 (475 mg, 3.01 mmol)、HATU (1.37 g, 3.61 mmol) 及乙基二異丙基胺 (2.2 mL, 12.04 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC) 之後，將反應混合物用冰冷水 (30 mL) 淬滅且用 EtOAc (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20%

EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 6-氯-*N*-(2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(550 mg, 1.79 mmol, 60%)。

[0465]

¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.96 (s, 1H), 9.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 6.43 (td, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.37-2.33 (m, 1H), 0.77-0.73 (m, 2H), 0.46-0.42 (m, 2H)。

[0466]

LC-MS: *m/z* 305.0 [M-H]⁺於 3.00 RT (83.53%純度)。

2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑(Ex. 3)

[0467]

在惰性氣氛下,在室溫下向 6-氯-*N*-(2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(550 mg, 1.79 mmol)於 CH₂Cl₂ (10 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三氟乙酸(0.6 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後,將揮發性物質在減壓下移除。將殘餘物用 EtOAc (50 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)洗滌。將有機層分離,經無水 Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 50% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑 Ex. 3 (200 mg, 0.69 mmol, 38%)。

[0468]

¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.82 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 2H), 0.83-0.79 (m, 2H)。

[0469]

LC-MS: *m/z* 288.9 [M+H]⁺於 2.59 RT (98.16%純度)。

[0470]

HPLC: 98.76%。

5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲腈
(Ex. 2)

[0471]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 2** (100 mg, 0.35 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液添加 Zn(CN)₂ (24 mg, 0.21 mmol)。將反應混合物在氬下脫氣 10 min。在室溫下添加 Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0.02 mmol)及 Pd(dppf)Cl₂ (13 mg, 0.02 mmol)且將反應混合物在氬下脫氣 5 min。將反應混合物加熱至 100 °C 且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用 EtOAc (40 mL)稀釋，經由矽藻土襯墊過濾且將矽藻土床用 EtOAc(15 mL)洗滌。將有機層用水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：40% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲腈 **Ex. 2** (30 mg, 0.11 mmol, 31%)。

[0472]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 10.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 1.24-1.19 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H)。

[0473]

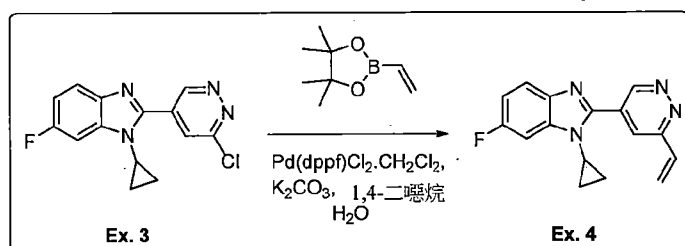
LC-MS: m/z 279.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.92 RT (99.44%純度)。

[0474]

HPLC: 99.21%。

[實例 4]

[方案]



1-環丙基-6-氟-2-(6-乙烯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 4)

[0475]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 Ex.3 (300 mg, 1.04 mmol) 於 1,4-二噁烷 (15 mL) 及水 (2 mL) 之混合物中之攪拌溶液添加碳酸鉀 (431 mg, 3.12 mmol) 及 4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼戊環 (dioxaborolane) (160 mg, 1.04 mmol)。將反應混合物在氬下脫氣 15 min。在室溫下向此添加 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (8.5 mg, 0.01 mmol)。將反應混合物加

熱至 80℃ 且攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用 EtOAc (60 mL)稀釋，經由矽藻土襯墊過濾且將矽藻土床用 EtOAc(15 mL)洗滌。將有機層用水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：40% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-6-氟-2-(6-乙基基嗒嗪-4-基)-1H-苯并[d]咪唑 **Ex. 4** (150 mg, 0.53 mmol, 51%)。

[0476]

¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H)。

[0477]

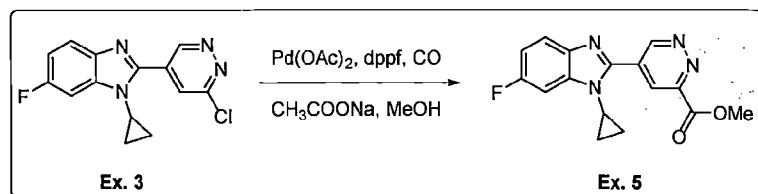
LC-MS: *m/z* 280.9 [M+H]⁺於 2.43 RT (93.90%純度)。

[0478]

HPLC: 95.00%。

[實例 5]

[方案]



5-(1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲酸甲酯(Ex. 5)

[0479]

在室溫下，在鋼製高壓罐中向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 3** (200 mg, 0.69 mmol)於 MeOH (3 mL)中之攪拌溶液添加乙酸鈉(171 mg, 2.08 mmol)、1,1'-二茂鐵二基-雙(二苯膦) (19 mg, 0.03 mmol)及乙酸鈹(II) (7.8 mg, 0.03 mmol)。將鋼製高壓罐用 CO 氣體 (15 巴壓力)填充。將所得反應混合物在 50°C 下攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將矽藻土床用甲醇(30 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲酸甲酯 **Ex. 5** (70 mg, 0.22 mmol, 32%)。

[0480]

¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99-3.95 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H)。

[0481]

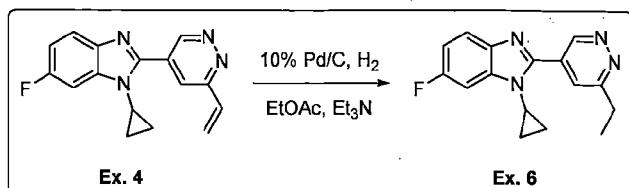
LC-MS: *m/z* 312.9 [M+H]⁺於 2.36 RT (95.19%純度)。

[0482]

HPLC: 99.01%。

[實例 6]

[方案]



1-環丙基-2-(6-乙基嗒嗪-4-基)-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑
(Ex. 6)

[0483]

在惰性氣氛下，在室溫下向 1-環丙基-6-氟-2-(6-乙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 4** (70 mg, 0.25 mmol)於乙酸乙酯(8 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(cat.)及 10% Pd/C (50%濕, 20 mg)。將反應混合物排氣且在室溫下，在氫氣氛(球壓)下攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將矽藻土床用 EtOAc (40 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：5% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-乙基嗒嗪-4-基)-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 6** (50 mg, 0.18 mmol, 67%)。

[0484]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.07 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.21-1.15 (m, 2H), 0.77-0.71 (m, 2H)。

[0485]

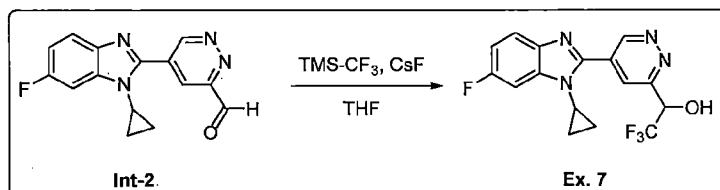
LC-MS: m/z 282.9 $[M+H]^+$ 於 2.37 RT (98.84%純度)。

[0486]

HPLC: 98.29%。

[實例 7]

[方案]



1-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(Ex. 7)

[0487]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛 **Int-2** (50 mg, 0.18 mmol) 於 THF (3 mL) 中之攪拌溶液添加三甲基(三氟甲基)矽烷(0.05 mL, 0.35 mmol)。添加氟化銫(81 mg, 0.53 mmol)且在室溫下將反應攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和氯化銨溶液(15 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 15 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：5% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 1-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇 **Ex. 7** (15 mg, 0.04 mmol, 24%)。

[0488]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 9.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H),

8.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 5.54 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 2H), 0.87-0.79 (m, 2H)。

[0489]

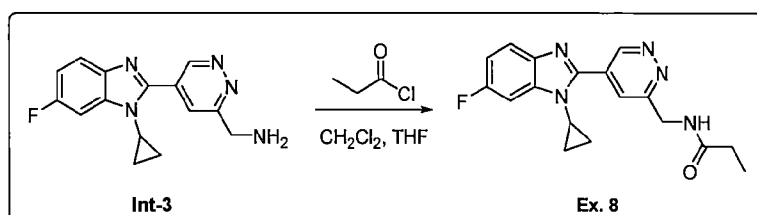
LC-MS: m/z 352.9 $[M+H]^+$ 於 2.59 RT (96.11%純度)。

[0490]

HPLC: 93.29%。

[實例 8]

[方案]



N-((5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)丙醯胺(Ex. 8)

[0491]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲胺 **Int-3** (140 mg, 0.49 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之攪拌溶液添加丙醯氯(0.05 mL, 0.59 mmol)及三乙胺(0.14 mL, 0.1 mmol)。在 0℃ 下將反應混合物攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備高效液相層析法(high performance liquid

chromatography; HPLC)純化以得到呈白色固體的 *N*-((5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)丙醯胺

Ex. 8 (40 mg, 0.12 mmol, 24%)。

[0492]

¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (br t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 2.22 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 0.77-0.71 (m, 2H)。

[0493]

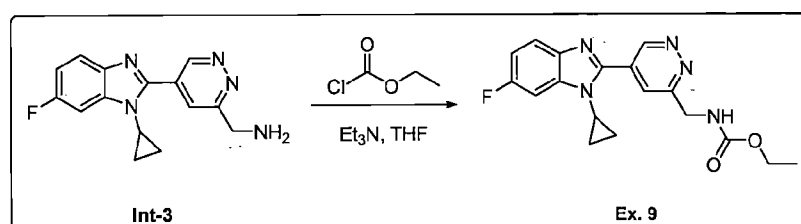
LC-MS: *m/z* 340.1 [M+H]⁺ at 2.07 RT (99.22%純度)。

[0494]

HPLC: 99.08%。

[實例 9]

[方案]



((5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)胺甲酸乙酯(Ex. 9)

[0495]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲胺 **Int-3** (125 mg, 0.44 mmol)於

THF (6 mL)中之攪拌溶液添加氯甲酸乙酯(0.05 mL, 0.53 mmol)及三乙胺(0.12 mL, 0.88 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和氯化銨溶液(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的((5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)胺甲酸乙酯 **Ex. 9** (40 mg, 0.11 mmol, 26%)。

[0496]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (br t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 5H), 0.78-0.73 (m, 2H)。

[0497]

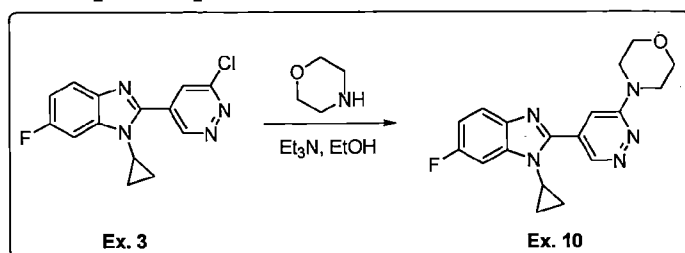
LC-MS: *m/z* 356.1 [M+H]⁺於 2.33 RT (98.62%純度)。

[0498]

HPLC: 99.15%。

[實例 10]

[方案]



4-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)嗎啉(Ex. 10)

[0499]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯噻嗪-4-基)-1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 3** (150 mg, 0.52 mmol)於乙醇 (0.9 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.11 mL, 0.78 mmol)及嗎啉(0.07 mL, 0.78 mmol)。將反應混合物加熱至 90℃且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅且用 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：100% EtOAc)純化以得到呈灰白色固體的 4-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)嗎啉 **Ex. 10** (40 mg, 0.12 mmol, 23%)。

[0500]

¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.14 (s, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.53 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (br t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.83-3.61 (m, 8H), 1.18-1.16 (m, 2H), 0.75-0.73 (m, 2H)。

[0501]

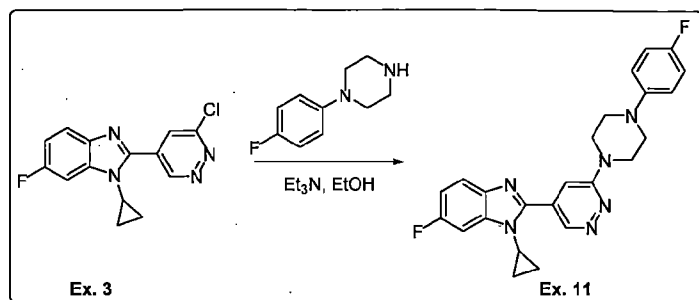
LC-MS: *m/z* 340.0 [M+H]⁺於 2.33 RT (97.11%純度)。

[0502]

HPLC: 97.09%。

[實例 11]

[方案]



1-環丙基-6-氟-2-(6-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(Ex. 11)

[0503]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑 Ex. 3 (50 mg, 0.17 mmol)於 EtOH(0.3 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.036 mL, 0.26 mmol)及 1-(4-氟苯基)哌嗪(47 mg, 0.26 mmol)。在 90℃下將反應混合物攪拌 7 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下蒸發。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：90% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-6-氟-2-(6-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑 Ex. 11 (40 mg, 0.09 mmol, 53%)。

[0504]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 4H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 4H), 3.28-3.24 (m, 4H), 1.21-1.15 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H)

[0505]

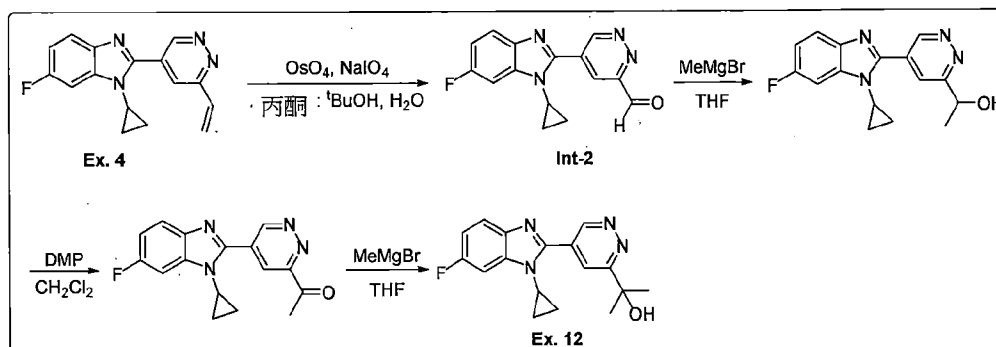
LC-MS: m/z 433.1 $[M+H]^+$ 於 2.38 RT (99.63%純度)。

[0506]

HPLC: 96.82%。

[實例 12]

[方案]



5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛
(Int-2)

[0507]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 1-環丙基-6-氟-2-(6-乙基基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 4** (600 mg, 2.14 mmol)於丙酮:第三丁醇(*t*BuOH):水(1:1:1, 30 mL)中之攪拌溶液添加高碘酸鈉(912 mg, 4.28 mmol)及四氧化鐵(2.5 wt%於甲苯中, 3 mL)。在 0℃ 下將反應混合物攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物過濾，且將過濾器用 EtOAc (2 x 30 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 90% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛 **Int-2** (400 mg, 1.41 mmol, 66%)。

[0508]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.52 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 2H), 0.94-0.82 (m, 2H)

1-[5-(1-環丙基-6-氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)噻嗪-3-基]乙-1-醇

[0509]

在惰性氣氛下，在-78℃下向 5-(1-環丙基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)噻嗪-3-甲醛 **Int-2** (200 mg, 0.70 mmol)於 THF (6 mL)中之攪拌溶液逐滴添加甲基鎂溴化物(2M 於二乙醚中, 0.35 mL, 0.70 mmol)。在-78℃下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和氯化銨溶液(30 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2-3% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈褐色固體的 1-[5-(1-環丙基-6-氟-1H-1,3-苯并二唑-2-基)噻嗪-3-基]乙-1-醇(150 mg, 0.50 mmol, 71%)。

[0510]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.72 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 5.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.16-5.05 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.25-1.15 (m, 2H), 0.77-0.75 (m, 2H)

1-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)乙-1-酮

[0511]

在惰性氣氛下，在 0 °C 下向 1-[5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-1,3-苯并二唑-2-基)噻嗪-3-基]乙-1-醇(100 mg, 0.33 mmol)於 CH₂Cl₂ (10 mL)中之攪拌溶液添加戴斯-馬丁高碘烷(213 mg, 0.51 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)淬滅且用 CH₂Cl₂ (2 x 50 mL)萃取。將有機層用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2-3% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 1-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)乙-1-酮(80 mg, 0.27 mmol, 81%)。

[0512]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.04 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.20-1.15 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 2H)

2-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)丙-2-醇(Ex. 12)

[0513]

在惰性氣氛下，在 -78 °C 下向 1-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)乙-1-酮(60 mg, 0.20 mmol)於

THF (2 mL)中之攪拌溶液逐滴添加甲基鎂溴化物(2 M 於二乙醚中, 0.1 mL, 0.20 mmol)。在-78℃下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物用飽和氯化銨溶液(30 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 2-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)丙-2-醇 **Ex. 12** (15 mg, 0.05 mmol, 24%)。

[0514]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.30-1.18 (m, 2H), 0.83-0.76 (m, 2H)

[0515]

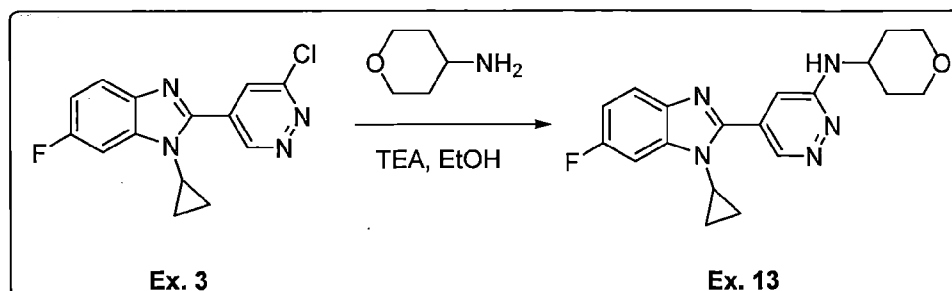
LC-MS: *m/z* 313 [M+H]⁺於 2.19 RT (95.83%純度)。

[0516]

HPLC: 95.47%。

[實例 13]

[方案]



5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-*N*-(四氫-2*H*-

哌喃-4-基)嗒嗪-3-胺(Ex. 13)

[0517]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 3** (150 mg, 0.52 mmol)於 EtOH (1.5 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.2 mL, 1.56 mmol)及四氫-2*H*-哌喃-4-胺(105 mg, 1.04 mmol)。在回流下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下蒸發。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：EtOAc)純化以得到呈灰白色固體的 5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)嗒嗪-3-胺 **Ex. 13** (40 mg, 0.11 mmol, 22%)。

[0518]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.01 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.59-1.42 (m, 2H), 1.30-1.02 (m, 2H), 0.87-0.74 (m, 2H)

[0519]

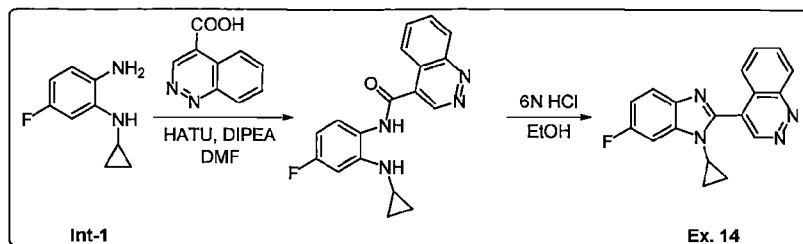
LC-MS: *m/z* 354 [M+H]⁺於 1.74 RT (97.97%純度)。

[0520]

HPLC: 97.95%。

[實例 14]

[方案]



N-(2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)噻啉-4-甲醯胺

[0521]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 *N*1-環丙基-5-氟苯-1, 2-二胺 **Int-1** (500 mg, 3.01 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之攪拌溶液添加噻啉-4-甲酸 (524 mg, 3.01 mmol)、HATU (1.71 g, 4.51 mmol) 及二異丙基乙胺 (1 mL, 6.02 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水 (20 mL) 稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物用水 (20 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈褐色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)噻啉-4-甲醯胺 (500 mg, 粗物質)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0522]

LC-MS: *m/z* 322.9 [M+H]⁺ 於 2.71 RT (38.30% 純度)。

4-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻啉 (Ex. 14)

[0523]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)噻啉-4-甲醯胺 (400 mg, 1.24 mmol) 於 EtOH (5 mL) 中之攪拌溶液添加 6N HCl (4 mL)。在 80℃ 下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液 (20 mL) 稀釋且用 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) 萃

取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 4-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻啉 **Ex. 14** (160 mg, 0.52 mmol, 43%)。

[0524]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.69 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 0.98-0.93 (m, 2H), 0.65-0.54 (m, 2H)

[0525]

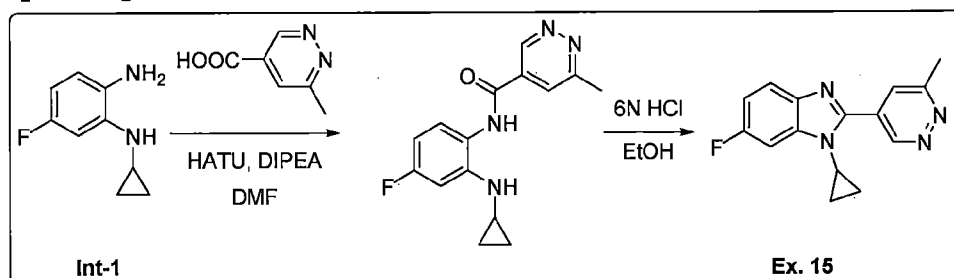
LC-MS: m/z 304.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.59 RT (99.51%純度)。

[0526]

HPLC: 99.30%。

[實例 15]

[方案]



N-(2-(環丙基氨基)-4-氟苯基)-6-甲基噻嗪-4-甲醯胺

[0527]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 6-甲基噻嗪-4-甲酸 (174 mg, 1.0 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之攪拌溶液添加 *N*1-環丙基-5-氟苯-1,2-二胺 **Int-1** (166 mg, 1.0 mmol)、HATU (570 mg,

1.5 mmol)及二異丙基乙胺(1.38 mL, 4 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用氯化銨溶液(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈褐色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺(250 mg, 粗物質)。

[0528]

LC-MS: m/z 287.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 3.53 RT (54.60%純度)。

1-環丙基-6-氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑
(Ex. 15)

[0529]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺(250 g, 0.87 mmol)於 EtOH (1.5 mL)中之攪拌溶液添加 6N HCl (3.5 mL)。在 80°C 下將反應混合物攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸鈉溶液(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：4-5% MeOH/ CH_2Cl_2)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-6-氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 15** (80 mg, 0.29 mmol, 34%)。

[0530]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.64 (s, 1H), 8.21 (s,

1H), 7.74 (dd, $J = 9.0, 4.6$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.31-1.23 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H)

[0531]

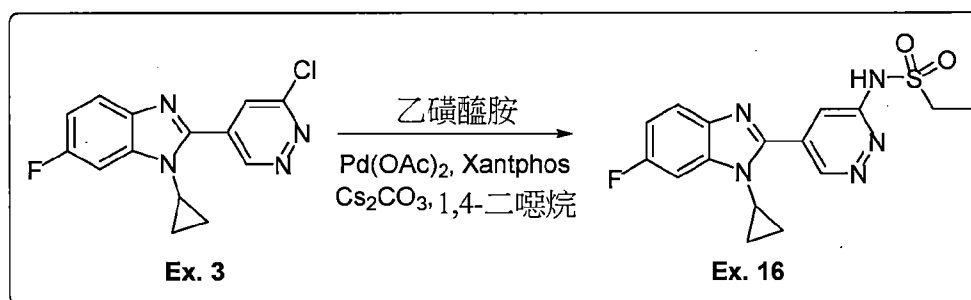
LC-MS: m/z 268.9 $[M+H]^+$ 於 2.19 RT (95.85%純度)。

[0532]

HPLC: 97.59%.

[實例 16]

[方案]



N-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)

乙磺醯胺(Ex. 16)

[0533]

向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 3** (100 mg, 0.34 mmol)於 1,4-二噁烷(4 mL)中之攪拌溶液添加乙烷磺醯胺(57 mg, 0.52 mmol)及碳酸銨(283 mg, 0.86 mmol)且將混合物在氬下沖洗 5 min。隨後將 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.8 mg, 0.004 mmol)及 Xanthphos (30 mg, 0.05 mmol)添加至反應混合物。將反應混合物加熱至 120℃ 且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用 10% $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 x 50 mL)萃取。將合併

有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2-3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化以得到呈無色漿液的 *N*-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙磺醯胺 Ex. 16 (30 mg, 0.08 mmol, 24%)。

[0534]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.96 (brs, 1H), 8.45 (brs, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.25-7.12 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 5H), 1.03-0.82 (m, 2H)

[0535]

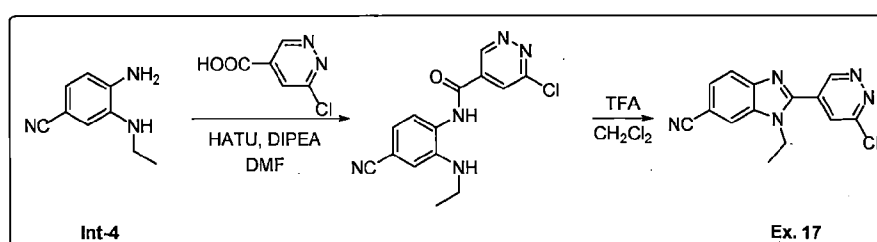
LC-MS: m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.04 RT (95.41%純度)。

[0536]

HPLC: 94.11%。

[實例 17]

[方案]



6-氯-*N*-(4-氰基-2-(乙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺

[0537]

在惰性氣氛下，在室溫下向 4-胺基-3-(乙基胺基)苯甲腈 Int-4 (322 mg, 2 mmol) 於 DMF (6 mL) 中之攪拌溶液添加 6-氯嗒嗪-4-甲酸(316 mg, 2 mmol)、HATU (1.14 g, 3

mmol)及乙基二異丙基胺(1.38 mL, 8 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈灰白色固體的 6-氯-N-(4-氰基-2-(乙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(350 mg, 粗物質)。

[0538]

LC-MS: *m/z* 300.1 [M-H]⁻ 於 2.07 RT (18.03%純度)。

2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(Ex. 17)

[0539]

在惰性氣氛下，在室溫下向 6-氯-N-(4-氰基-2-(乙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(350 mg, 1.16 mmol)於 CH₂Cl₂ (3 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三氟乙酸(trifluoroacetic acid; TFA)(1 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 6 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸鈉溶液(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Ex. 17** (25 mg, 0.08 mmol, 7.5%)。

[0540]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.93 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1H),

7.69 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 2H), 1.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

[0541]

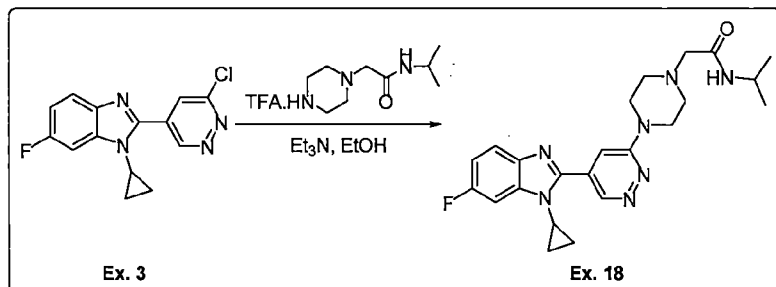
LC-MS: m/z 284.2 $[M+H]^+$ 於 3.50 RT (99.67%純度)。

[0542]

HPLC: 99.48%。

[實例 18]

[方案]



2-(4-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嘧啶-3-基)嘧啶-1-基)-*N*-異丙基乙醯胺(Ex. 18)

[0543]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嘧啶-4-基)-1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 3** (56 mg, 0.19 mmol) 於 EtOH(2 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.04 mL, 0.28 mmol) 及 *N*-異丙基-2-(4-(2, 2, 2-三氟乙醯基)-415-哌嗪-1-基)乙醯胺(60 mg, 0.27 mmol)。在回流下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下蒸發。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 2-(4-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嘧啶-3-基)嘧啶-1-基)-*N*-異丙基乙醯胺 **Ex. 18** (12 mg, 0.02 mmol,

14%)。

[0544]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.15 (dt, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 4H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.73-2.69 (m, 4H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.86-0.80 (m, 2H)

[0545]

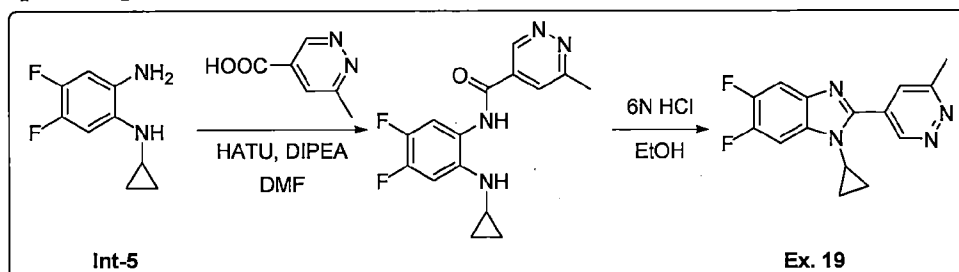
LC-MS: *m/z* 438.4 [M+H]⁺於 3.76 RT (94.38%純度)。

[0546]

HPLC: 94.23%。

[實例 19]

[方案]



N-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺

[0547]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 *N*1-環丙基-4, 5-二氟苯-1, 2-二胺 **Int-5** (184 mg, 1.0 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之攪拌溶液添加 6-甲基嗒嗪-4-甲酸 (174 mg, 1.0 mmol)、HATU (570 mg, 1.5 mmol) 及二異丙基乙胺 (1.38 mL, 4.0 mmol)。在室

溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈褐色漿液的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺(220 mg, 粗物質)。

[0548]

LC-MS: *m/z* 305.2 [M+H]⁺ 於 3.78 RT (44.76%純度)。

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 19)

[0549]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺(220 mg, 0.72 mmol)於 EtOH (1.5 mL)中之攪拌溶液添加 6N HCl (3.5 mL)。在 80℃ 下將反應混合物攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸鈉溶液(100 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：3-5% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 19** (60 mg, 0.20 mmol, 29%)。

[0550]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H),

7.62 (dd, $J = 10.4, 7.3$ Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.31-1.24 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 2H)

[0551]

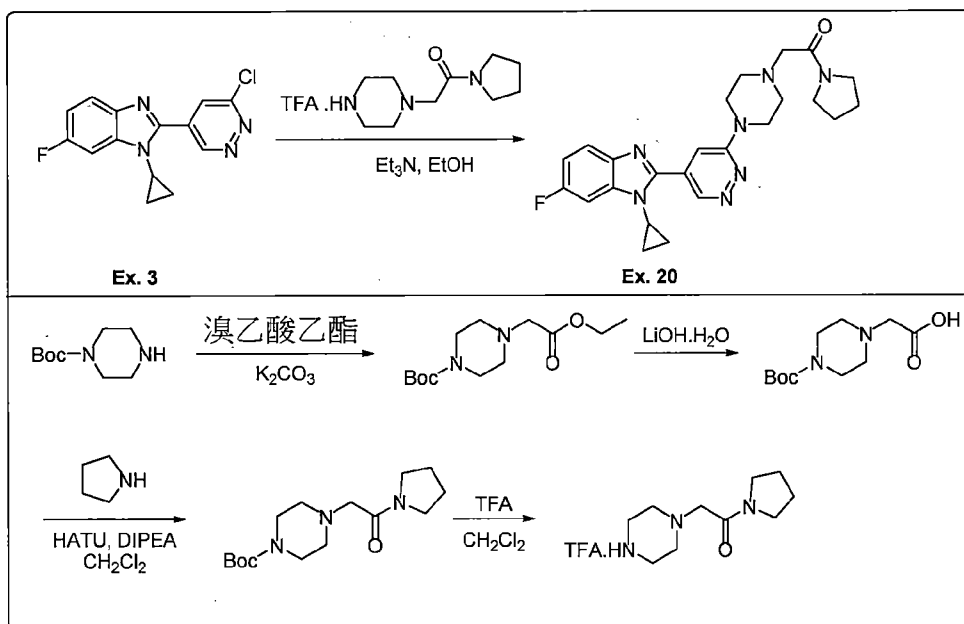
LC-MS: m/z 286.9 $[M+H]^+$ 於 2.32 RT (99.57%純度)。

[0552]

HPLC: 99.70%。

[實例 20]

[方案]



4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

[0553]

在惰性氣氛下，在室溫下向哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2 g, 10.7 mmol)於 DMF (14 mL)中之攪拌溶液添加碳酸鉀(3.71 g, 26.8 mmol)及溴乙酸乙酯(1.2 mL, 10.8 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃

縮以獲得呈黃色油的 4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.8 g, 10.29 mmol, 95%)。

[0554]

¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.12-4.00 (m, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.45 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

2-(4-第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙酸

[0555]

在 0℃ 下，向 4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.8 g, 10.29 mmol)於 THF:MeOH:水(3:1:1, 30 mL)之混合物中之攪拌溶液添加氫氧化鋰(1.29 g, 30.8 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下濃縮。隨後，將殘餘物用 5%棕櫚酸溶液酸化至 pH 4-5 且用 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈黃色油的 2-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙酸(200 mg, 粗物質)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0556]

LC-MS: m/z 245.1 [M-H]⁺於 1.06 RT (71.81%純度)。

4-(2-側氧基-2-(吡咯啉-1-基)乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

[0557]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(4-(第三丁氧基羰基)哌

嗪-1-基)乙酸(500 mg, 2.04 mmol)於 CH_2Cl_2 (15 mL)中之攪拌溶液添加吡咯啉(0.2 mL, 2.45 mmol)、HATU (1.1 g, 3.07 mmol)及乙基二異丙基胺(1.5 mL, 8.19 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化以得到呈褐色固體的 4-(2-側氧基-2-(吡咯啉-1-基)乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.33 mmol, 16%)。

[0558]

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.29-3.25 (m, 4H), 2.43 (brs, 4H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.29-1.23 (m, 2H)

4-(2-側氧基-2-(吡咯啉-1-基)乙基)哌嗪-1-基 2,2,2-三氟乙酸鹽

[0559]

在惰性氣氛下，在室溫下向 4-(2-側氧基-2-(吡咯啉-1-基)乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.33 mmol)於 CH_2Cl_2 (1 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三氟乙酸(0.5 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下移除。將粗物質用乙醚(2 x 5 mL)洗滌以得到呈白色固體的 4-(2-側氧基-2-(吡咯

啖-1-基)乙基)哌嗪-1-基 2, 2, 2-三氟乙酸鹽(120 mg, 呈 TFA 鹽)。

[0560]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.72 (brs, 1H), 3.40-3.37 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.08 (brs, 4H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H)

2-(4-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)哌嗪-1-基)-1-(吡咯啉-1-基)乙-1-酮(Ex. 20)

[0561]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 Ex. 3 (100 mg, 0.34 mmol)於 EtOH(2 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.14 mL, 1.04 mmol)及 4-(2-側氧基-2-(吡咯啉-1-基)乙基)哌嗪-1-基 2,2,2-三氟乙酸鹽(34 mg, 0.17 mmol)。在 80°C 下將反應混合物攪拌 32 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下蒸發。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 2-(4-(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)哌嗪-1-基)-1-(吡咯啉-1-基)乙-1-酮 Ex. 20 (20 mg, 0.041 mmol, 13%)。

[0562]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.16 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.83 (brs, 4H), 2.03-1.93 (m,

2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H)

[0563]

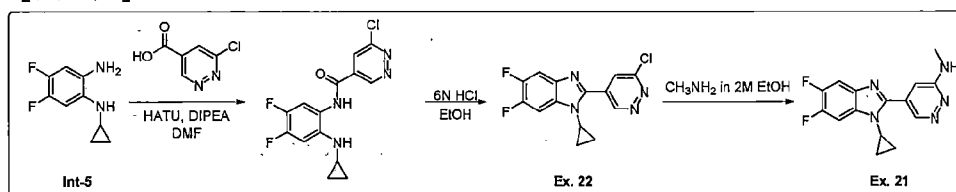
LC-MS: m/z 450.2 $[M+H]^+$ 於 1.74 RT (97.66%純度)。

[0564]

HPLC: 97.81%。

[實例 21 & 22]

[方案]



6-氯-N-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺

[0565]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*1-環丙基-4, 5-二氟苯-1, 2-二胺 **Int-5** (1 g, 5.43 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之攪拌溶液添加 6-氯嗒嗪-4-甲酸(1.03 g, 6.52 mmol)、HATU (2.48 g, 6.52 mmol) 及二異丙基乙胺(3.9 mL, 21.72 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：0-2% MeOH/ CH_2Cl_2)純化以得到呈褐色固體的 6-氯-N-(2-(環丙基胺基)-4, 5-二氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(800 mg, 2.46 mmol, 45%)。

[0566]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.50 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.37 (dd, *J* = 10.5, 8.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 12.4, 7.7 Hz, 1H), 4.16-4.03 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 0.83-0.75 (m, 2H), 0.56-0.47 (m, 2H)

2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑
(Ex. 22)

[0567]

在惰性氣氛下，在室溫下向 6-氯-*N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(700 mg, 2.16 mmol)於 EtOH (7 mL)中之攪拌溶液添加 6N HCl (10.5 mL)。在 70°C 下將反應混合物攪拌 30 min。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20-30% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 22** (280 mg, 0.91 mmol, 42%)。

[0568]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 10.0, 7.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 2H), 0.93-0.84 (m, 2H)

[0569]

LC-MS: *m/z* 306.9 [M+1]⁺ 於 2.52 RT (99.86%純度)。

[0570]

HPLC: 99.51%。

5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-*N*-甲基
 嗒嗪-3-胺(Ex. 21)

[0571]

將 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]
 咪唑 **Ex. 22** (600 mg, 1.96 mmol)溶於 2 M 甲胺溶液(2 M 於
 二乙醚中, 3 mL)且將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。在消
 耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物用水(50 mL)稀
 釋且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水
 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析
 法(溶析液: 2-3% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈淺綠色固體
 的 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-*N*-甲基嗒
 嗪-3-胺 **Ex. 21** (50 mg, 0.16 mmol, 8%)。

[0572]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H),
 7.57 (dd, *J* = 10.2, 7.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 9.7, 7.0 Hz,
 1H), 7.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.59
 (tt, *J* = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.32-1.24
 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H)

[0573]

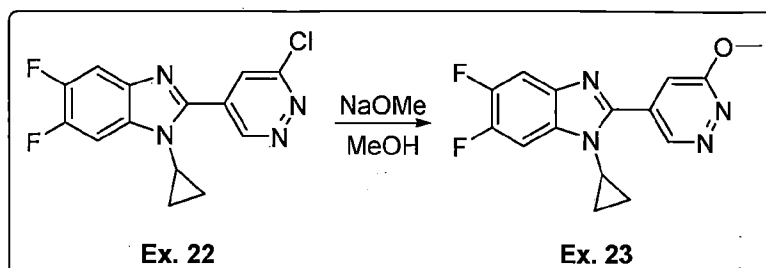
LC-MS: *m/z* 301.9 [M+1]⁺於 1.76 RT (98.78%純度)。

[0574]

HPLC: 99.48%。

[實例 23]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-甲氧基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 23)

[0575]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 22** (100 mg, 0.32 mmol) 於 MeOH (5 mL) 中之攪拌溶液添加甲醇鈉 (53 mg, 0.98 mmol)。在 70℃ 下將反應混合物攪拌 2 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將揮發性物質在減壓下蒸發。將殘餘物用水 (10 mL) 稀釋且用 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：40% EtOAc/己烷) 純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-甲氧基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 23** (40 mg, 0.13 mmol, 41%)。

[0576]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.45 (s, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.93-3.89 (m, 1H), 1.23-1.12 (m, 2H), 0.82-0.70 (m, 2H)

[0577]

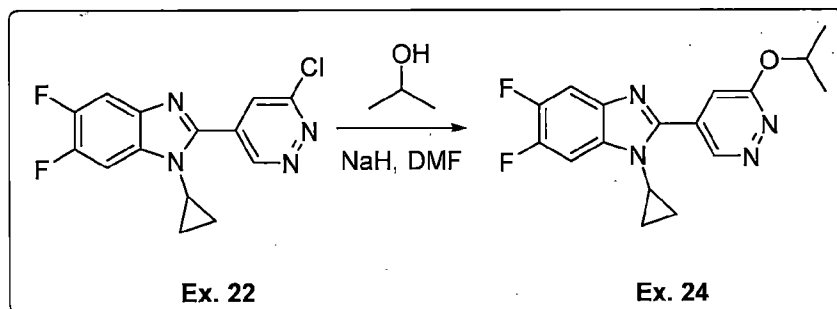
LC-MS: m/z 302.9 $[M+H]^+$ 於 2.30 RT (99.80%純度)。

[0578]

HPLC: 99.68%。

[實例 24]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-異丙氧基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑 (Ex. 24)

[0579]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 22** (70 mg, 0.23 mmol) 於 DMF (0.5 mL) 中之攪拌溶液逐份添加氫化鈉 (55% 於礦物油中, 20 mg, 0.46 mmol)。在 0℃ 下將反應混合物攪拌 30 min。在 0℃ 下，向此反應混合物添加丙-2-醇 (27.5 mg, 0.46 mmol)。在 0℃ 下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物用冰冷水 (20 mL) 淬滅且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物用水 (10 mL)、鹽水 (10 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：50% EtOAc/己烷) 純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-異丙氧基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 24** (30 mg, 0.09 mmol,

40%)。

[0580]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.39 (s, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 5.57-5.51 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 0.86-0.68 (m, 2H)

[0581]

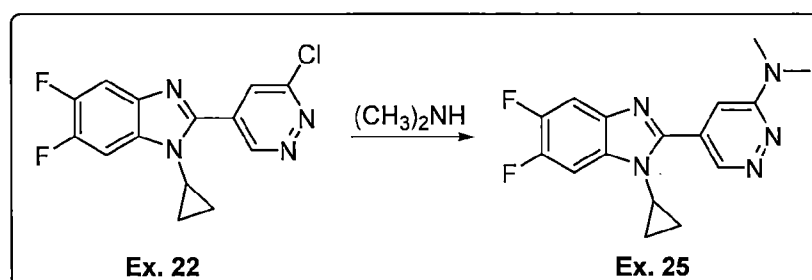
LC-MS: *m/z* 330.9 [M+H]⁺於 2.88 RT (93.72%純度)。

[0582]

HPLC: 95.25%。

[實例 25]

[方案]



5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-*N,N*-二甲基嗒嗪-3-胺(Ex. 25)

[0583]

將 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 Ex. 22 (60 mg, 0.19 mmol)溶於 2 M 二甲胺溶液(2 M 於 THF 中, 3 mL)且將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水

Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2-3% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-*N,N*-二甲基嗒嗪-3-胺 **Ex. 25** (16 mg, 0.05 mmol, 26%)。

[0584]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.08 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 10.2, 7.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.28 (s, 6H), 1.29-1.23 (m, 2H), 0.87-0.77 (m, 2H)

[0585]

