



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201341370 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：102103504

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 30 日

(51)Int. Cl. : C07D235/14 (2006.01)

C07D235/16 (2006.01)

A61K31/4184(2006.01)

A61P29/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/02/03 美國

61/594,460

(71)申請人：輝瑞股份有限公司(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：貝加爾 莎朗吉特 BAGAL, SHARANJEET KAUR (GB)；布朗 艾倫 BROWN, ALAN DANIEL (GB)；肯普 馬克 KEMP, MARK IAN (GB)；克魯特 渥爾夫岡 KLUTE, WOLFGANG (DE)；麥倫 布萊恩 MARRON, BRIAN EDWARD (US)；米勒 丹肯 MILLER, DUNCAN CHARLES (GB)；史格瑞特 莎拉 SKERRATT, SARAH ELIZABETH (GB)；須藤 馬克 SUTO, MARK J. (US)；衛斯特 克里斯多夫 WEST, CHRISTOPHER WILLIAM (US)；馬利特珊茲 萊雅 MALET SANZ, LAIA (ES)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 272 頁

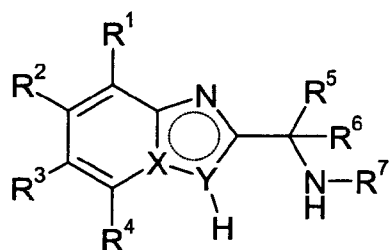
(54)名稱

化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

(57)摘要

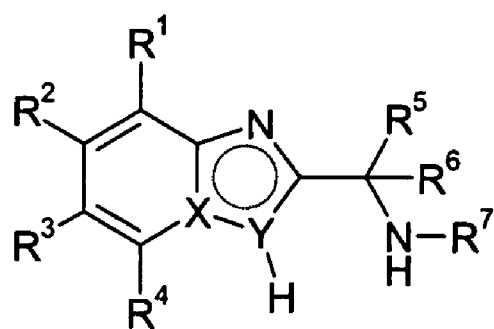
本發明關於苯並咪唑及咪唑並吡啶衍生物，彼等之醫藥用途，含彼等之組成物，彼等之製法及用於該等製法之中間體。本發明尤其關於式(I)之新穎 Na_v1.8 調節劑



(I)

或其藥學上可接受之鹽，其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、X 及 Y 乃如同本說明書所定義者。Na_v1.8 調節劑潛在可用於治療廣範圍之病症，尤其是疼痛。

式 (I)



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201341370 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：102103504

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 30 日

(51)Int. Cl. : C07D235/14 (2006.01)

C07D235/16 (2006.01)

A61K31/4184(2006.01)

A61P29/02 (2006.01)

(30)優先權：2012/02/03 美國

61/594,460

(71)申請人：輝瑞股份有限公司(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：貝加爾 莎朗吉特 BAGAL, SHARANJEET KAUR (GB)；布朗 艾倫 BROWN, ALAN DANIEL (GB)；肯普 馬克 KEMP, MARK IAN (GB)；克魯特 渥爾夫岡 KLUTE, WOLFGANG (DE)；麥倫 布萊恩 MARRON, BRIAN EDWARD (US)；米勒 丹肯 MILLER, DUNCAN CHARLES (GB)；史格瑞特 莎拉 SKERRATT, SARAH ELIZABETH (GB)；須藤 馬克 SUTO, MARK J. (US)；衛斯特 克里斯多夫 WEST, CHRISTOPHER WILLIAM (US)；馬利特珊茲 萊雅 MALET SANZ, LAIA (ES)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 272 頁

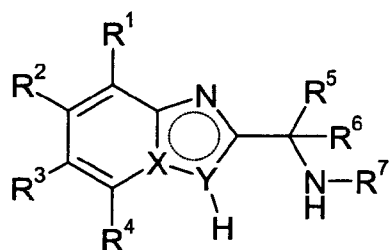
(54)名稱

化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

(57)摘要

本發明關於苯並咪唑及咪唑並吡啶衍生物，彼等之醫藥用途，含彼等之組成物，彼等之製法及用於該等製法之中間體。本發明尤其關於式(I)之新穎 NaV1.8 調節劑



(I)

或其藥學上可接受之鹽，其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、X 及 Y 乃如同本說明書所定義者。NaV1.8 調節劑潛在可用於治療廣範圍之病症，尤其是疼痛。

發明摘要

※申請案號：102103504

※申請日：102 年 01 月 30 日

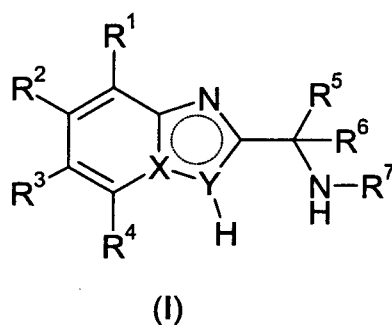
※IPC 分類：C07D235/4 (2006.01)
 C07D235/16 (2006.01)
 A61K31/4184 (2006.01)
 A61P29/02 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)
 化合物

Chemical compounds

【中文】

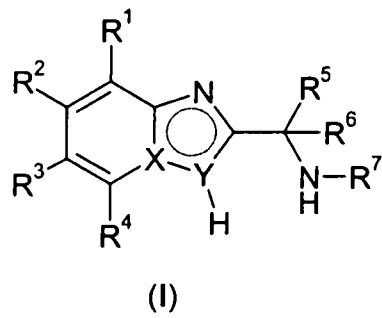
本發明關於苯並咪唑及咪唑並吡啶衍生物，彼等之醫藥用途，含彼等之組成物，彼等之製法及用於該等製法之中間體。本發明尤其關於式 (I) 之新穎 $\text{Na}_v1.8$ 調節劑



或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、X 及 Y 乃如同本說明書所定義者。 $\text{Na}_v1.8$ 調節劑潛在可用於治療廣範圍之病症，尤其是疼痛。

【 英 文 】

The invention relates to benzimidazole and imidazopyridine derivatives, to their use in medicine, to compositions containing them, to processes for their preparation and to intermediates used in such processes. More particularly the invention relates to new Na_v1.8 modulators of formula (I)



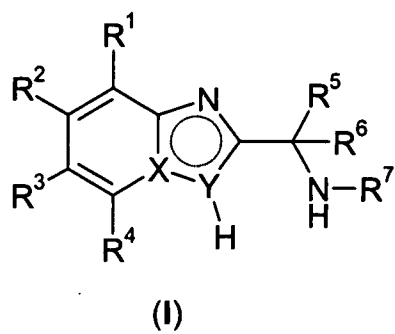
or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷. X and Y are as defined in the description. Na_v1.8 modulators are potentially useful in the treatment of a wide range of disorders, particularly pain.

【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

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

化合物

Chemical compounds

【技術領域】

本發明關於苯並咪唑及咪唑並吡啶衍生物。尤其，本發明關於（苯並咪唑-2-基）甲胺及（咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基）甲胺，彼等之醫藥用途，含彼等之組成物，彼等之製法及用於該等製法之中間體。

【先前技術】

本發明之苯並咪唑及咪唑並吡啶衍生物為鈉通道調節劑。尤其，彼等為 $Na_v1.8$ 鈉通道調節劑。較佳之本發明苯並咪唑及咪唑並吡啶衍生物展現對 $Na_v1.8$ 通道之活性，其大於對其他鈉通道諸如 $Na_v1.5$ 鈉通道及河豚毒素敏感性鈉通道（TTX-S）的活性。本發明之苯並咪唑及咪唑並吡啶衍生物具有一些醫療應用及潛在醫療應用。尤其彼等可用於治療疼痛。

電壓-門控式鈉通道已發現於所有可興奮細胞中，包括肌肉之肌細胞及中樞與周邊神經系統之神經元中。神經元細胞中，鈉通道主要負責產生動作電位之快速上升段。如此，鈉通道為神經系統中電信號之開始及廣傳所必要

者。因此，鈉通道之適當功能為神經元之正常功能所需。結果，不正常之鈉通道功能被視為是構成各種醫學病症的基礎（參見 Hubner C.A., Jentsch T.J., *Hum. Mol. Genet.* **11** (20):2435-45 (2002)有關遺傳性離子通道病症之一般回顧）包括癲癇（Yogeeswari *et al*, *Curr. Drug Targets*, **5** (7):589-602 (2004)）、心律不整（Noble D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99** (9):5755-6 (2002)）、肌強直（Cannon, S.C., *Kidney Int.* **57** (3):772-9 (2000)）、及疼痛（Wood J.N. *et al.*, *J. Neurobiol.*, **61** (1):55-71 (2004)）。

電壓-門控式鈉通道（VGSC） α -次單位家族現今有至少九個已知成員。此家族的名稱包括 SCN_x、SCN_{Ax}、及 Na_v_{x.x}。VGSC 已系統發育地分成兩個亞族 Na_v1.x（但 SCN6A 除外）及 Na_v2.x（SCN6A）。Na_v1.x 亞族可功能性地次分成兩群，對河豚毒素之阻斷具敏感性（TTX-敏感性或 TTX-S）者及對河豚毒素之阻斷具抗性（TTX-抗性或 TTX-R）者。

Na_v1.8 通道為於傷害感受器（負責轉導疼痛刺激之感覺神經元）中表現之電壓-門控式鈉通道。大鼠通道及人類通道分別於 1996 及 1998 中選殖（*Nature* 1996; **379**:257-262; *Pain* 1998 (Nov); **78** (2):107-114）。Na_v1.8 通道先前稱之為 SNS（感覺神經元特異性）及 PN3（周邊神經第 3 型）。Na_v1.8 通道為非典型，其中其展示對河豚毒素之阻斷效應具抗性，且咸信此構成由背根神經節神經元中記錄之徐緩電壓-門控及河豚毒素抗性（TTX-R）鈉電流

的基礎。與 $\text{Na}_v1.8$ 通道最近的分子為 $\text{Na}_v1.5$ 通道，此為心臟之鈉通道，二者共享 60% 之同源性。 $\text{Na}_v1.8$ 通道最高度地於背根神經節（DRG）之‘小細胞’中表現。這些被視為是 C-及 A- δ 細胞，其為推定之多覺性傷害感受器，或疼痛感受器。在正常狀況下， $\text{Na}_v1.8$ 通道不在 DRG 神經元亞群以外的任何地方表現。 $\text{Na}_v1.8$ 通道被視為可促成 DRG 敏感化過程且亦因為神經損傷而高度興奮。 $\text{Na}_v1.8$ 通道之抑制調節係針對藉由避免其促成興奮過程而降低傷害感受器的可興奮性。

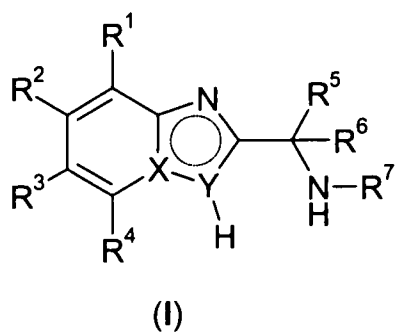
研究顯示， $\text{Na}_v1.8$ 之剔除導致疼痛遲鈍表型，大多數為對炎症之挑戰（A.N. Akopian *et al.*, *Nat. Neurosci.* 1999; 2;541-548），而 $\text{Na}_v1.8$ 基因減弱則可降低疼痛行為，此案例為神經病變性疼痛（J. Lai *et al.*, *Pain*, 2002 (Jan); 95 (1-2): 143-152）。Coward 等人及 Yiangou 等人已顯示， $\text{Na}_v1.8$ 似乎於疼痛病況中表現（*Pain*, 2000 (March); 85 (1-2): 41-50 及 *FEBS Lett.* 2000 (Feb 11); 467 (2-3): 249-252）。