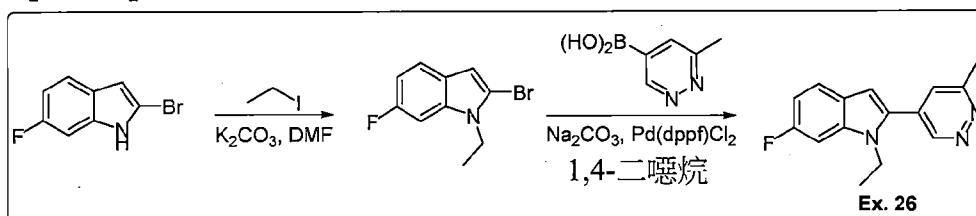
LC-MS: *m/z* 316.1 [M+1]⁺於 1.81 RT (98.32%純度)。

[0586]

HPLC: 95.98%。

[實例 26]

[方案]



2-溴-1-乙基-6-氟-1*H*-吲哚

[0587]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-溴-6-氟-1*H*-吲哚(250 mg, 1.16 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液添加碳酸鉀(476 mg, 3.50 mmol)，繼之以碘乙烷(364 mg, 2.33 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)

之後，將反應混合物用冰冷水(50 mL)稀釋中且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈黃色固體的 2-溴-1-乙基-6-氟-1*H*-吡啶(280 mg, 粗物質)。

[0588]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.54 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

1-乙基-6-氟-2-(6-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶(Ex. 26)

[0589]

向 2-溴-1-乙基-6-氟-1*H*-吡啶(200 mg, 0.83 mmol)於 1,4-二噁烷(2 mL)中之攪拌溶液添加(6-甲基嘧啶-4-基)硼酸(214 mg, 1.24 mmol)、碳酸鈉溶液(2M, 0.5 mL)且在氬下沖洗 10 min。隨後，將 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (60 mg, 0.08 mmol)添加至反應混合物且在 80°C 下，在密封管中將反應混合物攪拌 16 h。藉由 TLC 監視反應之進程；將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/ CH_2Cl_2)純化以得到呈黃色固體的 1-乙基-6-氟-2-(6-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡啶 Ex. 26 (50 mg, 0.19 mmol, 20%)。

[0590]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.25 (d, $J = 2.0$ Hz,

1H), 7.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 10.1, 2.2$ Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 4.35-4.30 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

[0591]

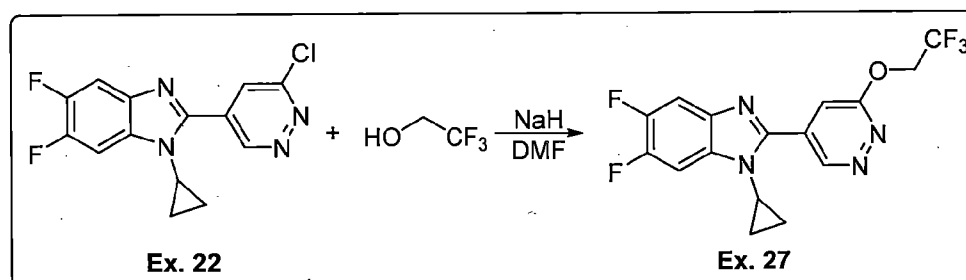
LC-MS: m/z 256 $[M+H]^+$ 於 2.73 RT (98.24%純度)

[0592]

HPLC: 97.70%

[實例 27]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)嗒嗪-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(Ex. 27)

[0593]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑 **Ex. 22** (70 mg, 0.23 mmol)於 DMF (0.5 mL)中之攪拌溶液逐份添加氫化鈉(55%於礦物油中, 20 mg, 0.46 mmol)。在 0℃ 下將反應混合物攪拌 30 min。在 0℃ 下，向此反應混合物添加 2,2,2-三氟乙-1-醇(46 mg, 0.46 mmol)。在 0℃ 下將反應混合物攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水(20 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用水

(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(2, 2, 2-三氟乙氧基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑
Ex. 27 (50 mg, 0.13 mmol, 62%)。

[0594]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.55 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 5.39-5.27 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 2H), 0.82-0.69 (m, 2H)

[0595]

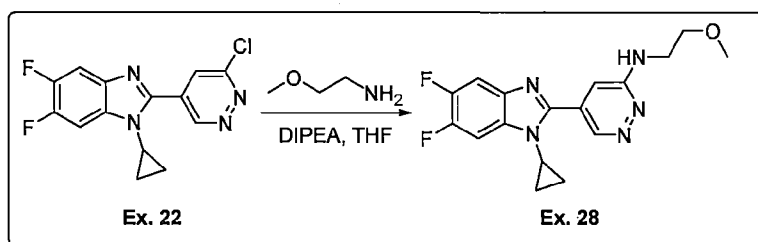
LC-MS: m/z 370.9 $[\text{M}+1]^+$ 於 3.18 RT (99.73%純度)。

[0596]

HPLC: 98.32%。

[實例 28]

[方案]



5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)嗒嗪-3-胺(**Ex. 28**)

[0597]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 22** (50 mg, 0.16 mmol)於 THF (0.5 mL)中之攪拌溶液添加 2-甲氧基乙-1-胺(0.5 mL,

75.11 mmol)及乙基二異丙基胺(0.5 mL)。在 110℃下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用 CH₂Cl₂:己烷(1:9, 10 mL)洗滌以得到呈淺黃色固體的 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-*N*-(2-甲氧基乙基)嗒嗪-3-胺 **Ex. 28** (40 mg, 0.13 mmol, 92%)。

[0598]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.12 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 10.1, 7.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.21 (brs, 1H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.31-1.25 (m, 2H), 0.87-0.81 (m, 2H)

[0599]

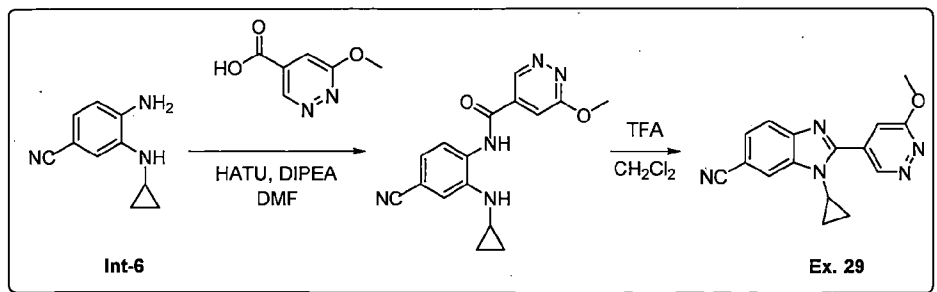
LC-MS: *m/z* 346 [M+H]⁺於 1.80 RT (97.27%純度)。

[0600]

HPLC: 97.05%。

[實例 29]

[方案]



N-(4-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)-6-甲氧基嗒嗪-4-甲醯

胺

[0601]

在惰性氣氛下，在室溫下向 4-胺基-3-(環丙基胺基)苯甲腈 **Int-6** (300 mg, 1.72 mmol)於 DMF (5 mL)中之攪拌溶液添加 6-甲氧基嗒嗪-4-甲酸(281 mg, 1.72 mmol)、HATU (720 mg, 1.89 mmol)及乙基二異丙基胺 (0.8 mL, 5.17 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈黃色液體的 *N*-(4-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)-6-甲氧基嗒嗪-4-甲醯胺 (300 mg, 粗物質)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

1-環丙基-2-(6-甲氧基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈 (Ex. 29)

[0602]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 *N*-(4-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)-6-甲氧基嗒嗪-4-甲醯胺 (300 mg, 粗物質)於 CH₂Cl₂ (10 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三氟乙酸 (0.5 mL)。在 0°C 下將反應混合物攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下移除。將殘餘物用水 (5 mL)稀釋、用飽和碳酸鈉溶液 (20 mL)鹼化且用 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈淺黃色固體的 1-環丙基-2-(6-

甲氧基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Ex. 29** (40 mg, 0.13 mmol, 14% (經兩個步驟))。

[0603]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.01-3.85 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 2H), 0.87-0.77 (m, 2H)

[0604]

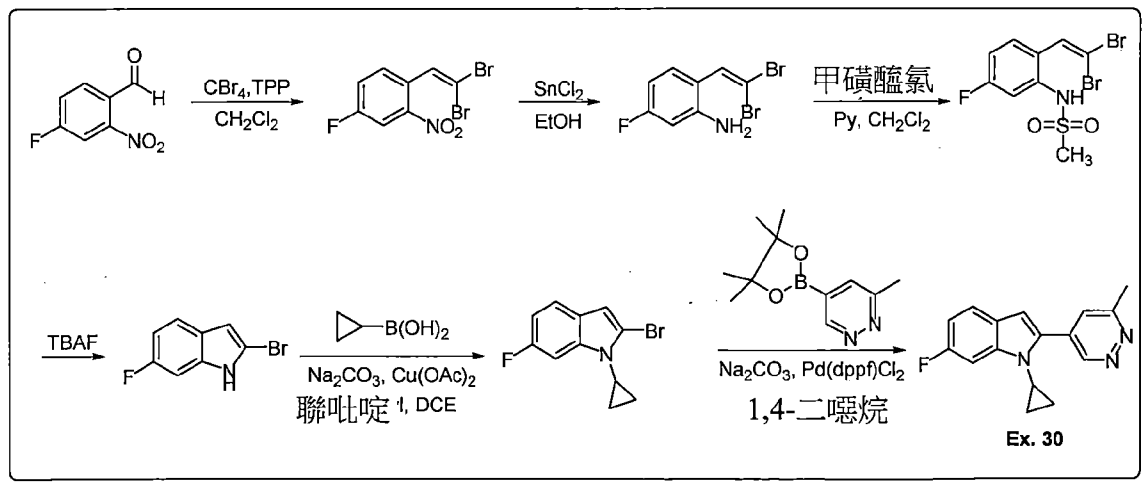
LC-MS: *m/z* 291.9 [M+H]⁺於 2.25 RT (95.84%純度)。

[0605]

HPLC: 97.16%。

[實例 30]

[方案]



1-(2, 2-二溴乙基)-4-氟-2-硝基苯

[0606]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 4-氟-2-硝基苯甲醛(2 g,

11.83 mmol)於 CH₂Cl₂ (100 mL)中之攪拌溶液添加四溴化碳(5.8 g, 17.75 mmol)及三苯基膦(9.3 g, 35.50 mmol)。在 5 °C 下將反應混合物攪拌 2 h。藉由 TLC 監視反應之進程；將反應混合物過濾，將濾液在減壓下濃縮以獲得呈褐色固體的 1-(2,2-二溴乙烯基)-4-氟-2-硝基苯(3.2 g, 粗物質)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

2-(2, 2-二溴乙烯基)-5-氟苯胺

[0607]

在 RT 下，在惰性氣氛下向 1-(2, 2-二溴乙烯基)-4-氟-2-硝基苯(3.2 g, 9.87 mmol)於 EtOH (20 mL)中之攪拌溶液添加 SnCl₂·H₂O (11.1 g, 46.29 mmol)。在回流下將反應混合物攪拌 2 h。藉由 TLC 監視反應之進程；將揮發性物質在減壓下濃縮。將所獲得的殘餘物用碳酸鉀溶液鹼化至 pH 約 10 且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：10% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 2-(2, 2-二溴乙烯基)-5-氟苯胺(2.1 g, 7.14 mmol, 72%)。

[0608]

LC-MS: *m/z* 295.6 [M+2H]⁺於 3.34 RT (96.98%純度)

N-(2-(2, 2-二溴乙烯基)-5-氟苯基)甲磺醯胺

[0609]

在 0 °C 下，在惰性氣氛下向 2-(2, 2-二溴乙烯基)-5-氟苯胺(1 g, 3.40 mmol)於 CH₂Cl₂ (10 mL)中之攪拌溶液添加吡啶(0.54 mL, 6.80 mmol)及甲磺醯氯(0.38 mL, 5.10

mmol)。在 RT 下將反應混合物攪拌 16 h。藉由 TLC 監視反應之進程；將反應混合物用 NaHSO₄ 溶液淬滅且用 EtOAc (2 x 50 mL) 萃取。將合併有機萃取物用鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：10% EtOAc/己烷) 純化以得到呈褐色固體的 *N*-(2-(2, 2-二溴乙基)-5-氟苯基)甲磺醯胺 (1.1 g, 2.94 mmol, 87%)。

[0610]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.57 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (dt, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H)

2-溴-6-氟-1*H*-吡啶

[0611]

在 RT 下，在惰性氣氛下向 *N*-(2-(2, 2-二溴乙基)-5-氟苯基)甲磺醯胺 (200 mg, 0.53 mmol) 於 THF (2 mL) 中之攪拌溶液添加 1M 於 THF (1 mL) 中之 TBAF。將反應混合物在微波中在 100℃ 下攪拌 5 min。藉由 TLC 監視反應之進程；將反應混合物用水 (10 mL) 稀釋且用 EtOAc (2 x 10 mL) 萃取。將合併有機萃取物用鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈褐色固體的 2-溴-6-氟-1*H*-吡啶 **5** (100 mg, 粗物質)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0612]

LC-MS: *m/z* 295.6 [M+2H]⁺ 於 3.34 RT (96.98% 純度)

2-溴-1-環丙基-6-氟-1*H*-吡啶

[0613]

在 RT 下，在惰性氣氛下向 2-溴-6-氟-1*H*-吡啶 **5** (400 mg, 1.86 mmol) 於 1,2-二氯乙烷(5 mL)中之攪拌溶液添加環丙基硼酸(321 mg, 3.73 mmol)、碳酸鈉(571 mg, 5.60 mmol)、乙酸銅(371 mg, 1.86 mmol)及聯吡啶(291 mg, 1.86 mmol)。將反應混合物在密封管中在 80°C 下攪拌 16 h。藉由 TLC 監視反應之進程；將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：10% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 2-溴-1-環丙基-6-氟-1*H*-吡啶(300 mg, 1.19 mmol, 63%)。

[0614]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.51 (s, 1H); 3.14-3.09 (m, 1H), 1.27-1.19 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H)

1-環丙基-6-氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-吡啶(Ex. 30)

[0615]

向 2-溴-1-環丙基-6-氟-1*H*-吡啶(200 mg, 0.79 mmol)於 1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液添加 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)嗒嗪(261 mg, 1.19 mmol)、碳酸鈉溶液(2M, 0.5 mL)且在氬下沖洗 10 min。隨後將

Pd(dppf)Cl₂ (58 mg, 0.08 mmol)添加至反應混合物且將反應混合物在密封管中在 80℃下攪拌 16 h。藉由 TLC 監視反應之進程；將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈淺黃色固體的 1-環丙基-6-氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-吡啶 **Ex. 30** (36 mg, 0.13 mmol, 17%)。

[0616]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 3.83-3.68 (m, 1H), 2.80-2.79 (m, 3H), 1.25-1.09 (m, 2H), 0.78-0.63 (m, 2H)

[0617]

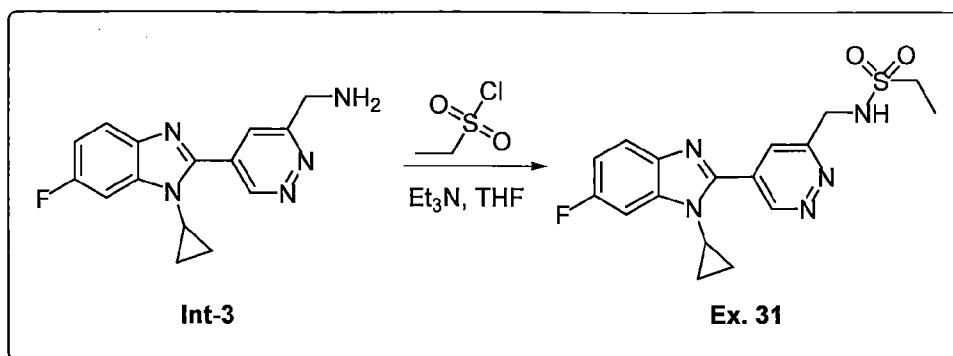
LC-MS: *m/z* 267.9 [M+H]⁺於 2.78 RT (98.96%純度)

[0618]

HPLC: 97.98%

[實例 31]

[方案]



N-((5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)乙磺醯胺 (Ex. 31)

[0619]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向(5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲胺 **Int-3** (30 mg, 0.10 mmol)於 THF (2 mL)中之攪拌溶液添加乙烷磺醯氯(16 mg, 0.12 mmol)及三乙胺(0.03 mL, 0.21 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈白色固體的 *N*-((5-(1-環丙基-6-氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)乙磺醯胺 **Ex. 31** (15 mg, 0.04 mmol, 38%)。

[0620]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 5H), 0.89-0.80 (m, 2H)

[0621]

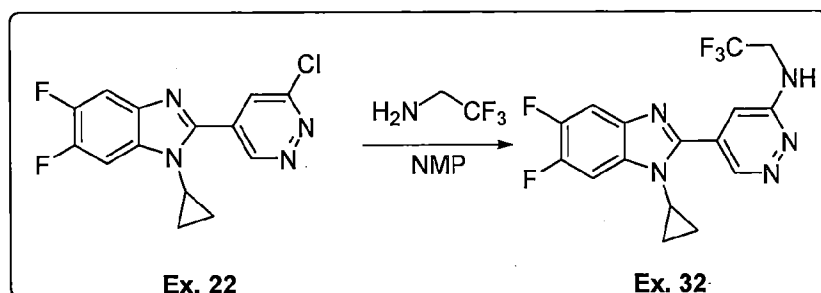
LC-MS: m/z 376 $[M+H]^+$ 於 2.21 RT (99.12%純度)。

[0622]

HPLC: 98.34%。

[實例 32]

[方案]



5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)嗒嗪-3-胺 (Ex. 32)

[0623]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 22** (80 mg, 0.26 mmol) 於 NMP (1.2 mL) 中之攪拌溶液添加 2,2,2-三氟乙-1-胺 (1.2 mL)。將反應混合物在微波中在 130℃ 下攪拌 6。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水 (20 mL) 稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：3% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈淺黃色固體的 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-*N*-(2, 2, 2-三氟乙基)嗒嗪-3-胺 **Ex. 32** (15 mg, 0.04 mmol, 15%)。

[0624]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.28 (s, 1H), 7.59 (dd, *J*

= 10.1, 7.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 9.6, 7.0$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.09 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.43-4.30 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 2H), 0.91-0.84 (m, 2H)

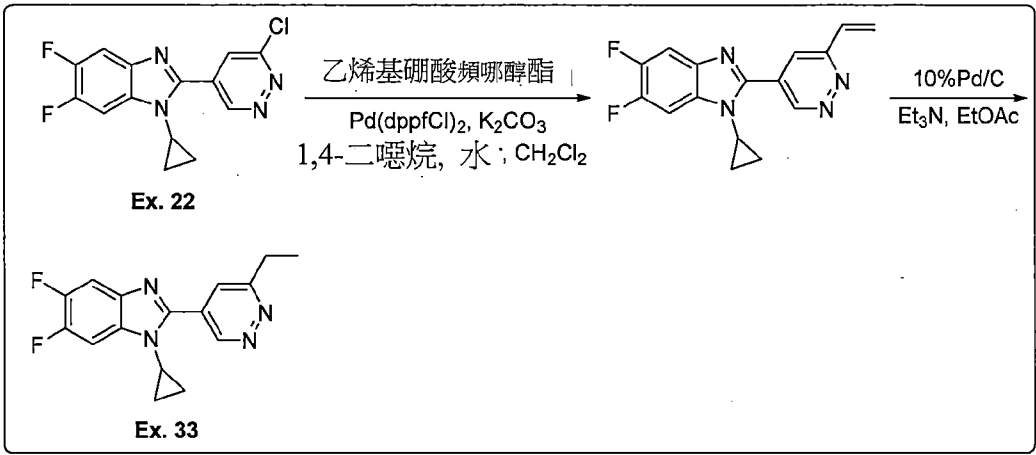
[0625]

LC-MS: m/z 370 $[M+H]^+$ 於 2.21 RT (97.23%純度)。

HPLC: 97.15%。

[實例 33]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-乙基吡嗪-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0626]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯吡嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑實例 22 (150 mg, 0.50 mmol) 於 1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液添加乙烯基硼酸頻哪醇酯(76 mg, 0.50 mmol)及碳酸鉀(203 mg, 1.47 mmol)。將反應混合物用氬脫氣 10 min，添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (4 mg, 0.005 mmol)，且將反應混合物用氬脫氣另外 10 min。將反應混合物加熱至 80℃ 且攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉

由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-乙基噻嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(70 mg, 0.23 mmol, 48%)。

[0627]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.69 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 2H), 0.82-0.60 (m, 2H)

1-環丙基-2-(6-乙基噻嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 33)

[0628]

在惰性氣氛下，在室溫下向 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-乙基噻嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(70 mg, 0.23 mmol)於 EtOAc (3 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (20 mg)及三乙胺(催化量)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將襯墊用甲醇(30 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-乙基噻嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 33** (35 mg, 0.11 mmol, 50%)。

[0629]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.65 (s, 1H), 8.17 (s,

1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 2H), 1.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.24-1.12 (m, 2H), 0.79-0.64 (m, 2H)

[0630]

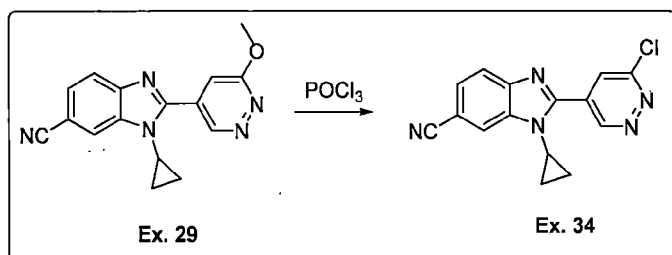
LC-MS: m/z 300.9 $[M+H]^+$ 於 2.51 RT (98.98%純度)。

[0631]

HPLC: 97.01%。

[實例 34]

[方案]



2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈
(Ex. 34)

[0632]

將 1-環丙基-2-(6-甲氧基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 Ex. 29 (60 mg, 0.20 mmol) 於氯化磷鹽(POCl_3) (0.38 mL, 4.13 mmol) 中之攪拌溶液放置在惰性氣氛及室溫下。將反應混合物加熱至 100°C 且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸鈉溶液(30 mL)鹼化且用 EtOAc (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化以得到呈白色固體的

2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Ex. 34**
(10 mg, 0.03 mmol, 16%)。

[0633]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.82 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.4$, 1.5 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 2H), 0.94-0.84 (m, 2H)

[0634]

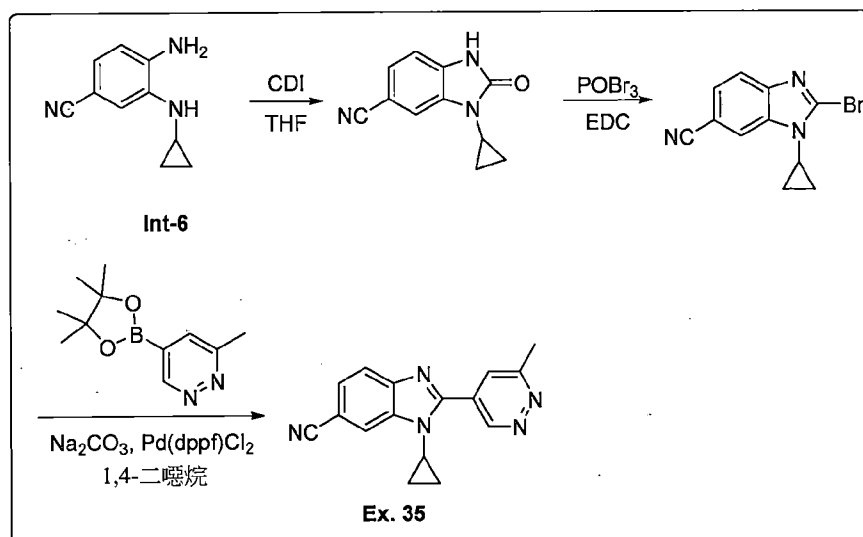
LC-MS: m/z 296.2 [M+H]⁺於 3.28 RT (96.40%純度)。

[0635]

HPLC: 96.31%。

[實例 35]

[方案]



3-環丙基-2-側氧基-2, 3-二氫-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈

[0636]

在惰性氣氛下，在室溫下向 4-胺基-3-(環丙基胺基)苯甲腈 **Int-6** (500 mg, 2.89 mmol)於 THF (10 mL)中之攪拌溶

液添加 1,1'-羰基二咪唑(carbonyldiimidazole; CDI) (702 mg, 4.33 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30-40% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 3-環丙基-2-側氧基-2, 3-二氫-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈(200 mg, 1.00 mmol, 35%)。

[0637]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.29 (brs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 1.05-1.00 (m, 2H), 0.92-0.83 (m, 2H)

2-溴-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

[0638]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-溴-3-環丙基-2, 3-二氫-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈(200 mg, 1.0 mmol)於 1,2-二氯乙烷(dichloroethane; DCE) (4 mL)中之攪拌溶液添加磷醯溴(1.2 g, 4.02 mmol)。將反應混合物加熱至 80°C 且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋，用飽和碳酸鈉溶液(30 mL)鹼化，用 CH₂Cl₂ (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈白色固體的 2-溴-3-環丙基-2,3-二氫-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈(50 mg, 0.20 mmol, 19%)，其無需

進一步純化而用於下一步驟。

[0639]

LC-MS: m/z 261.8 $[M]^+$ 於 2.52 RT (96.21%純度)。

1-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(Ex. 35)

[0640]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-溴-3-環丙基-2, 3-二氫-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈(100 mg, 0.38 mmol)於 1,4-二噁烷(3 mL)中之攪拌溶液添加 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1, 3, 2-二氧硼戊環-2-基)嗒嗪(126.9 mg, 0.57 mmol)及 2M 碳酸鈉水溶液(0.3 mL, 0.64 mmol)。將反應混合物在氬下脫氣 10 min，添加 Pd(dppf)Cl₂ (23 mg, 0.03 mmol)，且將混合物在氬下脫氣另外 10 min。將反應混合物加熱至 90℃且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 Ex. 35 (20 mg, 0.07 mmol, 12%)。

[0641]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.36-1.25 (m, 2H), 0.90-0.81 (m, 2H)

[0642]

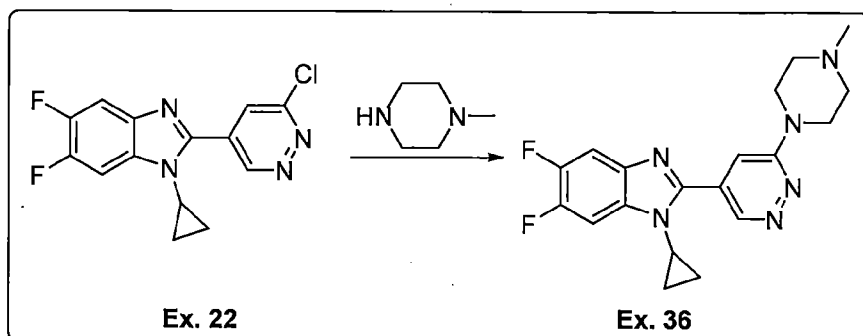
LC-MS: m/z 275.9 $[M+H]^+$ 於 2.02 RT (99.65%純度)。

[0643]

HPLC: 99.26%。

[實例 36]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(Ex. 36)

[0644]

在惰性氣氛下，在 130℃ 下將 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 22** (50 mg, 0.16 mmol) 於 1-甲基哌嗪(0.5 mL)中之溶液攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：5% MeOH/ CH_2Cl_2)純化以得到呈淺黃色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 36** (25 mg, 0.06 mmol, 41%)。

[0645]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.13 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 10.2, 7.3$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 9.6, 7.0$ Hz,

1H), 3.86-3.74 (m, 4H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.30-1.25 (m, 2H), 0.85-0.81 (m, 2H)

[0646]

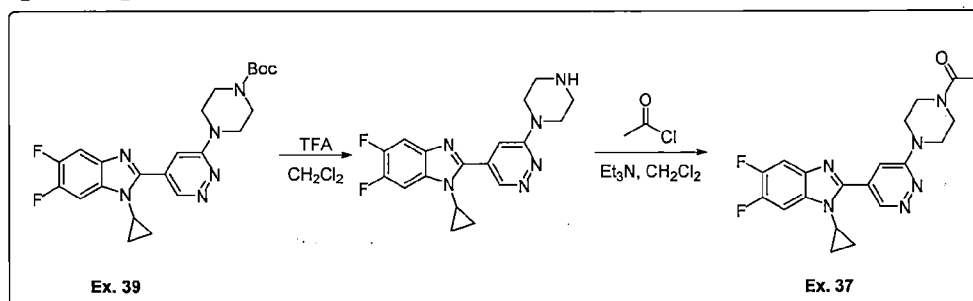
LC-MS: m/z 371 $[M+H]^+$ 於 1.71 RT (98.46%純度)。

[0647]

HPLC: 97.35%.

[實例 37]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(哌嗪-1-基)嗒嗪-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0648]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 4-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 **Ex. 39** (200 mg, 0.43 mmol) 於 CH₂Cl₂ (2 mL) 中之攪拌溶液添加三氟乙酸 (0.6 mL)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下移除。將殘餘物用飽和碳酸氫鈉溶液 (20 mL) 中和且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用乙醚:正戊烷 (1:1, 2 x 2 mL) 洗滌以獲得呈褐色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(哌

嗪-1-基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(90 mg, 粗物質), 其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0649]

LC-MS: *m/z* 357 [M+H]⁺於 1.78 RT (98.01%純度)。

1-(4-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(Ex. 37)

[0650]

在惰性氣氛下, 在 0°C 下向 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(哌嗪-1-基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(50 mg, 0.14 mmol)於 CH₂Cl₂ (1 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.05 mL, 0.42 mmol)及氯化乙醯(0.01 mL, 0.14 mmol)。在 0°C 下將反應混合物攪拌 10 min。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)稀釋且用 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 5% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈淺黃色固體的 1-(4-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮 **Ex. 37** (14 mg, 0.03 mmol, 25%)。

[0651]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.20 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 10.1, 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 9.6, 6.9 Hz, 1H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.32-1.26 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H)

[0652]

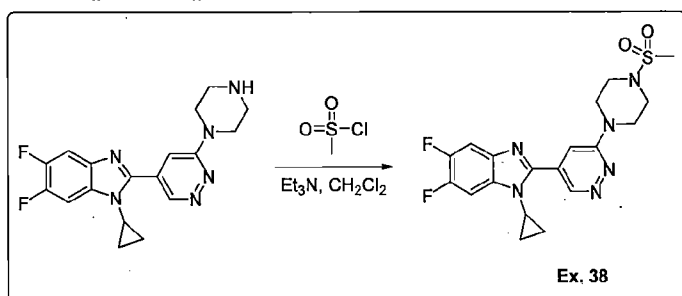
LC-MS: m/z 399.1 $[M+H]^+$ 於 1.57 RT (93.31%純度)。

[0653]

HPLC: 92.89%。

[實例 38]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 38)

[0654]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(哌嗪-1-基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(50 mg, 0.14 mmol)於 CH_2Cl_2 (1 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.05 mL, 0.42 mmol)及甲磺醯氯(0.01 mL, 0.14 mmol)。將反應混合物攪拌 10 min。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)稀釋且用 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化以得到呈淺黃色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 38** (14 mg, 0.03 mmol, 25%)。

[0655]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.22 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 10.1, 7.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 9.6, 6.9 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 4H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.34-1.24 (m, 2H), 0.91-0.80 (m, 2H)

[0656]

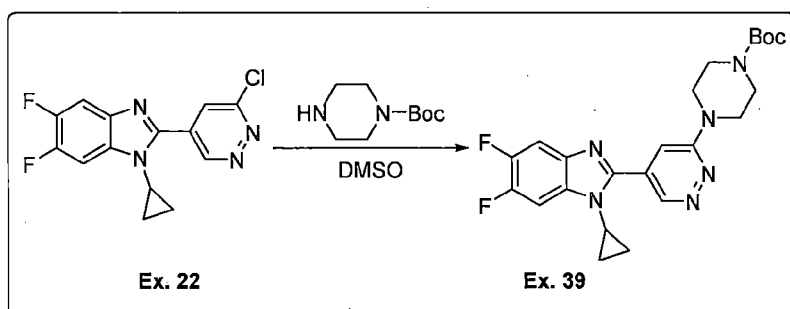
LC-MS: *m/z* 435.1 [M+H]⁺於 2.09 RT (98.86%純度)。

[0657]

HPLC: 97.10%。

[實例 39]

[方案]



4-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(Ex. 39)

[0658]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 22** (200 mg, 0.65 mmol)於二甲基亞砜(dimethyl sulfoxide; DMSO) (4 mL)中之攪拌溶液添加哌嗪-1-甲酸第三丁酯(729 mg, 3.97 mmol)。在 130 °C 下將反應混合物攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 30

mL)萃取。將合併有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：5% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈褐色固體的 **Ex. 39** (230 mg, 0.50 mmol, 77%)。

[0659]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.17 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 10.0, 7.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 3.78-3.75 (m, 4H), 3.64-3.58 (m, 5H), 1.50 (s, 9H), 1.31-1.26 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H)

[0660]

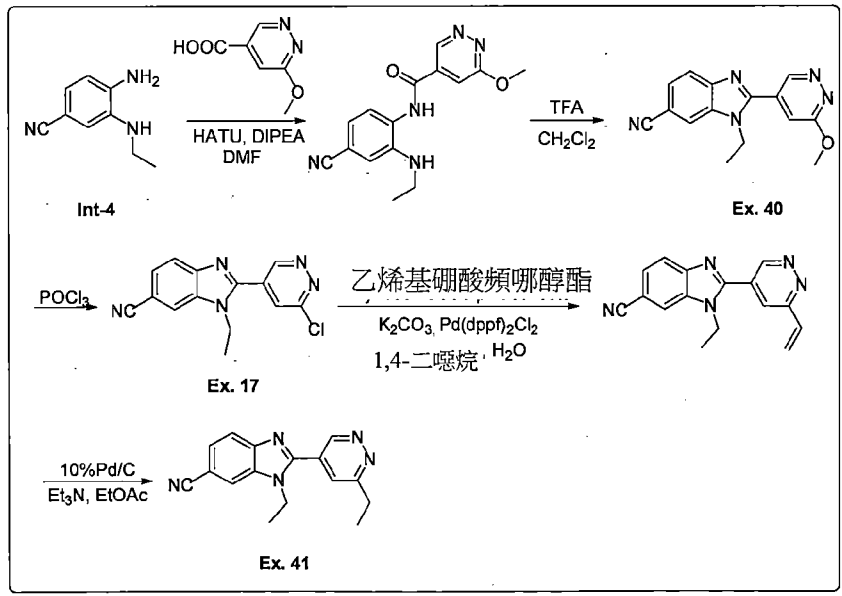
LC-MS: *m/z* 457.1 [M+H]⁺於 2.52 RT (97.87%純度)。

[0661]

HPLC: 95.78%。

[實例 40 & 41]

[方案]



6-氯-N-(4-氰基-2-(乙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺

[0662]

在惰性氣氛下，在室溫下向 6-氯嗒嗪-4-甲酸(100 mg, 0.64 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液添加 4-胺基-3-(乙基胺基)苯甲腈 **Int-4** (104 mg, 0.64 mmol)、HATU (369.9 mg, 0.97 mmol)及乙基二異丙基胺(0.45 mL, 2.59 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用氯化銨水溶液(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈黃色固體的 6-氯-*N*-(4-氰基-2-(乙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(90 mg, 粗物質)。

[0663]

LC-MS: m/z 300.9 [M]⁺於 2.07 RT (36.25%純度)。

1-乙基-2-(6-甲氧基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(Ex. 40)

[0664]

在惰性氣氛下，在 0℃下向 6-氯-*N*-(4-氰基-2-(乙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(100 mg, 0.33 mmol)於 CH₂Cl₂ (1.6 mL)中之攪拌溶液添加三氟乙酸(0.4 mL)。在 0℃下將反應混合物攪拌 6 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸鈉溶液(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用乙醚(2 x 10 mL)及正戊烷(2 x 10 mL)研製以得到呈灰白色固體的 1-乙基-2-(6-甲氧基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲

腓 **Ex. 40** (25 mg, 0.09 mmol, 26%)。

[0665]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.53-4.49 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 1.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

[0666]

LC-MS: *m/z* 279.8 [M+H]⁺於 2.15 RT (98.27%純度)。

[0667]

HPLC: 98.65%。

2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腓 (**Ex. 17**)

[0668]

將 1-乙基-2-(6-甲氧基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腓 **Ex. 40** (85 mg, 0.30 mmol)於氯化磷醯(0.57 mL, 6.09 mmol)中之攪拌溶液放置在惰性氣氛及室溫下。將反應混合物加熱至 100°C 歷時 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用碳酸鈉水溶液(20 mL)鹼化且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(10 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用乙醚(2 x 5 mL)及正戊烷(2 x 5 mL)研製以得到呈淺黃色漿液的 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腓 **Ex. 17** (100 mg, 粗物質)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

1-乙基-2-(6-乙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲

腓

[0669]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腓 **Ex. 17** (130 mg, 0.46 mmol)於 1,4-二噁烷(3 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液添加乙烯基硼酸頻哪醇(70 mg, 0.46 mmol)及碳酸鉀(190 mg, 1.37 mmol)。將反應混合物在氬下脫氣 10 min。在室溫下向此添加 Pd(dppf)Cl₂ (3.7 mg, 0.005 mmol)且將混合物在氬下脫氣另外 10 min。將反應混合物加熱至 80°C 且攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物過濾。將濾液在減壓下濃縮以獲得呈褐色漿液的 1-乙基-2-(6-乙烯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腓(110 mg, 粗物質)。

[0670]

LC-MS: *m/z* 275.9 [M+H]⁺於 2.18 RT (78.16%純度)。

1-乙基-2-(6-乙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腓 (Ex. 41)

[0671]

在惰性氣氛下，在室溫下向 1-乙基-2-(6-乙烯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腓(110 mg, 0.40 mmol)於 EtOAc (5 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 20 mg)及三乙胺(0.005 mL, 0.04 mmol)。在室溫下，在氬氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且用 EtOAc(20 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備 HPLC

純化以得到呈灰白色固體的 1-乙基-2-(6-乙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Ex. 41** (4 mg, 14.44 mmol, 4%)。

[0672]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 6H)

[0673]

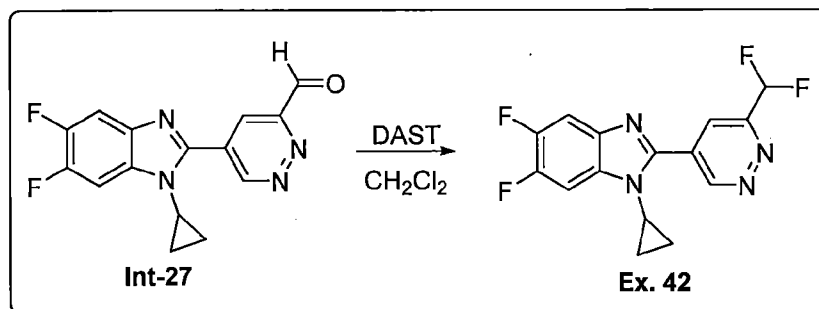
LC-MS: *m/z* 277.9 [M+H]⁺於 2.12 RT (96.23%純度)。

[0674]

HPLC: 96.66%。

[實例 42]

[方案]



1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(**Ex. 42**)

[0675]

在惰性氣氛下，在 0℃下向 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛 **Int-27** (100 mg, 0.33 mmol) 於 CH₂Cl₂ (5 mL)中之攪拌溶液添加(二乙基胺基)硫三氟化

物(DAST) (0.09 mL, 0.66 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸鈉溶液(20 mL)稀釋且用 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 42** (40 mg, 0.12 mmol, 37%)。

[0676]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.99 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 54.5$ Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 2H), 0.84-0.72 (m, 2H)

[0677]

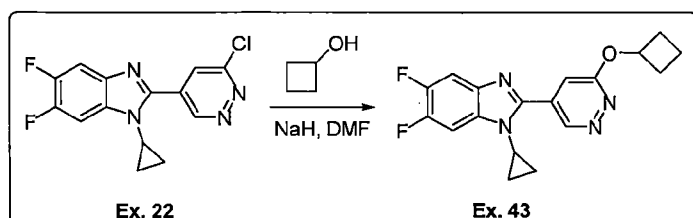
LC-MS: m/z 323.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 3.53 RT (98.91%純度)。

[0678]

HPLC: 99.33%。

[實例 43]

[方案]



2-(6-環丁氧基嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑(**Ex. 43**)

[0679]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 22** (50 mg, 0.16 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之攪拌溶液逐份添加氫化鈉 (60% 於礦物油中, 16.3 mg, 0.46 mmol)。在 0℃ 下將反應混合物攪拌 10 min。隨後，在 0℃ 下將環丁醇 (141 mg, 0.20 mmol) 添加至反應混合物。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 1 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物用冰冷水 (20 mL) 淬滅且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：3% MeOH/CH₂Cl₂) 純化以得到呈灰白色固體的 2-(6-環丁氧基嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 43** (45 mg, 0.13 mmol, 57%)。

[0680]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.42 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 10.1, 7.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 5.53-5.48 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.67-2.50 (m, 2H), 2.31-2.08 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 2H), 0.89-0.77 (m, 2H)

[0681]

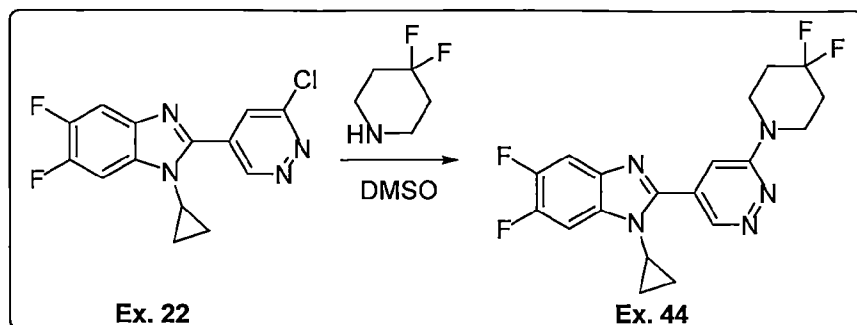
LC-MS: *m/z* 343 [M+H]⁺ 於 2.61 RT (95.30% 純度)。

[0682]

HPLC: 95.28%。

[實例 44]

[方案]



1-環丙基-2-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑(Ex. 44)

[0683]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 22** (100 mg, 0.32 mmol)於 DMSO (2 mL)中之攪拌溶液添加 4,4-二氟哌啶(59 mg, 0.49 mmol)。將反應混合物加熱至 120-130℃ 且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水(20 mL)稀釋中且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50-60% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(4, 4-二氟哌啶-1-基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 44** (40 mg, 0.10 mmol, 32%)。

[0684]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 4H), 3.86-3.83 (m, 1H), 2.19-2.00 (m, 4H), 1.27-1.19 (m, 2H), 0.87-0.76 (m, 2H)

[0685]

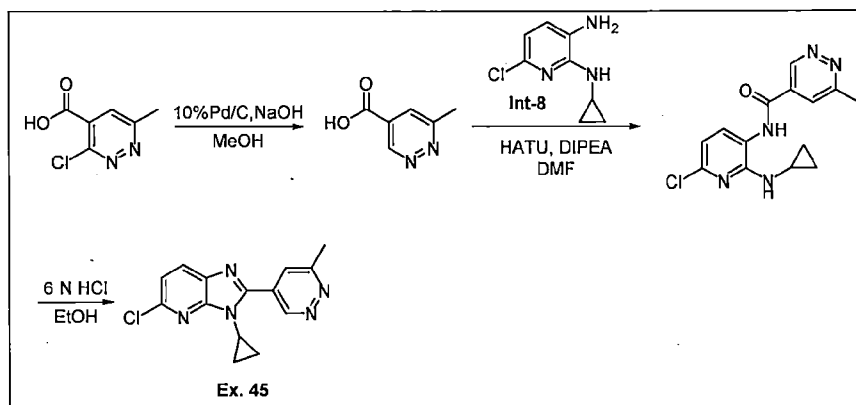
LC-MS: *m/z* 392.1 [M+H]⁺於 2.98 RT (93.89%純度)。

[0686]

HPLC: 92.05%。

[實例 45]

[方案]



6-甲基嗒嗪-4-甲酸

[0687]

在惰性氣氛下，在室溫下向 3-氯-6-甲基嗒嗪-4-甲酸 1 (500 mg, 2.90 mmol) 於 MeOH(50 mL)中之攪拌溶液添加氫氧化鈉(395 mg, 9.80 mmol)及 10% Pd/C (50%濕, 150 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾。將濾液在減壓下濃縮且添加 6N HCl 至多至 pH 約 6 且在減壓下濃縮以獲得呈黃色液體的 6-甲基嗒嗪-4-甲酸(410 mg, 粗物質)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0688]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.24 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 2.62 (s, 3H)

N-(6-氯-2-(環丙基胺基)吡啶-3-基)-6-甲基嗒嗪-4-甲酰胺

[0689]

在惰性氣氛下，在室溫下向 6-氯-*N*2-環丙基吡啶-2,3-二胺 **Int-8** (400 mg, 2.18 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之攪拌溶液添加化合物 6-甲基嗒嗪-4-甲酸 (362 mg, 2.62 mmol)、HATU (996 mg, 2.62 mmol) 及乙基二異丙基胺 (1.6 mL, 8.75 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物用水 (30 mL) 稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈黑色固體的 *N*-(6-氯-2-(環丙基胺基)吡啶-3-基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (200 mg, 0.66 mmol, 30%)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0690]

LC-MS: m/z 303.9 [M+H]⁺ 於 RT 2.06 (93.73% 純度)。

5-氯-3-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶 (Ex. 45)

[0691]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 *N*-(6-氯-2-(環丙基胺基)吡啶-3-基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (100 mg, 0.33 mmol) 於 EtOH (2 mL) 中之攪拌溶液添加 6*N* HCl (3 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液 (20 mL) 稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈褐色固體的 5-氯-3-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡

啖 **Ex. 45** (12 mg, 0.04 mmol, 10%)。

[0692]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.67 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.29-1.25 (m, 2H), 0.94-0.92 (m, 2H)

[0693]

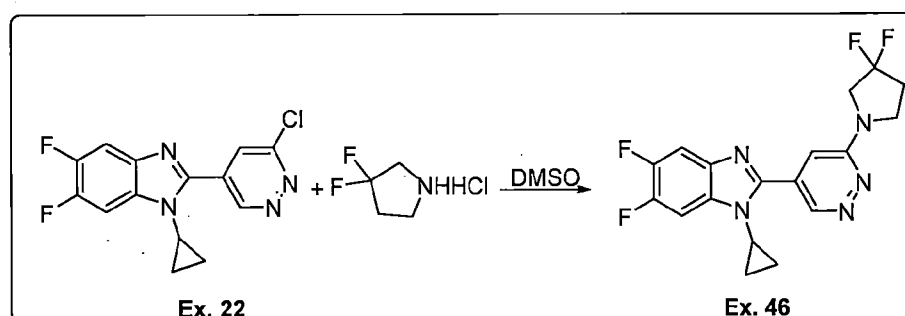
LC-MS: m/z 285.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.03 RT (98.73%純度)。

[0694]

HPLC: 95.65%。

[實例 46]

[方案]



1-環丙基-2-(6-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(**Ex. 46**)

[0695]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 22** (100 mg, 0.32 mmol) 於 DMSO (2 mL) 中之攪拌溶液添加 3,3-二氟吡咯啉鹽酸鹽 (70 mg, 0.50 mmol) 及三乙胺 (0.06 mL, 0.49 mmol)。將反應混合物加熱至 130℃ 且攪拌 48 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)

之後，將反應混合物用冰冷水(20 mL)稀釋中且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 46** (15 mg, 0.04 mmol, 12%)。

[0696]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.10 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.90-3.77 (m, 3H), 2.69-2.54 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 2H)

[0697]

LC-MS: *m/z* 378.1 [M+H]⁺於 2.80 RT (97.60%純度)。

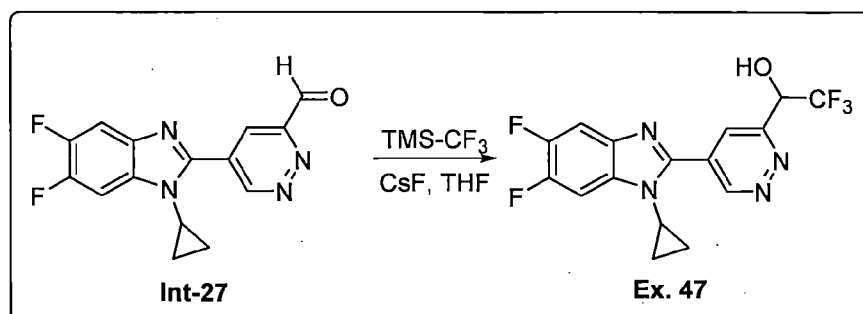
[0698]

HPLC: 99.55%。

[0699]

[實例 47]

[方案]



1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(Ex. 47)

[0700]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗒-3-甲醛 **Int-27** (50 mg, 0.16 mmol) 於 THF (1 mL) 中之攪拌溶液添加三甲基(三氟甲基)矽烷 (47 mg, 0.33 mmol)。在 0℃ 下將氟化銨 (76 mg, 0.50 mmol) 添加至反應混合物。在室溫下將反應混合物攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物在 0℃ 下用 1N HCl 溶液 (5 mL) 淬滅且用 EtOAc (2 x 15 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 50% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗒-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇 **Ex. 47** (10 mg, 0.03 mmol, 16%)。

[0701]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.83 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 5.60-5.52 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 1.35-1.21 (m, 2H), 0.93-0.78 (m, 2H)

[0702]

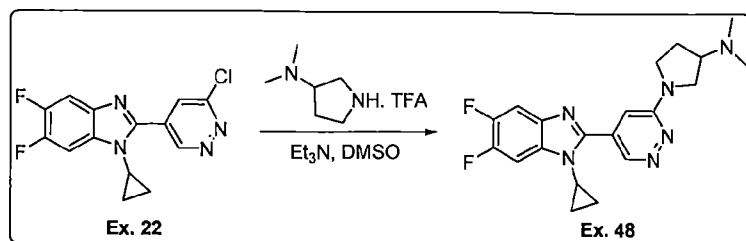
LC-MS: *m/z* 371 [M+H]⁺ 於 2.69 RT (95.24%純度)。

[0703]

HPLC: 95.69%。

[實例 48]

[方案]



1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)-*N,N*-二甲基吡咯啉-3-胺(Ex. 48)

[0704]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 22** (115 mg, 0.37 mmol) 於 DMSO (2 mL) 中之攪拌溶液添加三乙胺 (0.116 mL, 0.84 mmol) 及 1-(3-(二甲基胺基)-115-吡咯啉-1-基)-2, 2, 2-三氟乙-1-酮 (120 mg, 0.56 mmol)。在 90℃ 下將反應混合物攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水 (10 mL) 稀釋中且用 EtOAc (2 x 10 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：5-10% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)-*N,N*-二甲基吡咯啉-3-胺 **Ex. 48** (10 mg, 0.02 mmol, 7%)。

[0705]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.01 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 3H), 0.87-0.78 (m, 2H)

[0706]

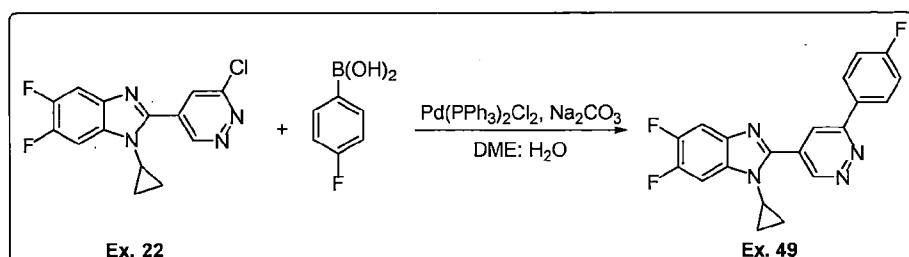
LC-MS: m/z 385.1 $[M+H]^+$ 於 2.06 RT (97.17%純度)。

[0707]

HPLC: 98.58%。

[實例 49]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(4-氟苯基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑 (Ex. 49)

[0708]

在室溫下將於 1,4-二甲氧基乙烷(dimethoxyethane; DME):水(4:1, 1.25 mL)中之 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (11.5 mg, 0.01 mmol)及碳酸鈉(86.4 mg, 0.81 mmol)在氬下沖洗 5 min。在室溫下，將 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 22** (50 mg, 0.16 mmol)及(4-氟苯基)硼酸(25.1 mg, 0.17 mmol)添加至反應混合物。將反應混合物在密封管中在 80℃下攪拌 12 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二

氟-2-(6-(4-氟苯基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 49** (40 mg, 0.10 mmol, 48%)。

[0709]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32-8.18 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H)

[0710]

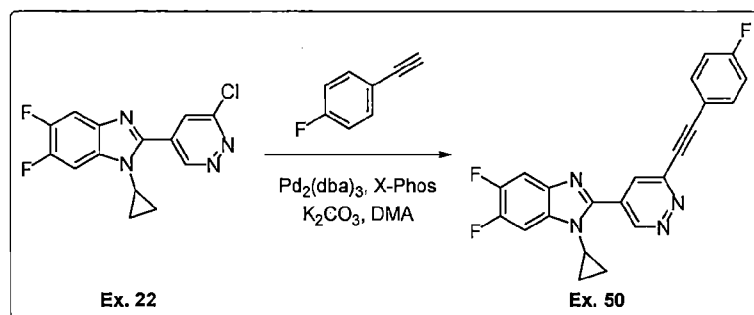
LC-MS: *m/z* 367 [M+H]⁺於 2.58 RT (98.75%純度)。

[0711]

HPLC: 98.72%。

[實例 50]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-((4-氟苯基)乙炔基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 50)

[0712]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 22** (100 mg, 0.32 mmol)於 *N,N*-二甲基乙醯胺(dimethylacetamide; DMA) (3 mL)中之攪拌溶液添加 1-乙炔基-4-氟苯(40 mg, 0.32 mmol)及碳酸鉀

(90 mg, 0.65 mmol)。將反應混合物用氬脫氣 10 min。在室溫下添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14.8 mg, 0.01 mmol)及 X-phos (8 mg, 0.01 mmol)且將混合物用氬脫氣另外 5 min。將反應混合物加熱至 80℃ 且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-((4-氟苯基)乙炔基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 50** (50 mg, 0.13 mmol, 39%)。

[0713]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.81 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 1.24-1.16 (m, 2H), 0.85-0.71 (m, 2H)

[0714]

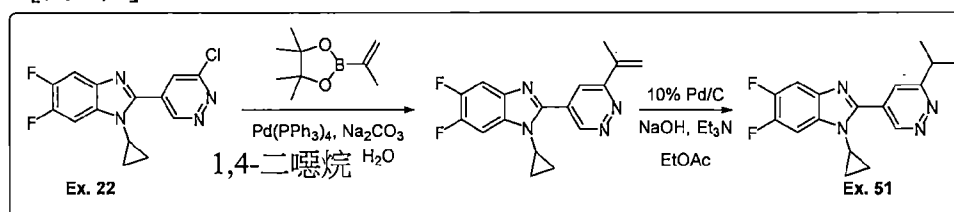
LC-MS: m/z 391.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 4.58 RT (97.94%純度)。

[0715]

HPLC: 96.14%。

[實例 51]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(丙-1-烯-2-基)嗒嗪-4-基)-1*H*-

苯并[d]咪唑

[0716]

向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 Ex. 22 (120 mg, 0.40 mmol)於 1,4-二噁烷(3.2 mL)及水(0.8 mL)中之攪拌溶液添加 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼戊環(219 mg, 1.17 mmol)及碳酸鈉(164.6 mg, 1.56 mmol)且在室溫下將混合物用氫沖洗 10 min。將 Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.02 mmol)添加至反應混合物。將反應混合物在 110°C 下加熱 8 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物過濾。將濾液在減壓下濃縮。將粗物質用正戊烷(2 x 5 mL)研製以獲得呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(丙-1-烯-2-基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(100 mg, 粗物質)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0717]

LC-MS: *m/z* 313.1 [M+H]⁺於 2.38 RT (94.08%純度)。

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-異丙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(Ex. 51)

[0718]

在惰性氣氛下，在室溫下向 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(丙-1-烯-2-基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(100 mg, 0.32 mmol)乙酸乙酯(5 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.04 mL)、氫氧化鈉(25 mg, 0.64 mmol)及 10% Pd/C (50%濕, 30 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾

且將矽藻土床用 EtOAc (20 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將粗物質用正戊烷(2 x 2 mL)及乙醚(2 x 2 mL)洗滌以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-異丙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 51** (55 mg, 0.17 mmol, 55%)。

[0719]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.63 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.49-3.31 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.31-1.20 (m, 2H), 0.86-0.73 (m, 2H)

[0720]

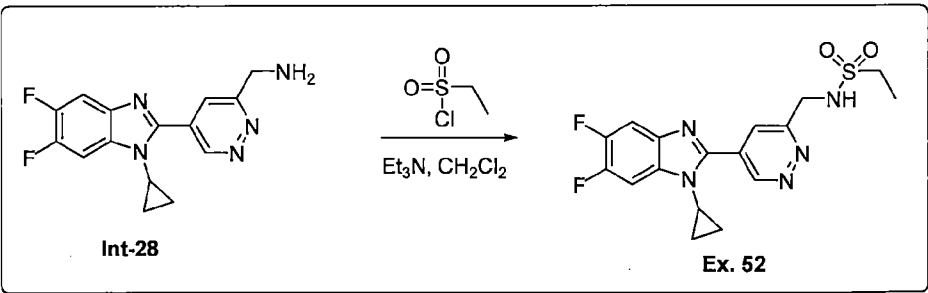
LC-MS: *m/z* 315.1 [M+H]⁺於 2.31 RT (97.95%純度)。

[0721]

HPLC: 99.16%。

[實例 52]

[方案]



N-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)乙磺醯胺(Ex. 52)

[0722]

在惰性氣氛下，在室溫下向(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲胺(140 mg, 0.46 mmol)於

CH₂Cl₂ (4 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.19 mL, 0.79 mmol)及乙烷磺醯氯(65.7 mg, 0.51 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈白色固體的 N-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)乙磺醯胺 **Ex. 52** (18 mg, 0.04 mmol, 10%)。

[0723]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 5H), 0.86-0.79 (m, 2H)

[0724]

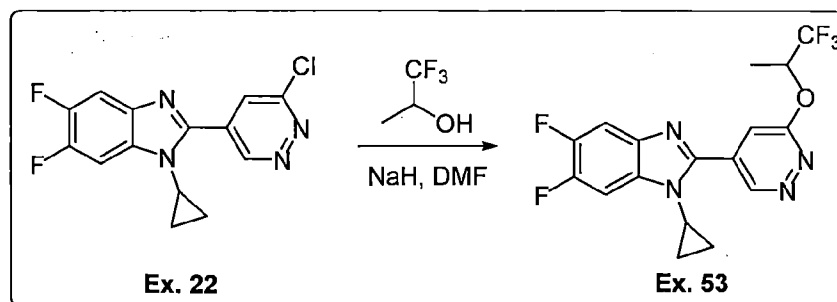
LC-MS: *m/z* 394 [M+H]⁺於 2.32 RT (99.29%純度)。

[0725]

HPLC: 98.78%。

[實例 53]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-((1,1,1-三氟丙-2-基)氧基)嗒

噻-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 53)

[0726]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 2-(6-氯噻嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 22** (75 mg, 0.24 mmol) 於 DMF (2.25 mL) 中之攪拌溶液逐份添加氫化鈉(60% 於礦物油中, 24.5 mg, 0.61 mmol)。在 0℃ 下將反應混合物攪拌 10 min。隨後，在 0℃ 下將 1,1,1-三氟丙-2-醇(34 mg, 0.30 mmol) 添加至反應混合物。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水(20 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：3% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈褐色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-((1, 1, 1-三氟丙-2-基)氧基)噻嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 53** (60 mg, 0.15 mmol, 84%)。

[0727]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.54 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 6.15-6.04 (m, 1H), 3.69-3.42 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.36-1.24 (m, 2H), 0.92-0.81 (m, 2H)

[0728]

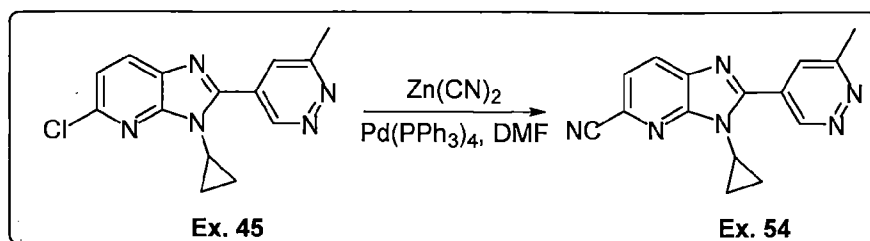
LC-MS: *m/z* 385.1 [M+H]⁺ 於 2.76 RT (97.88% 純度)。

[0729]

HPLC: 97.83%。

[實例 54]

[方案]



3-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈(Ex. 54)

[0730]

在室溫下向 5-氯-3-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4, 5-*b*]吡啶 **Ex. 45** (75 mg, 0.26 mmol)於 DMF (0.8 mL)中之攪拌溶液添加氰化鋅(61.5 mg, 0.52 mmol)及 Pd(PPh₃)₄ (30.3 mg, 0.02 mmol)。將混合物用氫沖洗 10 min 且隨後加熱至 170℃ 歷時 4.5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水(20 mL)稀釋中且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 3-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4, 5-*b*]吡啶-5-甲腈 **Ex. 54** (25 mg, 0.09 mmol, 35%)。

[0731]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.75 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.06-0.81 (m, 2H)

[0732]

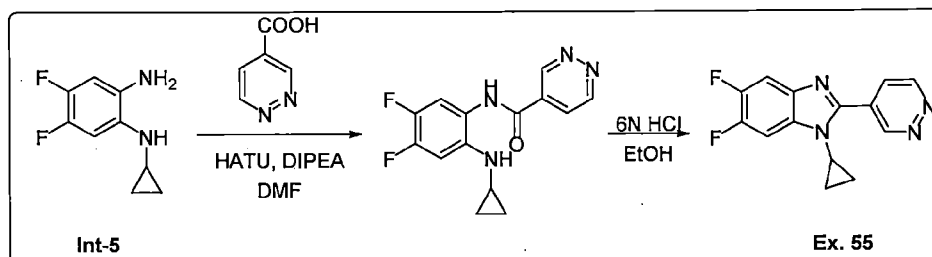
LC-MS: *m/z* 276.9 [M+H]⁺於 1.88 RT (98.98%純度)。

[0733]

HPLC: 95.03%。

[實例 55]

[方案]



N-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺

[0734]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*1-環丙基-4, 5-二氟苯-1, 2-二胺 **Int-5** (300 mg, 1.63 mmol)於 DMF (3 mL)中之攪拌溶液添加嗒嗪-4-甲酸(202 mg, 1.63 mmol)、HATU (743 mg, 1.95 mmol)及乙基二異丙基胺(1.1 mL, 6.52 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈灰白色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4, 5-二氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(250 mg, 粗物質)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0735]

LC-MS: *m/z* 291[M+H]⁺於 2.34 RT (96.97%純度)。

1-環丙基-5,6-二氟-2-(嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 55)

[0736]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(200 mg, 0.68 mmol)於 EtOH (4 mL) 中之攪拌溶液添加 6N HCl (2 mL)。在 70°C 下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用正戊烷(2 x 5 mL)洗滌以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 55** (120 mg, 0.44 mmol, 64%)。

[0737]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.81 (s, 1H), 9.41 (dd, *J* = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 5.5, 2.3 Hz, 1H), 7.4-7.69 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 0.88-0.73 (m, 2H)

[0738]

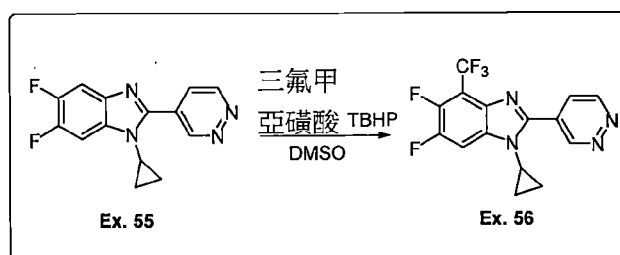
LC-MS: *m/z* 272.9 [M+H]⁺於 2.21 RT (99.23%純度)。

[0739]

HPLC: 99.54%。

[實例 56]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(嗒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 56)

[0740]

在惰性氣氛下，在室溫下向 1-環丙基-5,6-二氟-2-(嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 55** (100 mg, 0.36 mmol)於 DMSO (1.5 mL)中之攪拌溶液添加三氟甲亞磺酸鋅(243 mg, 0.73 mmol)。在 0℃下向此添加 TBHP (141 mg, 1.10 mmol)。在 50℃下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)鹼化且用 CH₂Cl₂(2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(嗒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 56** (19 mg, 0.05 mmol, 15%)。

[0741]

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 9.85 (s, 1H), 9.44 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 5.2, 2.3 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 9.3, 7.0 Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 1.38-1.20 (m, 2H), 0.89-0.83 (m, 2H)

[0742]

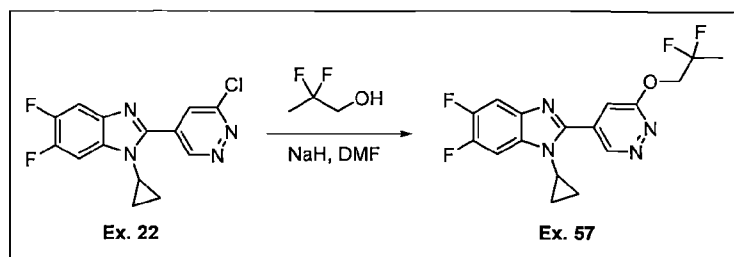
LC-MS: *m/z* 340.9 [M+H]⁺於 2.75 RT (91.67%純度)

[0743]

HPLC: 91.79%

[實例 57]

[方案]



1-環丙基-2-(6-(2,2-二氟丙氧基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 57)

[0744]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 22** (50 mg, 0.16 mmol)於 DMF (1.5 mL)中之攪拌溶液逐份添加氫化鈉(60%於礦物油中, 16.2 mg, 0.40 mmol)且將混合物攪拌 5 min。將 2,2-二氟丙-1-醇(18.8 mg, 0.19 mmol)添加至反應混合物且在室溫下攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水(20 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用 CH₂Cl₂:正戊烷(5:95, 10 mL)洗滌以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(2,2-二氟丙氧基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 57** (45 mg, 0.12 mmol, 82%)。

[0745]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.53 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (dd, *J* = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.67-3.58 (m, 1H), 1.80 (t, *J* = 18.6 Hz, 3H), 1.39-1.27 (m, 2H), 0.92-0.76 (m, 2H)

[0746]

LC-MS: m/z 367 $[M+H]^+$ 於 3.08 RT (96.40%純度)

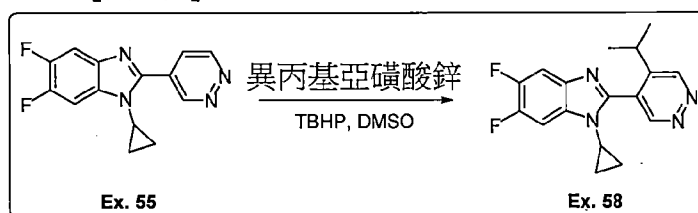
[0747]

HPLC: 94.40%

[0748]

[實例 58]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(5-異丙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 58)

[0749]

在室溫下，在惰性氣氛下向 1-環丙基-5,6-二氟-2-(嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 55** (100 mg, 0.37 mmol) 於 DMSO (1 mL) 中之攪拌溶液添加異丙基亞鎂酸鋅 (205 mg, 0.73 mmol)。隨後，在 0℃ 下添加第三丁基氫過氧化物 (70% 於水中, 142 mg, 1.1 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫，且隨後加熱至 50℃ 歷時 16 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物用飽和 NaHCO_3 溶液 (pH 約 8) 鹼化且用 EtOAc (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：70% EtOAc/己烷) 純化，繼之以用正戊烷 (2 x 4 mL) 研製且在真空下乾燥以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(5-異丙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 58** (15 mg,

0.05 mmol, 13%)。

[0750]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.48 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.31 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 10.5, 7.3 Hz, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H)

[0751]

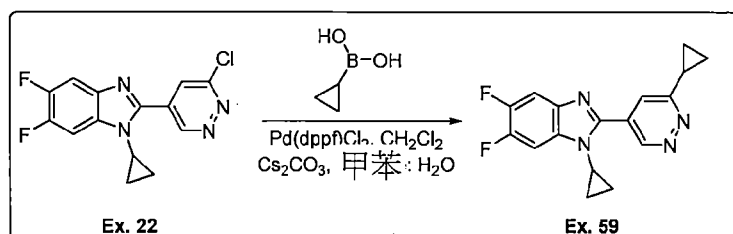
LC-MS: m/z 315.0 [M+H]⁺於 2.70 RT (95.37%純度)

[0752]

HPLC: 92.84%

[實例 59]

[方案]



1-環丙基-2-(6-環丙基嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 59)

[0753]

在密封管中向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 22** (70 mg, 0.22 mmol)於甲苯/水(3:1, 2 mL)中之攪拌溶液添加環丙基硼酸(24 mg, 0.27 mmol)及碳酸銨(186 mg, 0.57 mmol)且將混合物在氬下沖洗 10 min。將 Pd(dppf)Cl₂ (18.6 mg, 0.02 mmol)添加至反應混合物，並且

進一步脫氣 5 min。將反應加熱至 110°C 歷時 16 h 且隨後冷卻。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水 (20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 1-環丙基-2-(6-環丙基嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 59** (8 mg, 0.02 mmol, 11%)。

[0754]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.57 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 10.2, 7.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.7, 7.0 Hz, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 4H), 1.25-1.19 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 2H)

[0755]

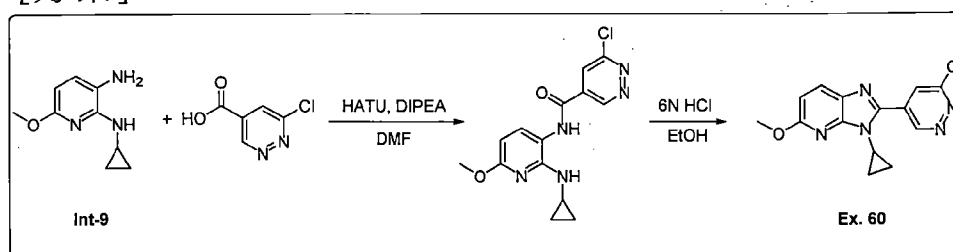
LC-MS: *m/z* 313.1 [M+H]⁺於 2.22 RT (93.72%純度)

[0756]

HPLC: 96.07%

[實例 60]

[方案]



6-氯-N-(2-(環丙基胺基)-6-甲氧基吡啶-3-基)嗒嗪-4-甲
醯胺

[0757]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 6-氯嗒嗪-4-甲酸(500 mg, 3.16 mmol)於 DMF (10 mL)中之攪拌溶液添加 *N*²-環丙基-6-甲氧基吡啶-2,3-二胺 **Int-9** (566 mg, 3.16 mmol)、HATU (1.8 g, 4.74 mmol)及二異丙基乙胺(2.19 mL, 12.64 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30-40% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 6-氯-*N*-(2-(環丙基胺基))-6-甲氧基吡啶-3-基)嗒嗪-4-甲醯胺(225 mg, 0.70 mmol, 22%)。

[0758]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.91 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.73-2.70 (m, 1H), 0.73-0.64 (m, 2H), 0.52-0.40 (m, 2H)

2-(6-氯嗒嗪-4-基)-3-環丙基-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(Ex. 60)

[0759]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 6-氯-*N*-(2-(環丙基胺基))-6-甲氧基吡啶-3-基)嗒嗪-4-甲醯胺(150 mg, 0.47 mmol)於 EtOH (3.5 mL)中之攪拌溶液添加 6*N* HCl (2 mL)。在 80℃ 下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之

後，將反應混合物用飽和碳酸鈉溶液 (20 mL) 稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：60-70% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-3-環丙基-5-甲氧基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶 Ex. 60 (35 mg, 0.11 mmol, 22%)。

[0760]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.28 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.79-2.74 (m, 1H), 0.77-0.68 (m, 2H), 0.53-0.47 (m, 2H)

[0761]

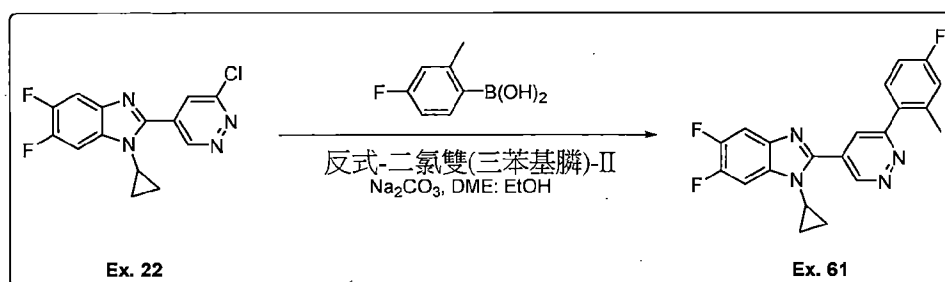
LC-MS: m/z 302.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 1.85 RT (95.67%純度)

[0762]

HPLC: 94.24%

[實例 61]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(4-氟-2-甲基苯基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 61)

[0763]

在密封管中向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 22** (70 mg, 0.22 mmol)於 DME/EtOH (2:1, 0.9 mL)中之攪拌溶液添加(4-氟-2-甲基苯基)硼酸(42 mg, 0.27 mmol)及碳酸鈉(72.5 mg, 0.68 mmol)且將混合物在氬下沖洗 10 min。將反式-二氯雙(三苯基磷)-II 添加至反應混合物且將反應混合物在 80℃下攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物過濾且將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(4-氟-2-甲基苯基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 61** (45 mg, 0.11 mmol, 51%)。

[0764]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.81 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 10.1, 7.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.34, 5.83 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 9.6, 6.9 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.37-1.30 (m, 2H), 0.93-0.87 (m, 2H)

[0765]

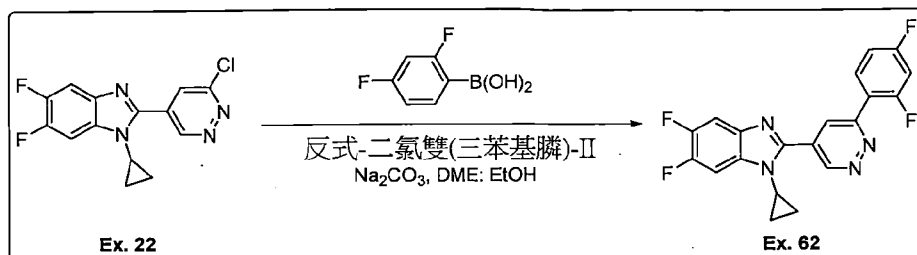
LC-MS: *m/z* 381.1 [M+H]⁺於 2.60 RT (97.81%純度)

[0766]

HPLC: 96.11%

[實例 62]

[方案]



1-環丙基-2-(6-(2,4-二氟苯基)咪唑-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 62)

[0767]

向 2-(6-氯咪唑-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 22** (70 mg, 0.22 mmol)於 DME:EtOH (2:1, 0.9 mL)中之攪拌溶液添加(2,4-二氟苯基)硼酸(43 mg, 0.27 mmol)及碳酸鈉(75.5 mg, 0.68 mmol)且將混合物在氬下沖洗 10 min。將反式-二氯雙(三苯基膦)-II (8 mg, 0.01 mmol)添加至反應混合物且將反應混合物在密封管中在 80℃下攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物過濾且將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(2,4-二氟苯基)咪唑-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 62** (45 mg, 0.11 mmol, 51%)。

[0768]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.79 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36-8.29 (m, 1H), 7.62 (dd, *J* = 10.2, 7.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 2H)

[0769]

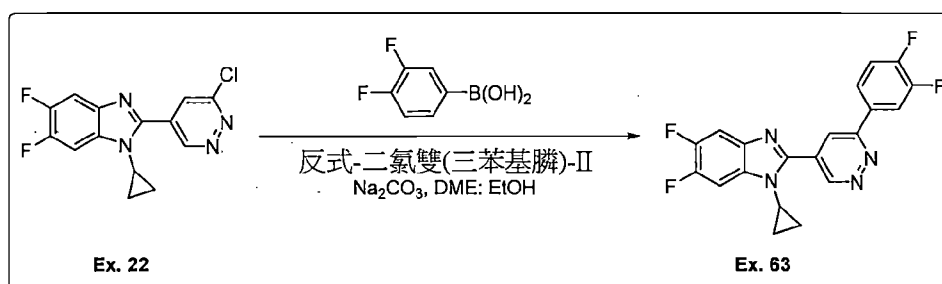
LC-MS: m/z 385.1 $[M+H]^+$ 於 2.61 RT (96.45%純度)

[0770]

HPLC: 96.95%

[實例 63]

[方案]



1-環丙基-2-(6-(3,4-二氟苯基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 63)

[0771]

在密封管中向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 Ex. 22 (70 mg, 0.22 mmol)於 DME/EtOH (2:1, 0.9 mL)中之攪拌溶液添加(3,4-二氟苯基)硼酸(43 mg, 0.27 mmol)及碳酸鈉(75.5 mg, 0.68 mmol)且將混合物在氬下沖洗 10 min。將反式-二氯雙(三苯基膦)-II 添加至反應混合物且將反應混合物在 80℃下攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物過濾且將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(3,4-二氟苯基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 63** (45 mg, 0.11 mmol, 51%)。

[0772]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14-8.09 (m, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.62 (dd, *J* = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 17.9, 8.7 Hz, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 2H), 0.93-0.82 (m, 2H)

[0773]

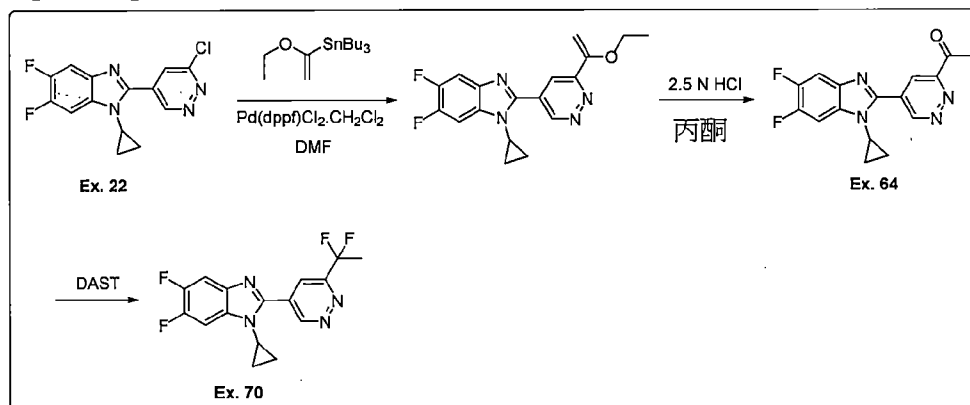
LC-MS: *m/z* 385 [M+H]⁺於 2.62 RT (98.32%純度)

[0774]

HPLC: 98.68%

[實例 64 & 實例 70]

[方案]



1-環丙基-2-(6-(1-乙氧基乙烯基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑

[0775]

在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 22** (200 mg, 0.65 mmol)於 DMF (4 mL)中之攪拌溶液添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(0.26 mL, 0.78 mmol)及 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (53 mg, 0.06 mmol)且將

混合物在氬下脫氣 10 min。在 100℃ 下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (40 mL)萃取。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺褐色半固體的 1-環丙基-2-(6-(1-乙氧基乙烯基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑(180 mg, 0.52 mmol, 81%)。

[0776]

LC-MS: *m/z* 343.1 [M+H]⁺於 3.10 RT (81.31%純度)

1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙-1-酮(Ex. 64)

[0777]

在室溫下，向 1-環丙基-2-(6-(1-乙氧基乙烯基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑(180 mg, 0.52 mmol)於丙酮(3 mL)中之攪拌溶液添加 2.5 N HCl (2 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 6 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下蒸發。將殘餘物用 CH₂Cl₂ (40 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈淺褐色固體的 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙-1-酮 **Ex. 64** (110 mg, 0.35 mmol, 69%)。

[0778]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H),

3.99-3.94 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.19-1.14 (m, 2H),
0.79-0.75 (m, 2H)

[0779]

LC-MS: m/z 315.0 $[M+H]^+$ 於 2.65 RT (95.59%純度)

[0780]

HPLC: 93.77%

1-環丙基-2-(6-(1,1-二氟乙基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟
-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 70)

[0781]

在惰性氣氛，將 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙-1-酮 **Ex. 70** (110 mg, 0.35 mmol) 於 DAST (3 mL)中之溶液在室溫下攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液 (30 mL)淬滅且用 EtOAc (40 mL)萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化，其進一步藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(1,1-二氟乙基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 70** (45 mg, 0.13 mmol, 41%)。

[0782]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 4.02-3.97 (m, 1H), 2.22 (t, $J = 19.4$ Hz, 3H), 1.21-1.14 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H)

[0783]

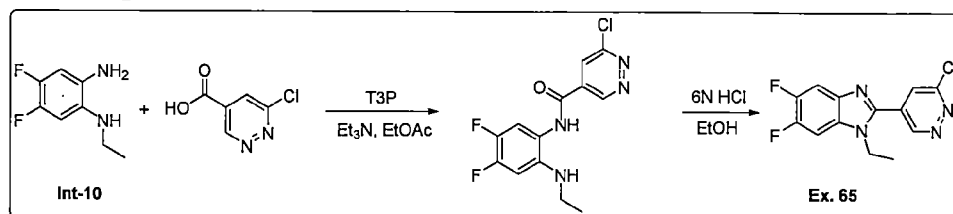
LC-MS: m/z 337.0 $[M+H]^+$ 於 2.99 RT (99.31%純度)

[0784]

HPLC: 99.50%

[實例 65]

[方案]

6-氯-*N*-(2-(乙基胺基)-4,5-二氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺

[0785]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下，向 *N*¹-乙基-4,5-二氟苯-1,2-二胺 **Int-10** (500 mg, 2.9 mmol) 於 EtOAc (15 mL) 中之攪拌溶液添加 6-氯嗒嗪-4-甲酸 (505 mg, 3.19 mmol)、三乙胺 (0.8 mL, 5.81 mmol) 及丙基膦酸酐 (50% 於 EtOAc 中, 4.5 mL, 7.26 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 5 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液 (50 mL) 淬滅且用 EtOAc (2 x 60 mL) 萃取。將合併有機萃取物用水 (70 mL)、鹽水 (70 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：15% EtOAc/己烷) 純化以得到呈黃色固體的 6-氯-*N*-(2-(乙基胺基)-4,5-二氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺 (500 mg, 1.60 mmol, 55%)。

[0786]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.1 (brs, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.3 (dd, *J* = 11.7, 8.1 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 12.1, 7.9 Hz, 1H), 5.5 (brs, 1H), 3.12-3.02 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

[0787]

LC-MS: *m/z* 312.9 [M+H]⁺ 於 2.69 RT (96.47%純度)

2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-乙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑
(Ex. 65)

[0788]

在惰性氣氛下，在室溫下向 6-氯-N-(2-(乙基胺基)-4,5-二氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(400 mg, 1.28 mmol)於乙醇(4 mL)中之攪拌溶液添加 6 N HCl (6 mL)。在 50℃ 下將反應混合物攪拌 15 min。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉溶液(40 mL)中且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質 (100 mg)係藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-乙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 65** (30 mg, 0.10 mmol, 29%)。

[0789]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)

[0790]

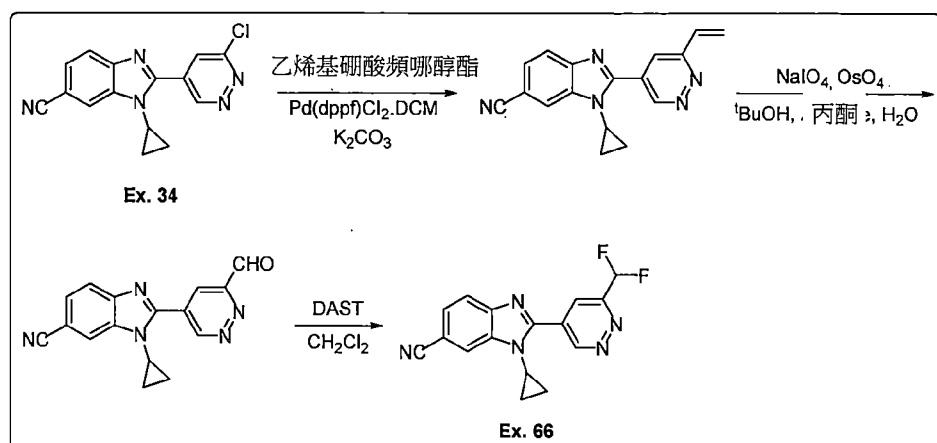
LC-MS: m/z 294.9 $[M+H]^+$ 於 2.58 RT (98.60%純度)

[0791]

HPLC: 99.85%

[實例 66]

[方案]



1-環丙基-2-(6-乙基噻嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

[0792]

在密封管中，在室溫下向 2-(6-氯噻嗪-4-基)-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Ex. 34** (200 mg, 0.67 mmol) 於 1,4-二噁烷(5 mL)及水(1.5 mL)中之攪拌溶液添加乙基硼酸頻哪醇酯(313 mg, 2.03 mmol)及碳酸鉀(374 mg, 2.71 mmol)。將反應混合物在氬下脫氣 10 min。在室溫下向此添加 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (5.3 mg, 0.006 mmol)且將混合物進一步在氬下脫氣 10 min。將反應混合物加熱至 100℃且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水(20 mL)稀釋中且用 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無

水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈褐色黏稠漿液的 1-環丙基-2-(6-乙烯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 (200 mg)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0793]

LC-MS: m/z 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.27 RT (73.7%純度)

1-環丙基-2-(6-甲醯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

[0794]