$\text{Na}_v1.8$ 通道亦已顯示於與背及牙髓有關之結構中表現且此為其在灼熱痛、炎性腸病況及多發性硬化中佔有角色的證據（Bucknill *et al.*, *Spine*. 2002 (Jan 15); 27 (2):135-140; Shembalker *et al.*, *Eur J Pain*. 2001; 5 (3): 319-323; Laird *et al.*, *J Neurosci.* 2002 (Oct 1); 22 (19): 8352-8356; Black *et al.*, *Neuroreport*. 1999 (Apr 6); 10 (5): 913-918 及 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 11598-11602）。

Na_v1.8 鈉通道調節劑之實例乃揭露於 WO2008/135826 、 WO2008/135830 、 及 WO2012/116440 中。然而仍持續需要提供作為良好藥物候選者之新穎 Na_v1.8 鈉通道抑制劑。這些藥物候選者必需具有一或多種下列性質：充分由胃腸道吸收；具代謝安定性；具有良好代謝廓線，尤其有關所形成任何代謝物之毒性或致敏性；或具有有利之藥物動力學性質而仍保留其作為 Na_v1.8 通道抑制劑之活性廓線。彼等必需為無毒性且證實鮮少副作用。理想之藥物候選者必需以具安定性、不吸濕性且易於調配之物理形式存在。

【發明內容】

第一方面，本發明提供一種式 (I) 化合物



或其互變異構體，或該化合物或該互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中：

X 及 Y 中一者為 C 且另一者為 N；

R¹ 選自

H、F、Cl 及 CF₃；

R² 及 R³ 中一者選自

(C₃-C₆)烷基，

(C₃-C₆)環烷基，

金剛烷基，及

經 -CN 取代且隨意地進一步經一或二個獨立地選自

-F、-Cl、-CF₃ 及 -CN 之基團取代的苯基；

且 R² 及 R³ 中另一者選自

H 及 F；

R⁴ 選自

H、F、Cl 及 CF₃；

R⁵ 選自

(C₁-C₆)烷基，

經選自下列之基團取代之(C₁-C₆)烷基：

-CONH₂，

-CONH-(C₁-C₃)烷基，

-CON((C₁-C₃)烷基)₂，其中(C₁-C₃)烷基可相同或不同，

-OH，

-O(C₁-C₃)烷基，及

-OCONH₂，

(C₃-C₆)環烷基，及

苯基，

R⁶ 選自

H 及 (C₁-C₃)烷基，

或者 R⁵ 及 R⁶ 可與彼等所共同連接之碳原子一起形成可隨意經苯並稠合之 3 至 6 員環烷基部分；

R^7 爲 H 或甲基，

或者當 R^5 及 R^6 不形成環烷基或苯並稠合之環烷基部分時， R^5 及 R^7 可與彼等所共同連接之碳及氮原子一起形成 4 至 6 員單環或 6 至 8 員二環飽和氮雜環，該等環可隨意地經 1 或 2 個選自 $-(C_1-C_3)$ 烷基、 $-OH$ 、及 $-F$ 之基團取代。

式 (I) 化合物及其藥學上可接受之鹽在本文中稱之爲“本發明化合物”。上述定義在本文中稱之爲此方面之實施例 **E1**。本發明此方面之進一步實施例乃詳述於下。

另一方面，本發明提供如上所述之式 (I) 化合物（或於任一較佳實施例中）或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其係作爲醫藥。根據此方面之實施例中，式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其係用於治療疼痛。

另一方面，本發明提供一種藥學組成物，其包含如上所述之式 (I) 化合物（或於任一較佳實施例中）或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，以及藥學上可接受之稀釋劑或載體。

另一方面，本發明提供一種治療疼痛之方法，其包含將醫療有效量之如上所述之式 (I) 化合物（或於任一較佳實施例中）或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物投服予有此治療需求之個體。

另一方面，本發明提供一種如上所述之式 (I) 化合物（或於任一較佳實施例中）或其藥學上可接受之鹽或溶

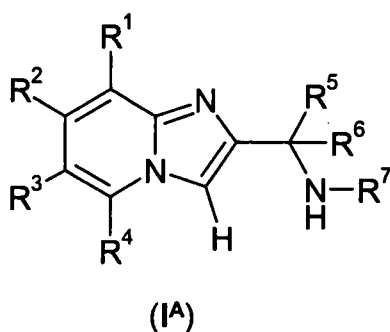
劑化物於治療疼痛之用途。

發明之詳細說明

烷基（含有必要之碳原子數）可為非支鏈或支鏈。
(C₁-C₃)烷基包括甲基、乙基、正丙基（1-丙基）及異丙基（2-丙基、1-甲基乙基）。支鏈烷基包括異丙基（2-丙基、1-甲基乙基）、另丁基（2-丁基、1-甲基丙基）、異丁基（2-甲基丙基）、第三丁基（1,1-二甲基乙基）、另戊基（1-甲基丁基）、1-乙基丙基、異戊基（3-甲基丁基）、第三戊基（1,1-二甲基丙基）、新戊基（2,2-二甲基丙基）等等。

本發明化合物之進一步具體實施例如下。

實施例 **E2** 中，係提供根據實施例 **E1** 之具有式 (**I^A**) 的化合物



或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中

R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 乃如同實施例 **E1** 中所定義者；

R^2 選自

H 及 F；且

R^3 選自

(C₃-C₆)烷基，

(C₃-C₆)環烷基，

金剛烷基，及

經-CN取代且隨意地進一步經一或二個獨立地選自-F、
-Cl、-CF₃及-CN之基團取代的苯基。

實施例 E3 中，係提供根據實施例 E2 之化合物或其
藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中

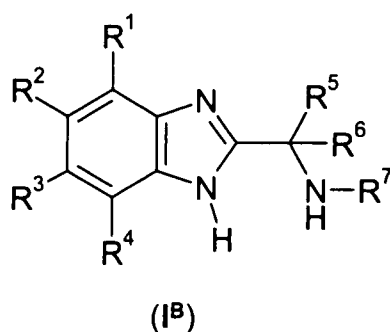
R¹ 選自 H 及 CF₃；

R² 為 H；

R³ 選自 (C₄-C₆)支鏈烷基，及於第 4 位置經-CN取代且隨意
地進一步經一或二個-F基團取代的苯基。

R⁴ 選自 H、F 及 Cl。

實施例 E4 中，係提供根據實施例 E1 之具有式 (I^B)
的化合物



或其互變異構體，或該化合物或互變異構體之藥學上可接
受之鹽或溶劑化物，其中

R¹ 選自 H、F 及 Cl；

R² 選自

(C₃-C₆)烷基，

(C₃-C₆)環烷基，

金剛烷基，及

經 -CN 取代且隨意地進一步經一或二個獨立地選自 -F、-Cl、-CF₃ 及 -CN 之基團取代的苯基；且

R³ 選自

H 及 F；且

R⁴ 選自 H 及 CF₃；且

R⁵、R⁶ 及 R⁷ 為如同實施例 E1 中所定義者。

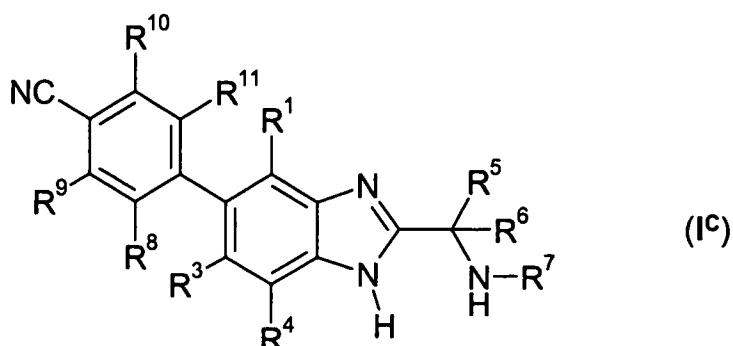
實施例 E5 中，係提供根據實施例 E4 之化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R³ 為 H。

實施例 E6 中，係提供根據實施例 E4 或 E5 之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R² 為 (C₄-C₆) 支鏈烷基。

實施例 E7 中，係提供根據實施例 E4、E5 或 E6 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R² 選自 1,1-二甲基乙基及 1,1-二甲基丙基。

實施例 E8 中，係提供根據實施例 E1、E2、E3、E4、E5、E6 或 E7 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R¹ 及 R⁴ 均為 H。

實施例 E9 中，係提供根據實施例 E4 之具有式 (I^c) 的化合物



或其互變異構體，或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中：

R^1 、 R^3 及 R^4 為如同實施例 **E4** 中所定義者；

R^5 、 R^6 及 R^7 為如同實施例 **E1** 中所定義者；且

R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 選自 H、F、-Cl、-CF₃ 及 -CN，但 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 中至少二者為 H。

實施例 **E10** 中，係提供根據實施例 **E9** 之化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中：

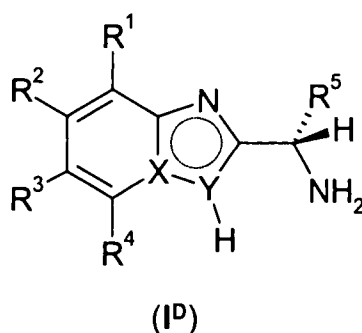
R^1 選自 H 及 -F；

R^3 及 R^4 均為 H；

R^8 及 R^9 均為 H；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自 H 及 -F。

實施例 **E11** 中，係提供根據實施例 **E1**、**E2**、**E3**、**E4**、**E5**、**E6**、**E7**、**E8**、**E9** 或 **E10** 中任一項之具有式 (**I^D**) 的化合物



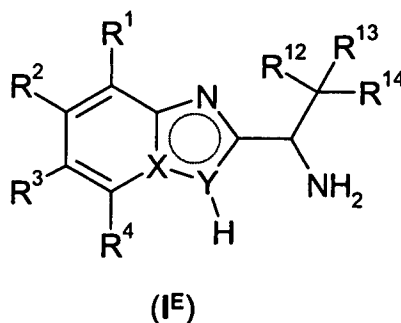
或其互變異構體，或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，該化合物或互變異構體具有 (**S**) 絕對構型，其中：

X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 為如同實施例 **E1**、**E2**、

E3、**E4**、**E5**、**E6**、**E7**、**E8**、**E9** 或 **E10** 中所定義者；且

R^5 選自 (C_1-C_6) 烷基及 (C_3-C_6) 環烷基。

實施例 **E12** 中，係提供根據實施例 **E1**、**E2**、**E3**、**E4**、**E5**、**E6**、**E7**、**E8**、**E9** 或 **E10** 中任一項之具有式 **(I^E)** 的化合物