在 0°C 下，在惰性氣氛下向 1-環丙基-2-(6-乙烯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 (200 mg, 粗物質) 於第三丁醇 (0.5 mL)、丙酮 (0.5 mL) 及水 (0.5 mL) 之混合物中之攪拌溶液添加高碘酸鈉 (29.68 mg, 0.13 mmol)，繼之以四氧化鐵 (0.1 M 於甲苯中, 4 mL)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水 (10 mL) 稀釋且用 EtOAc (2 x 10 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈橙色固體的 1-環丙基-2-(6-甲醯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 (200 mg, 粗物質)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[0795]

LC-MS: m/z 308.1 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ 於 1.78 RT (8.32%純度)

1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 (Ex. 66)

[0796]

在 0°C 下，在惰性氣氛下向 1-環丙基-2-(6-甲醯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(200 mg, 粗物質)於 CH₂Cl₂ (10 mL)中之攪拌溶液添加 DAST (223 mg, 1.38 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸鈉溶液(20 mL)稀釋且用 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化，其進一步藉由製備 HPLC 純化以得到呈褐色固體的 1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Ex. 66** (15 mg, 0.05 mmol, 7%)。

[0797]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.99 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 51.1 Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 2H), 0.91-0.86 (m, 2H)

[0798]

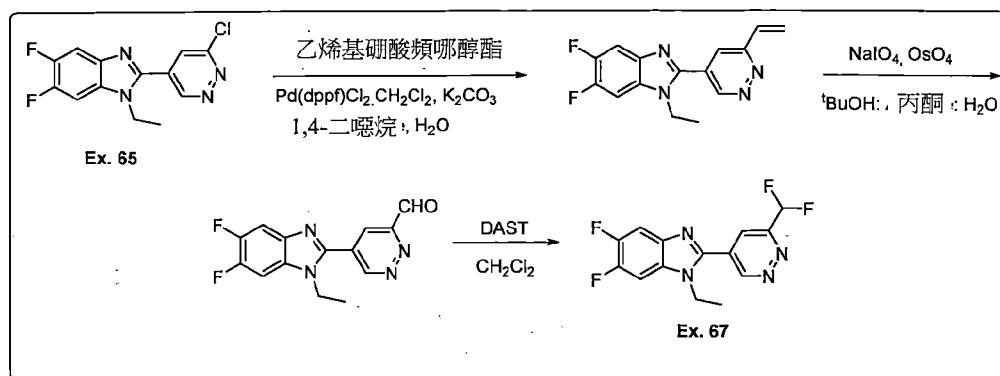
LC-MS: *m/z* 312 [M+H]⁺於 2.52 RT (98.91%純度)

[0799]

HPLC: 99.83%

[實例 67]

[方案]



1-乙基-5,6-二氟-2-(6-乙烯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑

[0800]

在密封管中，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-乙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 65** (400 mg, 粗物質)於 1,4-二噁烷(12 mL)及水(4 mL)中之攪拌溶液添加乙烯基硼酸頻哪醇酯(419 mg, 2.72 mmol)及碳酸鉀(563 mg, 4.08 mmol)。將反應混合物在氬下脫氣 20 min。在室溫下向此添加 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (11 mg, 0.013 mmol)且將混合物進一步在氬下脫氣 10 min。將反應混合物加熱至 80℃且攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(50 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 60 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 1-乙基-5,6-二氟-2-(6-乙烯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(100 mg, 粗物質)。

[0801]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.52 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 10.4, 7.5 Hz, 1H),

7.87 (dd, $J = 11.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 18.0, 11.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

[0802]

LC-MS: m/z 287 $[M+H]^+$ 於 2.47 RT (96.16%純度)

5-(1-乙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛

[0803]

在 0 °C 下向 1-乙基-5,6-二氟-2-(6-乙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (100 mg, 粗物質) 於丙酮:^tBuOH:水 (1:1:1, 6 mL) 中之攪拌溶液添加高碘酸鈉 (149 mg, 0.69 mmol) 及四氧化鐵 (1% 於甲苯中, 2 mL)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 3 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後, 將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將矽藻土床用 EtOAc (30 mL) 洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物用水 (20 mL) 稀釋且用 CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈褐色固體的 5-(1-乙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛 (100 mg, 粗物質)。此粗物質無需進一步純化而用於下一步驟。

[0804]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.37 (s, 1H), 9.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 10.4, 7.5$ Hz, 1H), 4.46 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

[0805]

LC-MS: m/z 289 $[M+H]^+$ 於 1.87 RT (70.81%純度)

2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1-乙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 (Ex. 67)

[0806]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 5-(1-乙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛 (100 mg, 粗物質) 於 CH_2Cl_2 (8 mL) 中之攪拌溶液添加 DAST (0.09 mL, 0.69 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水 (30 mL) 淬滅且用 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物用飽和碳酸氫鈉溶液 (30 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：10% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1-乙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 67** (30 mg, 0.09 mmol, 28%)。

[0807]

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 10.8, 7.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 10.9, 7.5 Hz, 1H), 7.56-7.24 (m, 1H), 4.46 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0808]

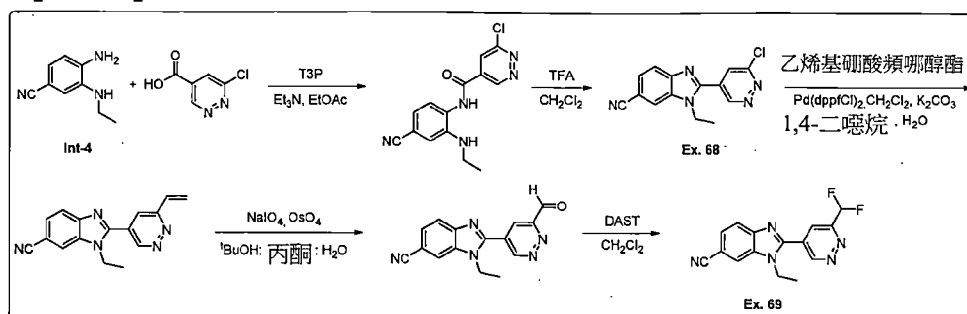
LC-MS: m/z 311.0 $[M+H]^+$ 於 2.69 RT (98.69%純度)

[0809]

HPLC: 98.72%

[實例 68 & 實例 69]

[方案]



6-氯-N-(4-氰基-2-(乙基氨基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺

[0810]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 4-氨基-3-(乙基氨基)苯甲腈 **Int-4** (200 mg, 1.24 mmol) 於 EtOAc (10 mL) 中之攪拌溶液添加 6-氯嗒嗪-4-甲酸 (210 mg, 1.32 mmol)、三乙胺 (0.34 mL, 2.48 mmol) 及丙基膦酸酐 (50% 於 EtOAc 中, 1.97 mL, 3.10 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 5 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液 (30 mL) 淬滅且用 EtOAc (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物用水 (40 mL)、鹽水 (40 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：20% EtOAc/己烷) 純化以得到呈黃色固體的 6-氯-N-(4-氰基-2-(乙基氨基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺 (250 mg, 0.83 mmol, 67%)。

[0811]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.23 (brs, 1H), 9.65 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 5.77 (br s, 1H), 3.20-3.15 (m, 2H), 1.17

(t, $J = 7.0$ Hz, 3H)

2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-乙基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈 (Ex. 68)

[0812]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 6-氯-*N*-(4-氰基-2-(乙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺 (50 mg, 0.16 mmol) 於 CH₂Cl₂ (2 mL) 中之攪拌溶液添加三氟乙酸 (0.2 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 6 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下蒸發。將殘餘物用飽和碳酸氫鈉溶液 (20 mL) 淬滅且用 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-乙基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈 **Ex. 68** (35 mg, 0.12 mmol, 74%)。

[0813]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.70 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.4, 0.5$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.52 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

[0814]

LC-MS: m/z 284 [M+H]⁺ 於 2.34 RT (97.52%純度)

[0815]

HPLC: 97.70%

1-乙基-2-(6-乙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲

腓

[0816]

在惰性氣氛下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腓 **Ex. 68** (170 mg, 0.60 mmol)於 1,4-二噁烷(6 mL)及水(2 mL)之混合物中之攪拌溶液添加乙烯基硼酸頻哪醇酯(185 mg, 1.20 mmol)及碳酸鉀(248.69 mg, 1.80 mmol)。將反應混合物在氬下脫氣 20 min。在室溫下向此添加 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (4.9 mg, 0.06 mmol) 將反應混合物加熱至 80°C 且攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：1-2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 1-乙基-2-(6-乙烯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腓(100 mg, 0.36 mmol, 61%)。

[0817]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 17.7, 0.6 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

[0818]

LC-MS: *m/z* 276.1 [M+H]⁺於 2.23 RT (95.18%純度)

1-乙基-2-(6-甲醯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

[0819]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 1-乙基-2-(6-乙炔基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 (100 mg, 0.36 mmol) 於丙酮:*t*BuOH:水 (1:1:1, 6 mL) 中之攪拌溶液添加高碘酸鈉 (154.9 mg, 0.72 mmol) 及四氧化鐵 (1% 於甲苯中, 2 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌 5 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將矽藻土床用 EtOAc (20 mL) 洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物用水 (20 mL) 稀釋且用 CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以得到呈黏稠漿液的 1-乙基-2-(6-甲醯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 (100 mg, 粗物質)。粗物質無需進一步純化而用於下一步驟。

[0820]

LC-MS: *m/z* 278.1 [M+H]⁺ 於 1.65 RT (43.82% 純度)

2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 (Ex. 69)

[0821]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 1-乙基-2-(6-甲醯基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 (100 mg, 粗物質) 於 CH₂Cl₂ (4 mL) 中之攪拌溶液添加 DAST (0.09, 0.72 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 5 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC)

之後，將反應混合物傾倒至冰冷水(20 mL)中且用 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：10% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 2-(6-(二氟甲基) 嗒嗪-4-基)-1-乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Ex. 69** (30 mg, 0.10 mmol)。

[0822]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 1.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 54.6$ Hz, 1H), 4.54 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

[0823]

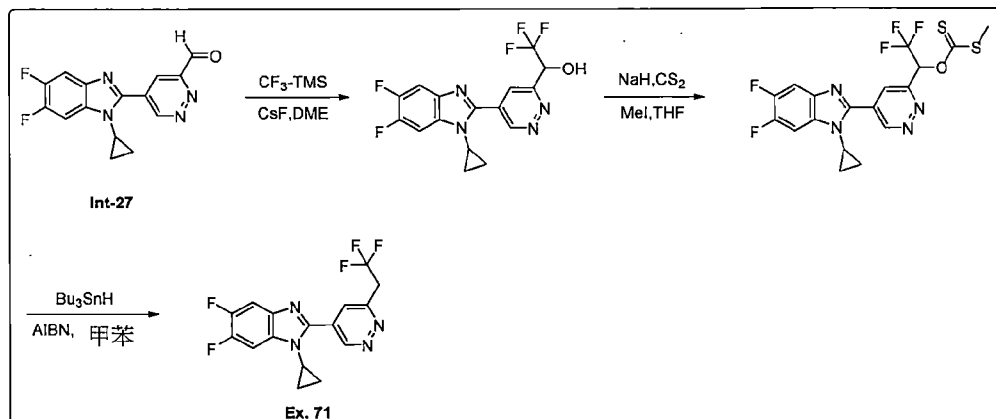
LC-MS: m/z 300.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.41 RT (99.41%純度)

[0824]

HPLC: 99.68%

[實例 71]

[方案]



1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇

[0825]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻嗪-3-甲醛 **Int-27** (400 mg, 1.33 mmol) 於 DME (5 mL) 中之攪拌溶液添加氟化銫 (202.6 mg, 1.33 mmol) 且將混合物攪拌 15 min。在 0℃ 下將 TMS-CF₃ (284 mg, 1.99 mmol) 添加至反應混合物。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用 1 *N* HCl 溶液(20 mL)淬滅，用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)鹼化且用 EtOAc (2 x 60 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：40% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(160 mg, 0.43 mmol, 32%)。

[0826]

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 9.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.9, 7.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 5.55 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 1.29-1.20 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 2H)

[0827]

LC-MS: *m/z* 371.1 [M+H]⁺ 於 2.76 RT (75.32%純度)

O-(1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻

噻-3-基)-2,2,2-三氟乙基) 二硫碳酸 S-甲酯

[0828]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(100 mg, 0.27 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液逐份添加氫化鈉(60%於礦物油中, 21.6 mg, 0.54 mmol)且將混合物攪拌 30 min。在 0℃ 下將二硫化碳(41 mg, 0.54 mmol)添加至反應混合物且攪拌 30 min, 繼之以在 0℃ 下添加甲基碘(76 mg, 0.54 mmol)且繼續攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物用飽和氯化銨溶液(15 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以得到呈黑色黏稠漿液的 O-(1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻-3-基)-2, 2, 2-三氟乙基) 二硫碳酸 S-甲酯(100 mg)。粗物質無需進一步純化而用於下一步驟。

[0829]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 11.0, 7.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 7.52 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.20-1.15 (m, 2H), 0.79-0.73 (m, 2H)

[0830]

LC-MS: *m/z* 461.1 [M+H]⁺於 3.63 RT (77.86%純度)

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(2,2,2-三氟乙基)噻-4-

基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 71)

[0831]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *O*-(1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)-2,2,2-三氟乙基) 二硫碳酸 *S*-甲酯(100 mg, 0.21 mmol) 於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液添加 AIBN (5.3 mg, 0.032 mmol)及三丁基錫烷(95 mg, 0.32 mmol)。將反應混合物加熱至 60℃ 且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和氯化銨溶液(30 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化，其進一步藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(2,2,2-三氟乙基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 71** (15 mg, 0.04 mmol, 19%)。

[0832]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.68-3.62 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 2H)

[0833]

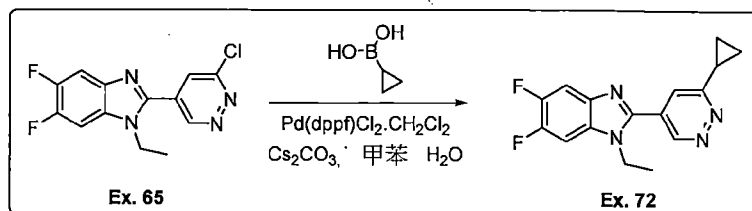
LC-MS: *m/z* 355.1 [M+H]⁺ 於 2.86 RT (98.85%純度)

[0834]

HPLC: 99.79%

[實例 72]

[方案]



2-(6-環丙基嗒嗪-4-基)-1-乙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 72)

[0835]

在密封管中向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-乙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 65** (150 mg, 0.51 mmol) 於甲苯/水(3:1, 12 mL)中之攪拌溶液添加環丙基硼酸(52.6 mg, 0.61 mmol)及碳酸銫 416 mg, 1.27 mmol)且在氬下沖洗 20 min。將 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (4 mg, 0.005 mmol) 添加至反應混合物且再次在氬下，在室溫下沖洗 5 min。在 100℃ 下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 2-(6-環丙基嗒嗪-4-基)-1-乙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 72** (40 mg, 0.133 mmol, 26%)。

[0836]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 10.3, 7.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.24 (m,

4H)

[0837]

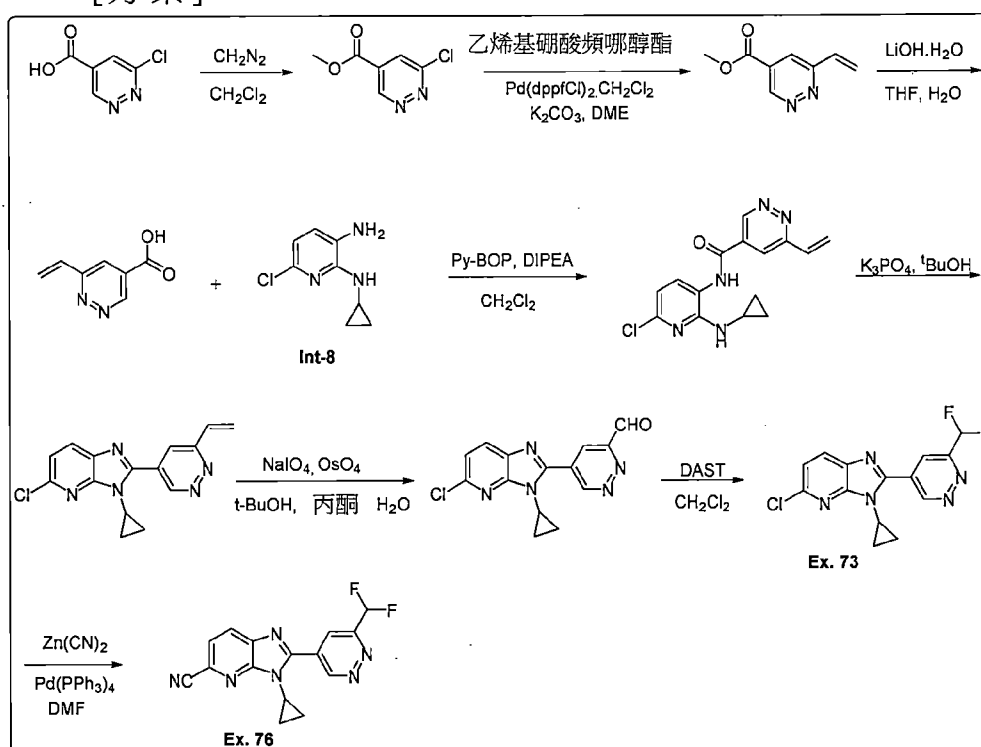
LC-MS: m/z 301.0 $[M+H]^+$ 於 2.58 RT (99.14%純度)

[0838]

HPLC: 99.64%

[實例 73 & 實例 76]

[方案]



6-氯吡嗪-4-甲酸甲酯

[0839]

在氬氣氛下向 6-氯吡嗪-4-甲酸(1.5 g, 9.49 mmol)於 CH_2Cl_2 (30 mL)中之攪拌溶液添加於二乙醚中之重氮甲烷(藉由在 0°C 下將 *N*-亞硝基甲基脲(3 g)添加至 50% KOH 溶液(25 mL)及二乙醚(50 mL)之混合物；升溫至 RT 且攪拌 30 min 來新鮮製備)。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將

反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且用 CH_2Cl_2 (30 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 6-氯嗒嗪-4-甲酸酯(1.4 g, 8.13 mmol, 86%)。

[0840]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)

6-乙烯基嗒嗪-4-甲酸甲酯

[0841]

在惰性氣氛下，在密封管中在室溫下向 6-氯嗒嗪-4-甲酸甲酯(1.4 g, 8.13 mmol)於 1,2-二甲氧基乙烷(20 mL)中之攪拌溶液添加碳酸鉀(3.36 g, 24.39 mmol)及乙烯基硼酸頻哪醇酯(2.56 mL, 16.2 mmol)。將反應混合物在氬下脫氣 5-10 min。在室溫下將 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (66 mg, 0.08 mmol)添加至反應混合物且在氬下脫氣 5-10 min。將反應混合物加熱至 80-90°C 且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用 EtOAc (50 mL)稀釋，經由矽藻土襯墊過濾且將床層用 EtOAc(50 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30-40% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 6-乙烯基嗒嗪-4-甲酸甲酯(1.3 g, 7.92 mmol, 97%)。

[0842]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 17.8, 11.0$ Hz, 1H),

6.38 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)

6-乙烯基嗒嗪-4-甲酸

[0843]

在 0°C 下向 6-乙烯基嗒嗪-4-甲酸甲酯 (1.4 g, 8.53 mmol) 於 THF:水 (1:2, 12.75 mL) 之混合物中之攪拌溶液添加氫氧化鋰 (716 mg, 17.07 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 1.5 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將揮發性物質在減壓下濃縮。使用濃 HCl 將殘餘物酸化 (pH 約 1-2) 且在室溫下攪拌 30 min。將所沉澱固體過濾且在真空下乾燥以得到呈灰白色固體的 6-乙烯基嗒嗪-4-甲酸 (500 mg, 3.33 mmol, 39%)，其無需進一步純化而用於下一步驟。

[0844]

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 14.10 (br s, 1H), 9.42 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 18.0, 11.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H)

N-(6-氯-2-(環丙基胺基)吡啶-3-基)-6-乙烯基嗒嗪-4-甲醯胺

[0845]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 6-乙烯基嗒嗪-4-甲酸 (40 mg, 0.27 mmol) 於 CH_2Cl_2 (3 mL) 中之攪拌溶液添加 6-氯- N^2 -環丙基吡啶-2,3-二胺 Int-8 (50 mg, 0.27 mmol)、苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶鎂六氟磷酸鹽 (170 mg, 0.32 mmol)

及二異丙基乙胺(0.18 mL, 1.08 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用氯化銨水溶液(30 mL)淬滅且用 EtOAc (40 mL)萃取。將有機層用水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 *N*-(6-氯-2-(環丙基胺基)吡啶-3-基)-6-乙烯基嗒嗪-4-甲醯胺(140 mg, 粗物質)。

[0846]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.01 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.70-6.65 (m, 1H), 6.47 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.73-2.69 (m, 1H), 0.73-0.68 (m, 2H), 0.49-0.45 (m, 2H)

[0847]

LC-MS: *m/z* 316.1 [M+H]⁺於 2.36 RT (70.07%純度)

5-氯-3-環丙基-2-(6-乙烯基嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4, 5-*b*]吡啶

[0848]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*-(6-氯-2-(環丙基胺基)吡啶-3-基)-6-乙烯基嗒嗪-4-甲醯胺(140 mg, 0.44 mmol)於第三丁醇(10 mL)中之攪拌溶液添加磷酸三鉀(222 mg, 1.1 mmol)。將反應混合物加熱至 90°C 且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下蒸發。將殘

餘物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (40 mL)萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：60-70% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色漿液的 5-氯-3-環丙基-2-(6-乙基噻嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(125 mg, 粗物質)。

[0849]

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.01 (s, 1H), 9.51 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 0.72-0.68 (m, 2H), 0.49-0.44 (m, 2H)

[0850]

LC-MS: m/z 297.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.35 RT (77.28%純度)

5-(5-氯-3-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)噻嗪-3-甲醛

[0851]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 5-氯-3-環丙基-2-(6-乙基噻嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(125 mg, 0.42 mmol)於丙酮:*t*-BuOH:水(1:1:1, 7.5 mL)中之攪拌溶液添加高碘酸鈉(179 mg, 0.84 mmol)及四氧化鐵(1%於甲苯中, 2.5 mL)。將反應混合物逐漸地升溫至 RT 且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用 CH_2Cl_2 (30 mL)洗滌。將有機層用水(20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以得到呈褐色固體的

5-(5-氯-3-環丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)嗒嗪-3-甲醛
8 (130 mg), 其無需進一步純化而用於下一步驟。

5-氯-3-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并
 [4,5-*b*]吡啶(Ex. 73)

[0852]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 5-(5-氯-3-環丙基-3*H*-咪唑
 并[4,5-*b*]吡啶-2-基)嗒嗪-3-甲醛(130 mg, 粗物質)於
 CH₂Cl₂ (10 mL)中之攪拌溶液添加 DAST (0.11 mL, 0.86
 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始
 材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰水(20 mL)淬滅且
 用碳酸鈉水溶液(10 mL)鹼化且用 CH₂Cl₂ (2 x 40 mL)萃
 取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃
 縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 30-40% EtOAc/
 己烷)純化以得到呈灰白色固體的 5-氯-3-環丙基-2-(6-(二
 氟甲基)嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶 **Ex. 73** (7.2 mg,
 0.022 mmol, 5%)。

[0853]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 10.00 (d, *J* = 2.0 Hz,
 1H), 8.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43
 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.05 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H),
 1.28-1.25 (m, 2H), 0.99-0.93 (m, 2H)

[0854]

LC-MS: *m/z* 321.9 [M+H]⁺於 2.56 RT (94.15%純度)

[0855]

HPLC: 92.45%

3-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈 (Ex. 76)

[0856]

在室溫下向 5-氯-3-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶 **Ex. 73** (50 mg, 0.15 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液添加氰化鋅(36 mg, 0.31 mmol)且將混合物在氬下沖洗 5 min。添加 Pd(PPh₃)₄ (17.94 mg, 0.01 mmol)且將混合物在氬下沖洗 5 min。將反應混合物在微波下加熱至 150°C 歷時 1.5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (30 mL)萃取。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30-40% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 3-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈 **Ex. 76** (27 mg, 0.086 mmol, 56%)。

[0857]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 10.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36-7.08 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H)

[0858]

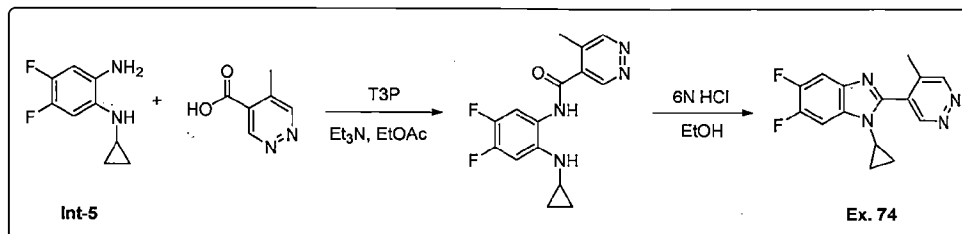
LC-MS: *m/z* 312.9 [M+H]⁺於 2.11 RT (99.81%純度)

[0859]

HPLC: 99.53%

[實例 74]

[方案]



N-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-5-甲基嗒嗪-4-甲醯胺

[0860]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 *N*¹-環丙基-4,5-二氟苯-1,2-二胺 **Int-5** (250 mg, 1.35 mmol) 於 EtOAc (8 mL) 中之攪拌溶液添加 5-氯嗒嗪-4-甲酸 (206 mg, 1.49 mmol)、三乙胺 (0.37 mL, 2.71 mmol) 及丙基膦酸酐 (50% 於 EtOAc 中, 2.1 mL, 3.39 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 4 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物用 EtOAc (30 mL) 稀釋且用水 (20 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在壓力下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液: 50-70% EtOAc/己烷) 純化以得到呈淺黃色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-5-甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (210 mg, 0.69 mmol, 51%)。

[0861]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.78 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 12.1, 8.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 13.4, 8.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.43 (s, 3H),

2.12-2.03 (m, 1H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.46-0.39 (m, 2H)

[0862]

LC-MS: m/z 305.1 $[M+H]^+$ 於 2.47 RT (72.24%純度)

1-環丙基-5,6-二氟-2-(5-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 74)

[0863]

在室溫下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-5-甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (150 mg, 0.49 mmol) 於乙醇 (3 mL) 中之攪拌溶液添加 6 N HCl (3 mL)。在 50°C 下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下蒸發。將殘餘物用飽和碳酸氫鈉溶液 (30 mL) 鹼化且用 CH₂Cl₂ (40 mL) 萃取。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用二乙醚 (5 mL) 洗滌以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(5-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 74** (65 mg, 0.21 mmol, 46%)。

[0864]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.47 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.63-0.58 (m, 2H)

[0865]

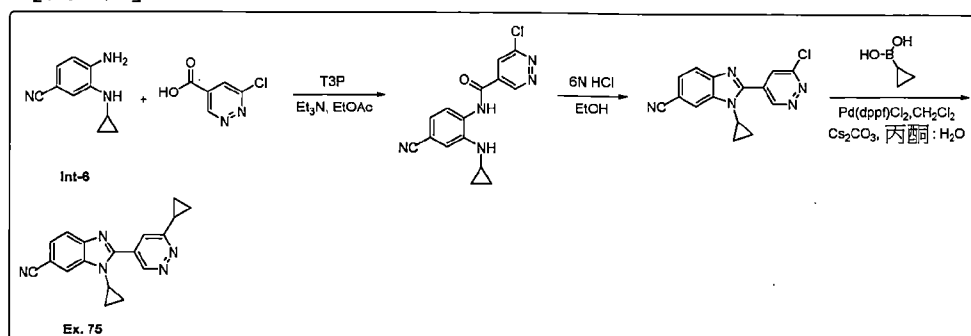
LC-MS: m/z 287.0 $[M+H]^+$ 於 2.26 RT (98.32%純度)

[0866]

HPLC: 99.05%

[實例 75]

[方案]



6-氯-N-(4-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺

[0867]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 6-氯嗒嗪-4-甲酸(458 mg, 2.89 mmol)於 EtOAc (30 mL)中之攪拌溶液添加 4-胺基-3-(環丙基胺基)苯甲腈 **Int-6** (500 mg, 2.89 mmol)、三乙胺 (0.8 mL, 5.78 mmol)及丙基膦酸酐(50%於 EtOAc 中, 4.6 mL, 7.22 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉溶液(70 mL)中且用 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(120 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：10% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 6-氯-N-(4-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(650 mg, 2.07 mmol, 72%)。

[0868]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.17 (s, 1H), 9.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.48-0.43 (m, 2H)

[0869]

LC-MS: m/z 312.1 [M-H]⁻於 2.57 RT (80.47%純度)

2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

[0870]

在惰性氣氛下，在室溫下向 6-氯-*N*-(4-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(600 mg, 1.91 mmol)於乙醇(6 mL)中之攪拌溶液添加 6 *N* HCl (9 mL)。將反應混合物在 55-60 °C 下攪拌 10 min。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)中且用 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：1% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(450 mg, 1.52 mmol, 80%)。

[0871]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H)

[0872]

LC-MS: m/z 295.9 [M+H]⁺於 2.40 RT (95.15%純度)

1-環丙基-2-(6-環丙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(Ex. 75)

[0873]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(100 mg, 0.33 mmol)於甲苯:水(3:1, 3.2 mL)中之攪拌溶液添加環丙基硼酸(35 mg, 0.40 mmol)及碳酸銨(275.5 mg, 0.84 mmol)且將混合物在氬下沖洗 5 min。在室溫下將 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (27.6 mg, 0.03 mmol)添加至反應混合物且將混合物在氬下脫氣 5 min。在 100 °C 下將反應混合物攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物傾倒至水(40 mL)中且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-環丙基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Ex. 75** (40 mg, 0.13 mmol, 39%)。

[0874]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.4, 0.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 4H), 1.27-1.21 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 2H)

[0875]

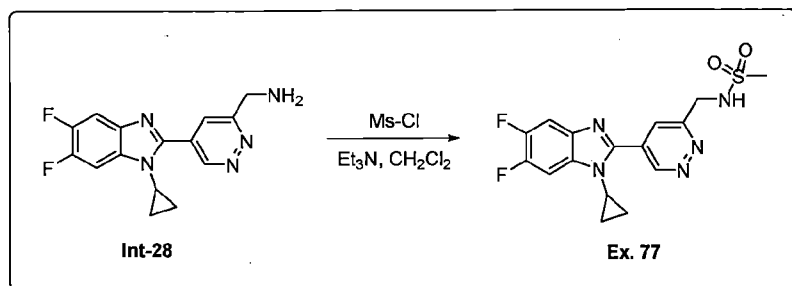
LC-MS: *m/z* 302 [M+H]⁺於 2.06 RT (96.07%純度)

[0876]

HPLC: 95.17%

[實例 77]

[方案]



N-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)甲磺醯胺(Ex. 77)

[0877]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲胺 Int-28 (200 mg, 粗物質) 於 CH₂Cl₂ (13 mL) 中之攪拌溶液添加三乙胺(0.18 mL, 1.32 mmol)及甲磺醯氯(0.08 mL, 0.74 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用 CH₂Cl₂ (40 mL)稀釋且用水(30 mL)洗滌。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈淺褐色固體的 *N*-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)甲磺醯胺 Ex. 77 (11 mg, 0.029 mmol, 4%總產率)。

[0878]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.37-1.32 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H)

[0879]

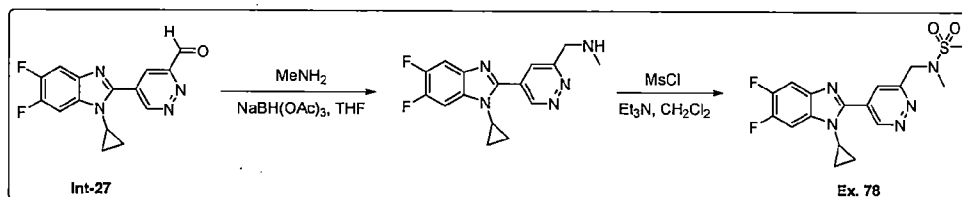
LC-MS: m/z 380.1 $[M+H]^+$ 於 1.99 RT (96.14%純度)

[0880]

HPLC: 98.32%

[實例 78]

[方案]



1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)-*N*-甲基甲胺

[0881]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛 **Int-27** (200 mg, 0.66 mmol) 於 THF (10 mL) 中之攪拌溶液逐滴添加甲胺溶液(2 M 於 THF 中, 0.66 mL, 1.33 mmol)。將反應升溫至室溫且攪拌 15 min，隨後再冷卻至 0℃。添加三乙醯氧基硼氫化鈉且將反應混合物升溫至室溫且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下蒸發。將殘餘物用 CH₂Cl₂ (40 mL) 稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)及水 (30 mL) 洗滌。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以得到呈灰白色固體的 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)-*N*-甲基甲胺(180 mg)。粗物質無需進一步純化而用於下一步驟。

[0882]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.69 (d, J = 2.1 Hz,

1H), 8.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.95-3.87 (m, 1H), 2.90 (br s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.22-1.16 (m, 2H), 0.78-0.73 (m, 2H)

[0883]

LC-MS: m/z 315.9 $[M+H]^+$ 於 1.65 RT (90.51%純度)

N-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)-*N*-甲基甲磺醯胺 (Ex. 78)

[0884]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)-*N*-甲基甲胺 (200 mg, 粗物質) 於 CH_2Cl_2 (13 mL) 中之攪拌溶液添加三乙胺 (0.17 mL, 1.26 mmol) 及甲磺醯氯 (0.08 mL, 0.95 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料 (藉由 LCMS) 之後，將反應混合物用水 (30 mL) 稀釋且用 CH_2Cl_2 (50 mL) 萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：80% EtOAc/己烷) 純化以得到呈灰白色固體的 *N*-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)-*N*-甲基甲磺醯胺 **Ex. 78** (35 mg, 0.089 mmol, 14%)。

[0885]

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 10.9, 7.5$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 10.4, 7.3$, Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.23-1.18 (m, 2H), 0.82-0.77

(m, 2H)

[0886]

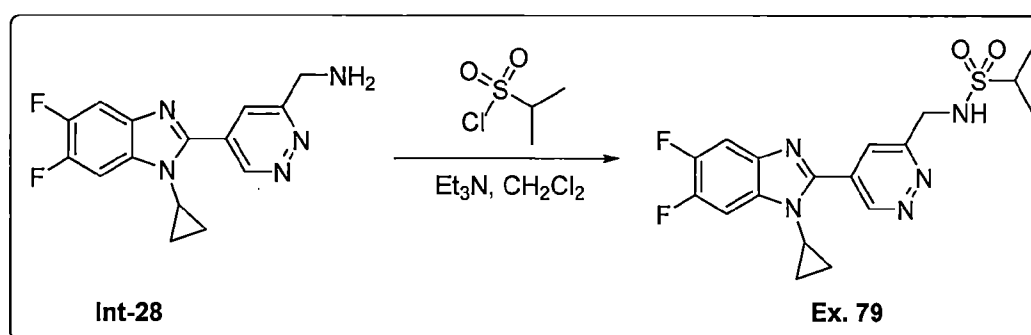
LC-MS: m/z 394.1 $[M+H]^+$ 於 2.43 RT (99.69%純度)

[0887]

HPLC: 99.74%

[實例 79]

[方案]



N-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)丙烷-2-磺醯胺(Ex. 79)

[0888]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲胺 Int-28 (150 mg, 0.49)於 CH₂Cl₂ (7 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.13 mL, 0.99 mmol)及丙烷-2-磺醯氯(106 mg, 0.74 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用 CH₂Cl₂ (30 mL)稀釋且用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。將有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化，其進一步藉由預備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 *N*-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪

唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)丙烷-2-磺醯胺 **Ex. 79** (40 mg, 0.09 mmol, 20%)。

[0889]

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.78 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.96-7.81 (m, 3H), 4.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 8H), 0.79-0.74 (m, 2H)

[0890]

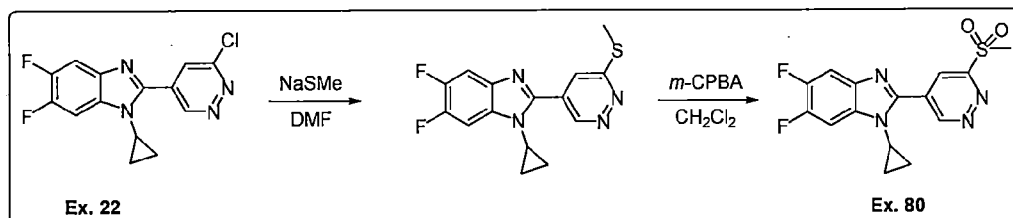
LC-MS: m/z 408.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.49 RT (98.74%純度)

[0891]

HPLC: 95.26%

[實例 80]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲基硫基)嗒嗪-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[0892]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑 **Ex. 22** (100 mg, 0.32) 於 DMF (1 mL) 中之攪拌溶液添加甲烷硫醇鈉(15%於水中, 23 mg, 0.32 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC & LC-MS)之後，將反應混合物用鹽

水溶液(30 mL)稀釋中且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(60 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用正戊烷(5 mL)洗滌且真空乾燥以得到呈淺褐色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲基硫基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(80 mg, 0.25 mmol, 77%)。

[0893]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.79-9.49 (m, 1H), 8.15-7.88 (m, 1H), 7.59 (dd, $J = 10.1, 7.3$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.33-1.28 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 2H)

[0894]

LC-MS: m/z 318.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.32 RT (97.39%純度)

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲基磺基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(Ex. 80)

[0895]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲基硫基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(60 mg, 0.18 mmol)於 CH_2Cl_2 (6 mL)中之攪拌溶液添加間氯過氧苯甲酸(81 mg, 0.47 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC & LC-MS)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物用鹽水(60 mL)洗滌，經無鹽水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：40% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺褐色固體的 1-環丙

基-5,6-二氟-2-(6-(甲基磺醯基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

Ex. 80 (30 mg, 0.085 mmol, 45%)。

[0896]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 9.9, 7.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.44-1.37 (m, 2H), 0.94-0.87 (m, 2H)

[0897]

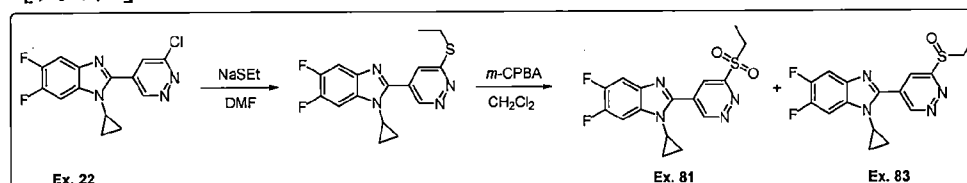
LC-MS: *m/z* 351.0 [M+H]⁺於 2.64 RT (95.45%純度)

[0898]

HPLC: 96.64%

[實例 81 & 實例 83]

[方案]



1-環丙基-2-(6-(乙基硫基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑

[0899]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 22** (300 mg, 0.98) 於 DMF (7 mL) 中之攪拌溶液添加乙烷硫醇鈉(15%於水中, 90 mg, 1.07 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物用鹽水

(40 mL)洗滌，經無鹽水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用正戊烷(5 mL)洗滌且真空乾燥以得到呈淺灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(乙基硫基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(240 mg, 0.72 mmol, 74%)。

[0900]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 10.2, 7.3$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.44 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.33-1.29 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 2H)

1-環丙基-2-(6-(乙基磺基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 81) & 1-環丙基-2-(6-(乙基亞磺基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 83)

[0901]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 1-環丙基-2-(6-(乙基硫基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(260 mg, 0.78)於 CH_2Cl_2 (8 mL)中之攪拌溶液添加間氯過氧苯甲酸(296 mg, 1.56 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(60 mL)洗滌，經無鹽水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50-70% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(乙基磺基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑

Ex. 81 (22 mg, 0.060 mmol) & 呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(乙基亞磺醯基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑

Ex. 83 (60 mg, 0.17 mmol)。

[Ex. 81 之分析資料]

[0902]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 10.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 10.3, 7.3 Hz, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.69 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.33-1.27 (m, 2H), 0.93-0.86 (m, 2H)

[0903]

LC-MS: *m/z* 365.0 [M+H]⁺於 2.72 RT (99.37%純度)

[0904]

HPLC: 95.47%

[Ex. 83 之分析資料]

[0905]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.92-0.88 (m, 2H).

[0906]

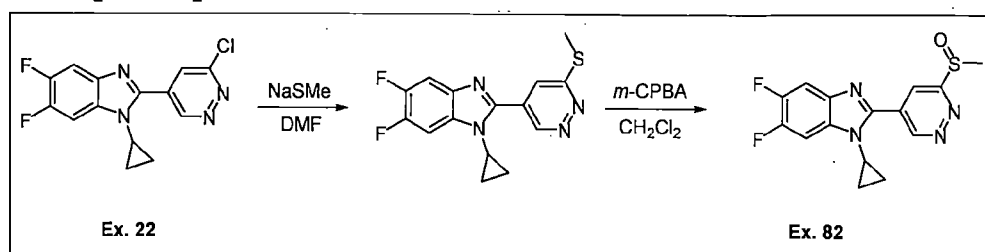
LC-MS: *m/z* 348.9 [M+H]⁺於 2.09 RT (95.88%純度)

[0907]

HPLC: 95.47%

[實例 82]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲基硫基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑

[0908]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 22** (100 mg, 0.32) 於 DMF (1 mL) 中之攪拌溶液甲硫醇鈉(15%於水中, 23 mg, 0.32 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC & LC-MS)之後，將反應混合物用鹽水溶液(30 mL)稀釋中且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(60 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用正戊烷(5 mL)洗滌，真空乾燥以得到呈淺褐色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲基硫基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(80 mg, 0.25 mmol, 77%)。

[0909]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.79-9.49 (m, 1H), 8.15-7.88 (m, 1H), 7.59 (dd, *J* = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.33-1.28 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 2H)

[0910]

LC-MS: m/z 318.9 $[M+H]^+$ 於 2.32 RT (97.39%純度)

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲基亞磺醯基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 82)

[0911]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲基硫基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (100 mg, 0.31 mmol) 於 CH₂Cl₂ (6 mL) 中之攪拌溶液添加間氯過氧苯甲酸 (59 mg, 0.34 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液 (20 mL) 淬滅且用 EtOAc (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物用水 (60 mL) 洗滌，經無洗水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：60-70% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲基亞磺醯基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 82** (15 mg, 0.04 mmol, 14%)。

[0912]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.39-1.34 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 2H)

[0913]

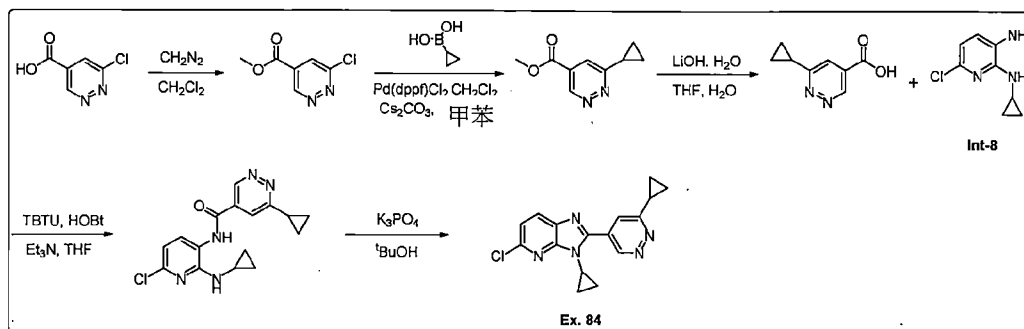
LC-MS: m/z 335 $[M+H]^+$ 於 2.23 RT (95.79%純度)

[0914]

HPLC: 96.90%

[實例 84]

[方案]



6-氯嗒嗪-4-甲酸甲酯

[0915]

在氬氣氛下，在 0°C 下向 6-氯嗒嗪-4-甲酸(1.5 g, 9.49 mmol)於 CH₂Cl₂ (30 mL)中之攪拌溶液添加於二乙醚中之重氮甲烷(藉由在 0°C 下將 *N*-亞硝基甲基脲(3 g)添加至 50% KOH 溶液(25 mL)及二乙醚(50 mL)之混合物來新鮮製備)。將反應升溫至 RT 且攪拌 30 min。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且用 CH₂Cl₂ (30 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20-30% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 6-氯嗒嗪-4-甲酸甲酯(1.4 g, 8.13 mmol, 86%)。

[0916]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)

6-環丙基嗒嗪-4-甲酸甲酯

[0917]

在密封管中向 6-氯嗒嗪-4-甲酸甲酯(1 g, 5.81 mmol) 於甲苯(60 mL)中之攪拌溶液添加環丙基硼酸(874 mg, 10.17 mmol)及碳酸銨(2.84 g, 8.72 mmol)且將混合物在氬下沖洗 20 min。添加 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (237 mg, 0.290 mmol)且將混合物在室溫下用氬沖洗 5 min。將反應混合物加熱至 100 °C 且攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用 EtOAc (40 mL)稀釋，經由矽藻土襯墊過濾且將床層用 EtOAc(25 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 6-環丙基嗒嗪-4-甲酸甲酯(600 mg, 3.37 mmol, 58%)。

[0918]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 2H)

[0919]

LC-MS: *m/z* 178.9 [M+H]⁺於 1.70 RT (96.83%純度)

6-環丙基嗒嗪-4-甲酸

[0920]

在室溫下向 6-環丙基嗒嗪-4-甲酸酯(400 mg, 2.24 mmol)於 THF (0.6 mL)中之攪拌溶液添加氫氧化鋰(283 g, 6.74 mmol)於水(1 M, 6.7 mL)中之溶液且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下濃縮。隨後，使用濃 HCl (pH 3-4)酸化殘餘物，用水(30 mL)

稀釋且用 EtOAc (2 x 60 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮以得到呈灰白色固體的 6-環丙基嗒嗪-4-甲酸 (300 mg, 粗物質)。粗物質無需進一步純化而用於下一步驟。

[0921]

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14.06 (br s, 1H), 9.31 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 4H)

[0922]

LC-MS: m/z 165.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.83 RT (95.00% 純度)

N-(6-氯-2-(環丙基胺基)吡啶-3-基)-6-環丙基嗒嗪-4-甲醯胺

[0923]

在惰性氣氛下，在室溫下向 6-環丙基嗒嗪-4-甲酸 (300 mg, 粗物質) 於 THF (15 mL) 中之攪拌溶液添加 TBTU (1.03 g, 2.74 mmol) 及 HOBt (259 mg, 1.92 mmol) 且將反應攪拌 10 min。在室溫下將 6-氯- N^2 -環丙基吡啶-2,3-二胺 **Int-8** (334 mg, 1.82 mmol) 及三乙胺 (0.38 mL, 2.74 mmol) 添加至反應混合物且攪拌 16 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物用水 (30 mL) 稀釋且用 EtOAc (2 x 40 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：30% EtOAc/己烷) 純化以得到呈黏稠漿液的 *N*-(6-氯-2-(環丙基胺基)吡啶-3-基)-6-環丙基嗒嗪-4-甲醯胺 (400 mg, 1.21 mmol, 54% ,

經兩個步驟)。

[0924]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.93 (s, 1H), 9.40 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H), 0.73-0.67 (m, 2H), 0.49-0.44 (m, 2H)

[0925]

LC-MS: *m/z* 329.9 [M+H]⁺於 2.54 RT (89.91%純度)

5-氯-3-環丙基-2-(6-環丙基嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(Ex. 84)

[0926]

在惰性氣氛下，在密封管中在室溫下向 *N*-(6-氯-2-(環丙基胺基)吡啶-3-基)-6-環丙基嗒嗪-4-甲醯胺(350 mg, 1.06 mmol)於 *t*-BuOH (4 mL)中之攪拌溶液添加磷酸鉀(676 mg, 3.19 mmol)。將反應混合物加熱至 110°C 且攪拌 36 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下蒸發。將殘餘物用水(50 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：90% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 5-氯-3-環丙基-2-(6-環丙基嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶 **Ex. 84** (65 mg, 0.20 mmol, 19%)。

[0927]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 6H), 0.96-0.89 (m, 2H)。

[0928]

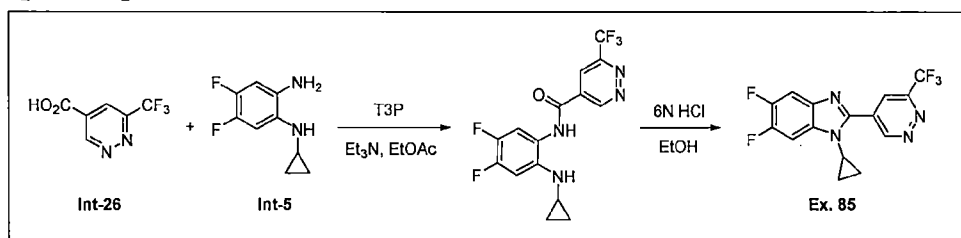
LC-MS: *m/z* 311.9 [M+H]⁺於 2.44 RT (98.03%純度)

[0929]

HPLC: 99.62%

[實例 85]

[方案]



N-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺

[0930]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 *N*¹-環丙基-4,5-二氟苯-1,2-二胺 **Int-5** (200 mg, 1.08 mmol) 於 EtOAc (12 mL) 中之攪拌溶液添加 6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲酸 **Int-26** (208 mg, 1.08 mmol)、三乙胺 (0.3 mL, 2.17 mmol) 及丙基膦酸酐 (50% 於 EtOAc 中, 1.72 g, 2.71 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液 (20 mL) 淬滅且用 EtOAc (2 x 25 mL)

萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺(300 mg, 0.83 mmol, 77%)。

[0931]

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.18 (s, 1H), 9.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 11.0, 8.7$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 13.6, 7.8$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.37-2.34 (m, 1H), 0.78-0.72 (m, 2H), 0.45-0.39 (m, 2H)

[0932]

LC-MS: m/z 357.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 於 3.17 RT (95.02%純度)

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(三氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 85)

[0933]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺(200 mg, 0.55 mmol) 於乙醇(2 mL)中之攪拌溶液添加 6N HCl (2.3 mL)。將反應混合物加熱至 70°C 且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物使用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化至 pH 8 且用 EtOAc (2 x 25 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20-30% EtOAc/己烷)純化，其進一步用正戊烷

(10 mL)洗滌且真空乾燥以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(三氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 85** (100 mg, 0.29 mmol, 53%)。

[0934]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 10.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H)

[0935]

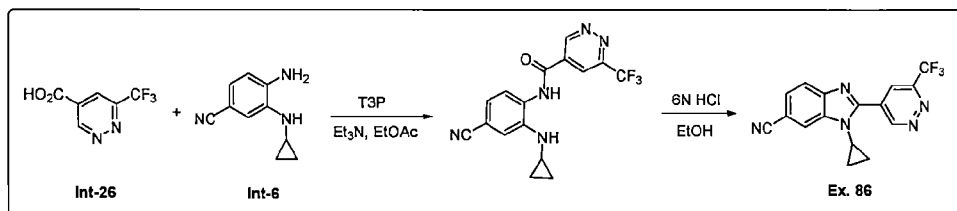
LC-MS: *m/z* 340.9 [M+H]⁺於 3.12 RT (97.31%純度)

[0936]

HPLC: 96.06%

[實例 86]

[方案]



N-(4-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺

[0937]

在惰性氣氛下，在室溫下向 4-胺基-3-(環丙基胺基)苯甲腈 **Int-6** (200 mg, 1.15 mmol)於 EtOAc (12 mL)中之攪拌溶液添加 6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲酸 **Int-26** (221 mg, 1.15 mmol)及三乙胺(0.3 mL, 2.31 mmol)。將混合物冷卻至 0°C

且添加丙基膦酸酐(T3P, 50%於 EtOAc 中, 1.8 mL, 2.89 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物使用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化且使用 EtOAc (2 x 25 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 40% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 *N*-(4-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺(200 mg)。粗物質無需進一步純化而用於下一步驟。

[0938]

LC-MS: *m/z* 346.1 [M-H]⁻於 2.94 RT (67.16%純度)

1-環丙基-2-(6-(三氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(Ex. 86)

[0939]

在惰性氣氛下, 在室溫下向 *N*-(4-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺(200 mg, 粗物質)於 EtOH (2 mL)中之攪拌溶液添加 6 N HCl (2 mL)。將反應混合物加熱至 70°C 且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物冷卻至室溫, 用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化且用 EtOAc (2 x 25 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 20% EtOAc/己烷)純化以得到殘餘物, 該殘餘物進一步藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(三氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

Ex. 86 (40 mg, 0.066 mmol, 21%)。

[0940]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 2H)

[0941]

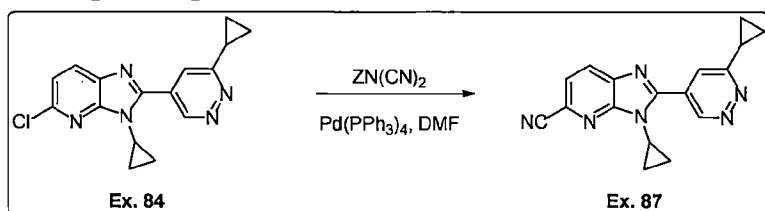
LC-MS: m/z 329.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.80 RT (99.16%純度)

[0942]

HPLC: 99.42%

[實例 87]

[方案]



3-環丙基-2-(6-環丙基吡嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈(Ex. 87)

[0943]

在室溫下在密封管中向 5-氯-3-環丙基-2-(6-環丙基吡嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶 **Ex. 84** (50 mg, 0.16 mmol) 於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液添加氰化鋅(37 mg, 0.32 mmol)及 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (18.5 mg, 0.01 mmol)且將混合物在氬下沖洗 20 min。將反應混合物加熱至 170℃且攪拌 9 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且

用 EtOAc (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 3-環丙基-2-(6-環丙基嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈 **Ex. 87** (40 mg, 0.13 mmol, 82%)。

[0944]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 6H), 1.00-0.94 (m, 2H)

[0945]

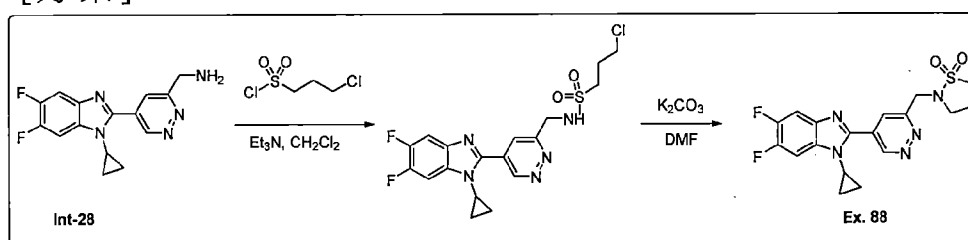
LC-MS: *m/z* 303 [M+H]⁺於 2.27 RT (93.10%純度)

[0946]

HPLC: 96.03%

[實例 88]

[方案]



3-氯-N-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)丙烷-1-磺醯胺

[0947]

在惰性氣氛下，在 0 至 5℃ 下向(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲胺 **Int-28** (300 mg, 0.99

mmol)於 CH_2Cl_2 (10 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.2 mL, 1.49 mmol)及 3-氯丙烷-1-磺醯氯(170 mg, 0.99 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用 CH_2Cl_2 (60 mL)稀釋且用水(40 mL)及鹽水(40 mL)洗滌。將有機層分離，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：80% EtOAc/己烷)純化以得到呈無色黏性漿液的 3-氯-*N*-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)丙烷-1-磺醯胺(280 mg)。此粗物質無需純化而用於下一步驟。

[0948]

LC-MS: m/z 442.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.68 RT (90.03%純度)

2-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)異噻唑啉 1,1-二氧化物(Ex. 88)

[0949]

在惰性氣氛下，在室溫下向 3-氯-*N*-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)丙烷-1-磺醯胺(200 mg, 粗物質)於 DMF (10 mL)中之攪拌溶液添加碳酸鉀(125 mg, 0.90 mmol)且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 40 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈淺灰白色固體的 2-((5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲基)異噻唑啉 1,1-二氧化物 **Ex. 88** (80 mg, 0.20

mmol, 44%)。

[0950]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.77 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 1.23-1.17 (m, 2H), 0.79-0.74 (m, 2H)

[0951]

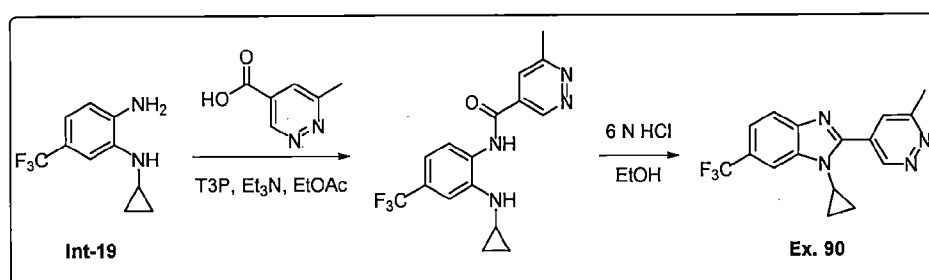
LC-MS: *m/z* 406.0 [M+H]⁺於 2.39 RT (99.55%純度)

[0952]

HPLC: 97.80%

[實例 90]

[方案]



N-(2-(環丙基胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺

[0953]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 *N*¹-環丙基-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺 **Int-19** (300 mg, 粗物質)及 6-甲基嗒嗪-4-甲酸 (266 mg, 1.53 mmol)於乙酸乙酯(6 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三乙胺(0.39 mL, 2.78 mmol)，繼之以丙基膦酸酐(50% 於 EtOAc 中, 2.21 mL, 3.47 mmol)。將反應混合物逐漸地升

溫至室溫且攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物冷卻至 0℃，使用飽和 NaHCO₃ 溶液(pH 約 8)鹼化且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：70% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺(200 mg, 0.59 mmol, 42%)。

[0954]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.03 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.43-2.41 (m, 1H), 0.81-0.74 (m, 2H), 0.47-0.45 (m, 2H)

[0955]

LC-MS: *m/z* 337.1 [M+H]⁺於 2.36 RT (96.19%純度)

1-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑(Ex. 90)

[0956]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺(100 mg, 0.3 mmol)於乙醇(1 mL)中之攪拌溶液逐滴添加 6 *N* HCl (1.5 mL)。將混合物在預熱油浴中升溫至 60℃ 歷時 15 min。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物冷卻至 0℃，使用飽和 NaHCO₃ 溶液(pH 約 8)鹼化且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以

獲得粗物質。將粗物質用正戊烷(2 x 5 mL)洗滌且真空乾燥以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-6-(三氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 90** (40 mg, 0.12 mmol, 42%)。

[0957]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.27-1.21 (m, 2H), 0.81-0.75 (m, 2H)

[0958]

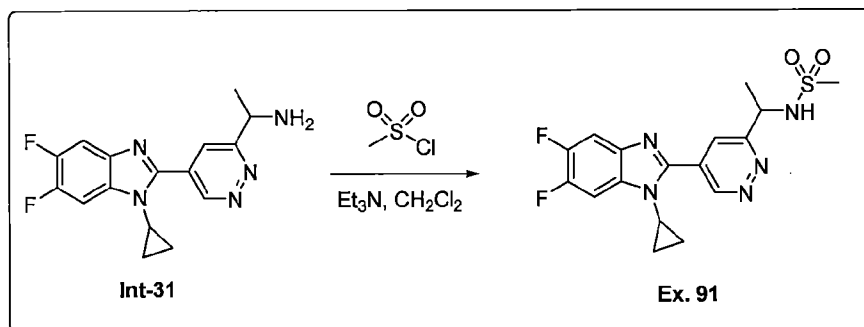
LC-MS: *m/z* 319.0 [M+H]⁺於 2.61 RT (97.98%純度)

[0959]

HPLC: 97.37%

[實例91]

[方案]



N-(1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙基)甲磺醯胺(**Ex. 91**)

[0960]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙-1-胺 **Int-30** (70 mg,

粗物質)於 CH_2Cl_2 (3 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.07 mL, 0.55 mmol)及甲磺醯氯(0.02 mL, 0.33 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 6 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(15 mL)稀釋且用 CH_2Cl_2 (2 x 25 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化以得到呈灰白色固體的 *N*-(1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙基)甲烷磺醯胺 **Ex. 91** (36 mg, 0.09 mmol, 17%)。

[0961]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.93-7.82 (m, 2H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.25-1.20 (m, 2H), 0.78-0.75 (m, 2H)

[0962]

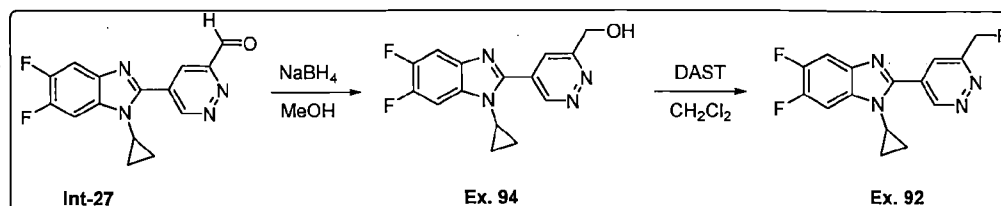
LC-MS: m/z 394.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.33 RT (92.93%純度)

[0963]

HPLC: 97.92%

[實例 92 & 實例 94]

[方案]



(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲醇(Ex. 94)

[0964]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛 **Int-27** (100 mg, 0.33 mmol) 於甲醇 (5 mL) 中之攪拌溶液添加硼氫化鈉 (6.3 mg, 0.16 mmol)。將反應混合物在相同溫度下攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用鹽水溶液 (10 mL) 淬滅。將揮發性物質在減壓下移除。將殘餘物用水 (15 mL) 稀釋且用 EtOAc (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：70% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 (5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基) 甲醇 **Ex. 94** (30 mg, 0.099 mmol, 30%)。

[0965]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.88-7.79 (m, 2H), 5.77 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 2H), 0.77-0.73 (m, 2H)

[0966]

LC-MS: *m/z* 302.9 [M+H]⁺ 於 2.39 RT (95.96%純度)

[0967]

HPLC: 96.82%

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并

[*d*]咪唑(Ex. 92)

[0968]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲醇 **Ex. 94** (130 mg, 0.43 mmol)於 CH₂Cl₂ (3 mL)中之攪拌溶液添加 DAST (0.16 mL, 210 mg, 1.29 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸鈉溶液(20 mL)淬滅且用 CH₂Cl₂ (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化，其進一步藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 92** (10 mg, 0.03 mmol, 8%)。

[0969]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 2H), 0.87-0.81 (m, 2H)

[0970]

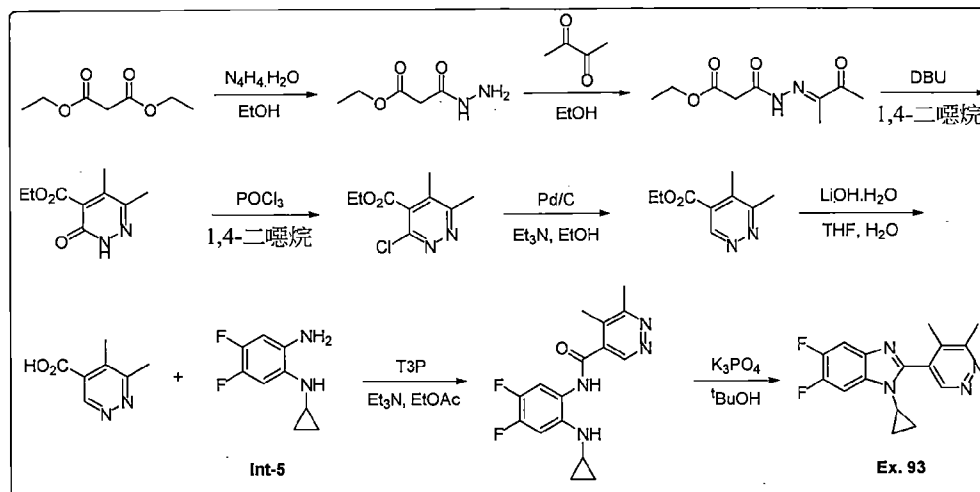
LC-MS: *m/z* 304.9 [M+H]⁺於 2.53 RT (99.54%純度)

[0971]

HPLC: 99.73%。

[實例 93]

[方案]



3-胍基-3-側氧基丙酸乙酯

[0972]

在惰性氣氛下，在室溫下向丙二酸二乙酯(50 g, 312.5 mmol)於乙醇(32 mL)中之攪拌溶液添加水合肼(5 mL, 103.12 mmol)且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下蒸發。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：1% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 3-胍基-3-側氧基丙酸乙酯 (6 g, 41.09 mmol, 13%)。

[0973]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.16 (brs, 1 H), 4.28 (brs, 2 H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.40 (s, 2H), 1.20-1.16 (m, 3H)

[0974]

LC-MS: *m/z* 147.2 [M+H]⁺於 3.53 RT (89.08%純度)

(*E*)-3-側氧基-3-(2-(3-側氧基丁-2-亞基)胍基)丙酸乙酯

[0975]

在惰性氣氛下，在室溫下向 3-胍基-3-側氧基丙酸乙酯 (6 g, 41.09 mmol)於乙醇(120 mL)中之攪拌溶液添加雙乙醯(3.5 g, 41.09 mmol)且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下蒸發。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 (*E*)-3-側氧基-3-(2-(3-側氧基丁-2-亞基)胍基)丙酸乙酯(6 g, 28.03 mmol, 69%)。

[0976]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.18 (brs, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

[0977]

LC-MS: *m/z* 215 [M+H]⁺於 1.69 RT (93.82%純度)

5,6-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫嗒嗪-4-甲酸乙酯

[0978]

在惰性氣氛下，在室溫下向(*E*)-3-側氧基-3-(2-(3-側氧基丁-2-亞基)胍基)丙酸乙酯(3 g, 14.01 mmol)於 1,4-二噁烷(30 mL)中之攪拌溶液添加 1,8-二氮雜雙環並(5.4.0)十一-7-烯(DBU) (2.08 mL, 14.01 mmol)。將反應混合物加熱至 100℃且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和氯化銨溶液(80 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮以得到呈無色黏性漿液的 5,6-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫嗒嗪-4-甲酸乙酯(1.5 g, 粗物質)。此粗物質無需

進一步純化而用於下一步驟。

[0979]

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.97 (brs, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

[0980]

LC-MS: m/z 196.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 1.50 RT (46.75%純度)

3-氯-5,6-二甲基嗒嗪-4-甲酸乙酯

[0981]

在惰性氣氛下，在 0°C 下，在密封管中向 5,6-二甲基-3-側氧基-2,3-二氫嗒嗪-4-甲酸乙酯(1.5 g, 粗物質)於 1,4-二噁烷(25 mL)中之攪拌溶液添加三氯化磷醯(7.3 mL, 76.53 mmol)。將反應混合物加熱至 100°C 且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 70 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化以得到呈無色黏性漿液的 3-氯-5,6-二甲基嗒嗪-4-甲酸乙酯(250 mg, 1.16 mmol, 8%，經兩個步驟)。

[0982]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[0983]

LC-MS: m/z 214.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.19 RT (97.49%純度)

5,6-二甲基嗒嗪-4-甲酸乙酯

[0984]

在惰性氣氛下，在室溫下向 3-氯-5,6-二甲基嗒嗪-4-甲酸乙酯(250 mg, 1.16 mmol)於乙醇(12 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(催化)及 10% Pd/C (50%濕, 120 mg)。將反應排氣且建立氫氣氛(球壓)且將反應攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用乙醇(20 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。所獲得的粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 40% EtOAc/己烷)純化以得到呈無色漿液的 5,6-二甲基嗒嗪-4-甲酸乙酯(100 mg, 0.55 mmol, 48%)。

[0985]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.14 (s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

[0986]

LC-MS: *m/z* 180.9 [M+H]⁺於 1.76 RT (98.17%純度)

5,6-二甲基嗒嗪-4-甲酸

[0987]

在 0°C 下向 5,6-二甲基嗒嗪-4-甲酸乙酯(100 mg, 0.55 mmol)於 THF:水(2:1, 2 mL)之混合物中之攪拌溶液添加氫氧化鋰一水合物(47 mg, 1.11 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下濃縮。隨後，將殘餘物用水(5 mL)

稀釋且使用濃 HCl 溶液(約 pH 3-4)酸化。將水層凍乾以得到呈白色固體的 5,6-二甲基嗒嗪-4-甲酸(110 mg, 鹽)。粗物質無需進一步純化而用於下一步驟。

[0988]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.17 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

[0989]

LC-MS: *m/z* 153.2 [M+H]⁺於 1.79 RT (99.78%純度)

N-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-5,6-二甲基嗒嗪-4-甲醯胺

[0990]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 5,6-二甲基嗒嗪-4-甲酸(67 mg, 粗物質)於 EtOAc (5 mL)中之攪拌溶液添加 *N*¹-環丙基-4, 5-二氟苯-1,2-二胺 Int-5 (80 mg, 0.43 mmol)、三乙胺 (0.24 mL, 1.75 mmol)及丙基膦酸酐(50%於 EtOAc 中, 0.7 mL, 1.09 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：60% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-5,6-二甲基嗒嗪-4-甲醯胺(40 mg, 0.12 mmol, 29%)。

[0991]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.76 (s, 1H), 9.18

(s, 1H), 7.51 (dd, $J = 11.9, 8.4$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.43-1.34 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)

[0992]

LC-MS: m/z 318.9 $[M+H]^+$ 於 2.90 RT (49.24%純度)。

1-環丙基-2-(5,6-二甲基嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 (Ex. 93)

[0993]

在惰性氣氛下，在密封管中在室溫下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-5,6-二甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (40 mg, 0.125 mmol) 於 tBuOH (0.5 mL) 中之攪拌溶液添加磷酸三鉀 (66 mg, 0.31 mmol)。將反應混合物加熱至 120 °C 且攪拌 6 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下蒸發。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(5,6-二甲基嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 93** (18 mg, 0.06 mmol, 48%)。

[0994]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.18 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 10.1, 7.1$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 10.5, 7.2$ Hz, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.06-1.00 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 2H)

[0995]

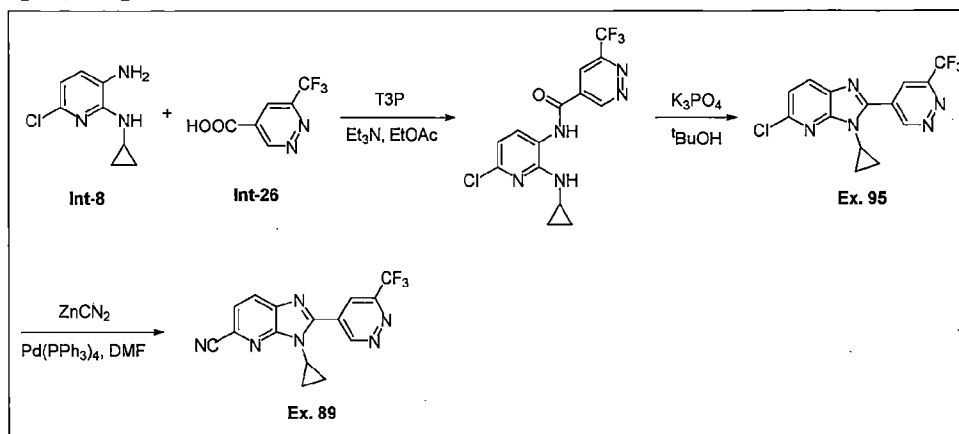
LC-MS: m/z 300.9 $[M+H]^+$ 於 2.34 RT (99.49%純度)

[0996]

HPLC: 99.17%

[實例 95 & 實例 89]

[方案]



N-(6-氯-2-(環丙基胺基)吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺

[0997]

在惰性氣氛下，在 0 至 5℃ 下向 6-氯-*N*²-環丙基吡啶-2,3-二胺 **Int-8** (300 mg, 1.63 mmol) 於 EtOAc (10 mL) 中之攪拌溶液添加 6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲酸 **Int-26** (314 mg, 1.63 mmol)、三乙胺 (0.43 mL, 3.27 mmol) 及丙基膦酸酐 (50% 於 EtOAc 中, 2.6 mL, 4.09 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液 (30 mL) 淬滅且用 EtOAc (2 x 50 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 *N*-(6-氯-2-(環丙基胺基)吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺 (250 mg, 0.70

mmol, 43%)。

[0998]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.24 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 0.74-0.69 (m, 2H), 0.49-0.44 (m, 2H)

[0999]

LC-MS: *m/z* 357.9 [M+H]⁺於 2.87 RT (96.94%純度)

5-氯-3-環丙基-2-(6-(三氟甲基)嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(Ex. 95)

[1000]

在惰性氣氛下，在密封管中在室溫下向 *N*-(6-氯-2-(環丙基胺基)吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺(200 mg, 0.56 mmol)於 ^tBuOH (6 mL)中之攪拌溶液添加磷酸三鉀(400 mg)。在 130℃ 下將反應混合物攪拌 24 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：25% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 5-氯-3-環丙基-2-(6-(三氟甲基)嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶 **Ex. 95** (150 mg, 0.44 mmol, 79%)。

[1001]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 10.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44

(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H)

[1002]

LC-MS: m/z 339.9 $[M+H]^+$ 於 2.86 RT (97.81%純度)

[1003]

HPLC: 98.06%

3-環丙基-2-(6-(三氟甲基)嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈 (Ex. 89)

[1004]

在室溫下在密封管中向 5-氯-3-環丙基-2-(6-(三氟甲基)嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶 **Ex. 95** (90 mg, 0.26 mmol) 於 DMF (1.5 mL) 中之攪拌溶液添加氰化鋅 (62 mg, 0.53 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg, 0.02 mmol) 且將混合物在氬下沖洗 10 min。將反應混合物加熱至 170°C 歷時 8 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水 (20 mL) 稀釋且用 EtOAc (2 x 40 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用二乙醚 (2 x 10 mL) 洗滌，真空乾燥。所獲得的固體係進一步藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 3-環丙基-2-(6-(三氟甲基)嗒嗪-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-甲腈 **Ex. 89** (13 mg, 0.039 mmol, 15%)。

[1005]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 10.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.87

(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H)

[1006]

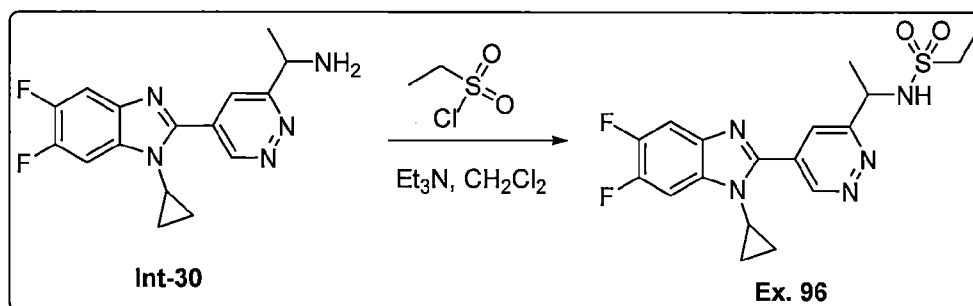
LC-MS: m/z 331.2 $[M+H]^+$ 於 3.41 RT (99.80%純度)

[1007]

HPLC: 99.55%

[實例 96]

[方案]



N-(1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)乙基)乙磺醯胺(Ex. 96)

[1008]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻嗪-3-基)乙-1-胺 **Int-30** (70 mg, 0.22 mmol) 於 CH₂Cl₂ (5 mL) 中之攪拌溶液添加三乙胺 (0.07 mL, 0.55 mmol) 及乙烷磺醯氯 (43 mg, 0.33 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC) 之後，將反應混合物用水 (20 mL) 稀釋且用 CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 *N*-(1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻

嗪-3-基)乙基)乙磺醯胺(Ex. 96) (40 mg, 0.09 mmol, 44%)。

[1009]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 2H), 4.92 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.11-2.90 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.80-0.72 (m, 2H)

[1010]

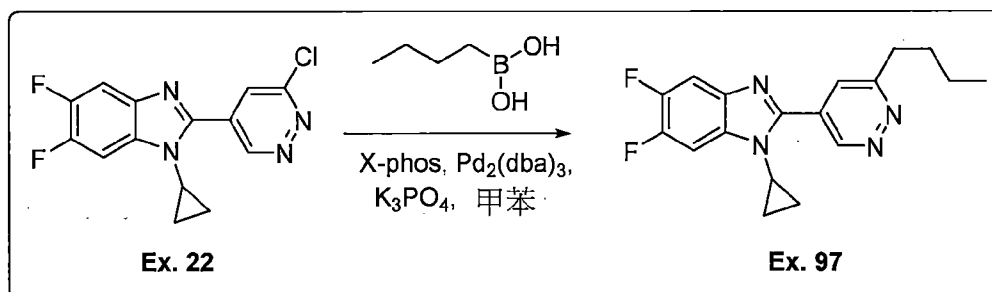
LC-MS: *m/z* 408.0 [M+H]⁺於 2.42 RT (98.97%純度)

[1011]

HPLC: 99.61%

[實例 97]

[方案]



2-(6-丁基嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 97)

[1012]

在惰性氣氛下，在密封管中，在室溫下向 2-(6-氯嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 Ex. 22 (300 mg, 0.98 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液添加 X-phos (47 mg, 0.1 mmol)、磷酸三鉀(623 mg, 2.94 mmol)及丁基硼酸(148

mg, 1.47 mmol)。將反應混合物在氬下沖洗 15 min。在室溫下添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (90 mg, 0.1 mmol) 且將反應混合物加熱至 100°C 且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/ CH_2Cl_2)純化以得到殘餘物，該殘餘物進一步藉由正常相製備 HPLC 純化來純化以得到呈灰白色固體的 2-(6-丁基嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 97** (20 mg, 0.06 mmol, 6%)。

[1013]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.63 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 10.1, 7.1$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 10.4, 7.3$ Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.85-0.79 (m, 2H)

[1014]

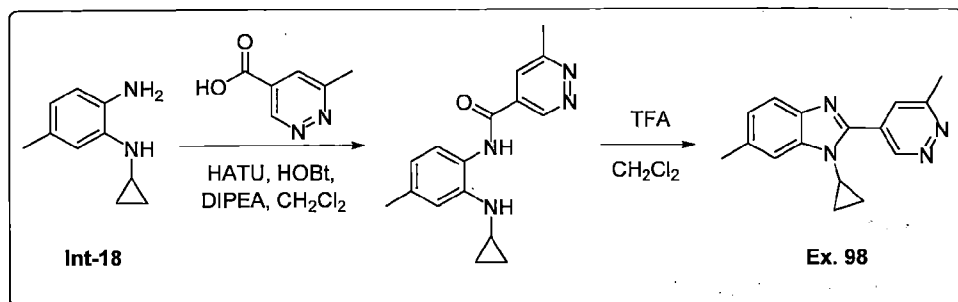
LC-MS: m/z 329.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.99 RT (99.92%純度)

[1015]

HPLC: 99.82%

[實例 98]

[方案]



N-(2-(環丙基胺基)-4-甲基苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺
[1016]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 *N*¹-環丙基-5-甲基苯-1,2-二胺 **Int-18** (120 mg, crude) 及 6-甲基嗒嗪-4-甲酸 (129 mg, 0.74 mmol) 於 CH₂Cl₂ (5 mL) 中之攪拌溶液逐滴添加 HATU (310 mg, 0.81 mmol) 及 HOBT (110 mg, 0.81 mmol)，繼之以乙基二異丙基胺 (0.52 mL, 2.96 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水 (20 mL) 稀釋且用 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂) 純化以得到呈灰白色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4-甲基苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (120 mg, 0.42 mmol, 57%)。

[1017]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.80 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.02 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.63 (brs, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 0.72-0.69 (m, 2H), 0.43-0.39 (brs, 2H)

[1018]

LC-MS: m/z 282.9 $[M+H]^+$ 於 2.36 RT (94.69%純度)

1-環丙基-6-甲基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 98)

[1019]

在惰性氣氛下，在 0°C 下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4-甲基苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (120 mg, 0.42 mmol) 於 CH₂Cl₂ (5 mL) 中之攪拌溶液逐滴添加三氟乙酸 (0.2 mL)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 5 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物用水 (5 mL)，使用飽和 NaHCO₃ 溶液 (pH 約 8) 鹼化且用 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂) 繼之以製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-6-甲基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 98** (25 mg, 0.09 mmol, 22%)。

[1020]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.31-1.25 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H)

[1021]

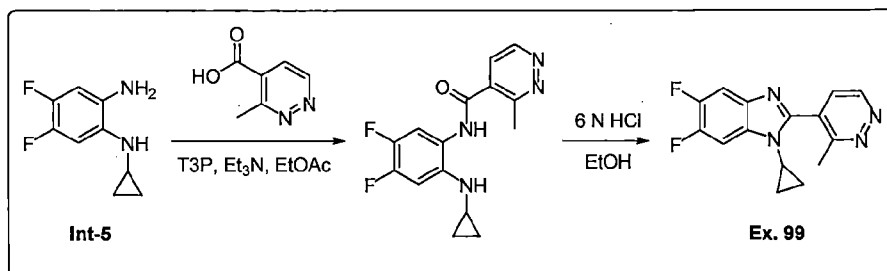
LC-MS: m/z 264.9 $[M+H]^+$ 於 2.26 RT (99.85%純度)

[1022]

HPLC: 99.84%

[實例 99]

[方案]



N-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-3-甲基嗒嗪-4-甲醯胺

[1023]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 *N*¹-環丙基-4,5-二氟苯-1,2-二胺 **Int-5** (100 mg, 0.72 mmol) 於乙酸乙酯 (6 mL) 中之攪拌溶液添加 3-甲基嗒嗪-4-甲酸 (132 mg, 0.72 mmol) 及三乙胺 (0.2 mL, 1.45 mmol) 繼之以丙基膦酸酐 (50% 於 EtOAc 中, 1.15 mL, 1.81 mmol)，且使反應在室溫下攪拌 2 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物使用飽和 NaHCO₃ 溶液 (pH 約 8) 鹼化且用 EtOAc (2 x 25 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂) 純化以得到呈褐色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-3-甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (100 mg, 0.33 mmol, 45%)。

[1024]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.74 (s, 1H), 9.28 (d,

$J = 5.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 11.9$, 8.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 13.6$, 8.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.41-2.33 (m, 1H), 0.80-0.71 (m, 2H), 0.46-0.37 (m, 2H)

[1025]

LC-MS: m/z 305.1[M+H]⁺於 2.43 RT (96.65%純度)

1-環丙基-5,6-二氟-2-(3-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 99)

[1026]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-3-甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (80 mg, 0.26 mmol) 於乙醇 (0.8 mL) 中之攪拌溶液逐滴添加 6 N HCl (0.4 mL)。隨後，將反應混合物加熱至 60°C 且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物冷卻至 0°C，用飽和 NaHCO₃ 溶液(pH 約 8)鹼化且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(3-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 Ex. 99 (40 mg, 0.14 mmol, 53%)。

[1027]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 9.6$, 7.0 Hz, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.72-0.62 (m, 2H).