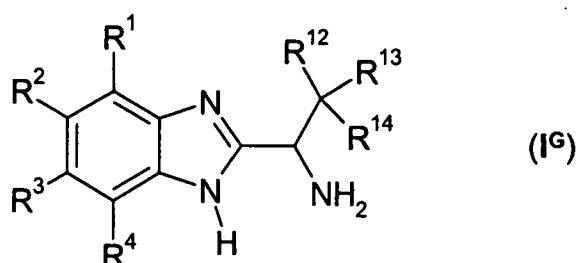
或其互變異構體，或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中：

X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 為如同實施例 **E1**、**E2**、**E3**、**E4**、**E5**、**E6**、**E7**、**E8**、**E9** 或 **E10** 中所定義者；

R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地為 $-H$ 或甲基；且

R^{14} 選自 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_3)$ 烷基、 $-OCONH_2$ 及 $-CONH_2$ 。

實施例 **E13** 中，係提供根據實施例 **E12** 之具有式 **(I^G)** 的化合物

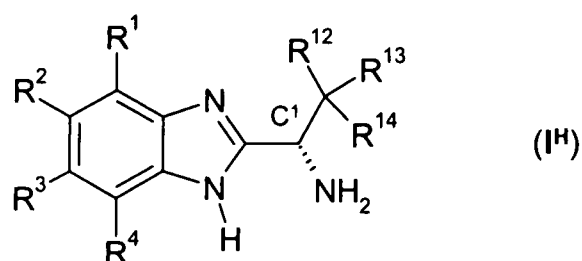


或其互變異構體，或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{14} 為如同實施例 E12 中所定義者；

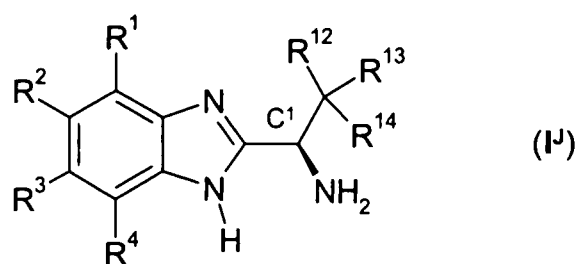
實施例 E14 中，係提供根據實施例 E13 之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R^{14} 選自 -OH、-O(C₁-C₃)烷基及 -OCONH₂。

實施例 E15 中，係提供根據實施例 E14 之具有式 (I^H) 的化合物



或其藥學上可接受之鹽，其於 C¹ 具有 (R) 構型。

實施例 E16 中，係提供根據實施例 E14 之具有式 (I^J) 的化合物



或其藥學上可接受之鹽，其於 C¹ 具有 (S) 構型。

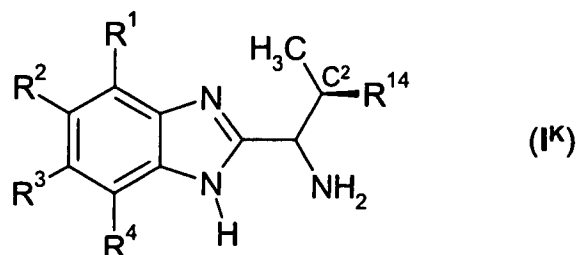
實施例 E17 中，係提供根據實施例 E14、E15 或 E16 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中

R^{12} 為甲基；

R^{13} 為 H；且

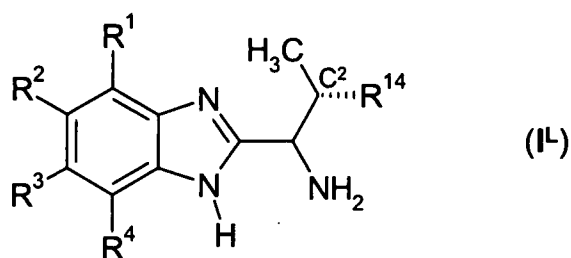
R^{14} 選自 -OH、-OCH₃ 及 -OCONH₂。

實施例 **E18** 中，係提供根據實施例 **E17** 之具有式 (**I^K**) 的化合物



或其藥學上可接受之鹽，其於 C^2 具有 (R) 構型。

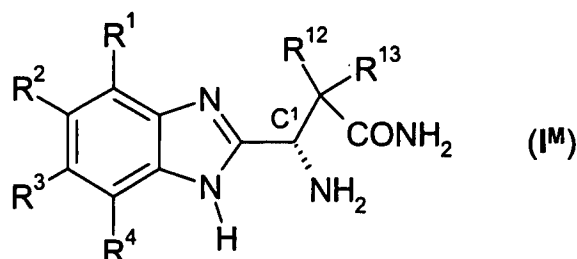
實施例 **E19** 中，係提供根據實施例 **E17** 之具有式 (**I^L**) 的化合物



或其藥學上可接受之鹽，其於 C^2 具有 (S) 構型。

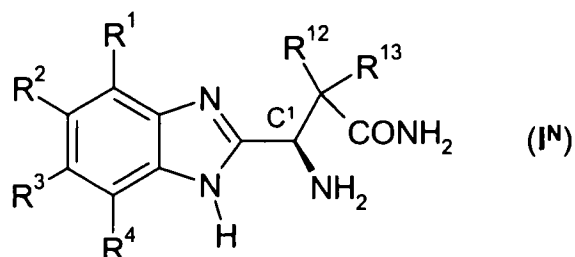
實施例 **E20** 中，係提供根據實施例 **E13** 之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R^{14} 為 $-\text{CONH}_2$ 。

實施例 **E21** 中，係提供根據實施例 **E20** 之具有式 (**I^M**) 的化合物



或其藥學上可接受之鹽，其於 C^1 具有 (S) 構型。

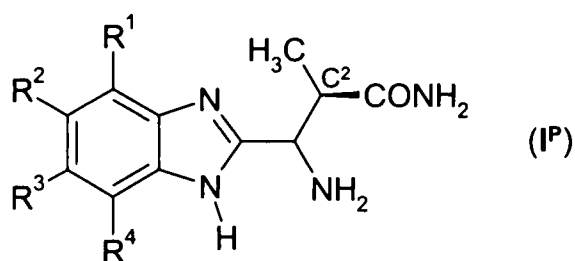
實施例 **E22** 中，係提供根據實施例 **E20** 之具有式 (**I^N**) 的化合物



或其藥學上可接受之鹽，其於 C¹ 具有 (R) 構型。

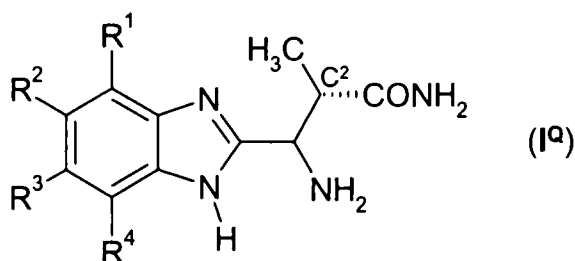
實施例 **E23** 中，係提供根據實施例 **E20**、**E21** 或 **E22** 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R¹² 為甲基且 R¹³ 為 H。

實施例 **E24** 中，係提供根據實施例 **E23** 之具有式 (I^P) 的化合物



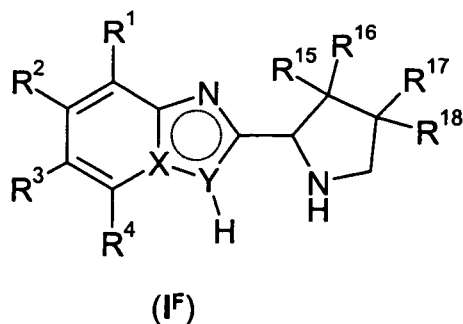
或其藥學上可接受之鹽，其於 C² 具有 (R) 構型。

實施例 **E25** 中，係提供根據實施例 **E23** 之具有式 (I^Q) 的化合物



或其藥學上可接受之鹽，其於 C² 具有 (S) 構型。

實施例 **E26** 中，係提供根據實施例 **E1**、**E2**、**E3**、**E4**、**E5**、**E6**、**E7**、**E8**、**E9** 或 **E10** 中任一項之具有式 (I^F) 的化合物



或其互變異構體，或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中：

X、Y、R¹、R²、R³及R⁴為如同實施例E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9或E10中所定義者；且

R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷及R¹⁸各自獨立地選自H、-OH、及-F，但R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷及R¹⁸中至少二者為H。

實施例E27中，係提供根據實施例E26之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中

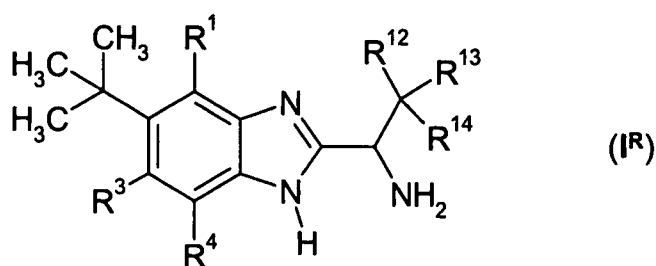
R¹⁵選自H、-(C₁-C₃)烷基、-OH及-F，

R¹⁶為H，

R¹⁷選自H、-(C₁-C₃)烷基、-OH及-F，且

R¹⁸為H。

實施例E28中，係提供根據實施例E1之具有式(I^R)的化合物



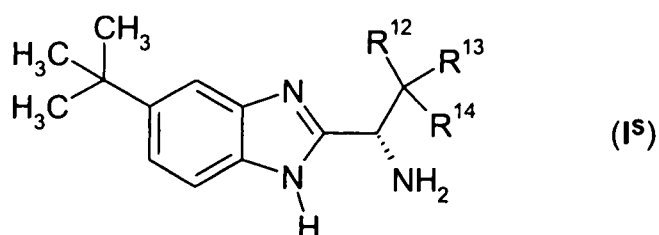
或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中

R¹、R³及R⁴各自獨立地選自H、-F及-Cl；

R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地為 -H 或甲基；且

R^{14} 選自 -OH、-O(C₁-C₃)烷基、-OCONH₂ 及 -CONH₂。

實施例 E29 中，係提供根據實施例 E28 之具有式 (I^S) 的化合物

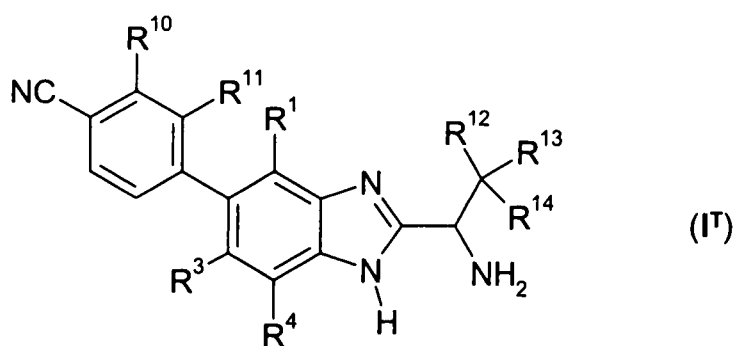


或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中

R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地為 -H 或甲基；且

R^{14} 選自 -OH、-O(C₁-C₃)烷基、-OCONH₂ 及 -CONH₂。

實施例 E30 中，係提供根據實施例 E1 之具有式 (I^T) 的化合物



或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中

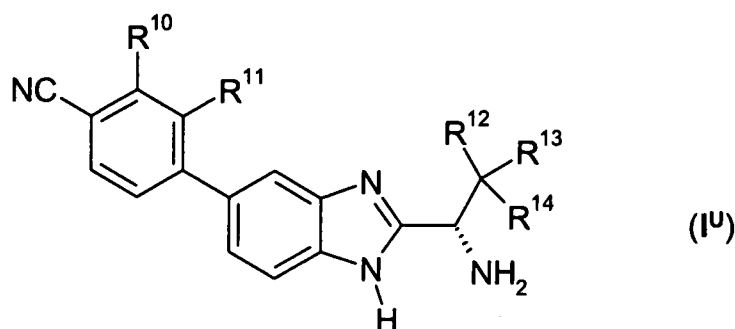
R^1 、 R^3 及 R^4 各自獨立地選自 H、-F 及 -Cl；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自 H 及 -F；