[1028]

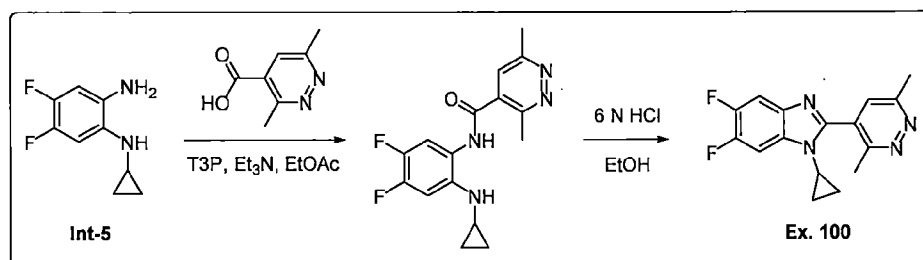
LC-MS: m/z 287.2 $[M+H]^+$ 於 3.10 RT (98.57%純度)

[1029]

HPLC: 98.53%

[實例 100]

[方案]



N-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-3,6-二甲基嗒嗪-4-甲醯胺

[1030]

在 0-5 °C 下，在惰性氣氛下向 *N*¹-環丙基-4,5-二氟苯-1,2-二胺 **Int-5** (200 mg, 1.09 mmol) 於乙酸乙酯 (10 mL) 中之攪拌溶液添加 3,6-二甲基嗒嗪-4-甲酸 (165 mg, 1.09 mmol) 及三乙胺 (0.3 mL, 2.17 mmol) 繼之以丙基膦酸酐 (50% 於 EtOAc 中, 1.73 mL, 2.71 mmol)，且使混合物在室溫下攪拌 2 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物使用飽和 NaHCO₃ 溶液 (pH 約 8) 鹼化且用 EtOAc (2 x 25 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得粗物質。將材料與另一批次 (100 mg，粗物質) 組合且藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：2% MeOH/EtOAc) 純化以得到呈褐色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-3,6-二甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (260 mg, 0.82 mmol, 51%)。

[1031]

LC-MS: m/z 319.1 $[M+H]^+$ 於 2.51 RT (98.54%純度)

1-環丙基-2-(3,6-二甲基嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 (Ex. 100)

[1032]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-3,6-二甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (200 mg, 0.63 mmol) 於乙醇 (3 mL) 中之攪拌溶液逐滴添加 6 N HCl (0.4 mL)。隨後，將反應混合物加熱至 60°C 且攪拌 4 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物冷卻至 0°C，用飽和 NaHCO₃ (pH 約 8) 鹼化且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得粗物質。將材料與另一批次 (50 mg, 粗物質) 組合且藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂) 純化以得到固體，將其用 EtOAc (5 mL) 研製且低於乾燥以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(3,6-二甲基嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 100** (110 mg, 0.37 mmol, 48%)。

[1033]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.87 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.09-1.02 (m, 2H), 0.73-0.67 (m, 2H)

[1034]

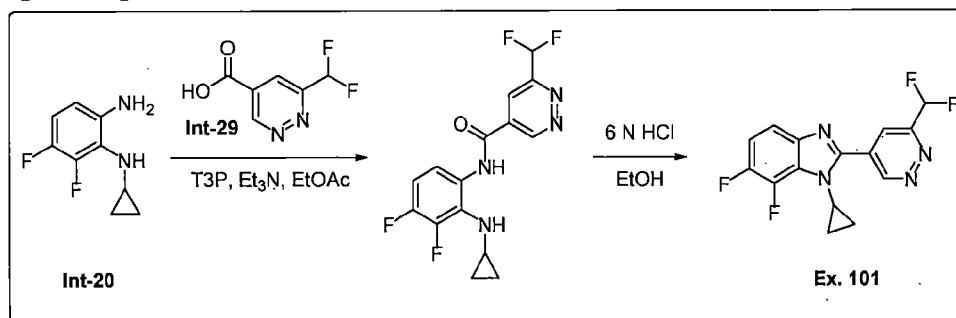
LC-MS: m/z 300.9 $[M+H]^+$ 於 2.35 RT (98.70%純度)

[1035]

HPLC: 99.50%

[實例 101]

[方案]



N-(2-(環丙基胺基)-3,4-二氟苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺

[1036]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 *N*¹-環丙基-5,6-二氟苯-1,2-二胺 **Int-20** (250 mg, 粗物質) 及 6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲酸 **Int-29** (260 mg, 1.49 mmol) 於乙酸乙酯 (5 mL) 中之攪拌溶液逐滴添加三乙胺 (0.38 mL, 2.72 mmol)，繼之以丙基膦酸酐 (50% 於 EtOAc 中, 2.16 mL, 3.4 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 5 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物冷卻至 0℃，使用飽和 NaHCO₃ 溶液 (pH 約 8) 鹼化且用 EtOAc (2 x 25 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂) 純化以得到呈黃色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-3,4-二氟苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺 (300 mg, 0.88 mmol, 65%)。

[1037]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.24 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.56-7.28 (m, 1H), 6.95 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.68 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.60 (br s, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 0.63-0.48 (m, 4H)

[1038]

LC-MS: *m/z* 340.9 [M+H]⁺於 2.79 RT (92.05%純度)

1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-6,7-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 101)

[1039]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-3,4-二氟苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺(150 mg, 0.44 mmol)於乙醇(1.5 mL)中之攪拌溶液逐滴添加 6 *N* HCl (2.25 mL)。在 60°C 下將反應混合物在預熱油浴中攪拌 15 min。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物冷卻至 0 °C，使用飽和 NaHCO₃ 溶液(pH 約 8)鹼化且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：70% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-6,7-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 101** (70 mg, 0.22 mmol, 49%)。

[1040]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.57-7.29 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 2H), 0.88-0.84 (m,

2H)

[1041]

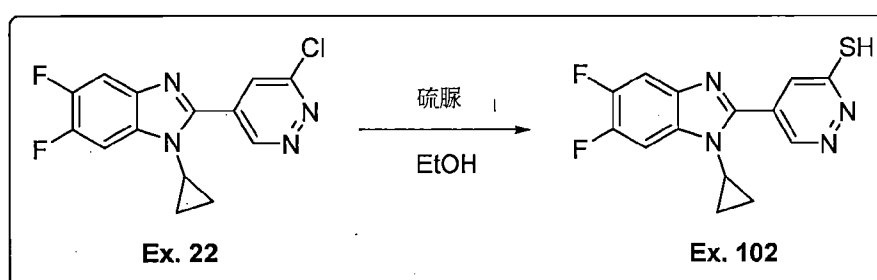
LC-MS: m/z 323.0 $[M+H]^+$ 於 2.83 RT (98.57%純度)

[1042]

HPLC: 98.76%

[實例 102]

[方案]



5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻吩-3-硫醇(Ex. 102)

[1043]

在惰性氣氛下，在室溫下向 2-(6-氯噻吩-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 22** (100 mg, 0.33 mmol)於乙醇 (5 mL)中之攪拌溶液添加添加硫脲 (35 mg, 0.49 mmol)。將反應混合物加熱至回流溫度 4 h 且冷卻。在室溫下添加飽和氫氧化鈉溶液 (2 mL)且加熱至回流溫度 1 h。將反應混合物冷卻且使用 6 N HCl 中和至 pH 約 7。將沉澱固體過濾且將固體再次連續用水 (5 mL)、MeOH (5 mL)、CH₂Cl₂ (5 mL)、EtOAc (5 mL)、Et₂O (5 mL)洗滌以得到呈黃色固體的 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻吩-3-硫醇 **Ex. 102** (50 mg, 0.16 mmol, 50%)。

[1044]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.94 (br s, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 3.93-3.83 (m, 1H), 1.22-1.19 (m, 2H), 0.91-0.89 (m, 2H)

[1045]

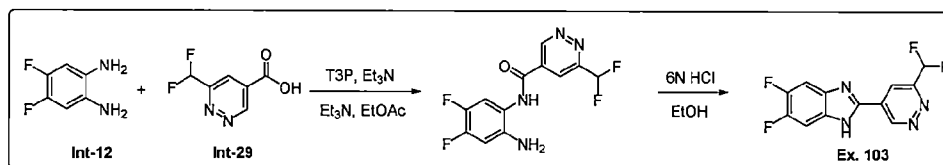
LC-MS: *m/z* 304.9 [M+H]⁺於 2.56 RT (94.69%純度)

[1046]

HPLC: 93.13%

[實例 103]

[方案]



N-(2-氨基-4,5-二氟苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺

[1047]

在惰性氣氛下，在 0℃ 下向 4,5-二氟苯-1,2-二胺 **Int-12** (199 mg, 1.37 mmol)於 EtOAc (12 mL)中之攪拌溶液添加 6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲酸 **Int-29** (200 mg, 1.14 mmol)、三乙胺(0.32 mL, 2.29 mmol)及丙基膦酸酐(50%於 EtOAc 中, 1.83 mL, 2.87 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC & LC-MS)之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(70 mL)及鹽水(70 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色

固體的 *N*-(2-胺基-4,5-二氟苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺 (70 mg, 0.23 mmol, 13%)。

[1048]

LC-MS: m/z 300.9 $[M+H]^+$ 於 2.2 RT (85.12%純度)

2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 103)

[1049]

在惰性氣氛下，在室溫下向 *N*-(2-胺基-4,5-二氟苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺 (50 mg, 0.16 mmol) 於 EtOH (0.75 mL) 中之攪拌溶液添加 6 *N* HCl (0.5 mL)。將反應混合物加熱至 90°C 且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC) 之後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液 (40 mL) 鹼化且用 EtOAc (2 x 50 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化以得到呈粉色固體的 2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 Ex. 103 (15 mg, 0.05 mmol, 23%)。

[1050]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.88 (brs, 1H), 10.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.55-7.25 (m, 1H)

[1051]

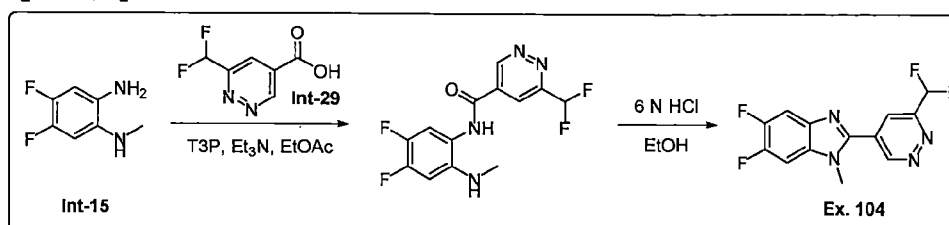
LC-MS: m/z 283.1 $[M+H]^+$ 於 2.12 RT (97.58%純度)

[1052]

HPLC: 98.71%

[實例 104]

[方案]



N-(4,5-二氟-2-(甲基胺基)苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺

[1053]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 4,5-二氟-*N*¹-甲基苯-1,2-二胺 **Int-15** (200 mg, 粗物質)及 6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲酸 **Int-29** (220 mg, 1.26 mmol)於乙酸乙酯(20 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三乙胺(0.38 mL, 2.53 mmol)及丙基膦酸酐(50%於 EtOAc 中, 2 mL, 3.16 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物冷卻至 0℃，使用飽和 NaHCO₃ 溶液(pH 約 8)鹼化且用 EtOAc (2 x 25 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 *N*-(4,5-二氟-2-(甲基胺基)苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺(210 mg, 0.67 mmol, 53%)。

[1054]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.23 (s, 1H), 9.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.55-7.25 (m,

2H), 6.60 (dd, $J = 13.6, 7.8$ Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H), 2.69 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H)

[1055]

LC-MS: m/z 314.9 $[M+H]^+$ 於 2.53 RT (93.02%純度)

2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑 (Ex. 104)

[1056]

在 0°C 下，在惰性氣氛下向 *N*-(4,5-二氟-2-(甲基胺基)苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺 (150 mg, 0.48 mmol) 於乙醇 (1.5 mL) 中之攪拌溶液添加 6 *N* HCl (1.5 mL)。隨後，在 80°C 下將反應混合物在預熱油浴中攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物冷卻至 0°C，使用飽和 NaHCO₃ 溶液 (pH 約 8) 鹼化且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 104** (98 mg, 0.33 mmol, 69%)。

[1057]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.89 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 10.4, 7.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 11.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.54-7.29 (m, 1H), 4.04 (s, 3H)

[1058]

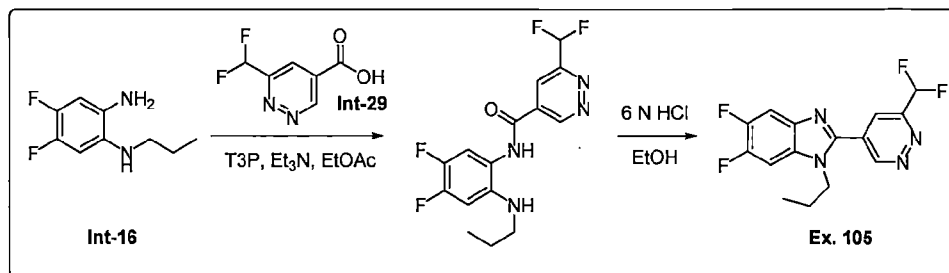
LC-MS: m/z 296.9 $[M+H]^+$ 於 2.46 RT (97.61%純度)

[1059]

HPLC: 97.08%

[實例 105]

[方案]



N-(4,5-二氟-2-(丙基胺基)苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺

[1060]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 4,5-二氟-*N*¹-丙基苯-1,2-二胺 **Int-16** (200 mg, 粗物質) 及 6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲酸 **Int-29** (187 mg, 1.07 mmol) 於乙酸乙酯 (20 mL) 中之攪拌溶液逐滴添加三乙胺 (0.3 mL, 2.15 mmol) 及丙基膦酸酐 (50% 於 EtOAc 中, 1.71 mL, 2.69 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物冷卻至 0℃，使用飽和 NaHCO₃ 溶液 (pH 約 8) 鹼化且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：30% EtOAc/己烷) 純化以得到呈黃色固體的 *N*-(4,5-二氟-2-(丙基胺基)苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺 (200 mg, 0.58 mmol, 55%)。

[1061]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.19 (brs, 1H), 9.82

(d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.55-7.23 (m, 2H), 6.66 (dd, $J = 13.9, 7.5$ Hz, 1H), 5.52 (brs, 1H), 3.02 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

[1062]

LC-MS: m/z 342.9 $[M+H]^+$ 於 3.00 RT (95.46%純度)

2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1-丙基-1*H*-苯并[d]咪唑 (Ex. 105)

[1063]

在 0°C 下，在惰性氣氛下向 *N*-(4,5-二氟-2-(丙基胺基)苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺 (150 mg, 0.44 mmol) 於乙醇 (1.5 mL) 中之攪拌溶液添加 6 *N* HCl (1.5 mL)。隨後，在 80°C 下將反應混合物在預熱油浴中攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物冷卻至 0°C，使用飽和 NaHCO₃ 溶液 (pH 約 8) 鹼化且用 EtOAc (2 x 25 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色固體的 2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1-丙基-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 105** (110 mg, 0.34 mmol, 77%)。

[1064]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.85 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 11.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.53-7.28 (m, 1H), 4.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 0.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

[1065]

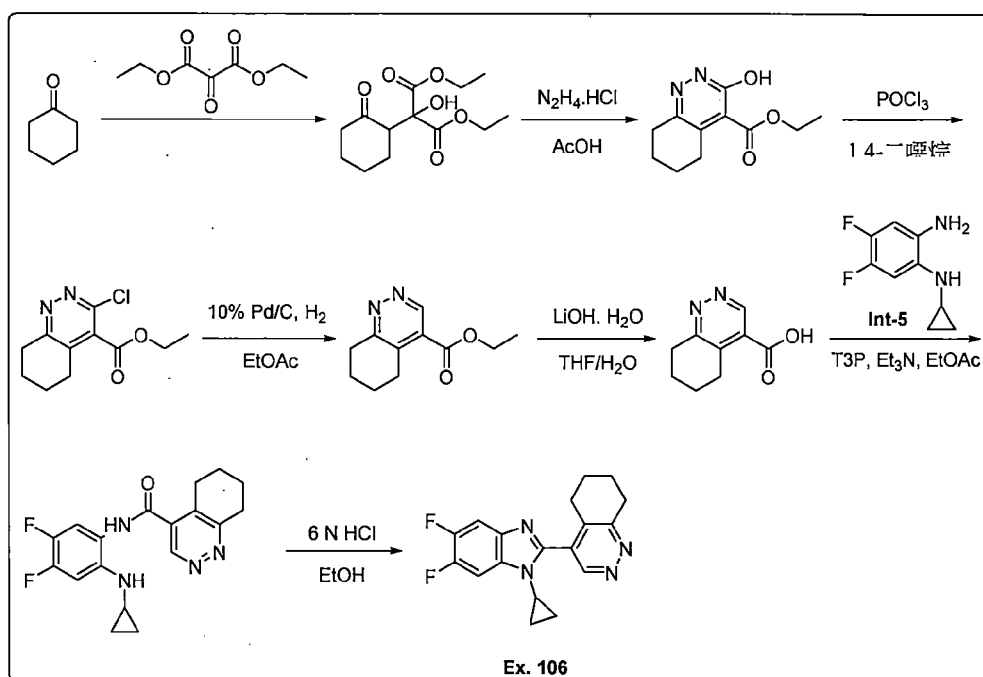
LC-MS: m/z 324.9 $[M+H]^+$ 於 2.90 RT (97.45%純度)

[1066]

HPLC: 96.79%

[實例 106]

[方案]



2-羥基-2-(2-側氧基環己基)丙二酸二乙酯

[1067]

在密封管中將 2-側氧基丙二酸二乙酯(500 mg, 2.87 mmol)及環己酮(282 mg, 2.87 mmol)之溶液加熱至 100℃ 且攪拌 16 h 且冷卻。含有 2-羥基-2-(2-側氧基環己基)丙二酸二乙酯之反應混合物(褐色漿液)(500 mg)無需進一步純化而在下一步驟採用。

[1068]

LC-MS: m/z 273.3 $[M+H]^+$ 於 2.83 RT (82.91%純度)

3-羥基-5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲酸乙酯

[1069]

在室溫下，在惰性氣氛下向 2-羥基-2-(2-側氧基環己基)丙二酸二乙酯(5g, 粗物質)於乙酸(35 mL)中之攪拌溶液添加胼單鹽酸鹽(6.25 g, 91.91 mmol)。將反應混合物加熱至 100°C 且攪拌 3 h。藉由 TLC 監視反應之進程，將反應混合物使用飽和 NaHCO₃ 溶液(100 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 60 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 3-羥基-5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲酸乙酯(4 g, 18.0 mmol, 98%)。

[1070]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.48 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

[1071]

LC-MS: *m/z* 223.0 [M+H]⁺於 1.87 RT (83.82%純度)

3-氯-5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲酸乙酯

[1072]

在密封管中，在室溫下，在惰性氣氛下向 3-羥基-5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲酸乙酯(4 g, 18.0 mmol)於 1,4-二噁烷(40 mL)中之攪拌溶液添加氯化磷醯(16.79 mL, 179.98 mmol) 將反應混合物加熱至 100°C 且攪拌 2 h。藉由 TLC 監視反應之進程，將反應混合物使用飽和 NaHCO₃ 溶液

(100 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 60 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 3-氯-5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲酸乙酯(3.5 g, 14.54 mmol, 81%)。

[1073]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.48 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)

[1074]

LC-MS: m/z 241.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.57 RT (99.53%純度)

5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲酸乙酯

[1075]

在室溫下，在惰性氣氛下向 3-氯-5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲酸乙酯(500 mg, 2.08 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 150 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 1 h。藉由 TLC 監視反應之進程，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用 EtOAc (15 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色漿液的 5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲酸乙酯(100 mg, 0.48 mmol, 23%)。

[1076]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.26 (s, 1H), 4.41 (q, J

= 7.2 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[1077]

LC-MS: m/z 206.9 $[M+H]^+$ 於 2.12 RT (98.29%純度)

5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲酸

[1078]

在室溫下向 5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲酸乙酯(20 mg, 0.1 mmol)於 THF/水(4:1, 1 mL)之混合物中之攪拌溶液添加氫氧化鋰一水合物(12 mg, 0.29 mmol)。隨後，將反應混合物凍乾以得到呈灰白色固體的 5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲酸(25 mg, 0.14 mmol)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[1079]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.24 (s, 1H), 3.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H)

[1080]

LC-MS: m/z 179.0 $[M+H]^+$ 於 2.73 RT (70.16%純度)

N-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲醯胺

[1081]

在 0°C 下，在惰性氣氛下向 5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲酸(86 mg, 粗物質)於乙酸乙酯(5 mL)中之攪拌溶液添加 N^1 -

環丙基-4,5-二氟苯-1,2-二胺 **Int-5** (88 mg, 0.48 mmol)、三乙胺(0.27 mL, 1.93 mmol)及丙基膦酸酐(50%於 EtOAc 中, 0.77 mL, 1.21 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 2 h。藉由 TLC 監視反應之進程，將反應混合物使用飽和 NaHCO₃ 溶液(20 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈褐色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲醯胺(50 mg, 0.14 mmol, 30%)。

[1082]

LC-MS: *m/z* 343.1 [M-H]⁻於 2.74 RT (66.07%純度)

4-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氫噌啉(Ex. 106)

[1083]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-5,6,7,8-四氫噌啉-4-甲醯胺(50 mg, 0.14 mmol)於乙醇(0.5 mL)中之攪拌溶液逐滴添加 6 *N* HCl (0.2 mL)。隨後，將反應混合物加熱至 60℃ 且攪拌 2 h。將反應混合物冷卻至 0℃，使用飽和 NaHCO₃ 溶液(pH 約 8)鹼化且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 4-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-5,6,7,8-四氫噌啉 **Ex.**

106 (20 mg, 0.06 mmol, 42%)。

[1084]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.20 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.24 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.73-0.67 (m, 2H)

[1085]

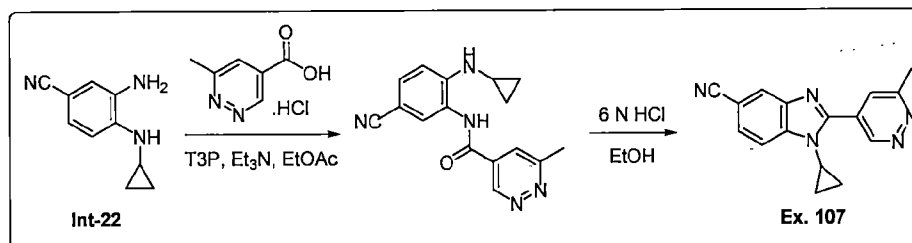
LC-MS: *m/z* 327.2 [M+H]⁺於 2.22 RT (95.90%純度)

[1086]

HPLC: 96.28%

[實例 107]

[方案]



N-(5-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺

[1087]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 3-胺基-4-(環丙基胺基)苯甲脞 **Int-22** (198 mg, 粗物質)及 6-甲基嗒嗪-4-甲酸鹽酸鹽 (200 mg, 1.15 mmol)於乙酸乙酯(12 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三乙胺(0.39 mL, 2.29 mmol)，繼之以丙基膦酸酐(50%於 EtOAc 中, 1.82 mL, 2.86 mmol)。將反應升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物使

用飽和 NaHCO_3 溶液(pH 約 8)鹼化且用 EtOAc (2 x 25 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：60% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 *N*-(5-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺(400 mg, 1.34 mmol, 79%)。

[1088]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.12 (s, 1H), 9.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.57-2.50 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 2H)

[1089]

LC-MS: m/z 293.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.14 RT (88.98%純度)

1-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈(Ex. 107)

[1090]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-(5-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺(200 mg, 0.68 mmol)於乙醇(2 mL)中之攪拌溶液逐滴添加 6 *N* HCl (3 mL)。隨後，在 70 °C 下將反應混合物在預熱油浴中攪拌 25 min。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物冷卻至 0 °C，使用飽和 NaHCO_3 溶液鹼化至 pH 約 8 且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：1-2% MeOH/ CH_2Cl_2)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-

甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈 **Ex. 107** (120 mg, 0.43 mmol, 64%)。

[1091]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.69 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.38-1.32 (m, 2H), 0.89-0.83 (m, 2H)

[1092]

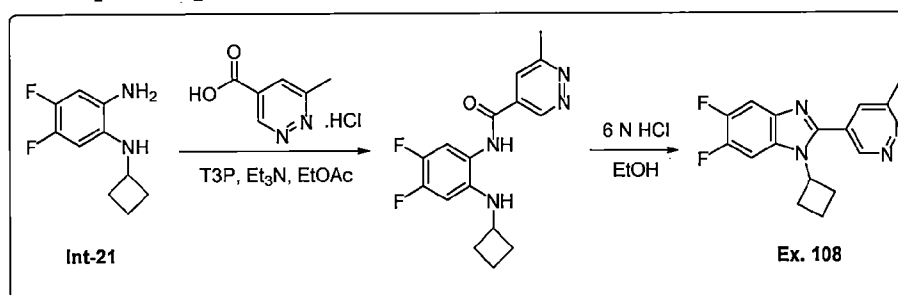
LC-MS: *m/z* 275.9 [M+H]⁺於 2.07 RT (99.17%純度)

[1093]

HPLC: 99.01%

[實例 108]

[方案]



N-(2-(環丁基胺基)-4,5-二氟苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺

[1094]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 *N*¹-環丁基-4,5-二氟苯-1,2-二胺 **Int-21** (200 mg, 粗物質)及 6-甲基嗒嗪-4-甲酸 鹽酸鹽(176 mg, 1.01 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三乙胺(0.56 mL, 4.04 mmol)，繼之以丙基膦酸酐

(50%於 EtOAc 中, 1.61 mL, 2.52 mmol)。將反應升溫至室溫且攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物冷卻至 0°C, 使用飽和 NaHCO₃ 溶液(pH 約 8)鹼化且用 EtOAc (2 x 25 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈黃色固體的 *N*-(2-(環丁基胺基)-4,5-二氟苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (250 mg, 0.78 mmol, 78%)。

[1095]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.95 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 11.5, 8.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 13.7, 7.7 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.91-3.79 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.40-2.31 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H)

[1096]

LC-MS: *m/z* 318.9 [M+H]⁺於 2.64 RT (97.50%純度)

1-環丁基-5,6-二氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 108)

[1097]

在室溫下, 在惰性氣氛下向 *N*-(2-(環丁基胺基)-4,5-二氟苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (150 mg, 0.47 mmol) 於乙醇 (1.5 mL) 中之攪拌溶液逐滴添加 6 N HCl (2.2 mL)。將反應混合物在預熱油浴中加熱至 60°C 歷時 15 min 且冷卻。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物冷卻至 0°C,

使用飽和 NaHCO_3 溶液 (pH 約 8) 鹼化且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液: 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 純化以得到呈灰白色固體的 1-環丁基-5,6-二氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 108** (100 mg, 0.33 mmol, 70%)。

[1098]

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.36 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 11.0, 7.7$ Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 5.19-5.12 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.44-2.42 (m, 4H), 1.89-1.70 (m, 2H).

[1099]

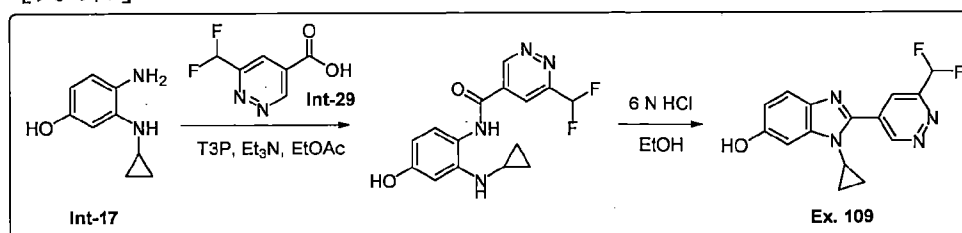
LC-MS: m/z 300.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.51 RT (98.06%純度)

[1100]

HPLC: 98.42%

[實例 109]

[方案]



N-(2-(環丙基胺基)-4-羥基苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺

[1101]

在 0°C 下，在惰性氣氛下向 4-胺基-3-(環丙基胺基)苯

酚 **Int-17** (50 mg, 粗物質)及 6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲酸 **Int-29** (53 mg, 0.3 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三乙胺(0.08 mL, 0.61 mmol)及丙基膦酸酐(50% 於 EtOAc 中, 0.48 mL, 0.76 mmol)。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物冷卻至 0°C, 使用飽和 NaHCO₃ 溶液鹼化至 pH 約 8 且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 30% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4-羥基苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺(50 mg, 0.16 mmol, 51%)。

[1102]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.88 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.55-7.26 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 2.30-2.28 (m, 1H), 0.71-0.68 (m, 2H), 0.43-0.39 (m, 2H)

[1103]

LC-MS: *m/z* 321.2 [M+H]⁺於 1.84 RT (99.05%純度)

1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-醇(Ex. 109)

[1104]

在 0°C 下, 在惰性氣氛下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4-羥基苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺(50 mg, 0.16 mmol)於乙醇(1 mL)中之攪拌溶液逐滴添加 6 *N* HCl (1 mL)。將反應

混合物在預熱油浴中加熱至 70°C 歷時 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物冷卻至 0°C，使用飽和 NaHCO₃ 溶液(pH 約 8)鹼化且用 EtOAc (2 x 50 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-醇 **Ex. 109** (40 mg, 0.13 mmol, 85%)。

[1105]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29-7.00 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H)

[1106]

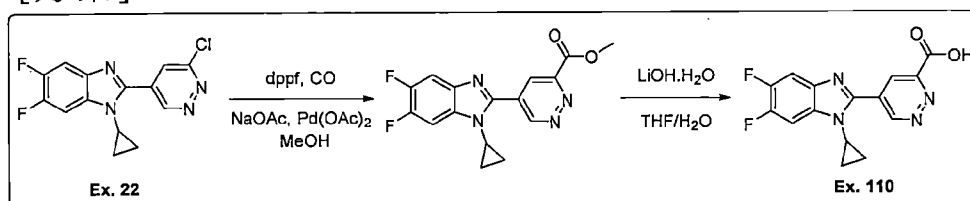
LC-MS: *m/z* 302.9 [M+H]⁺於 2.01 RT (99.11%純度)

[1107]

HPLC: 98.91%

[實例 110]

[方案]



5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲酸甲酯

[1108]

在鋼製高壓罐中，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑 **Ex. 22** (1 g, 2.9 mmol)於甲醇(50 mL)中之攪拌溶液添加乙酸鈉(713 mg, 8.69 mmol)及 dppf (80 mg, 0.14 mmol)繼之以 Pd(OAc)₂ (97 mg, 0.14 mmol)。將鋼製高壓罐用 CO 氣體(200 psi)填充且將反應混合物加熱至 100°C 且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用甲醇(30 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 40 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲酸甲酯(200 mg, 0.6 mmol, 21%)。

[1109]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.00-3.96 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 2H), 0.84-0.78 (m, 2H)

[1110]

LC-MS: *m/z* 330.9 [M+H]⁺於 2.49 RT (94.38%純度)

5-(1-環丙基-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲酸(Ex. 110)

[1111]

在 0°C 下向 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-

基)嗒嗪-3-甲酸甲酯(100 mg, 0.3 mmol)於 THF/水(3:1, 3 mL)之混合物中之攪拌溶液添加氫氧化鋰一水合物(38 mg, 0.91 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 2 h。將反應混合物用乙醚(10 mL)洗滌且將有機層分離。將水層使用濃 HCl (pH 約 2)酸化，從而導致沉澱物形成。將所沉澱固體過濾，用二乙醚(2 x 5 mL)洗滌且真空乾燥以得到呈灰白色固體的 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲酸 **Ex. 110** (40 mg, 0.13 mmol, 42%)。

[1112]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.15 (brs, 1H), 10.00 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 1H), 1.22-1.16 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 2H)

[1113]

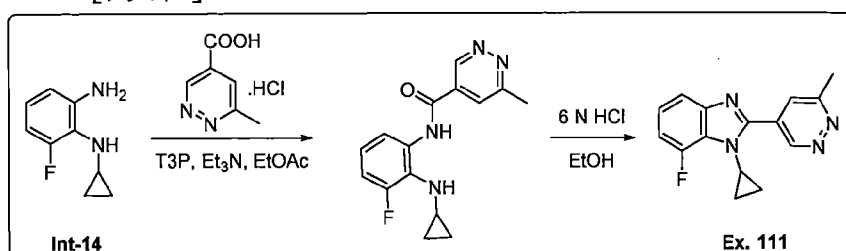
LC-MS: *m/z* 316.9 [M+H]⁺於 1.55 RT (99.76%純度)

[1114]

HPLC: 99.88%

[實例 111]

[方案]



N-(2-(環丙基胺基)-3-氟苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺

[1115]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 *N*¹-環丙基-6-氟苯-1,2-二胺 **Int-14** (100 mg, 粗物質)及 6-甲基嗒嗪-4-甲酸鹽酸鹽 (83 mg, 0.6 mmol)於乙酸乙酯(4 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.34 mL, 2.41 mmol)及丙基膦酸酐(50%於 EtOAc 中, 0.95 mL, 1.51 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物使用飽和 NaHCO₃ 溶液(20 mL)淬滅且使用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-3-氟苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (200 mg, 0.7 mmol, 72%)。

[1116]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.06 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 6.73-6.66 (m, 1H), 5.09 (br s, 1H), 2.72-2.70 (m, 4H), 0.55-0.42 (m, 4H)

[1117]

LC-MS: *m/z* 286.9 [M+H]⁺於 2.15 RT (91.92%純度)

1-環丙基-7-氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑
(Ex. 111)

[1118]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-3-氟苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (200 mg, 0.7 mmol)於乙醇(3 mL)中之攪拌溶液添加 6 *N* HCl (2 mL)。隨後，在 65℃ 下將反

應混合物在預熱油浴中攪拌 15 min。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和 NaHCO_3 溶液(30 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：3% MeOH/ CH_2Cl_2)純化，繼之以用正戊烷(2 x 5 mL)洗滌且真空乾燥以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-7-氟-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 111** (110 mg, 0.41 mmol, 59%)。

[1119]

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.77-0.75 (m, 2H)

[1120]

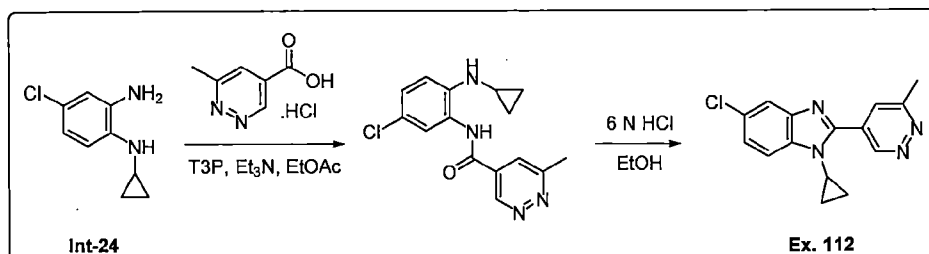
LC-MS: m/z 269.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.05 RT (98.96%純度)

[1121]

HPLC: 98.50%

[實例 112]

[方案]



N-(5-氯-2-(環丙基胺基)苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺

[1122]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 4-氯-*N*¹-環丙基苯-1,2-二胺 **Int-24** (200 mg, crude) 於乙酸乙酯 (8 mL) 中之攪拌溶液逐滴添加 6-甲基嘧啶-4-甲酸 鹽酸鹽 (191 mg, 1.1 mmol) 及三乙胺 (0.61 mL, 4.37 mmol)，繼之以丙基膦酸酐 (50% 於 EtOAc 中, 1.74 mL, 2.73 mmol)。使反應在室溫下攪拌 4 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物使用飽和 NaHCO₃ 溶液 (pH 約 8) 鹼化且用 EtOAc (2 x 25 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得粗物質。將此批次與另一批次 (90 mg 粗物質) 組合且藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：40% EtOAc/己烷) 純化以得到呈褐色固體的 *N*-(5-氯-2-(環丙基胺基) 苯基)-6-甲基嘧啶-4-甲醯胺 (200 mg, 0.66 mmol, 40%)。

[1123]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.94 (s, 1H), 9.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 1H), 0.75-0.70 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H)

[1124]

LC-MS: *m/z* 302.9 [M+H]⁺ 於 2.55 RT (88.67% 純度)

5-氯-1-環丙基-2-(6-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑
(Ex. 112)

[1125]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-(5-氯-2-(環丙基胺基)苯基)-6-甲基嘧啶-4-甲醯胺(100 mg, 0.33 mmol)於乙醇(1 mL)中之攪拌溶液逐滴添加 6 *N* HCl (1 mL)。將反應混合物用預熱油浴加熱至 50°C 歷時 1 h，冷卻至 0°C，使用飽和 NaHCO₃ 溶液(pH 約 8)鹼化且使用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得粗物質。將此批次與另一批次(90 mg, 粗物質)組合且藉由矽膠管柱層析法(溶析液：70-80% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 5-氯-1-環丙基-2-(6-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 112** (100 mg, 0.35 mmol, 53%)。

[1126]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.22-1.17 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H)

[1127]

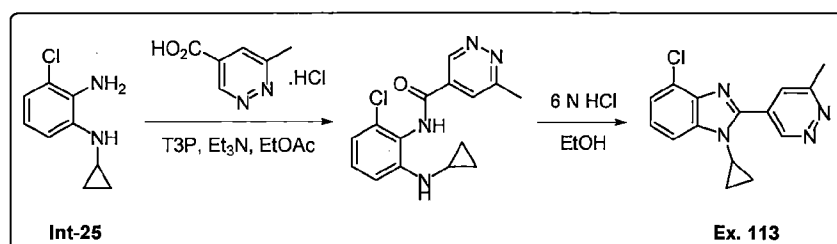
LC-MS: *m/z* 284.9 [M+H]⁺於 2.42 RT (96.67%純度)

[1128]

HPLC: 96.19%

[實例 113]

[方案]



N-(2-氯-6-(環丙基胺基)苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺

[1129]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 3-氯-*N*¹-環丙基苯-1,2-二胺 **Int-25** (200 mg, 粗物質)於乙酸乙酯(10 mL)中之攪拌溶液添加 6-甲基嗒嗪-4-甲酸鹽酸鹽(191 mg, 1.1 mmol)及三乙胺(0.31 mL, 2.2 mmol)，繼之以丙基膦酸酐(50%於 EtOAc 中, 1.75 mL, 2.75 mmol)，且使反應在室溫下攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物使用飽和 NaHCO₃ 溶液(pH 約 8)鹼化且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 *N*-(2-氯-6-(環丙基胺基)苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (50 mg, 0.16 mmol, 15%)。

[1130]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.98 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.35-2.31 (m, 1H), 0.75-0.70 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)

[1131]

LC-MS: *m/z* 302.9 [M+H]⁺於 2.38 RT (88.61%純度)

4-氯-1-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑
(Ex. 113)

[1132]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-(2-氯-6-(環丙基胺基)苯基)-6-甲基嗒嗪-4-甲醯胺 (50 mg, 0.16 mmol) 於乙醇 (0.7 mL) 中之攪拌溶液逐滴添加 6 N HCl (0.3 mL)。隨後，將反應混合物加熱至 60°C 且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物冷卻至 0°C，用飽和 NaHCO₃ 溶液(pH 約 8)鹼化且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：70-80% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 4-氯-1-環丙基-2-(6-甲基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 113** (30 mg, 0.1 mmol, 64%)。

[1133]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.39 (dd, *J* = 4.6, 0.8 Hz, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.29-1.23 (m, 2H), 0.84-0.79 (m, 2H)

[1134]

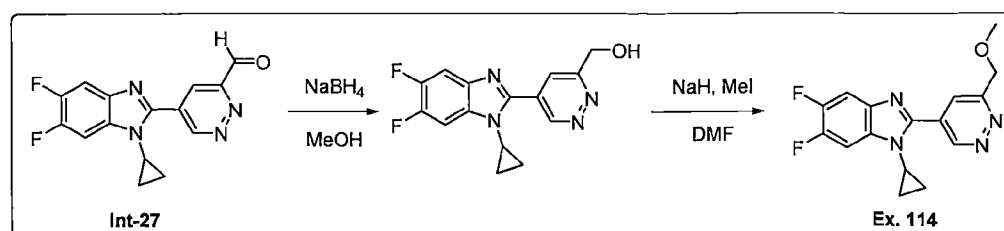
LC-MS: *m/z* 285.1 [M+H]⁺ 於 2.07 RT (95.04% 純度)

[1135]

HPLC: 95.53%

[實例 114]

[方案]



(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲醇

[1136]

在 0°C 下，在惰性氣氛下向 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲醛 **Int-27** (400 mg, 粗物質)於甲醇(20 mL)中之攪拌溶液添加硼氫化鈉(25 mg, 0.67 mmol)且將反應攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水(20 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 25 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用 5% CH₂Cl₂/正戊烷(10 mL)洗滌以得到呈灰白色固體的 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲醇(300 mg, 1.0 mmol, 75%)。

[1137]

LC-MS: *m/z* 302.9 [M+H]⁺於 2.10 RT (90.22%純度)

1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲氧基甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 114)

[1138]

在 0°C 下，在惰性氣氛下向 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)甲醇(150 mg, 0.5 mmol)於 DMF (5 mL)中之攪拌溶液添加氫化鈉(55%於礦物油中, 32 mg, 0.74 mmol)且將混合物攪拌 15 min。在 0°C 下添加碘甲烷(0.05 mL, 0.74 mmol)且在室溫下攪拌反應 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水(20 mL)稀釋中且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經

無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：70% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲氧基甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 114** (70 mg, 0.22 mmol, 49%)。

[1139]

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.77 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.21-1.16 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H)

[1140]

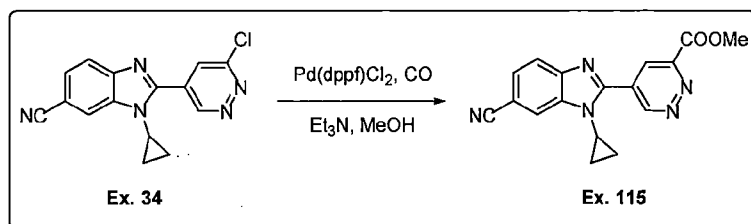
LC-MS: m/z 316.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 2.41 RT (96.55%純度)

[1141]

HPLC: 97.19%

[實例 115]

[方案]



5-(6-氰基-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-甲酸甲酯(**Ex. 115**)

[1142]

在鋼製高壓罐中，在室溫下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Ex. 34** (200 mg, 0.68 mmol) 於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.19 mL, 1.35

mmol)及 Pd(dppf)Cl_2 (99 mg, 0.13 mmol)。將鋼製高壓罐用 CO 氣體(50 psi)填充且將反應混合物加熱至 60°C 且攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用甲醇(10 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以獲得粗物質，其係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化，繼之以用 CH_2Cl_2 (1 mL)、 Et_2O (1 mL)、及正戊烷(2 x 5 mL)研製且最終真空乾燥以得到呈灰白色固體的 5-(6-氰基-1-環丙基-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻嗪-3-甲酸甲酯 **Ex. 115** (140 mg, 0.44 mmol, 65%)。

[1143]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.05-3.99 (m, 4H), 1.24-1.20 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 2H)

[1144]

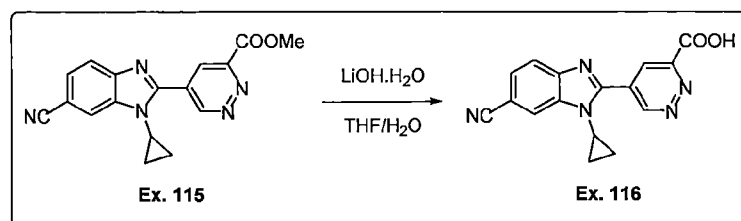
LC-MS: m/z 320.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 1.98 RT (95.55%純度)

[1145]

HPLC: 95.69%

[實例 116]

[方案]



5-(6-氰基-1-環丙基-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)噻嗪-3-甲

酸(Ex. 116)

[1146]

在 0°C 下向 5-(6-氰基-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)塔嗪-3-甲酸甲酯 **Ex. 115** (80 mg, 0.25 mmol) 於 THF/水(3:1, 3 mL)之混合物中之攪拌溶液添加氫氧化鋰一水合物(31 mg, 0.75 mmol)。反應混合物轉化成清透溶液。在 15-20 min. 之後，反應混合物轉化成渾濁的且在 0°C 下攪拌 1 h。將反應混合物用乙醚(10 mL)洗滌且將有機層分離。在 0°C 下將水層用 6 *N* HCl (pH 約 2)酸化，從而得到沉澱固體，將該沉澱固體過濾，連續用二乙醚(2 x 5 mL)及正戊烷(2 x 5 mL)洗滌且真空乾燥以得到呈灰白色固體的 5-(6-氰基-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)塔嗪-3-甲酸 **Ex. 116** (29 mg, 0.09 mmol, 38%)。

[1147]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.18 (br s, 1H), 10.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 1.25-1.18 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 2H)

[1148]

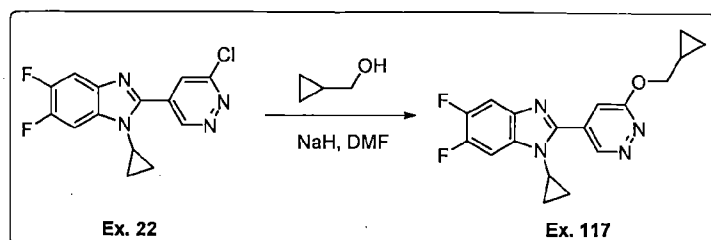
LC-MS: *m/z* 306.2 [M+H]⁺ 於 1.75 RT (99.32%純度)

[1149]

HPLC: 98.53%

[實例 117]

[方案]



1-環丙基-2-(6-(環丙基甲氧基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑(Ex. 117)

[1150]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向環丙基甲醇(0.11 mL, 0.98 mmol)於 DMF (3 mL)中之攪拌溶液添加氫化鈉(60%於礦物油中, 59 mg, 1.47 mmol)且將混合物攪拌 30 min。2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 22** (300 mg, 0.98 mmol)在 0℃ 下添加且將反應在相同溫度下攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水(20 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化，繼之以用正戊烷(2 x 10 mL)研製且真空乾燥以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(環丙基甲氧基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 117** (200 mg, 0.58 mmol, 60%)。

[1151]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.41 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 2H), 0.80-0.73 (m, 2H), 0.65-0.59 (m, 2H),

0.44-0.39 (m, 2H)

[1152]

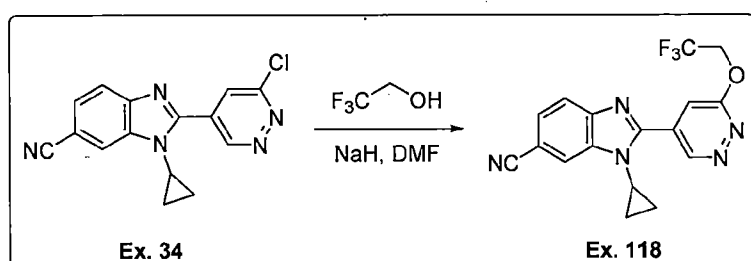
LC-MS: m/z 343.0 $[M+H]^+$ 於 3.07 RT (96.81%純度)

[1153]

HPLC: 97.26%

[實例 118]

[方案]



1-環丙基-2-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(Ex. 118)

[1154]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 2,2,2-三氟乙-1-醇(66 mg, 0.68 mmol)於 DMF (2 mL)中之攪拌溶液添加氫化鈉(60% 於礦物油中, 41 mg, 1.02 mmol)且將混合物在相同溫度下攪拌 20 min。在 0℃ 下添加 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈 Ex. 34 (200 mg, 0.68 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液且將反應在室溫下攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈白色固體的 1-環丙基

-2-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Ex. 118** (180 mg, 0.5 mmol, 74%)。

[1155]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.58 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 5.31 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 2H), 0.85-0.81 (m, 2H)

[1156]

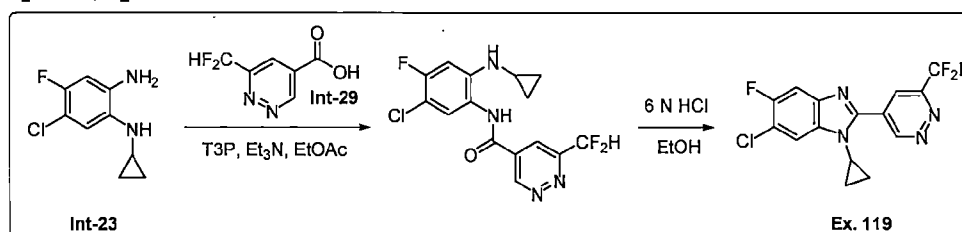
LC-MS: *m/z* 360.0 [M+H]⁺於 2.86 RT (95.88%純度)

[1157]

HPLC: 96.79%

[實例 119]

[方案]



N-(5-氯-2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺

[1158]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 5-氯-*N*¹-環丙基-4-氟苯-1,2-二胺 **Int-23** (400 mg, 2.0 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之攪拌溶液添加 6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲酸 **Int-29** (350 mg, 2.0 mmol)、三乙胺(1.11 mL, 8.0 mmol)及丙基膦酸酐(50%

於 EtOAc 中, 3.18 mL, 5.0 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物使用飽和 NaHCO₃ 溶液(20 mL)淬滅且使用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得粗物質。將此批次與另一批次(100 mg 粗物質)組合且藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 70% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色固體的 *N*-(5-氯-2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺(300 mg, 0.84 mmol, 34%)。LC-MS: *m/z* 357.0 [M+H]⁺於 3.08 RT (60.71% 純度)

6-氯-1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(Ex. 119)

[1159]

在室溫下, 在惰性氣氛下向 *N*-(5-氯-2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺(200 mg, 0.56 mmol)於乙醇(2 mL)中之攪拌溶液添加 6 *N* HCl (2 mL)。在 50°C 下將反應混合物在預熱油浴中攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後, 將反應混合物使用飽和 NaHCO₃ 溶液(30 mL)淬滅且使用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 3% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈灰白色固體的 6-氯-1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 119** (100 mg, 0.29 mmol, 53%)。

[1160]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.58-7.28 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 2H), 0.84-0.78 (m, 2H)

[1161]

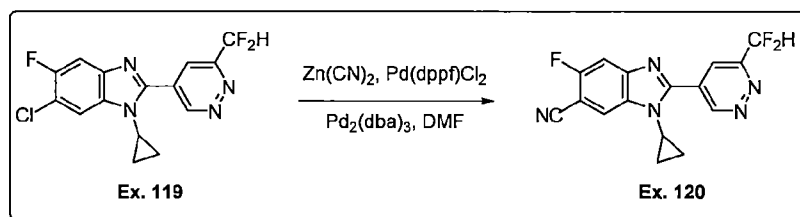
LC-MS: m/z 339.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 3.72 RT (94.81%純度)

[1162]

HPLC: 95.18%

[實例 120]

[方案]



1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(Ex. 120)

[1163]

在微波容器中，在室溫下向 6-氯-1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑 **Ex. 119** (150 mg, 0.44 mmol)於 DMF (1 mL)中之攪拌溶液添加氰化鋅(104 mg, 0.89 mmol)，且將混合物在氬下沖洗 20 min。添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (41 mg, 0.04 mmol)及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (33 mg, 0.04 mmol)且將混合物用氬沖洗 5 min。將反應混合物加熱至 150℃且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將床層用 EtOAc (30 mL)

洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Ex. 120** (50 mg, 0.15 mmol, 34%)。

[1164]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.60-7.31 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 2H)

[1165]

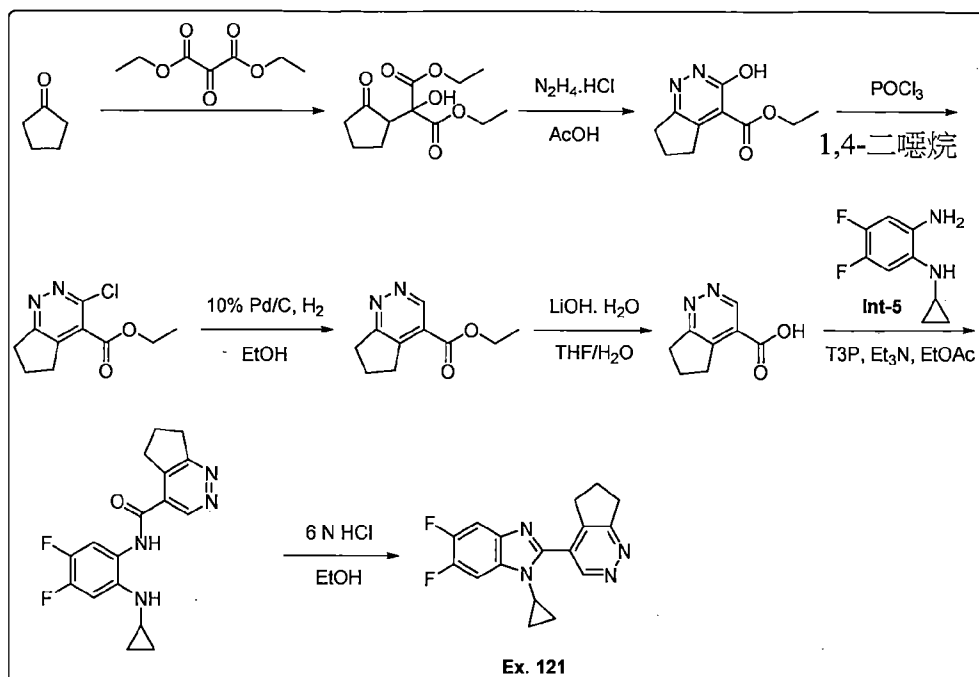
LC-MS: *m/z* 329.9 [M+H]⁺於 2.67 RT (99.00%純度)

[1166]

HPLC: 98.49%

[實例 121]

[方案]



2-羥基-2-(2-側氧基環戊基)丙二酸二乙酯

[1167]

在密封管中將 2-側氧基丙二酸二乙酯(5 g, 28.73 mmol)及環戊酮(2.54 mL, 28.73 mmol)之溶液加熱至 100℃ 且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將含有 2-羥基-2-(2-側氧基環戊基)丙二酸二乙酯之反應混合物(褐色漿液)(5 g)無需進一步純化而在下一步驟採用。

[1168]

LC-MS: m/z 259.0 $[M+H]^+$ 於 2.05 RT (47.02%純度)

3-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[c]嗒嗪-4-甲酸乙酯

[1169]

在室溫下，在惰性氣氛下向 2-羥基-2-(2-側氧基環戊基)丙二酸二乙酯(5 g, 粗物質)於乙酸(35 mL)中之攪拌溶液添加肼單鹽酸鹽(6.59 g, 96.9 mmol)。將反應混合物加熱至 100℃ 且攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將

反應混合物使用飽和 NaHCO_3 溶液(100 mL)淬滅且使用 EtOAc (2 x 60 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/ CH_2Cl_2)純化以得到呈灰白色固體的 3-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[c]嗒嗪-4-甲酸乙酯(800 mg, 3.84 mmol, 20%)。

[1170]

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.85 (brs, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

[1171]

LC-MS: m/z 208.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 1.58 RT (39.74%純度)

3-氯-6,7-二氫-5H-環戊[c]嗒嗪-4-甲酸乙酯

[1172]

在密封管中，在室溫下，在惰性氣氛下向 3-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[c]嗒嗪-4-甲酸乙酯(800 mg, 3.85 mmol)於 1,4-二噁烷(8 mL)中之攪拌溶液添加氯化磷醯(3.59 mL, 38.46 mmol)。將反應混合物加熱至 100°C 且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物使用飽和 NaHCO_3 溶液(30 mL)淬滅且使用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 3-氯-6, 7-二氫-5H-環戊[c]嗒嗪-4-甲酸乙酯(300 mg, 1.32 mmol, 34%)。

[1173]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[1174]

LC-MS: m/z 227.0 [M+H]⁺於 2.25 RT (93.52%純度)

6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]嗒嗒-4-甲酸乙酯

[1175]

在室溫下，在惰性氣氛下向 3-氯-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]嗒嗒-4-甲酸乙酯(300 mg, 1.33 mmol)於乙酸乙酯(8 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 120 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將矽藻土床用甲醇(15 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈褐色漿液的 6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]嗒嗒-4-甲酸乙酯(100 mg, 0.52 mmol, 39%)。

[1176]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.21 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

[1177]

LC-MS: m/z 192.9 [M+H]⁺於 1.83 RT (92.05%純度)

6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]嗒嗒-4-甲酸

[1178]

在室溫下向 6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]嗒嗒-4-甲酸乙酯(100 mg, 0.52 mmol)於 THF/水(4:1, 2 mL)之混合物中之攪拌溶液添加氫氧化鋰一水合物(66 mg, 1.56 mmol)且將混合物攪拌 4 h。將反應混合物凍乾以得到呈灰白色固體的 6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]嗒嗒-4-甲酸(120 mg, 0.73 mmol)。粗物質無需進一步純化而在下一步驟採用。

[1179]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.22 (s, 1H), 3.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H)

[1180]

LC-MS: *m/z* 165.0 [M+H]⁺於 2.03 RT (89.57%純度)

N-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]嗒嗒-4-甲醯胺

[1181]

在 0°C 下，在惰性氣氛下向 *N*¹-環丙基-4,5-二氟苯-1,2-二胺 **Int-5** (111 mg, 0.61 mmol)於乙酸乙酯(6 mL)中之攪拌溶液添加 6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]嗒嗒-4-甲酸(100 mg, 粗物質)、三乙胺(0.34 mL, 2.44 mmol)及丙基膦酸酐(50%於 EtOAc 中, 0.97 mL, 1.52 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和 NaHCO₃ 溶液(20 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50%

EtOAc/己烷)純化以得到呈褐色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]嗒嗪-4-甲醯胺 (100 mg, 0.3 mmol, 50%)。

[1182]

LC-MS: m/z 330.9 [M+H]⁺於 2.59 RT (38.96%純度)

4-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]嗒嗪(Ex. 121)

[1183]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]嗒嗪-4-甲醯胺 (75 mg, 0.23 mmol)於乙醇 (0.75 mL)中之攪拌溶液逐滴添加 6 *N* HCl (0.75 mL)。將反應混合物加熱至 50℃ 且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物冷卻至 0℃，使用飽和 NaHCO₃ 溶液(pH 約 8)鹼化且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得粗物質。將此批次與另一批次(20 mg,粗物質)組合且藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 4-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*c*]嗒嗪 **Ex. 121** (20 mg, 0.06 mmol, 28%)。

[1184]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.36 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 10.0, 7.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H), 0.75-0.69 (m, 2H)

[1185]

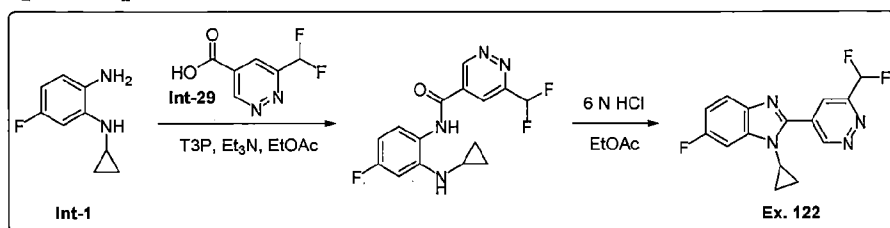
LC-MS: m/z 313.0 $[M+H]^+$ 於 2.47 RT (99.66%純度)

[1186]

HPLC: 99.76%

[實例 122]

[方案]



N-(2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲
醯胺

[1187]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 *N*¹-環丙基-5-氟苯-1,2-二胺 **Int-1** (300 mg, 粗物質)及 6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲酸 **Int-29** (314 mg, 1.81 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之攪拌溶液逐滴添加三乙胺(0.51 mL, 3.61 mmol)及丙基膦酸酐(50%於 EtOAc 中, 2.87 mL, 4.52 mmol)且使反應在相同溫度下攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物冷卻至 0℃，使用飽和 NaHCO₃ 溶液(pH 約 8)鹼化且用 EtOAc (2 x 25 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用正己烷(2 x 20 mL)洗滌且真空乾燥以得到呈黃色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺(320 mg, 1.0 mmol, 55%)。材料無需進一步純化而在下一步驟採用。

[1188]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.05 (br s, 1H), 9.79 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.28 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 6.41 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.15 (br s, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 0.76-0.70 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)

[1189]

LC-MS: *m/z* 322.9 [M+H]⁺於 2.80 RT (99.46%純度)

1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 122)

[1190]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 *N*-(2-(環丙基胺基)-4-氟苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲鹽胺 **2** (320 mg, 1.0 mmol)於乙醇(4 mL)中之攪拌溶液添加 6 *N* HCl (4 mL)。隨後，在 70℃ 下將反應混合物在預熱油浴中攪拌 30 min。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物冷卻至 0℃；使用飽和 NaHCO₃ 溶液(pH 約 8)鹼化且用 EtOAc (2 x 25 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：40% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **B-680** (250 mg, 0.82 mmol, 82%)。

[1191]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.00 (d, *J* = 2.1 Hz,

1H), 8.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.9, 4.9$ Hz, 1H), 7.60-7.28 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H)

[1192]

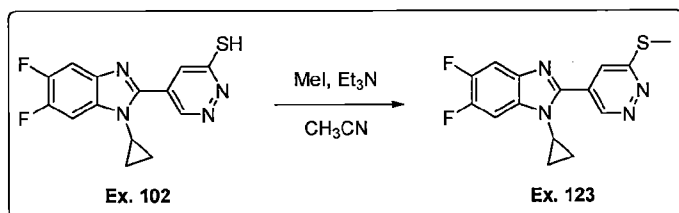
LC-MS: m/z 304.9 $[M+H]^+$ 於 2.73 RT (99.60%純度)

[1193]

HPLC: 99.62%

[實例 123]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(甲基硫基)嗒嗪-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(Ex. 123)

[1194]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-硫醇 **Ex. 102** (100 mg, 0.33 mmol) 於乙腈 (3 mL) 中之攪拌溶液添加三乙胺 (0.07 mL, 0.49 mmol)，繼之以碘甲烷 (0.02 mL, 0.39 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 24 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水 (20 mL) 稀釋中且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：40% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙

基-5,6-二氟-2-(6-(甲基硫基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑
Ex. 123 (50 mg, 0.16 mmol, 48%)。

[1195]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.21-1.14 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H)

[1196]

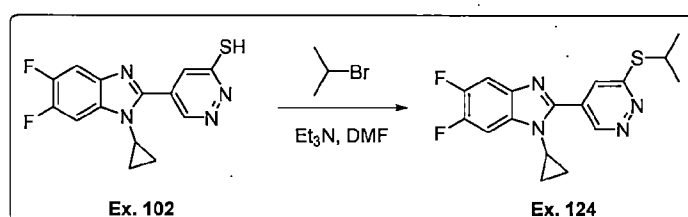
LC-MS: *m/z* 318.9 [M+H]⁺於 2.75 RT (98.20%純度)

[1197]

HPLC: 98.82%

[實例 124]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(異丙基硫基)嗒嗪-4-基)-1*H*-
苯并[*d*]咪唑 (Ex. 124)

[1198]

在室溫下，在惰性氣氛下向 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-
苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-硫醇 **Ex. 102** (100 mg, 0.33 mmol)
於 DMF (3 mL) 中之攪拌溶液添加三乙胺 (0.14 mL, 0.98
mmol) 及 2-溴丙烷 (61 mg, 0.49 mmol) 且將反應攪拌 24 h。
在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物用冰冷水
(20 mL) 稀釋中且用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。將合併有機萃

取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 30% EtOAc/己烷)繼之以製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(異丙基硫基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 124** (40 mg, 0.11 mmol, 35%)。

[1199]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.19-1.14 (m, 2H), 0.81-0.75 (m, 2H)

[1200]

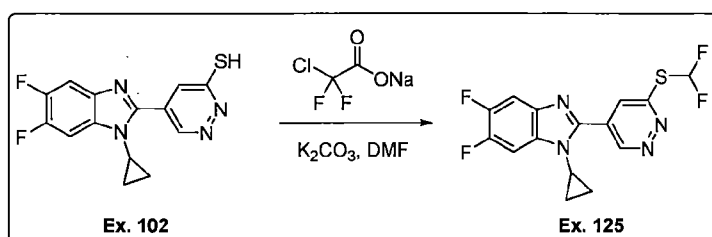
LC-MS: m/z 346.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 3.24 RT (98.03%純度)

[1201]

HPLC: 99.28%

[實例 125]

[方案]



1-環丙基-2-(6-((二氟甲基)硫基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(**Ex. 125**)

[1202]

在密封管中，在室溫下，在惰性氣氛下向 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-硫醇 **Ex. 102** (100

mg, 0.33 mmol)於 DMF(3 mL)中之攪拌溶液添加 2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(130 mg, 0.66 mmol)及碳酸鉀(68 mg, 0.49 mmol)。將反應混合物加熱至 80℃ 且攪拌 18 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後,將反應混合物用冰冷水(20 mL)稀釋中且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 20% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-((二氟甲基)硫基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 125** (40 mg, 0.11 mmol, 34%)。

[1203]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32-8.02 (m, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H)

[1204]

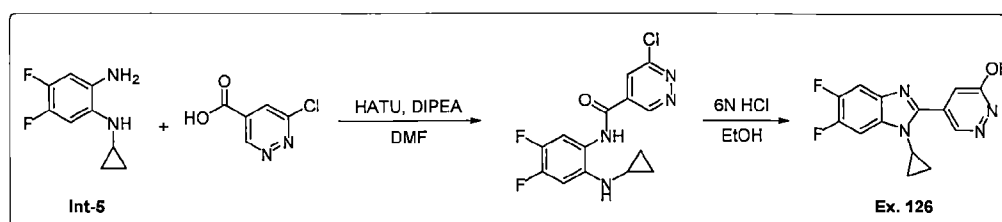
LC-MS: *m/z* 354.9 [M+H]⁺於 3.06 RT (98.26%純度)

[1205]

HPLC: 99.31%

[實例 126]

[方案]



6-氯-N-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺

[1206]

在 0 °C 下，在惰性氣氛下向 6-氯嗒嗪-4-甲酸(200 mg, 1.08 mmol)於 DMF (4 mL)中之攪拌溶液添加 *N'*-環丙基-4,5-二氟苯-1,2-二胺 **Int-5** (172 mg, 1.08 mmol)、HATU (495 mg, 1.30 mmol)及二異丙基乙胺(0.78 mL, 4.35 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色固體的 6-氯-*N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(100 mg, 0.30 mmol, 28%)。

[1207]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.50 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.37 (dd, *J* = 10.5, 8.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 12.4, 7.7 Hz, 1H), 4.16-4.03 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 0.83-0.75 (m, 2H), 0.56-0.47 (m, 2H)

5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-醇 (Ex. 126)

[1208]

在 0 °C 下，在惰性氣氛下向 6-氯-*N*-(2-(環丙基胺基)-4,5-二氟苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(500 mg, 1.54 mmol)於 EtOH (5 mL)中之攪拌溶液添加 6 *N* HCl (7.5 mL)。在 100 °C 下將反應混合物攪拌 3 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之

後，將反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮以獲得呈灰白色固體的5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-醇 **Ex. 126** (300 mg, 1.04 mmol, 67%)。

[1209]

¹H NMR (500 MHz, CD₃COOD): δ 8.70 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 10.1, 7.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 9.9, 7.0 Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 1.41-1.32 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 2H)

[1210]

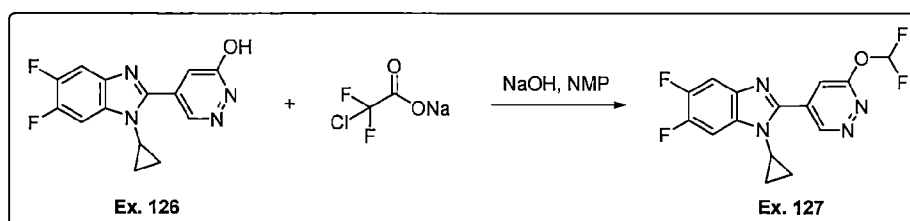
LC-MS: *m/z* 289.9 [M+H]⁺於 2.15 RT (91.69%純度)

[1211]

HPLC: 91.55%

[實例 127]

[方案]



1-環丙基-2-(6-(二氟甲氧基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 (Ex. 127)

[1212]

在室溫下，在惰性氣氛下向 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-醇 **Ex. 126** (1 g, 3.47 mmol)於 *N*-

甲基-2-吡咯啉酮(15 mL)中之攪拌溶液添加氫氧化鈉(972 mg, 24.3 mmol)繼之以 2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(1.06 g, 6.94 mmol)。將反應混合物加熱至 120℃ 且攪拌 24 h。在消耗起始材料(藉由 TLC & LCMS)之後，將混合物冷卻且與第二批次(200 mg)組合。將合併的反應混合物用水(100 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 40 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：30% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(二氟甲氧基)嗒嗪-4-基)-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 127** (80 mg, 0.24 mmol, 6%, 來自兩批)。

[1213]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.69 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.16-8.00 (m, 2H), 7.93-7.84 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 2H)

[1214]

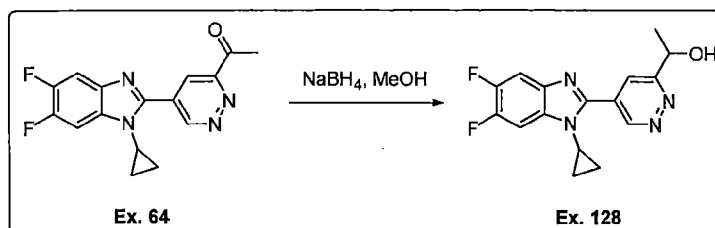
LC-MS: *m/z* 338.9 [M+H]⁺於 3.00 RT (96.39%純度)

[1215]

HPLC: 96.85%

[實例 128]

[方案]



1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪

-3-基)乙-1-醇(Ex. 128)

[1216]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙-1-酮 **Ex. 64** (300 mg, 0.95 mmol)於甲醇(12 mL)中之攪拌溶液添加硼氫化鈉(36 mg, 0.95 mmol)且將混合物在相同溫度下攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下移除。將殘餘物用水(20 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 25 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：40% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙-1-醇 **Ex. 128** (150 mg, 0.47 mmol, 50%)。

[1217]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H), 5.78 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.24-1.16 (m, 2H), 0.79-0.73 (m, 2H)

[1218]

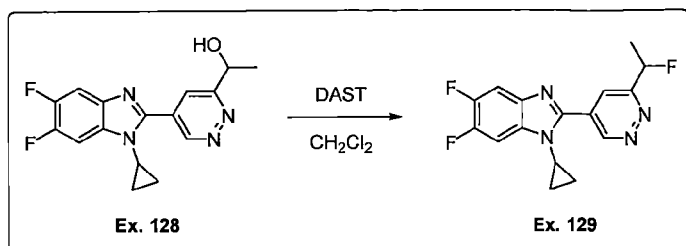
LC-MS: *m/z* 317.0 [M+H]⁺於 2.17 RT (99.24%純度)

[1219]

HPLC: 98.70%

[實例 129]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(1-氟乙基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(Ex. 129)

[1220]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 1-(5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)嗒嗪-3-基)乙-1-醇 **Ex. 128** (100 mg, 0.32 mmol)於 CH₂Cl₂ (3 mL)中之攪拌溶液添加二乙基胺基硫三氟化物(0.06 mL, 0.47 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋，使用飽和碳酸鈉溶液中中和且用 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得粗物質。將粗物質與另一粗物質批次(25 mg)組合且合併的材料係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-(1-氟乙基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑 **Ex. 129** (40 mg, 0.12 mmol, 32%，針對兩批)。

[1221]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 6.22-6.02 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 3H), 1.21-1.15 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H)

[1222]

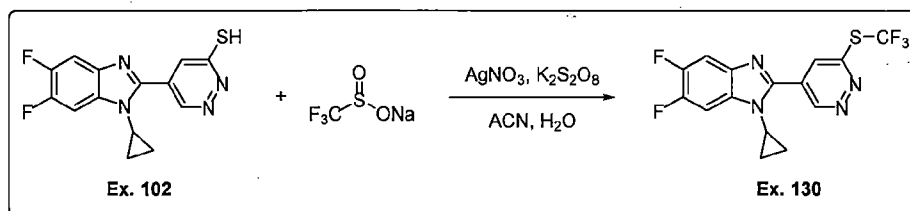
LC-MS: m/z 318.9 $[M+H]^+$ 於 2.69 RT (98.49%純度)

[1223]

HPLC: 97.92%

[實例 130]

[方案]



1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-((三氟甲基)硫基)噻吩-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 130)

[1224]

在室溫下，在惰性氣氛下向 5-(1-環丙基-5,6-二氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)噻吩-3-硫醇 **Ex. 102** (200 mg, 0.66 mmol) 於乙腈/水(1:1, 3 mL)中之攪拌溶液添加三氟甲烷亞磺酸鈉 (205 mg, 1.31 mmol)、過硫酸氫鉀(355 mg, 1.31 mmol)、及硝酸銀(11 mg, 0.06 mmol)。將反應混合物加熱至 80℃ 且攪拌 18 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物傾倒至水(30 mL)中且用 EtOAc (2 x 30 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：15% EtOAc/己烷)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-5,6-二氟-2-(6-((三氟甲基)硫基)噻吩-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 **Ex. 130** (75 mg, 0.2 mmol, 31%)。

[1225]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H)

[1226]

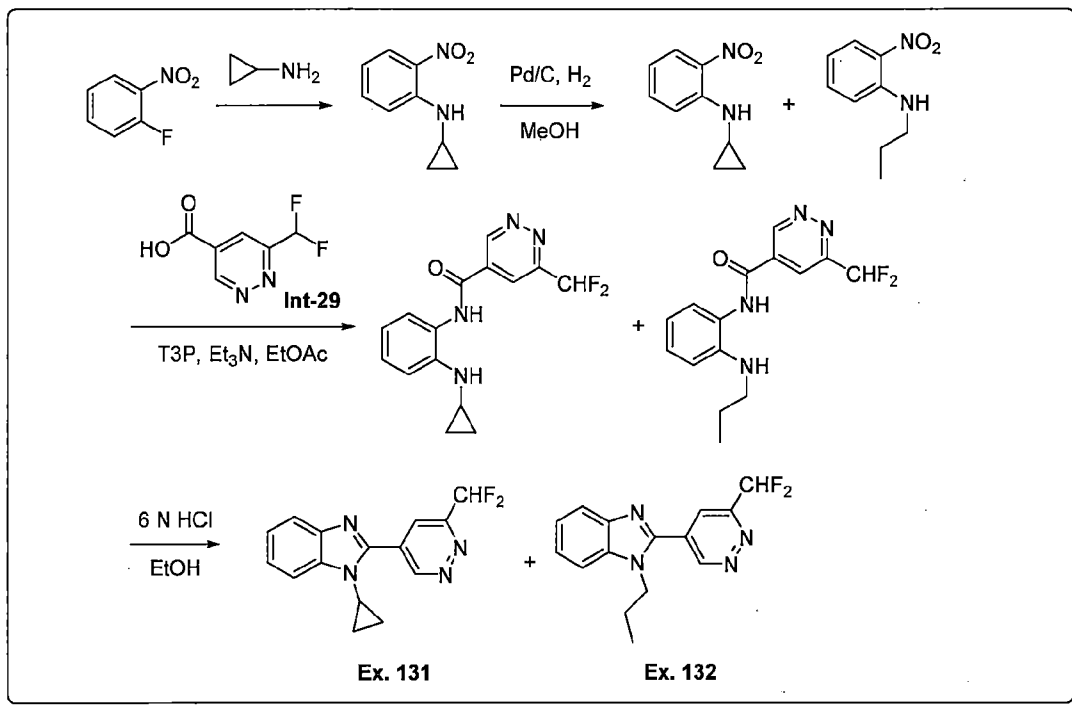
LC-MS: *m/z* 373.0 [M+H]⁺於 3.21 RT (98.19%純度)

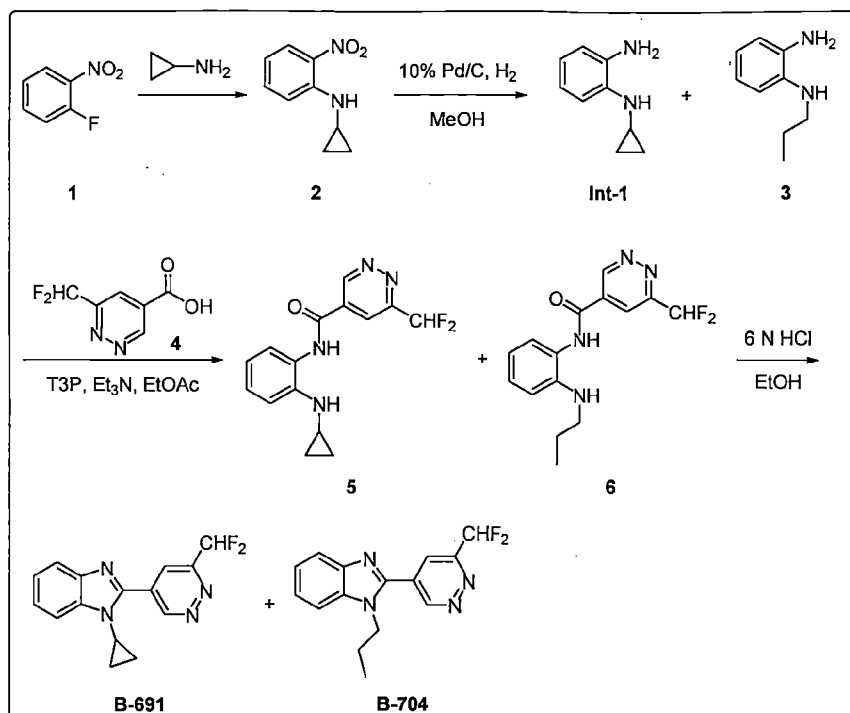
[1227]

HPLC: 98.55%

[實例 131 & 實例 132]

[方案]





N-環丙基-2-硝基苯胺

[1228]

在室溫下，在惰性氣氛下向 1-氟-2-硝基苯(1 g, 7.09 mmol)逐滴添加環丙胺(1.47 mL, 21.28 mmol)且將混合物攪拌 24 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用 EtOAc (2 x 40 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2% EtOAc/己烷)純化以得到呈黃色固體的 *N*-環丙基-2-硝基苯胺(720 mg, 4.04 mmol, 60%)。

[1229]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.07 (brs, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H)

[1230]

LC-MS: m/z 179.0 $[M+H]^+$ 於 3.11 RT (99.64%純度)

*N*¹-環丙基苯-1,2-二胺 & *N*¹-丙基苯-1,2-二胺

[1231]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-環丙基-2-硝基苯胺(700 mg, 3.93 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液添加 10% Pd/C (50%濕, 300 mg)。在室溫下，在氫氣氛(球壓)下將反應混合物攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將矽藻土床用甲醇(15 mL)洗滌。將濾液在減壓下濃縮以獲得呈褐色黏性漿液的 *N*¹-環丙基苯-1,2-二胺 & *N*¹-丙基苯-1,2-二胺之混合物(400 mg)。混合物無需進一步純化而在下一步驟採用。

N-(2-(環丙基胺基)苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺
& 6-(二氟甲基)-*N*-(2-(丙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺

[1232]

在 0°C 下，在惰性氣氛下向 *N*¹-環丙基苯-1,2-二胺 & *N*¹-丙基苯-1,2-二胺(400 mg, 混合物)於乙酸乙酯(10 mL)中之攪拌溶液添加 6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲酸 **Int-29** (470 mg, 2.7 mmol)及三乙胺(0.75 mL, 5.4 mmol)，繼之以逐滴添加丙基膦酸酐(50%於 EtOAc 中, 3.44 mL, 5.4 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 5 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用飽和 NaHCO₃ 溶液鹼化至 pH 約 8 且用 EtOAc (2 x 25 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽

膠管柱層析法(溶析液：40-50% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 *N*-(2-(環丙基胺基)苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺 **5** & 6-(二氟甲基)-*N*-(2-(丙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺 **6** 之混合物(300 mg, 37%)。混合物無需進一步純化而在下一步驟採用。

[1233]

LC-MS: m/z 305.0 $[M+H]^+$ 於 2.63 RT (51.82%純度) & m/z 306.9 $[M+H]^+$ 於 2.74 RT (41.52%純度)

1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 131) & 2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1-丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (Ex. 132)

[1234]

在室溫下，在惰性氣氛下向 *N*-(2-(環丙基胺基)苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺 & 6-(二氟甲基)-*N*-(2-(丙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺之混合物(300 mg, 混合物)於乙醇(10 mL)中之攪拌溶液逐滴添加 6 *N* HCl (6 mL)。將反應混合物加熱至 50°C 且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物冷卻至 0°C，用飽和 NaHCO₃ 溶液鹼化至 pH 約 8 且用 EtOAc (2 x 25 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以獲得粗物質。粗物質係藉由正常相製備 HPLC 純化以分別得到呈淺黃色固體的 1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (**Ex. 131**) (60 mg, 0.21 mmol) & 2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1-丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑 (**Ex. 132**) (40 mg, 0.14

mmol)。

[Ex. 131 之分析資料]

[1235]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 3H), 4.04-3.99 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 2H), 0.82-0.77 (m, 2H)。

[1236]

LC-MS: *m/z* 286.9 [M+H]⁺於 2.52 RT (98.41%純度)

[1237]

HPLC: 99.92%

[Ex. 132 之分析資料]

[1238]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.43-7.27 (m, 3H), 4.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 0.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)

[1239]

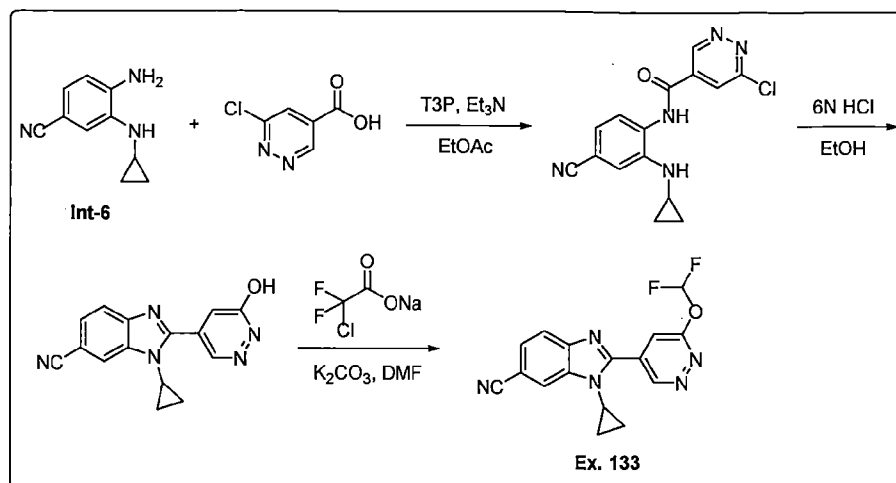
LC-MS: *m/z* 288.9 [M+H]⁺於 2.61 RT (99.03%純度)

[1240]

HPLC: 99.86%

[實例 133]

[方案]



6-氯-N-(4-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺
[1241]

在 0℃ 下，在惰性氣氛下向 6-氯嗒嗪-4-甲酸(458 mg, 2.89 mmol)於乙酸乙酯(30 mL)中之攪拌溶液添加 4-胺基-3-(環丙基胺基)苯甲腈 **Int-6** (500 mg, 2.89 mmol)、三乙胺(0.8 mL, 5.78 mmol)及丙基膦酸酐(50%於 EtOAc 中, 4.6 mL, 7.22 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物傾倒至飽和碳酸氫鈉溶液(70 mL)中且用 EtOAc (2 x 100 mL)萃取。將合併有機萃取物用水(120 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：10% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 6-氯-N-(4-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺(650 mg, 2.07 mmol, 72%)。

[1242]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.17 (s, 1H), 9.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.48-0.43 (m, 2H)

[1243]

LC-MS: m/z 312.1 [M-H]⁻ 於 2.57 RT (80.47%純度)

1-環丙基-2-(6-羥基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

[1244]

在室溫下，在惰性氣氛下向 6-氯-*N*-(4-氰基-2-(環丙基胺基)苯基)嗒嗪-4-甲醯胺 (1 g, 3.19 mmol) 於乙醇 (15 mL) 中之攪拌溶液添加 6 *N* HCl (22.5 mL)。將反應混合物加熱至 60°C 且攪拌 2 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物使用冰冷飽和碳酸氫鈉溶液鹼化至 pH 約 8 且用 EtOAc (2 x 50 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：2-5% MeOH/CH₂Cl₂)純化以得到呈褐色固體的 1-環丙基-2-(6-羥基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 (500 mg, 1.8 mmol, 56%)。

[1245]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.36 (br s, 1H), 8.41 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 1.26-1.19 (m, 2H), 0.94-0.87 (m, 2H)

[1246]

LC-MS: m/z 277.9 $[M+H]^+$ 於 2.10 RT (91.16%純度)

1-環丙基-2-(6-(二氟甲氧基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 (Ex. 133)

[1247]

在密封管中，在室溫下，在惰性氣氛下向 1-環丙基-2-(6-羥基嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 (350 mg, 1.26 mmol) 於 DMF (3.5 mL) 中之攪拌溶液添加 2-氯-2,2-二氟乙酸鈉 (290 mg, 1.89 mmol) 及碳酸鉀 (349 mg, 2.53 mmol)。將容器密封且將反應混合物加熱至 90°C 且攪拌 32 h。將反應混合物冷卻，用水 (30 mL) 淬滅且用 EtOAc (2 x 30 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液: 30-40% EtOAc/己烷) 繼之以製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(二氟甲氧基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Ex. 133** (5 mg, 0.01 mmol, 1%)。

[1248]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.98-7.77 (m, 3H), 7.64-7.61 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 2H)

[1249]

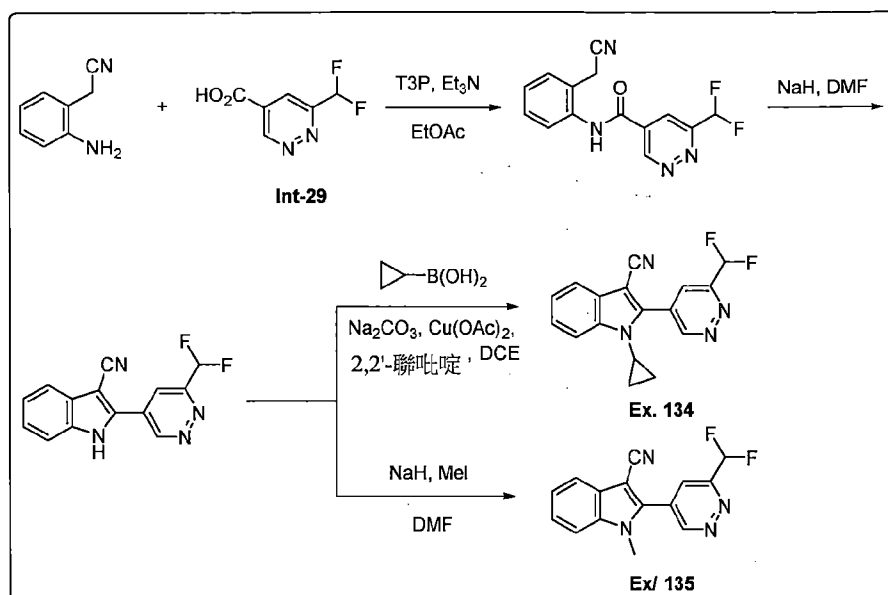
LC-MS: m/z 328.2 $[M+H]^+$ 於 2.33 RT (99.76%純度)

[1250]

HPLC: 99.44%

[實例 134 & 實例 135]

[方案]



N-(2-(氰基甲基)苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺

[1251]

在室溫下，在惰性氣氛下向 6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲酸 **Int-29** (1 g, 5.75 mmol) 於乙酸乙酯 (60 mL) 中之攪拌溶液添加 2-(2-胺基苯基)乙腈 (759 mg, 5.75 mmol) 及三乙胺 (1.6 mL, 11.49 mmol)。在 0℃ 下，向此逐滴添加丙基膦酸酐 (50% 於 EtOAc 中, 9.14 mL, 14.37 mmol)。將反應混合物逐漸地升溫至室溫且攪拌 2 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物使用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化至 pH 約 8 且用 EtOAc (2 x 50 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用正戊烷 (2 x 25 mL) 研製且真空乾燥以得到呈黃色固體的 *N*-(2-(氰基甲基)苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺 (1.4 g, 4.86 mmol, 85%)。

[1252]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.77 (s, 1H), 9.80 (s,

1H), 8.45 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 4.02 (s, 2H)

[1253]

LC-MS: m/z 288.9 $[M+H]^+$ 於 2.25 RT (98.33%純度)

2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲腈

[1254]

在 0 °C 下，在惰性氣氛下向 *N*-(2-(氰基甲基)苯基)-6-(二氟甲基)嗒嗪-4-甲醯胺 (1 g, 3.47 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之攪拌溶液添加氫化鈉 (60% 於礦物油中, 139 mg, 3.47 mmol)。將反應混合物加熱至 120 °C 且攪拌 16 h。在消耗起始材料 (藉由 TLC) 之後，將反應混合物用冰冷水 (30 mL) 淬滅且用 EtOAc (2 x 50 mL) 萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法 (溶析液：20% EtOAc/己烷) 純化以得到呈黃色固體的 2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲腈 (80 mg, 0.3 mmol, 8%)。