R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地為 -H 或甲基；且

R^{14} 選自 -OH、-O(C₁-C₃)烷基、-OCONH₂ 及 -CONH₂。

實施例 E31 中，係提供根據實施例 E30 之具有式 (I^U) 的化合物



或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自 H 及 -F；

R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地為 -H 或甲基；且

R^{14} 選自 -OH、-O(C₁-C₃)烷基、-OCONH₂ 及 -CONH₂。

較佳之本發明化合物包括：

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}-2-氟基苯甲腈，

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈，

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}-3-氟基苯甲腈，

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-羥丙基]-1H-苯並咪唑-6-基}-2-氟基苯甲腈，

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-羥丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈，

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-4-氯-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈，

(2R,3S) -3-胺基-3-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-甲基丙醯胺，

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-4-氯-1H-苯並

咪唑-5-基}-2-氟基苯甲腈，

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-6-基}-3-氯基苯甲腈，

(1R,2R) -1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-甲氧基丙-1-胺，

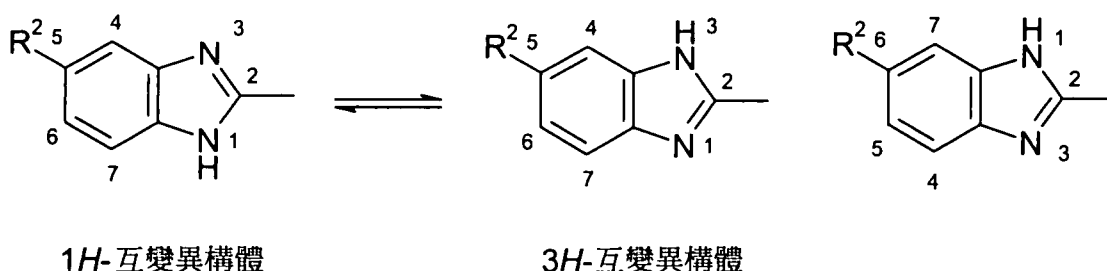
(2R,3S) -3-胺基-3-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-甲基丙醯胺，

及

胺基甲酸 (1R,2S) -1-胺基-1-(6-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) 丙-2-酯；

及或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

其中 X 為碳 (C) 且 Y 為氮 (N) 之式 (I) 化合物可以互變異構體形式存在。尤其，2,5-二取代之苯並咪唑可以 (1H) -互變異構體或 (3H) -互變異構體形式存在。應了解，2,5-二取代-(3H) -苯並咪唑亦可被描述為 2,6-二取代-(1H) -苯並咪唑。



其中 X 為碳 (C) 且 Y 為氮 (N) 之式 (I) 化合物可以實質純 (1H) -互變異構體、實質純 (3H) -互變異構體、或互變異構體之混合物形式存在。所有之此些互變異構體或互變異構體混合物均包括在本發明範圍內。本文所提及之

特定化合物應了解是意指該化合物及／或其互變異構體。

某些式 (I) 化合物包括一或多個立體中心，故可以光學異構體形式諸如對映體及非對映異構體形式存在。所有之此些異構體及其混合物均包括在本發明之範圍內。

下文中，所有提及之本發明化合物均包括式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑化物、或多組份複合物，或式 (I) 化合物之藥學上可接受鹽的藥學上可接受溶劑化物或多組份複合物（如下文所詳細討論）。

較佳之本發明化合物為式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽。

適當之酸加成鹽係由可形成無毒性鹽之酸所形成。實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺基磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽 (hibenzate)、氫氰酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘二甲酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦谷胺酸鹽、糖二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽及辛那酸鹽。

酸及鹼之半鹽亦可形成，例如半硫酸鹽。

熟知技藝者將了解，上述鹽類包括其中抗衡離子為旋光性者，例如 d-乳酸鹽或 l-賴胺酸；或為消旋性者，例如 dl-酒石酸鹽或 dl-精胺酸。

欲回顧適當之鹽類，請參見 Stahl 及 Wermuth 之 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

式 (I) 化合物之藥學上可接受之鹽可藉下列三種方法中一或多種方法製得：

(i) 藉令式 (I) 化合物與期望之酸或鹼反應；

(ii) 藉使用期望酸或鹼以由式 (I) 化合物之適當先質中移除酸-或鹼-不安定保護基；或

(iii) 藉令式 (I) 化合物之一種鹽與適當酸或鹼以適當離子交換柱反應以轉化成另一種鹽。

所有之三種反應通常均於溶液中進行。所得之鹽可沈澱出或可藉由過濾收集或可藉由蒸發溶劑而回收。所得鹽中之離子化程度可在完全離子化至幾乎未離子化之間變化。

式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽可以未溶劑化及溶劑化二種形式存在。本文所用之術語“溶劑化物”係說明一種分子複合物，其包含式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽及一或多種藥學上可接受之溶劑分子，例如乙醇。當該溶劑為水時，則使用術語“水合物”。根據本發明之藥學上可接受之溶劑化物包括其中結晶化之溶劑可經同位素取代者，例如 D₂O、d₆-丙酮及 d₆-二甲亞砜。

現今公認之有機水合物的分類系統為定義離析位、通道、或金屬離子配位水合物者-參見 K. R. Morris 之 *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)，其乃併入本文中以供參考。離析位水合物為其中水分子藉由有機分子之涉入而由彼此直接接觸中離析出者。通道水合物中，水分子座落在晶格通道中，且在此處彼等與其他水分子相鄰接。金屬離子配位水合物中，水分子係鍵結至金屬離子上。

當溶劑或水緊密結合時，複合物將具有與濕度無關之定義明確的化學計量。然而，當溶劑或水係微弱結合時，如同於通道溶劑化物及吸濕性化合物中時，則水/溶劑含量將依濕度及乾燥條件而定。此情況下，非化學計量將成為基準。

本發明化合物可以範圍由完全非晶態至完全晶態之連續固狀形態存在。術語“非晶態”意指一種狀態，其中材料在分子水準方面缺乏長程有序且（依溫度而定）可顯現固體或液體的物理性質。通常此些材料不會提供特色 x 光繞射圖案且雖然顯現固體性質，但更正規地被描述為液體。加熱後，由固體性質發生改變成液體性質，其特徵為狀態之變化，通常為二級變化（玻璃化轉變）。術語“晶態”意指一種固相，其中材料在分子水準方面具有規則有序的內部結構且提供具有輪廓分明峰態之特色 x 光繞射圖案。此些材料當充分加熱時亦顯現液體性質，但由固體改變成液體之特徵為相的變化，通常為一級變化（‘熔點’）。

亦包括在本發明範圍內者為式 (I) 化合物或其藥學上可接受鹽之多組份複合物 (非鹽及溶劑化物)，其中藥物及至少一種其他組份係以化學計量或非化學計量之量存在。此型之複合物包括籠形包合物 (藥物-宿主包涵體複合物) 及共結晶。後者通常定義為中性分子構份之晶態複合物 (其經由非共價交互作用結合一起)，但亦可為中性分子與鹽之複合物。共結晶可藉熔融結晶、藉由溶劑中再結晶、或藉將組份一起物理碾磨而製得 - 參見 O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004) 之 Chem Commun, 17, 1889-1896，其乃併入本文中以供參考。欲一般回顧多組份複合物，參見 Haleblan (1975 年 8 月) 之 J. Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288，其乃併入本文中以供參考。

當接受適當條件時，本發明化合物亦可以介晶態 (介晶相或液晶) 存在。介晶態為介於真正晶態與真正液態 (熔化物或溶液) 間之中間態。因為溫度的改變所引起之介晶態被描述為‘熱向型’，而因為加入第二種組份 (諸如水或其他溶劑) 所致者則被描述為‘液向型’。具有形成液向型介晶態潛能之化合物被描述為‘中極兩性的’且係由具有離子性 (諸如 $\text{-COO}^-\text{Na}^+$ 、 $\text{-COO}^-\text{K}^+$ 、或 $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) 或非離子性 (諸如 $\text{-N}^-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) 極性頭基團之分子所組成。欲知更多資訊，請參見 Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970)，其乃併入本文中以供參考。

本發明化合物可以前藥形式投服。故本身具有少許或

不具藥理學活性之式 (I) 化合物的某些衍生物當投服至體內或體上後，可 (例如) 藉水解分裂作用轉化成具有期望活性之式 (I) 化合物。此些衍生物稱之為‘前藥’。有關前藥用途之進一步資訊可見於 ‘Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) 及 ‘Bioreversible Carriers in Drug Design’, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)。

前藥可 (例如) 藉將式 (I) 化合物中存在之適當官能基如同 (例如) H. Bundgaard 於 “Design of Prodrugs” (Elsevier, 1985) 中所述地，以熟諳技藝者已知之某些部分作為“前部分”地予以替代而製得。

前藥之實例包括磷酸鹽前藥，諸如磷酸二氫鹽或磷酸二烷酯 (例如二第三丁酯) 前藥。根據前述實例之替代基團的進一步實例以及其他前藥型式的實例可見於上述參考文獻中。

亦包括在本發明範圍內者為式 (I) 化合物之代謝物，亦即當投服藥物後於活體內所形成的化合物。根據本發明代謝物之一些實例包括，當式 (I) 化合物含有苯基 (Ph) 部分時，其酚衍生物 (-Ph>-PhOH)；

含有一或多個不對稱碳原子之本發明化合物可以二或多個立體異構體形式存在。包括在本發明範圍內者為本發明化合物之所有立體異構體及其一或多種之混合物。

用於製備/離析個別對映體之慣用技術包括由適當光

學純先質中之手性合成法或使用（例如）手性高壓液相層析（HPLC）進行之消旋物（或鹽或衍生物之消旋物）的解析法。

另外，消旋物（或消旋物先質）可與適當旋光化合物，例如醇，或者當式（I）化合物含有酸性或鹼性部分之情況下，與鹼或酸諸如 1-苯基乙胺或酒石酸反應。所得非對映異構體混合物可藉層析法及／或分步結晶法分離或者藉熟諳此藝者已知之方法狀將一或二種非對映異構體均轉化成純對映體。

本發明之手性化合物（及其手性先質）可使用於不對稱樹脂上及以由含有 0 至 50 體積％異丙醇（通常 2％至 20％）及 0-5 體積％烷胺（通常 0.1％二乙胺）之烴（通常庚烷或己烷）所組成之流動相進行之層析法，通常 HPLC 法而得到對映體-富集形式。將洗提液濃縮後即得富集混合物。

立體異構體混合物可藉熟知技藝者已知之慣用技術分離；例如參見 E. L. Eliel and S. H. Wilen 之 “Stereochemistry of Organic Compounds”（Wiley, New York, 1994）]。

本發明之範圍包括本發明化合物，包括其消旋物及消旋混合物（集成物）之所有結晶形式。立體異構體集成物亦可藉方才上文中所述之慣用技術分離。

本發明範圍包括本發明之所有藥學上可接受之同位素標記化合物，其中一或多個原子被具有相同原子數但原子

質量或質量數異於自然界佔絕大多數之原子質量或質量數的原子所替代。

適於包括在本發明化合物中的同位素實例包括氫之同位素，諸如 ^2H 及 ^3H ；碳之同位素，諸如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ；氯之同位素，諸如 ^{36}Cl ；氟之同位素，諸如 ^{18}F ；碘之同位素，諸如 ^{123}I 及 ^{125}I ；氮之同位素，諸如 ^{13}N 及 ^{15}N ；氧之同位素，諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ；磷之同位素，諸如 ^{32}P ；及硫之同位素，諸如 ^{35}S 。

某些本發明同位素標記化合物，例如併入放射活性同位素者，可用於藥物及／或基質組織分佈研究中。放射活性氚（亦即 ^3H ）及碳-14（亦即 ^{14}C ）特別可用於供此目的，因其易於併入且檢測方法方便之故。以較重之同位素諸如氘（亦即 ^2H ）取代則可能因為較大之代謝安定性，例如增加於活體內之半生期或降低劑量需求而得到某些醫療優勢，因此在一些狀況下可能較佳。以正子發射同位素諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 取代則可用於正子斷層造影（PET）研究中以檢查基質受體之佔有率。

式（I）之同位素標記化合物通常可藉熟諳技藝者已知之慣用技術或藉類似於附加之實例及製備例中所述之方法，使用適當之同位素標記試劑取代先前使用之未標記試劑製得。

亦在本發明範圍內者為如同下文所定義之中間體化合物，其所有鹽、溶劑化物及複合物，以及如前文供式（I）化合物定義之其鹽的所有溶劑化物及其複合物。本

發明包括上述物類之所有多晶型物及其結晶習性。

當製備根據本發明之式 (I) 化合物時，熟諳此藝者可常規地選擇可提供達此目的之最佳特徵組合的中間體。此些特徵包括中間體形式之熔點、溶解度、處理能力及產率且導致產物可易於於離析後純化。

本發明化合物可藉技藝中已知之用於製備類似結構化合物之任何方法製得。尤其，本發明化合物可藉下列反應圖所述之步驟，或藉實例中所述之具體方法，或藉任一者之類似方法製得。

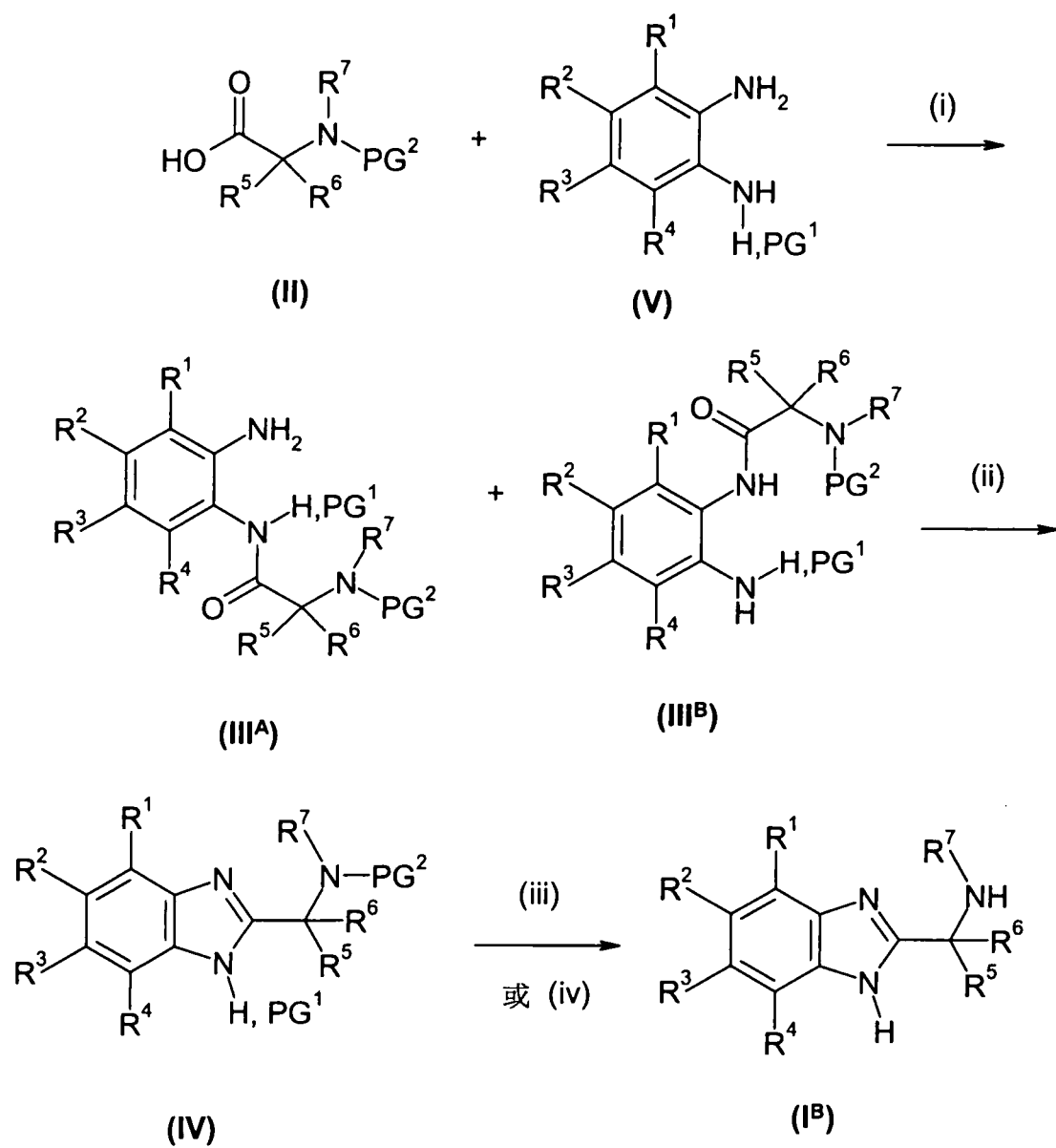
熟知技藝者了解，下列反應圖中所提及之實驗條件係闡述用於達成所示轉變作用之適當條件，且其可能必需或期望地將用於製備式 (I) 化合物之精確條件加以變化。進一步應了解，其可能必需或期望地以異於反應圖中所述之順序來進行轉變作用，或修改一或多個轉變作用，以提供期望之本發明化合物。

此外，熟知技藝者應了解，其可能必需或期望地於本發明化合物合成中的任何階段保護一或多個敏感基以避免不期望的副反應。尤其，其可能必需或期望保護胺基或羧酸基。本發明化合物製備中所用之保護基可以慣用之方式使用。例如參見 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W Greene and Peter G M Wuts, third edition, (John Wiley and Sons, 1999), 尤其 chapters 7 ("Protection for the Amino Group") 及 5 ("Protection for the Carboxyl Group") 中所述者，其乃併入本文中以供參

考，其亦說明移除此些基團之方法。

所有式 (I) 之苯並咪唑及咪唑並吡啶衍生物可藉下列呈現之一般方法中所述之步驟或藉其常規修飾而製得。這些一般方法及反應圖中，除非另有指定，否則取代基 R^1 - R^{13} 具有與以上討論者相同之定義。除了本文所用之任何新穎中間體之外，本發明亦涵蓋任一或多種這些製備式 (I) 苯並咪唑及咪唑並吡啶衍生物之方法。

根據第一方法，式 (I^B) 化合物可如同反應圖 1 所闡述地由式 (II) 及 (V) 化合物中製得。



反應圖 1

其中 PG¹ 及 PG² 為適當胺基保護基，通常 PG¹ 為第三丁氧羰基及苄基且 PG² 為第三丁氧羰基或苄氧基碳酸酯。

式 (I^B) 化合物可由式 (IV) 化合物中，根據方法步驟 (iii) 於氫解或酸性條件下進行脫保護反應製得。典型之條件係依保護基的特性而定。當保護基為第三丁氧羰基時，條件為酸媒介性。較佳的條件包含過量氫氯酸之 1,4-二噁烷、二氯甲烷或甲醇液，於 0℃ 至 100℃ 下。當保護

基為苄氧羰基時，條件為酸媒介性，通常使用氫溴酸之乙酸液於室溫下或藉於適當氫化作用催化劑通常鈀/碳或氫氧化鈀/碳上進行氫解反應或藉使用 TMSI 之二氯甲烷液。脫保護作用亦可在步驟 (i) 及 (ii) 期間發生以得其中 R^7 為 Me 之式 (I^B) 化合物，式 (I^B) 化合物亦可由其中 PG^1 為 H 且 PG^2 為第三丁氧羰基之式 (IV) 化合物中，根據方法步驟 (iv) (將第三丁氧羰基保護基還原成甲基之步驟) 製得。典型條件包含氫化鋰鋁之四氫呋喃液於迴流下。

式 (IV) 化合物可由式 (III^A 及 III^B) 化合物中，根據方法步驟 (ii) 之縮合反應製得。典型之條件包含過量乙酸於室溫或增溫下以純態或於溶劑諸如甲基四氫呋喃中或使用脫水劑諸如硫酸鎂於適當溶劑諸如 DCE 中於 65°C 下。環化作用亦可在方法步驟 (i) 期間發生以得式 (IV) 化合物。

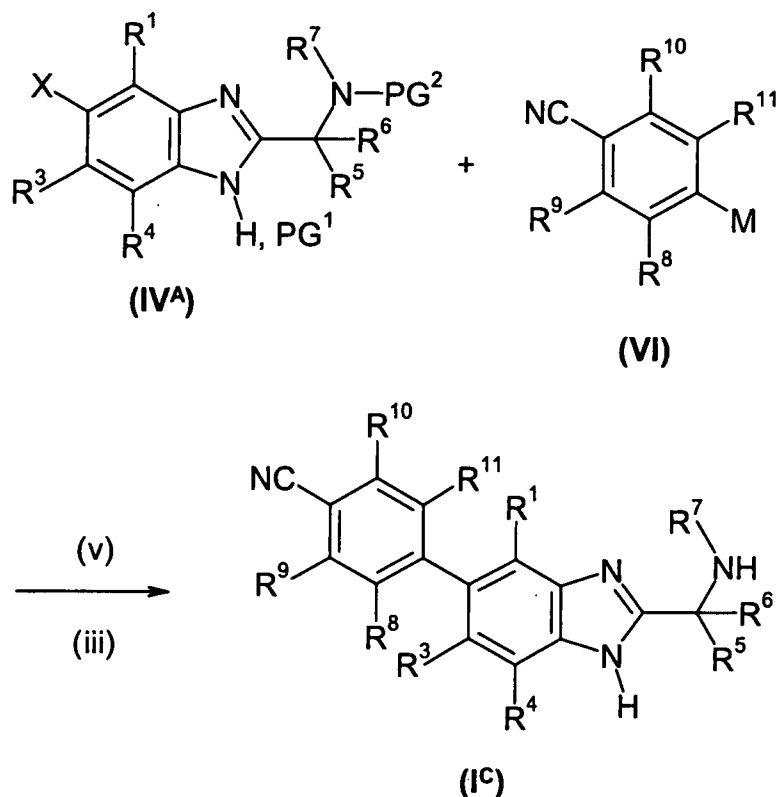
式 (III^A 及 III^B) 化合物可由式 (II) 化合物中，根據方法步驟 (i)，藉與式 (V) 化合物於鹼之存在下、於適當溶劑中進行醯胺偶合製得。典型條件包含使用適當氫化劑諸如草醯氯或亞硫醯氯、於適當溶劑諸如二氯甲烷或甲苯中、隨意地於催化性 N,N-二甲基甲醯胺之存在下、於適當溫度通常於 -78°C 至室溫之間將酸 (II) 轉化成醯氯。醯氯可繼而與胺 (V) 於鹼諸如三乙胺或二異丙基乙胺之存在下、於適當溶劑諸如二氯甲烷或甲苯中、於介於 -78°C 至室溫間之溫度反應。另外，酸 (II) 可以偶合