[1255]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.21 (brs, 1H), 9.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50-7.32 (m, 3H)

[1256]

LC-MS: m/z 270.9 $[M+H]^+$ 於 2.71 RT (90.28%純度)

1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲腈 (Ex. 134)

[1257]

在密封管中，在室溫下，在惰性氣氛下向 2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲腈(100 mg, 0.37 mmol)及 1,2-二氯乙烷(15 mL)之攪拌溶液添加環丙基硼酸(64 mg, 0.74 mmol)及碳酸鈉(78 mg, 0.74 mmol)。將混合物在氬下沖洗 5 min。在單獨密封管中，在室溫下，在惰性氣氛下將乙酸銅(II) (67 mg, 0.37 mmol)及 2,2'-聯吡啶(58 mg, 0.37 mmol)溶於 1,2-二氯乙烷(10 mL)中且在氬下沖洗 5 min。將容器密封且將反應混合物加熱至 80°C 且攪拌 3 min。將所得藍色溶液添加至上文之預混合硼酸且將所得混合物在氬下沖洗 5 min。將容器密封且將反應混合物加熱至 80°C 且攪拌 4 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物使用 1 *N* HCl 溶液(25 mL)酸化且用 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液: 15-20% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 1-環丙基-2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲腈 **Ex. 134** (11 mg, 0.03 mmol, 9%)。

[1258]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.21-6.91 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 2H), 0.75-0.68 (m, 2H)

[1259]

LC-MS: m/z 310.9 $[M+H]^+$ 於 3.08 RT (98.05%純度)

[1260]

HPLC: 97.84%

2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-甲腈
(Ex. 135)

[1261]

在 0°C 下，在惰性氣氛下向 2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲腈(35 mg, 0.13 mmol)於 DMF (0.8 mL)中之攪拌溶液添加氫化鈉(60%於礦物油中, 6 mg, 0.15 mmol)且將混合物攪拌 5 min。在 0°C 下添加碘甲烷(0.01 mL, 0.15 mmol)且在室溫下攪拌混合物 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物用冰冷水(10 mL)淬滅且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：20% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 2-(6-(二氟甲基)嗒嗪-4-基)-1-甲基-1*H*-吡啶-3-甲腈 **Ex. 135** (10 mg, 0.03 mmol, 28%)。

[1262]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.85 (dt, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.23-6.92 (m, 1H), 3.88 (s, 3H)

[1263]

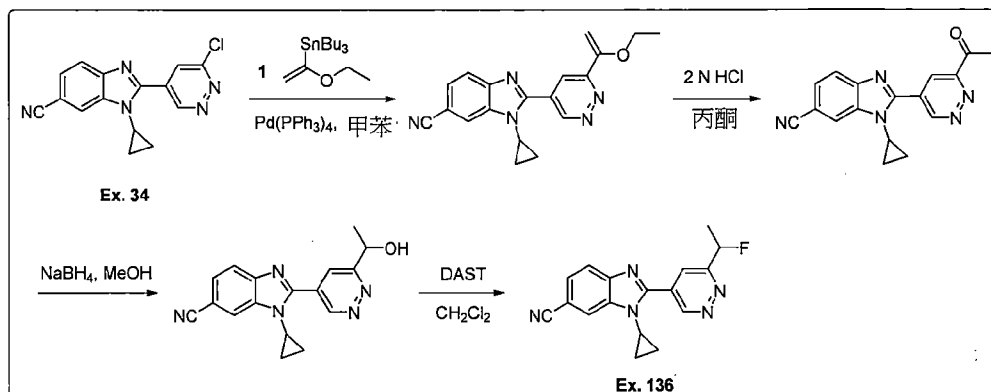
LC-MS: m/z 284.9 $[M+H]^+$ 於 2.81 RT (98.36%純度)

[1264]

HPLC: 99.44%

[實例 136]

[方案]



1-環丙基-2-(6-(1-乙氧基乙烯基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并
[*d*]咪唑-6-甲腈

[1265]

在室溫下，在惰性氣氛下向 2-(6-氯嗒嗪-4-基)-1-環丙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Ex. 34** (750 mg, 2.54 mmol) 於甲苯 (7.5 mL) 中之攪拌溶液添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷 (0.86 mL, 2.54 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (294 mg, 0.25 mmol)。將反應混合物在氬下沖洗 5 min 且加熱至回流溫度且攪拌 16 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物經由矽藻土襯墊過濾且將襯墊用 EtOAc (20 mL) 洗滌。將濾液用水 (20 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：50-60% EtOAc/己烷)純化以得到呈淺黃色固體的 1-環丙基-2-(6-(1-乙氧基乙烯基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈

(425 mg, 1.28 mmol, 50%)。

[1266]

LC-MS: m/z 331.9 $[M+H]^+$ 於 2.80 RT (56.84%純度)

2-(6-乙醯基嗒嗪-4-基)-1-環丙基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[1267]

在室溫下，在惰性氣氛下向 1-環丙基-2-(6-(1-乙氧基乙烯基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(425 mg, 1.28 mmol)於丙酮(2.2 mL)中之攪拌溶液添加 2.5 *N* HCl (0.44 mL)且將混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下移除。將殘餘物用 CH₂Cl₂ (50 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)及水(30 mL)洗滌。將有機層分離，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。將粗物質用正戊烷(2 x 10 mL)研製以得到呈灰白色固體的 2-(6-乙醯基嗒嗪-4-基)-1-環丙基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(380 mg, 1.25 mmol, 97%)。

[1268]

LC-MS: m/z 304.0 $[M+H]^+$ 於 2.35 RT (53.18%純度)。

1-環丙基-2-(6-(1-羥基乙基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈

[1269]

在 0℃下，在惰性氣氛下向 2-(6-乙醯基嗒嗪-4-基)-1-環丙基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(380 mg, 1.25 mmol)於甲醇(4 mL)中之攪拌溶液添加硼氫化鈉(48 mg, 1.25 mmol)且將

混合物攪拌 1 h。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將揮發性物質在減壓下移除。將殘餘物用水(20 mL)稀釋且用 CH_2Cl_2 (2 x 25 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：4-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(1-羥基乙基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(300 mg, 0.98 mmol, 78%)。

[1270]

LC-MS: m/z 305.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 於 1.92 RT (56.55%純度)

1-環丙基-2-(6-(1-氟乙基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(Ex. 136)

[1271]

在 0°C 下，在惰性氣氛下向 1-環丙基-2-(6-(1-羥基乙基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(300 mg, 0.98 mmol)於 CH_2Cl_2 (3 mL)中之攪拌溶液添加二乙基胺基硫三氟化物(0.19 mL, 1.47 mmol)且將反應攪拌 30 min。在消耗起始材料(藉由 TLC)之後，將反應混合物使用飽和碳酸鈉溶液中和且用 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。將合併有機萃取物經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。粗物質係藉由矽膠管柱層析法(溶析液：5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化以得到所要化合物(35 mg)。將此材料與另一批次(10 mg)組合且藉由製備 HPLC 純化以得到呈灰白色固體的 1-環丙基-2-(6-(1-氟乙基)嗒嗪-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈 **Ex. 136** (21 mg, 0.07 mmol, 6%，針對兩批)。

[1272]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.19-6.01 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 3H), 1.37-1.28 (m, 2H), 0.93-0.86 (m, 2H)

[1273]

LC-MS: *m/z* 308.0 [M+H]⁺於 2.55 RT (99.50%純度)

[1274]

HPLC: 99.43%

實例 137：金屬酶活性

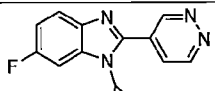
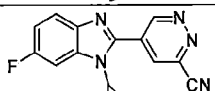
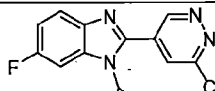
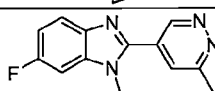
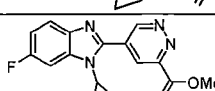
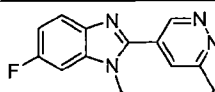
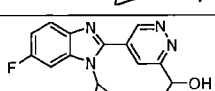
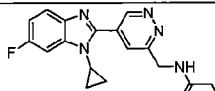
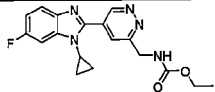
[1275]

A. 根據先前所述的方法製備表現重組腎上腺皮質鐵氧還蛋白及腎上腺皮質鐵氧還蛋白還原酶與重組人類 CYP11B2 或 CYP11B1 之 V79-4 細胞(LaSala 等人 2009 Anal Bioch 394:56-61)。自細胞溶解產物製備酶富集的微粒體部分且將其隨後用作用於判定抑制劑 IC₅₀ 之酶來源。在實驗上判定針對 11-去氧皮質固酮(CYP11B2 底物)及 11-去氧皮質醇(CYP11B1 底物)之底物 K_m 值。用於抑制劑篩選之酶檢定使用 CYP11B2 及 CYP11B1 酶富集的微粒體且以相應底物之 K_m 運作。藉由 LC-MS 量測酶反應之產物，即 CYP11B2 之醛固酮或 CYP11B1 之皮質醇。在小於 20%底物週轉之條件下運作檢定。藉由在缺少或存在處於各種濃度下的抑制劑的情況下判定產物形成而產生抑制劑 IC₅₀。

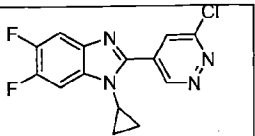
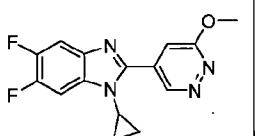
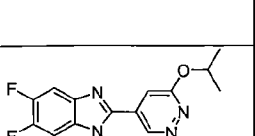
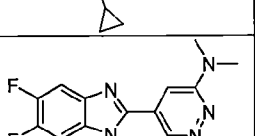
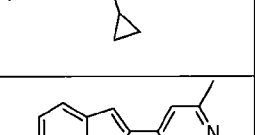
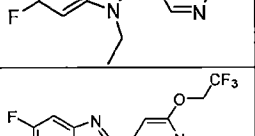
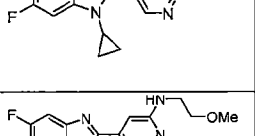
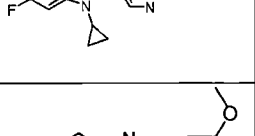
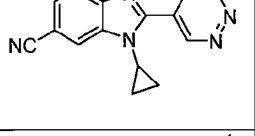
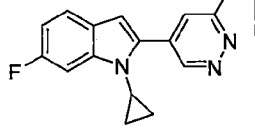
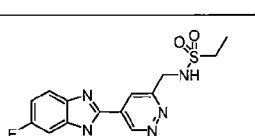
在缺少測試化合物的情況下，所形成的產物(P_t)在每一資料集中係定義為 0%活性。在缺少酶的情況下，所形成的產物(P_b)在每一資料集中係定義為 0%活性。在存在每一抑制劑的情況下的活性百分比係根據以下方程式計算： $\% \text{活性} = (P - P_b) / (P_t - P_b)$ ，其中 P = 在存在抑制劑的情況下形成的產物。IC₅₀ 值係定義為相對於無抑制劑對照反應引起活性之 50%減少的抑制劑濃度。

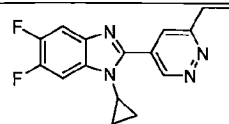
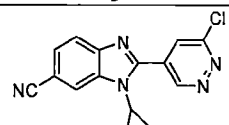
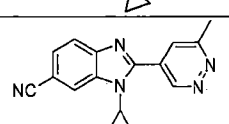
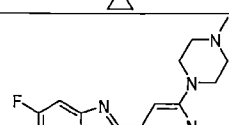
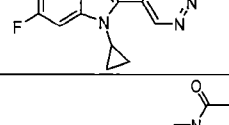
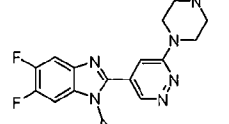
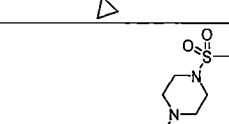
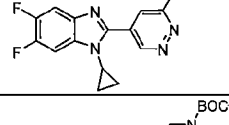
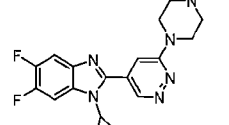
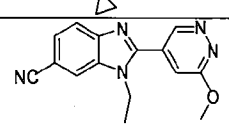
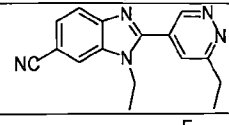
[1276]

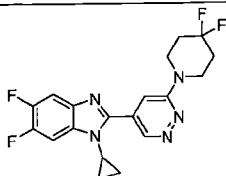
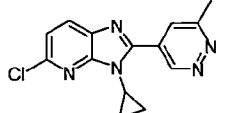
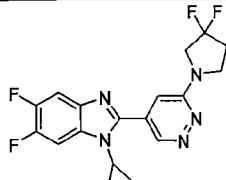
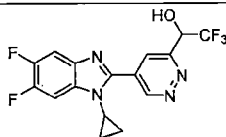
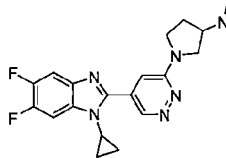
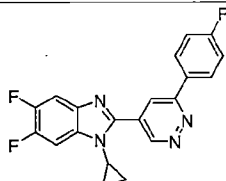
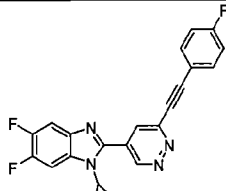
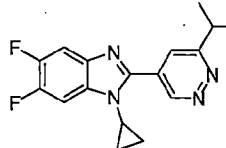
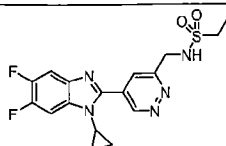
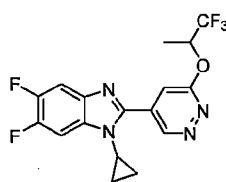
表 2. 結果：CYP11B2 活性

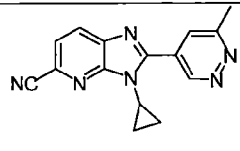
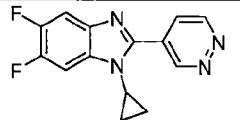
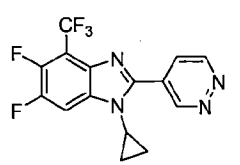
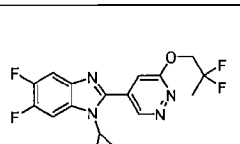
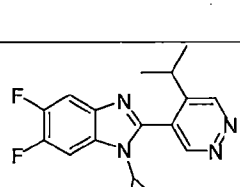
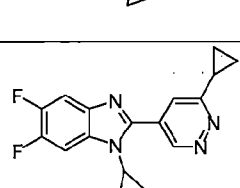
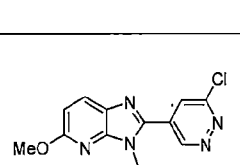
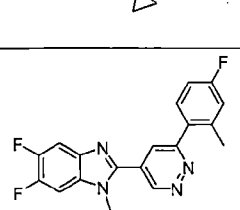
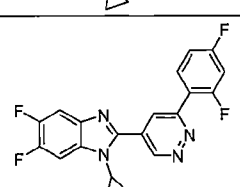
實 例 編號	hCYP11B2 IC ₅₀ 範圍 ^f	hCYP11B1 IC ₅₀ 範圍 ^f	HPLC 滯留時 間(min) ^g	LCMS (M+H) ^g	結構
1	+++	+	7.77 (min) ^a	255.0 [M+H] ^a	
2	++	+	9.29 (min) ^b	279.8 [M+H] ^a	
3	+++	++	8.98 (min) ^b	288.9 [M+H] ^b	
4	++++	++	7.70 (min) ^b	280.9 [M+H] ^b	
5	+++	+	8.04 (min) ^b	312.9 [M+H] ^b	
6	++++	++	7.76 (min) ^b	282.9 [M+H] ^b	
7	++++	++	8.73 (min) ^b	352.9 [M+H] ^b	
8	++	+	8.40 (min) ^c	340.1 [M+H] ^b	
9	+++	+	7.67 (min) ^b	356.1 [M+H] ^b	

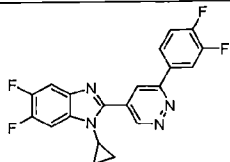
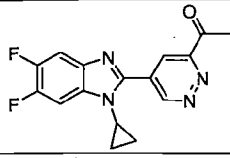
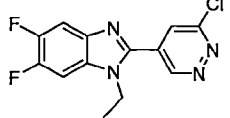
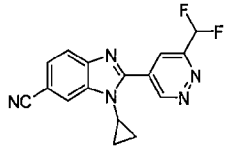
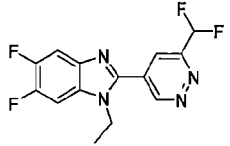
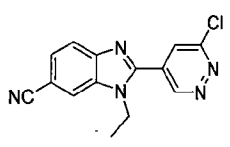
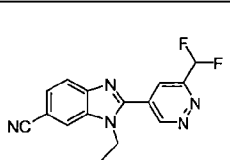
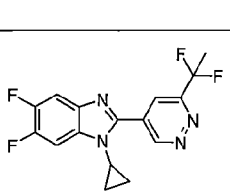
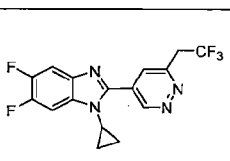
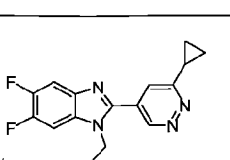
10	++++	+++	6.03 (min) ^b	340.0 [M+H] ^b	
11	++++	+++	11.17 (min) ^c	433.1 [M+H] ^c	
12	++++	++	8.69 (min) ^c	313 [M+H] ^b	
13	++	+	5.76 (min) ^b	354 [M+H] ^c	
14	++++	+++	8.51 (min) ^b	304.9 [M+H] ^b	
15	++++	++	6.97 (min) ^b	268.9 [M+H] ^b	
16	++	+	7.84 (min) ^b	362 [M+H] ^c	
17	+++	+	7.98 (min) ^b	284.2 [M+H] ^d	
18	++++	++	9.27 (min) ^c	438.4 [M+H] ^d	
19	++++	++	7.53 (min) ^b	286.9 [M+H] ^b	
20	+++	++	9.06 (min) ^c	450.2 [M+H] ^c	
21	++++	++	9.05 (min) ^c	301.9 [M+H] ^c	

22	++++	++	9.29 (min) ^b	306.9 [M+H] ^c	
23	++++	+++	8.35(min) ^b	302.9 [M+H] ^c	
24	++++	++	9.73 (min) ^b	330.9 [M+H] ^b	
25	++++	+++	9.61 (min) ^c	316.1 [M+H] ^c	
26	++++	+++	8.55 (min) ^b	256 [M+H] ^b	
27	++++	++	10.40 (min) ^b	370.9 [M+H] ^b	
28	++++	++	6.05 (min) ^b	346 [M+H] ^c	
29	++++	+++	7.43 (min) ^b	291.9 [M+H] ^b	
30	++++	+++	7.83 (min) ^c	255 [M+H] ^b	
31	++++	+	7.35 (min) ^b	376 [M+H] ^b	
32	++++	++	7.93 (min) ^b	370 [M+H] ^c	

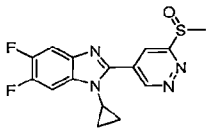
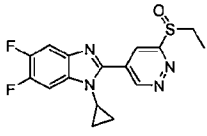
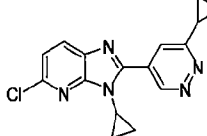
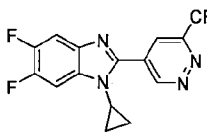
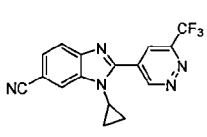
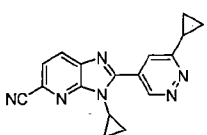
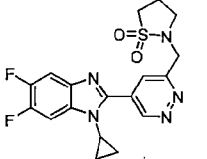
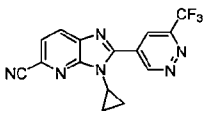
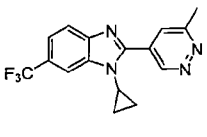
33	++++	+++	8.26 (min) ^b	300.9 [M+H] ^b	
34	++++	++	8.32 (min) ^b	296.2 [M+H] ^e	
35	++++	++	8.78 (min) ^d	275.9 [M+H] ^b	
36	++++	++	5.47 (min) ^b	371 [M+H] ^c	
37	++++	++	6.29 (min) ^b	399.1 [M+H] ^c	
38	++++	+++	7.52 (min) ^b	435.1 [M+H] ^c	
39	++++	++++	8.69 (min) ^b	457.1 [M+H] ^c	
40	++++	++	7.57 (min) ^b	279.8 [M+H] ^b	
41	++++	++	7.24 (min) ^b	277.9 [M+H] ^b	
42	++++	++	9.40 (min) ^b	323.3 [M+H] ^e	
43	++++	++	10.41 (min) ^b	343 [M+H] ^c	

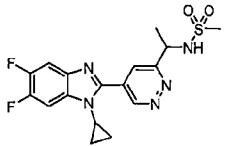
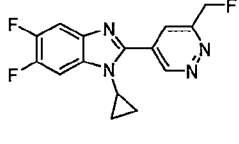
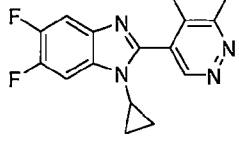
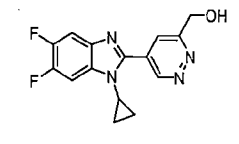
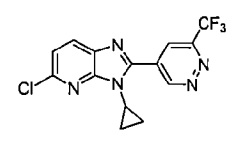
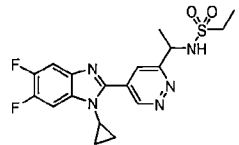
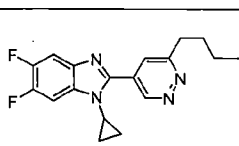
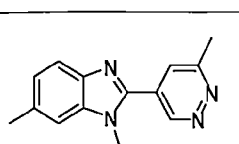
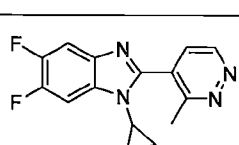
44	++++	+++	8.63 (min) ^b	392.1 [M+H] ^b	
45	++++	++	8.31 (min) ^c	285.9 [M+H] ^b	
46	++++	++	7.66 (min) ^b	378.1 [M+H] ^b	
47	++++	++	9.03 (min) ^b	371 [M+H] ^b	
48	++	++	8.56 (min) ^e	385.1 [M+H] ^b	
49	++++	+++	10.35 (min) ^b	367 [M+H] ^c	
50	+++	+	10.98 (min) ^b	391.3 [M+H] ^e	
51	++++	+++	8.85 (min) ^b	315.1 [M+H] ^c	
52	+++	++	7.70 (min) ^b	394 [M+H] ^b	
53	++++	++	10.66 (min) ^b	385.1 [M+H] ^c	

54	++++	++	6.33 (min) ^b	276.9 [M+H] ^b	
55	+++	+	7.33 (min) ^b	272.9 [M+H] ^b	
56	++	+	10.15 (min) ^c	340.9 [M+H] ^b	
57	++++	+++	9.95 (min) ^b	367 [M+H] ^b	
58	++++	++	8.48 (min) ^b	315.0 [M+H] ^b	
59	++++	+++	8.50 (min) ^b	313.1 [M+H] ^c	
60	++	+	4.14 (min) ^b	302.1 [M+H] ^b	
61	++++	++	10.26 (min) ^b	381.1 [M+H] ^c	
62	++++	++	10.23 (min) ^b	385.1 [M+H] ^c	

63	++++	++	10.29 (min) ^b	385 [M+H] ^c	
64	++++	++	8.92 (min) ^b	315.0 [M+H] ^b	
65	+++	+	8.70 (min) ^b	294.9 [M+H] ^b	
66	++++	++	8.37 (min) ^b	312 [M+H] ^b	
67	++++	++	8.87 (min) ^b	311.0 [M+H] ^b	
68	+++	+	7.82 (min) ^b	284 [M+H] ^b	
69	++++	++	8.02 (min) ^b	300.0 [M+H] ^b	
70	++++	+++	9.65 (min) ^b	337.0 [M+H] ^b	
71	++++	++	9.40 (min) ^b	355.1 [M+H] ^b	
72	++++	+++	8.30 (min) ^b	301.0 [M+H] ^b	

73	+++	+	8.70 (min) ^b	321.9 [M+H] ^b	
74	++++	+	7.47 (min) ^b	287.0 [M+H] ^b	
75	++++	+++	7.60 (min) ^b	302 [M+H] ^c	
76	++++	++	7.73 (min) ^b	312.9 [M+H] ^c	
77	+++	++	7.10 (min) ^b	380.1 [M+H] ^c	
78	+++	++	8.01 (min) ^b	394.1 [M+H] ^b	
79	+++	++	7.85 (min) ^b	408.0 [M+H] ^b	
80	+++	+	9.60 (min) ^c	351.0 [M+H] ^b	
81	++++	+++	8.91 (min) ^b	365.0 [M+H] ^b	

82	+++	++	7.39 (min) ^b	335 [M+H] ^b	
83	++++	++	7.80 (min) ^b	348.9 [M+H] ^c	
84	++++	+++	7.80 (min) ^b	311.9 [M+H] ^b	
85	++++	++	10.70 (min) ^c	340.9 [M+H] ^b	
86	++++	++	9.95 (min) ^d	329.9 [M+H] ^b	
87	++++	++++	7.50 (min) ^b	303 [M+H] ^b	
88	++++	+++	7.77 (min) ^b	406.0 [M+H] ^b	
89	++++	++	8.96 (min) ^b	331.2 [M+H] ^e	
90	++	+	8.30 (min) ^b	319.0 [M+H] ^b	

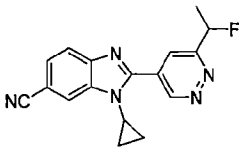
91	++++	+++	7.55 (min) ^b	394.0 [M+H] ^b	
92	++++	++	7.75 (min) ^b	304.9 [M+H] ^b	
93	++++	++	7.31 (min) ^b	300.9 [M+H] ^b	
94	+++	++	6.74 (min) ^b	302.9 [M+H] ^b	
95	++++	++	9.44 (min) ^b	339.9 [M+H] ^b	
96	+++	++	7.96 (min) ^b	408.0 [M+H] ^b	
97	++++	++++	9.59 (min) ^b	329.0 [M+H] ^b	
98	+++	+	8.19 (min) ^d	264.9 [M+H] ^b	
99	++	+	7.33 (min) ^b	287.2 [M+H] ^e	

100	+	+	7.00 (min) ^b	300.9 [M+H] ^b	
101	++++	++	9.10 (min) ^b	323.0 [M+H] ^b	
102	++++	++	8.79 (min) ^b	304.9 [M+H] ^b	
103	++	+	8.12 (min) ^b	283.1 [M+H] ^c	
104	++++	++	9.45 (min) ^c	296.9 [M+H] ^b	
105	++	+	9.58 (min) ^b	324.9 [M+H] ^b	
106	++++	+++	7.99 (min) ^b	327.2 [M+H] ^c	
107	+	+	6.82 (min) ^b	275.9 [M+H] ^b	
108	++	+	8.02 (min) ^b	300.9 [M+H] ^b	

109	++	+	6.63 (min) ^b	302.9 [M+H] ^b	
110	++	+	7.91 (min) ^b	316.9 [M+H] ^b	
111	+++	+	6.37 (min) ^b	269.2 [M+H] ^c	
112	++	+	7.69 (min) ^b	284.9 [M+H] ^b	
113	++	+	7.61 (min) ^b	285.1 [M+H] ^c	
114	++++	++	8.08 (min) ^b	316.9 [M+H] ^b	
115	+++	+	7.44 (min) ^b	320.2 [M+H] ^c	
116	++	+	6.94 (min) ^b	306.2 [M+H] ^c	
117	++++	++++	10.12 (min) ^b	343.0 [M+H] ^b	

118	++++	+++	9.64 (min) ^b	360.0 [M+H] ^b	
119	++++	++	10.00 (min) ^b	339.2 [M+H] ^e	
120	++++	++	9.01 (min) ^b	329.9 [M+H] ^b	
121	++++	++	7.77 (min) ^b	313.0 [M+H] ^b	
122	++++	++	8.85 (min) ^b	304.9 [M+H] ^b	
123	++++	++	8.95 (min) ^b	318.9 [M+H] ^b	
124	++++	+++	10.42 (min) ^b	346.9 [M+H] ^b	
125	++++	++	10.09 (min) ^b	354.9 [M+H] ^b	
126	++	+	7.00 (min) ^b	288.9 [M+H] ^{+b}	

127	++++	++	9.84 (min) ^b	338.9 [M+H] ^b	
128	+++	++	6.92 (min) ^b	317.0 [M+H] ^b	
129	++++	++	8.59 (min) ^b	318.9 [M+H] ^b	
130	+++	++	10.19 (min) ^b	373.0 [M+H] ^b	
131	++	++	7.45 (min) ^b	286.9 [M+H] ^b	
132	+	++	7.42 (min) ^b	288.9 [M+H] ^b	
133	+++	++	9.82 (min) ^d	328.2 [M+H] ^c	
134	+++	+	9.77 (min) ^b	310.9 [M+H] ^b	
135	+++	+	9.54 (min) ^b	284.9 [M+H] ^b	

136	++++	++	7.98 (min) ^b	308.0 [M+H] ^b	
-----	------	----	-------------------------	-----------------------------	---

^f 參見表1之HPLC及LCMS方法

^g IC₅₀範圍：+ > 10 μM；++ 1-10 μM；+++ 0.1-1 μM；
++++ 0.001-0.1 μM

[1277]

表 2 中之結果證明式 I 化合物具有針對 CYP11B2 之有效活性，且許多式 I 化合物具有用於相對 CYP11B1 而抑制 CYP11B2 之顯著選擇性。

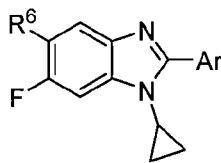
[1278]

亦製備比較實例。表 3 及表 4 展示以吡啶替換式 I 化合物之嗒嗪產生化合物(例如，實例 137-140)，其展示針對每一比較而言對 CYP11B1 之增加的抑制(7-54 倍增加)。該些結構變化亦產生相對 CYP11B1 對 CYP11B2 選擇性較小的化合物。兩種該些特徵在 CYP11B2 抑制劑中為不合需要的，因為如上所述，CYP11B1 活性與皮質醇產生係整體。另外，實例 14 及實例 42 證明與其相應比較實例比較對 CYP1A2 及 CYP19 抑制的減少。實例 42 及實例 19 亦展示當暴露於石蟹獼猴及大鼠肝微粒體時比其吡啶對應體實例 139 及實例 140 大得多的代謝穩定性。同樣地，表 5 展示 CYP11B2 之已知抑制劑，諸如實例 141-143，亦具有針對 CYP11B1 的不合需要的活性，從而限制其作為治療劑之有效性。然而，類似的實例 31 及實例 52 為 CYP11B1 之有效性小得多的抑制劑。實例 31 及實例 52 亦擁有比實例 141

大的代謝穩定性。總之，該些結果證明：式 I 之嗒嗪化合物在人類中可能比已知化合物具有更大的治療實用性，此係部分地歸因於其對 CYP11B1 抑制的減少，相對其他有關金屬酶對 CYP11B2 之抑制的增加選擇性，及其代謝穩定性。

[1279]

表 3. 比較結果



實例編號	12	137 ^{d,e}	14	138 ^e	42	139
Ar						
R ⁶	H	H	H	H	F	F
pKa ^a	-9.82	3.30	1.84	3.89	-0.59	3.05
cLogP ^a	1.64	2.57	2.98	3.91	2.18	3.22
tPSA ^a (Å ²)	63.83	50.94	43.60	30.71	43.60	30.71
CYP11B2 IC ₅₀ (μM)	0.031	0.008	0.004	0.003	0.021	0.003
CYP11B1 IC ₅₀ (μM)	1.124	0.150	0.582	0.038	5.183	0.347
選擇性 ^b	36	19	145	13	247	115
CYP1A2 IC ₅₀ (μM)	84	11	67	24	21	2.0
CYP19 IC ₅₀ (μM)	30	14	73	5.2	> 100	30.6
獼猴 LM 穩定性 ^c	93	71	44	1	108	19
大鼠 LM 穩定性 ^c	71	76	18	4	91	4

^a 用 MarvinSketch 15.5.4.0 計算的 pKa (N2 嗒嗪原子或吡啶 N 之 pKa)、LogP (Chemaxon 方法)、及總極曲面面積(tPSA)

^b 選擇性 = CYP11B1 IC₅₀/CYP11B2 IC₅₀

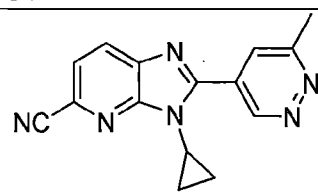
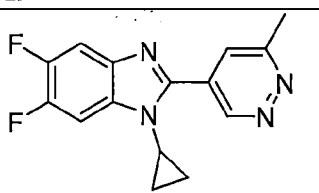
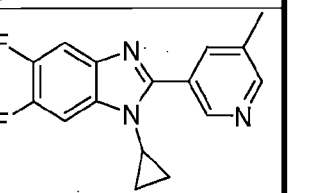
° 在大鼠或石蟹獼猴肝微粒體中，在 65 min 時剩餘的
化合物百分比

^d ACS Med. Chem. Lett. **2015**, 6, 573。

^e WO 2012/012478

[1280]

表 4. 比較結果

實例編號	54	19	140
Ar			
pKa ^a	-9.27	-9.32	4.10
cLogP ^a	0.94	1.89	3.52
tPSA ^a (Å²)	80.28	43.60	30.71
CYP11B2 IC ₅₀ (μM)	0.052	0.030	0.002
CYP11B1 IC ₅₀ (μM)	8.201	4.767	0.088
選擇性 ^b	157	159	36
CYP1A2 IC ₅₀ (μM)	> 200	62	6.3
CYP19 IC ₅₀ (μM)	> 100	> 100	24
獼猴 LM 穩定性 ^c	94	75	0
大鼠 LM 穩定性 ^c	102	60	0

^a 用 MarvinSketch 15.5.4.0 計算的 pKa (N2 嗒嗒原子
或吡啶 N 之 pKa)、LogP (Chemaxon 方法)、及總極曲面面
積(tPSA)

^b 選擇性 = CYP11B1 IC₅₀/CYP11B2 IC₅₀

° 在大鼠或石蟹獼猴肝微粒體中，在 65 min 時剩餘的
化合物百分比

[1281]

表 5.比較結果

實例編號	31	52	141	142 ^d	143 ^e
結構					
pKa ^a	-9.92	-9.91	3.43	4.11	7.15
cLogP ^a	0.80	0.94	2.12	1.93	1.80
tPSA ^a (Å ²)	89.77	89.77	76.88	87.78	41.61
CYP11B2 IC ₅₀ (μM)	0.069	0.100	0.006	0.005	0.0007
CYP11B1 IC ₅₀ (μM)	> 10.000	5.696	1.407	0.457	0.013
選擇性 ^b	> 145	57	230	91	17
CYP1A2 IC ₅₀ (μM)	> 100	> 200	93.741	7.100	1.600
CYP19 IC ₅₀ (μM)	> 100	> 100	82.477	0.457	0.023
獼猴LM穩定性 ^c	71	83	19		
大鼠LM穩定性 ^c	72	84	2		

^a 用 MarvinSketch 15.5.4.0 計算的 pKa (N2 嗒嗒原子或吡啶 N 之 pKa)

^b 選擇性 = CYP11B1 IC₅₀/CYP11B2 IC₅₀

^c 在大鼠或石蟹獼猴肝微粒體中，在 65 min 時剩餘的化合物百分比

^d J. Med. Chem. **2015**, 58, 9382。

^e ACS Med. Chem. Lett. **2013**, 4, 1203。

[以引用方式併入之內容]

[1282]

本申請案全文引用的所有參考文獻(包括文獻參考、頒與之專利、公開之專利申請案、及同在申請中的專利申請案)之內容係據此以其全文引用方式明確併入本文。

[等效物]

[1283]

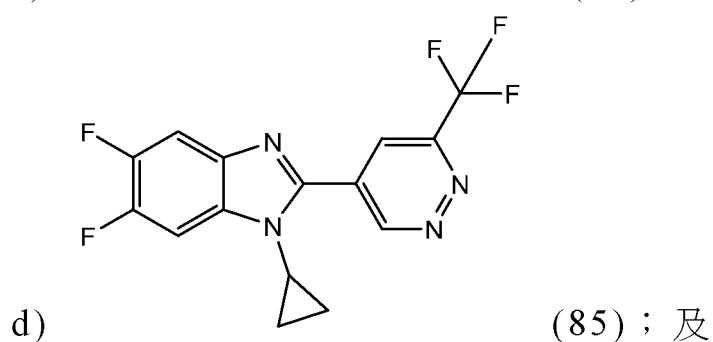
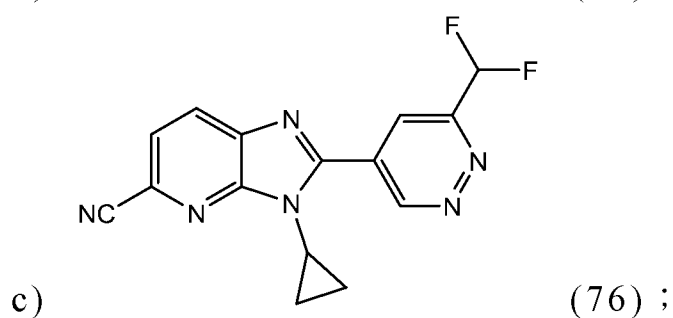
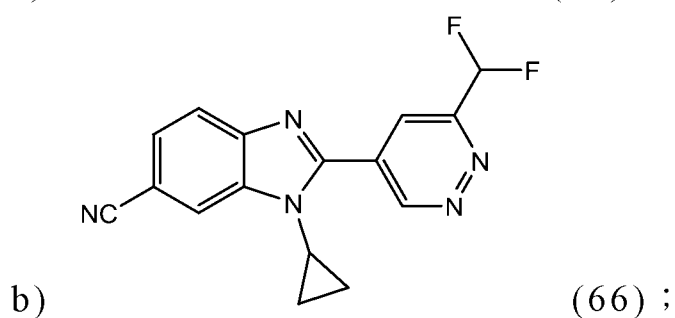
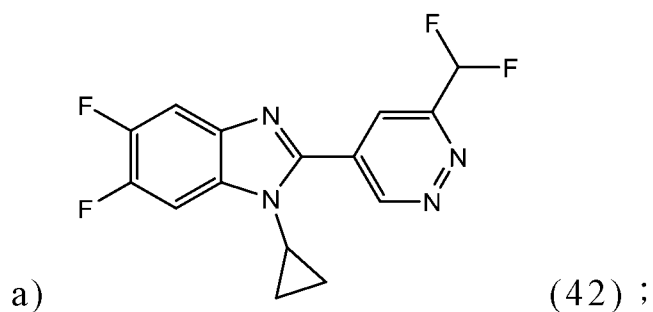
熟習此項技術者將認識到，或能夠僅僅使用常規實驗來確定本文描述的本發明之特定實施例之許多等效物。此等等效物意欲由所附申請專利範圍涵蓋。

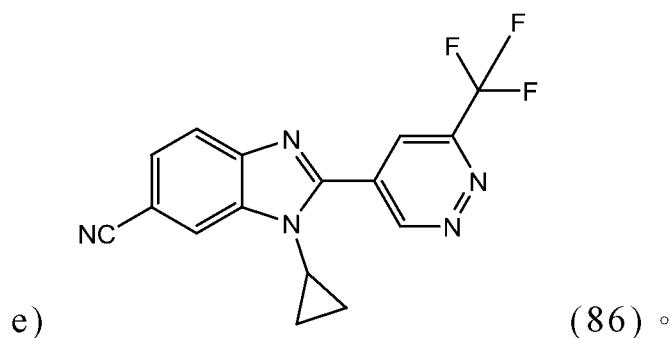
【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種化合物或其醫藥學上可接受的鹽，該化合物選自由以下各項組成之群：





2. 一種抑制 CYP11B2 金屬酶活性之組成物，其包含如請求項 1 所記載之化合物或其醫藥學上可接受的鹽。
3. 一種組成物之用途，其係用於製造用以治療罹患或易感 CYP11B2 金屬酶相關病症或疾病之受試者之藥劑，該組成物包含如請求項 1 所記載之化合物或其醫藥學上可接受的鹽。
4. 一種組成物之用途，其係用於製造用以治療罹患或易感 CYP11B2 金屬酶相關病症或疾病之受試者之藥劑，該組成物包含如請求項 1 所記載之化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中前述受試者已鑑定為需要治療 CYP11B2 金屬酶相關病症或疾病。
5. 一種組成物之用途，其係用於製造用以治療罹患或易感 CYP11B2 金屬酶介導病症或疾病之受試者之藥劑，該組成物包含如請求項 1 所記載之化合物或其醫藥學上可接受的鹽，其中前述受試者已鑑定為需要治療 CYP11B2 金屬酶介導病症或疾病。
6. 如請求項 3 至 5 中任一項所記載之用途，其中前述病症或疾病為癌症、心血管疾病、內分泌性疾病、發炎性疾病、傳染性疾病、婦科疾病、代謝疾病、眼科學疾病、中樞神經系統(CNS)疾病、泌尿科疾病、或胃腸疾

病。

7. 如請求項 6 所記載之用途，其中前述心血管疾病為高血壓、心臟衰竭、舒張性功能異常、收縮性功能異常、後心肌梗塞、冠狀動脈心臟病、動脈粥樣硬化、心房震顫、心肌梗塞、左心室肥大、或中風。
8. 如請求項 7 所記載之用途，其中前述高血壓為耐性高血壓或肺動脈性高血壓。
9. 如請求項 7 所記載之用途，其中前述心臟衰竭為舒張性心臟衰竭或收縮性心臟衰竭。
10. 如請求項 7 所記載之用途，其中前述舒張性功能異常為左心室舒張性功能異常或舒張性心臟衰竭。
11. 如請求項 7 所記載之用途，其中前述收縮性功能異常為收縮性心臟衰竭。
12. 如請求項 6 所記載之用途，其中前述泌尿科疾病為腎衰竭。
13. 如請求項 3 至 5 中任一項所記載之用途，其中前述受試者為不同於人類之動物。
14. 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 所記載之化合物或其醫藥學上可接受的鹽及醫藥學上可接受的載劑。
15. 如請求項 14 所記載之醫藥組成物，其進一步包含另外的治療劑。
16. 如請求項 14 所記載之醫藥組成物，其進一步包含另外的治療劑，前述另外的治療劑為抗癌劑、抗真菌劑、心血管劑、消炎劑、化療劑、抗血管生成劑、細胞毒

性劑、抗增殖劑、代謝疾病劑、眼科學疾病劑、中樞神經系統(CNS)疾病劑、泌尿科疾病劑、或胃腸疾病劑。