劑諸如 EDCI.HCl、EDCI.MeI、HBTU、HATU、PyBop、DCC、T3P 或 CDI、於適當溶劑諸如二氯甲烷、乙腈或 N,N-二甲基甲醯胺中轉化成適當之活化物類。於 EDCI.HCl 或 EDCI.MeI 之存在下，HOBt 係隨意加入。適當的鹼諸如三乙胺、二異丙基乙胺或 NMM 亦予使用，且反應通常於室溫或更低溫下進行。較佳條件包含於 0℃ -10℃ 下將 1.2-1.4 當量 N-甲基嗎啉其後 1.0-1.05 當量氯甲酸異丁酯加至 1.0 當量式 (II) 羧酸之乙腈液中，再將 1.0 當量式 (V) 之二胺化合物加入或者使用 HATU、HOBt/EDCI 或 T3P 與 DIPEA、TEA 或 NMM 之乙酸乙酯、二噁烷、DMF 或 DMA 液於室溫至 100℃。

式 (II) 化合物為市售或可由熟諳此藝者參照文獻先例及／或本文之製備例而詳知。

式 (V) 化合物為市售或可根據反應圖 8 所示之方法製得。

根據第二方法，式 (I^c) 化合物可如同反應圖 2 所闡述地由式 (IV^A) 及 (VI) 化合物中製得。



反應圖 2

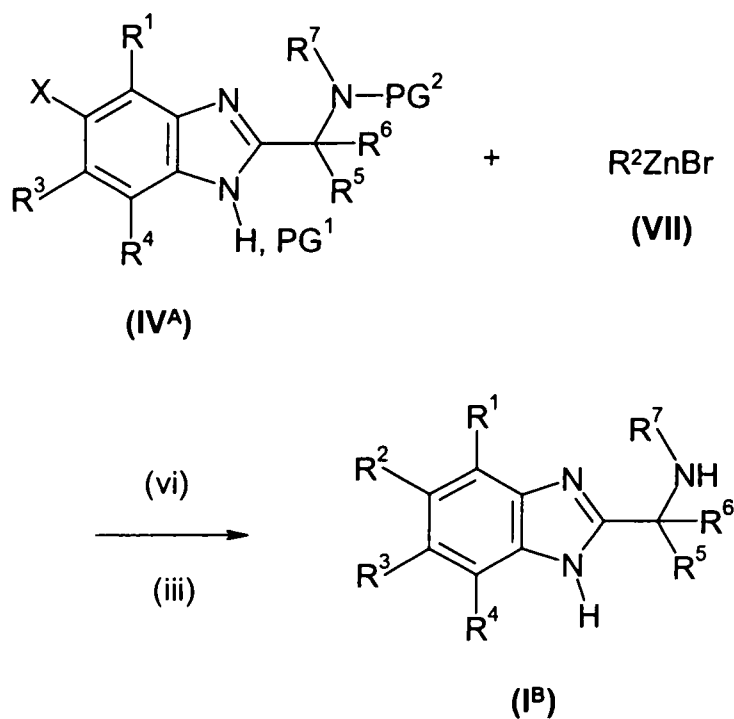
其中 X 為 I、Br、Cl；M 為硼酸或酯。

式 (I^C) 化合物可式 (IV^A) 及 (VI) 化合物中，根據方法步驟 (v) 之金屬催化性交互偶合反應，其後如同反應圖 1 中所述之方法步驟 (iii) 的適當脫保護反應製得。用於金屬催化性交互偶合反應之典型條件包含鈀催化劑諸如二氯[1,1'-雙(二-第三丁膦基)]二茂鐵鈀(II)或肆(三苯膦)鈀(0)與鹼諸如碳酸鈉或碳酸鉀於四氫呋喃/水或 DME/水中與適當硼酸或酯熱性加熱至迴流、或於微波照射下加熱至 120℃。

式 (VI) 化合物為市售或述於本文之製備例中。

式 (IV^A) 化合物可如同反應圖 1 中式 (IV) 化合物所述地製備。

根據第三方法，式 (I^B) 化合物可如同反應圖 3 所闡述地由式 (IV^A) 及 (VII) 化合物中製得。



反應圖 3

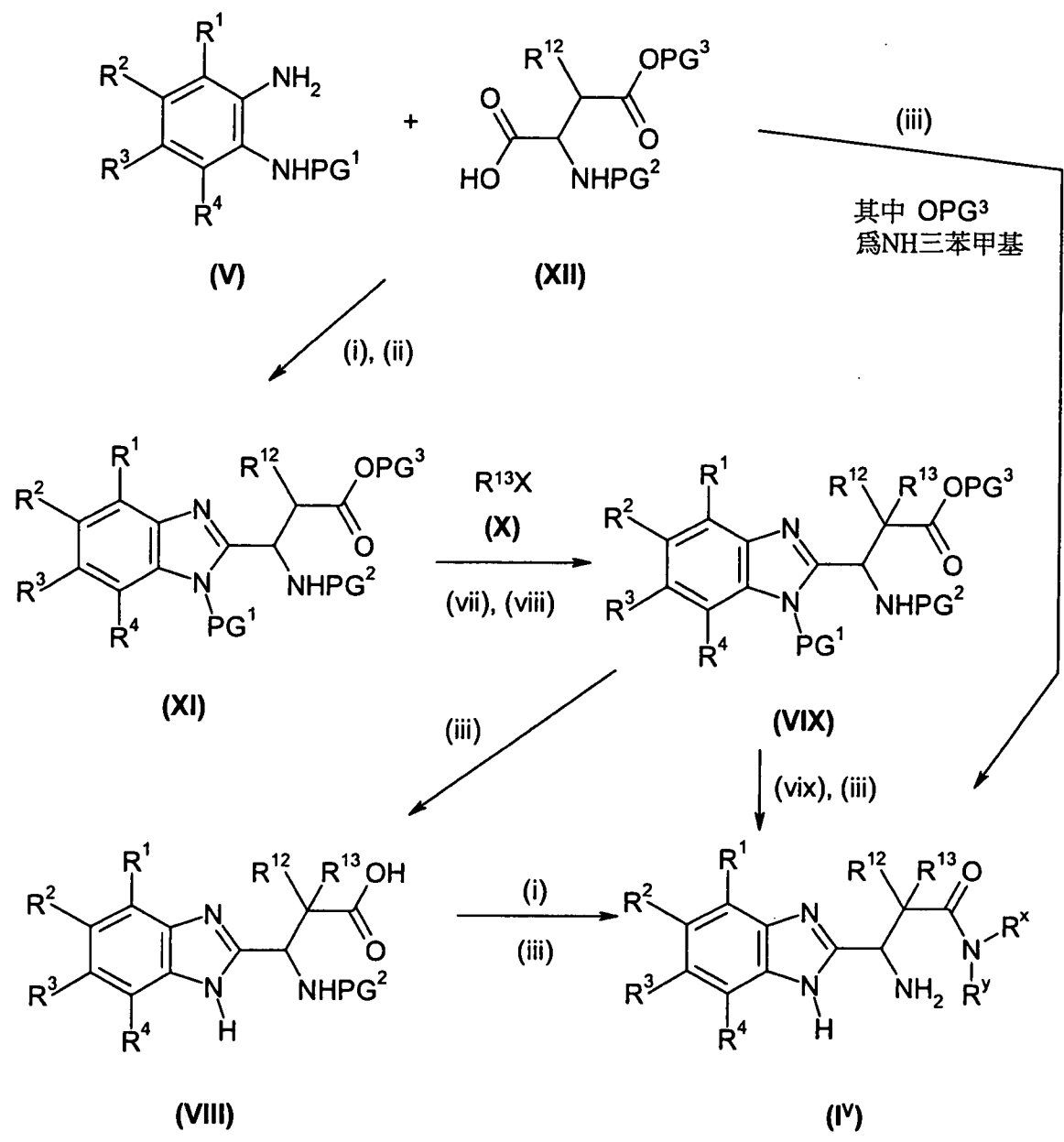
其中 X 為 I、Br、Cl；PG¹ 為甲氧基甲基。

式 (I^B) 化合物可式 (IV^A) 及 (VII) 化合物中，根據方法步驟 (vi) 之涉及有機鋅化合物的 Negishi 交互偶合反應，其後方法步驟 (iii) 之脫保護反應製得。典型條件包含 [1,1'-雙 (二苯膦基) 二茂鐵] 二氯鈹 (II) 與式 (VII) 化合物於四氫呋喃中於 65°C 下，其後以三溴化硼於 0°C 至室溫下進行脫保護。

式 (VII) 化合物為市售。

式 (IV^A) 化合物可如同反應圖 2 所述地製得。

根據第四方法，式 (I^V) 化合物可如同反應圖 4 所闡述地由式 (V) 及 (XII) 化合物中製得。



反應圖 4

其中 PG^1 為 H 或苄基； PG^2 為第三丁基碳酸酯； PG^3 為苄基或甲基且 X 為 I、Br、Cl、三氟磺酸鹽、甲苯磺酸鹽或甲磺酸鹽； R^{13} 為如同先前所定義者； R^x 及 R^y 為 H 或 (C_1 - C_3) 烷基。

式 (I^v) 化合物可由式 (VIII) 化合物中，根據方法步驟 (i) 及 (iii)、於氫氧化銨或適當胺之存在下進行

醯胺鍵偶合步驟其後進行適當脫保護反應製得，此二步驟均如同反應圖 1 中所述。典型條件包含羰基二咪唑之四氫呋喃液或 EDCI 與 NMM 之 N,N-二甲基甲醯胺液於 -15℃ 至室溫下，其後三氟乙酸之二氯甲烷液於 0℃ 下或 4M 氫氨酸之二噁烷液。

式 (I^V) 化合物可由式 (VIX) 化合物中，根據方法步驟 (vix) 及 (iii) 進行親核性醯胺化反應其後如同反應圖 1 所述之脫保護反應製得。典型條件包含密封管內之氮化鎂於溶劑諸如甲醇中加熱至 80℃，其後 4N 氫氨酸之二噁烷液於室溫下或液態氨於 -78℃ 下於四氫呋喃中，其後 2N 氫氨酸之二噁烷液於室溫下。

式 (VIII) 化合物可由式 (VIX) 化合物中，根據方法步驟 (iii) 根據胺基保護基之特性進行適當脫保護反應製得。當 PG¹ 及 PG³ 均為苄基時，條件包含 10% 鈹/碳於氫化反應下、於 40psi 下。當 PG³ 為甲基時，條件包含氫氧化鋰之水性四氫呋喃液於室溫下。

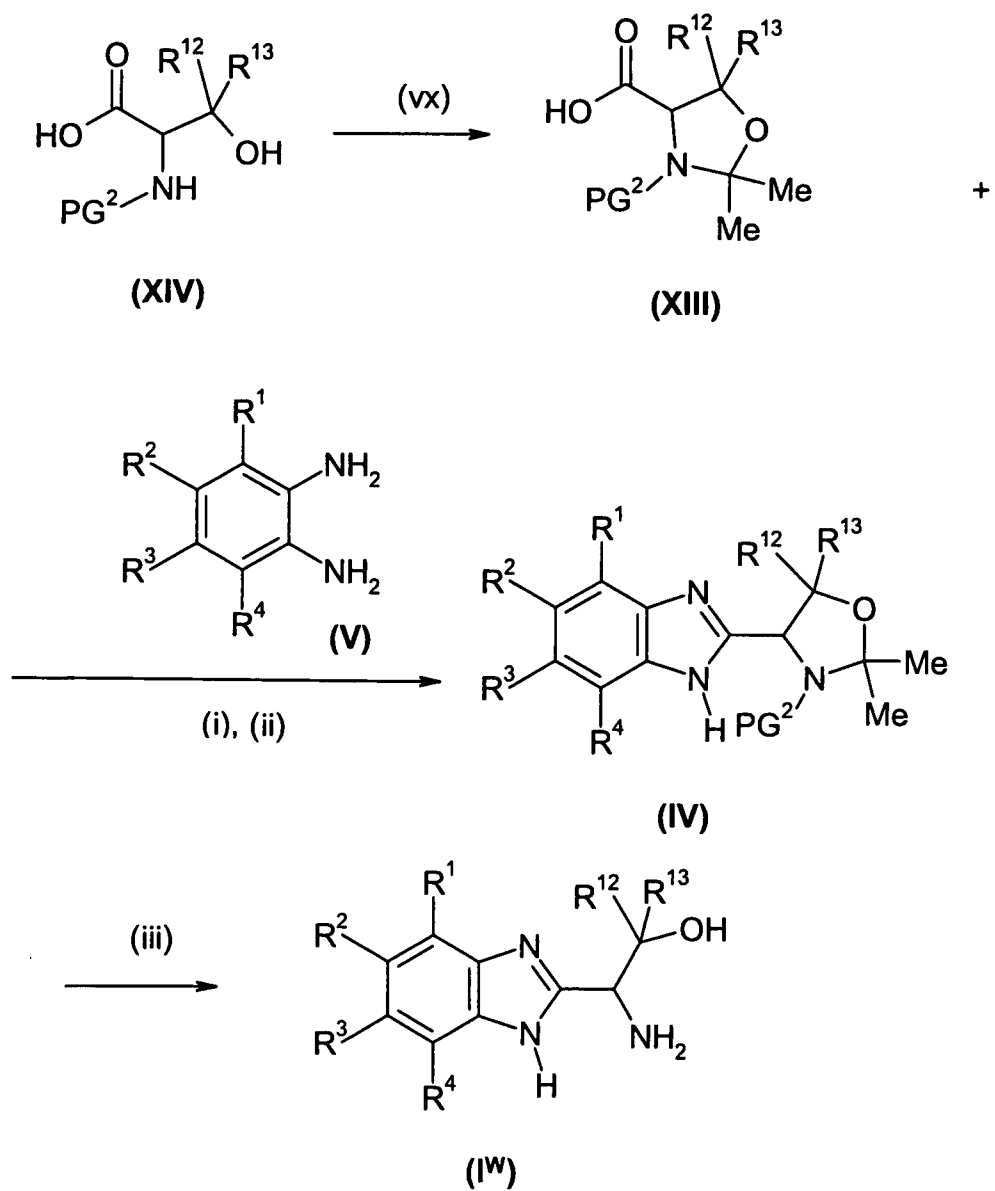
式 (VIX) 化合物可由式 (XI) 及 (X) 化合物中，根據方法步驟 (vii) 於強鹼之存在下進行烷基化反應，其後如有需要，根據方法步驟 (viii) 進行對映體純化步驟。典型條件包含 LiHMDS 之無水四氫呋喃液，且於 -55℃ 加入式 (X) 化合物，其後第三丁醇鉀之無水四氫呋喃液。

式 (X) 化合物為市售，式 (XI) 化合物可由式 (V) 及 (XII) 化合物中，根據如同反應圖 1 所述之方法

步驟 (i) 及 (ii) 製得。

式 (I^v) 化合物亦可製得其中 OPG³ 被 NH 三苯甲基替代者。三苯甲基保護基可使用三氟乙酸於室溫下移除。

根據第五方法，式 (I^w) 化合物可如同反應圖 5 所闡述地由式 (V) 及 (XIII) 化合物中製得。



反應圖 5

式 (I^w) 化合物可由式 (IV) 化合物中，根據方法步驟 (iii) 之如同反應圖 1 所述之脫保護步驟製得。較佳條

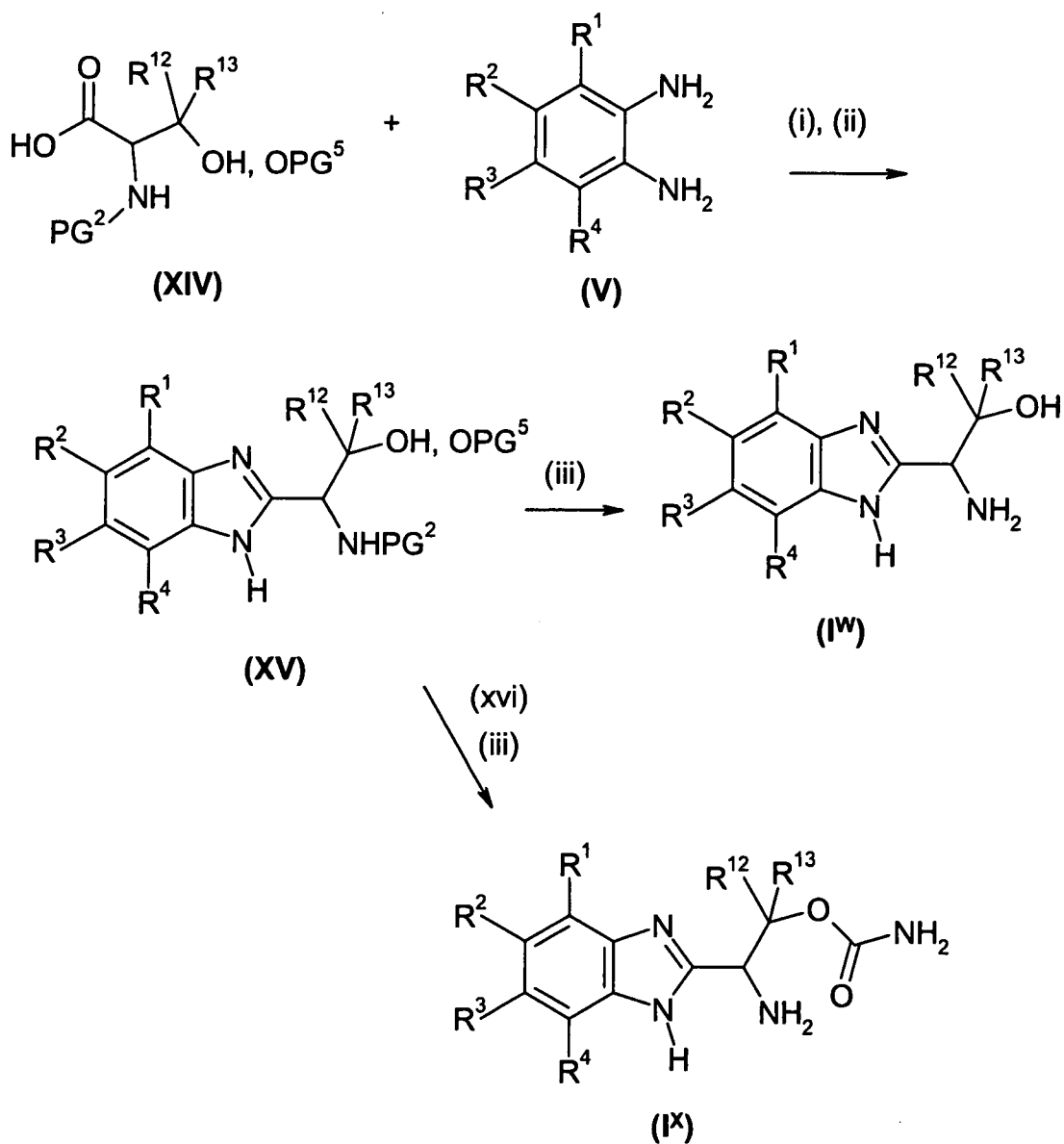
件包含 4N 氫氨酸之二噁烷液於室溫下。

式 (IV) 化合物可由式 (V) 及 (XIII) 化合物中，根據如同反應圖 1 所述之方法步驟 (i) 及 (ii) 製得。較佳條件包含 HATU 及 NMM 之 N,N-二甲基甲醯胺液於 0°C 至室溫下。

式 (V) 化合物為市售或如同反應圖 8 所述地製備。

式 (XIII) 化合物可由式 (XIV) 化合物中，根據方法步驟 (vx) 之保護反應製得。典型條件包含 2,2-二甲氧基丙烷之四氫呋喃液及第三丁基甲基醚液與催化劑諸如對位甲苯磺酸吡啶鎰於迴流下。

根據第六方法，式 (I^w) 及 (I^x) 化合物可如同反應圖 6 所闡述地由式 (XIV) 及 (V) 化合物中製得。



反應圖 6

式 (I^x) 化合物可由式 (XV) 化合物中，根據方法步驟 (xvi) 之胺基甲酸酯形成反應，其後進行脫保護反應 (iii) 製得。典型條件包含碳酸 N,N-二琥珀醯亞胺及三乙胺之二氯甲烷液且於室溫下添加氫氧化銨，其後三氟乙酸之二氯甲烷液於室溫下。

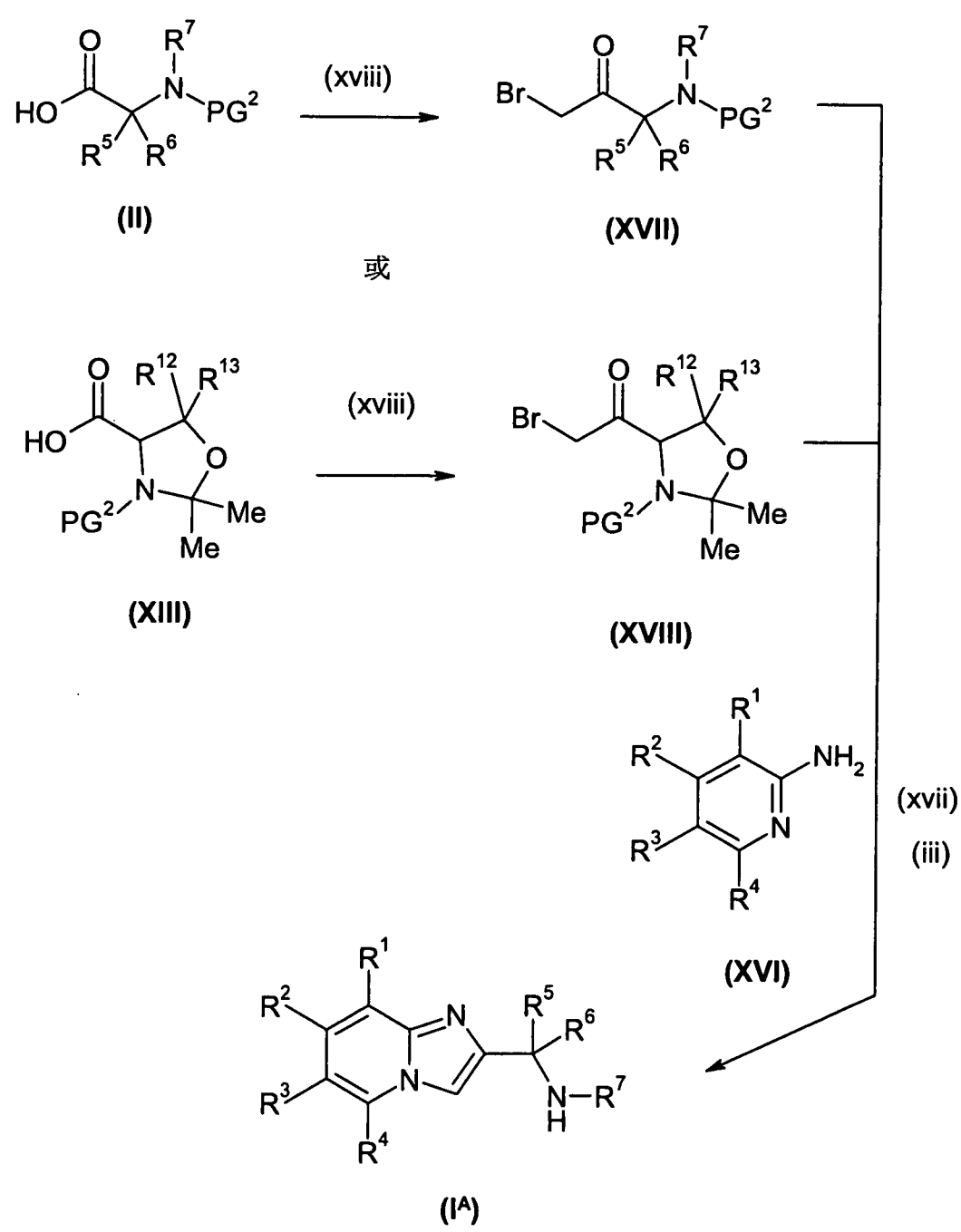
當 PG⁵ 為苄基或乙醯基時，式 (I^w) 化合物亦可由式 (XV) 化合物中，根據方法步驟 (iii) 之脫保護步驟製

得。典型條件包含 5% 鈀/碳於氫氣球下於室溫下或 6N 氫氯酸於 60°C 下。

式 (XV) 化合物可由式 (V) 及 (XIV) 化合物中，根據如同反應圖 1 中所述之方法步驟 (i) 及 (ii) 製得。

式 (V) 及 (XIV) 化合物為市售或述於本文之製備例中。

根據第七方法，式 (I^A) 化合物可如同反應圖 7 所闡述地由式 (II) 或 (XIII) 及 (XVI) 化合物中製得。



反應圖 7

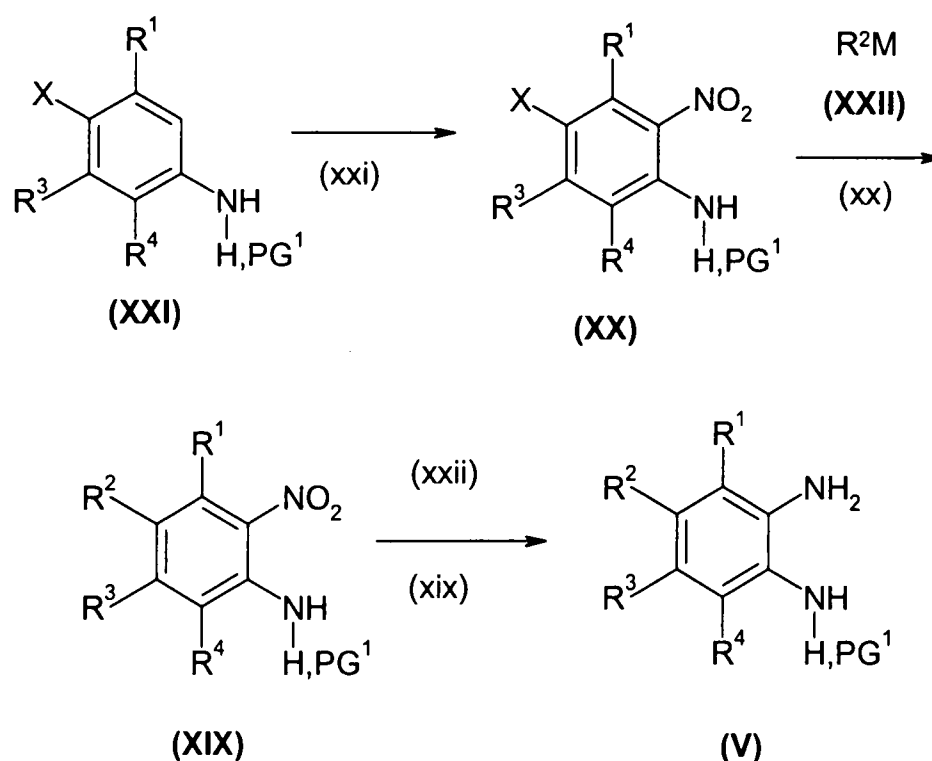
式 (I^A) 化合物可由式 (XVI) 及 (XVII) 或 (XVI) 及 (XVIII) 化合物中，根據方法步驟 (xvii) 及 (iii) ；進行雜芳族環化反應其後如同反應圖 1 所述之適當脫保護步驟製得。適當條件包含將式 (XVII) 及 (XVI) 或 (XVI) 及 (XVIII) 化合物於四氫呋喃中一起

加熱至迴流，其後於酸性條件諸如三氟乙酸之二氯甲烷液或 4M 氫氯酸之二噁烷液予以脫保護，或者如果最終化合物以內醯胺形式被保護時，則可使用氫氧化銨以得作為 R^5 之一級甲醯胺。

式 (XVII) 及 (XVIII) 化合物可分別由式 (II) 及 (XIII) 化合物中，根據反應步驟 (xviii)；藉形成混合酐且添加氫溴酸以達成重氮化反應而製得。較佳條件包含氯甲酸異丁酯及 NMM 與重氮甲烷於 -78°C 至 0°C 下 12 小時，其後加入氫溴酸之水液。

式 (II) 及 (XIII) 化合物為市售、述於反應圖 5 中或述於本文製備例中。

根據第八方法，式 (V) 化合物可如同反應圖 8 所闡述地由式 (XXI) 化合物中製得。



反應圖 8

其中 M 爲 Pd 或 Zn；PG¹ 爲苄基或乙醯基；X 爲 I、Br 或 Cl；

式 (V) 化合物可由式 (XIX) 化合物中，根據方法步驟 (xix)，於適當催化劑之存在下進行還原反應而製得。典型條件包含鋅粉或鐵粉於氯化銨或氯化鈣之存在下或鈀/碳於氫化作用下於適當質子溶劑諸如甲醇或乙醇或乙酸中。當 PG¹ 爲乙醯基時，保護基可根據反應步驟 (xxii) 於強鹼之存在下進行水解反應移除。典型條件包含水性氫氧化鈉於 90°C 下。

式 (XIX) 化合物可由式 (XX) 及 (XXII) 化合物中，根據方法步驟 (xx)，進行如同反應圖 2 及 3 所述之金屬催化性交互偶合反應製得。較佳條件包含 [1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀 (II) 或肆(三苯膦)鈀 (0) 或 [1,1']雙(二第三丁膦基)二茂鐵鈀 (II) 於溶劑諸如甲苯、乙醇或四氫呋喃與水之組合及於適當鹼諸如碳酸鈉中，於 60-100°C 加熱或於 140°C 微波照射下。

式 (XXII) 化合物爲市售或述於本文製備例中。

式 (XX) 化合物可由式 (XXI) 化合物中，根據方法步驟 (xxi) 之芳族親核性硝化步驟製得。典型條件包含硝酸之乙酸酐液於 0°C 下。

式 (XXI) 化合物爲市售或爲熟諳此藝者參照文獻先例及／或本文之製備例而詳知。

參照以上之一般方法，熟諳此藝者將輕易了解，當保

護基存在時，這些保護基通常可與具有類似特性的其他保護基互換，例如當胺被描述為經第三丁氧羰基保護時，其可輕易地與任何適當胺基保護基互換。適當保護基乃述於 T. Greene and P. Wuts 之 'Protective Groups in Organic Synthesis' (3rd edition, 1999, John Wiley and Sons) 中。

本發明亦關於如上所定義之新穎中間體化合物，其所有鹽、溶劑化物及複合物，以及如上文供式 (I) 苯並咪唑衍生物定義之其鹽的所有溶劑化物及複合物。本發明包括上述物類之所有多晶型物及其結晶習性。

當製備根據本發明之式 (I) 苯並咪唑衍生物或式 (II) 胺基酸時，熟諳此藝者可常規地開放選擇合成中間體步驟之最佳順序，以及選擇可提供達此目的之最佳特徵組合之中間體化合物形式。此些特徵包括中間體形式之熔點、溶解度、處理能力及產率且導致產物可易於於離析後純化。

欲達藥學用途之本發明化合物可以晶態或非晶態產物形式投服或者可以範圍由完全非晶態至完全晶態之連續固狀形態存在。彼等可藉諸如沈澱、結晶、凍乾、噴霧乾燥、或蒸發乾燥等方法以（例如）固體塞、粉末、或薄膜形式獲得。微波或無線電頻率乾燥法可用以達此目的。

彼等可單獨地或與一或多種其他本發明化合物組合地或與一或多種其他藥物組合地（或以其任何醫藥組合形式）投服。通常，彼等係以與一或多種藥學上可接受之賦形劑聯合地形成配方形式投服。本文所用之術語‘賦形劑’

係指除了本發明化合物以外的任何成分。賦形劑之選擇在很大程度上將依諸如特定投服模式、賦形劑對溶解度及安定性之效應，及劑型之特性等因素而定。

另一方面，本發明提供一種藥學組成物，其包含本發明化合物連同一或多種藥學上可接受之賦形劑。

適於供遞送本發明化合物之藥學組成物及其製備方法將會是熟諳此藝者顯而易見的。此組成物及其製備方法可見於（例如）“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995) 中。

適當之投服模式包括經口、非經腸部、局部、吸入/鼻內、直腸部/陰道內、及眼部/耳部投服。

適於上述投服模式之配方可予調配成立即釋放及／或調控釋放型。調控釋放配方包括延遲-、持續-、脈衝-、控制-、靶向及程序化釋放。

本發明化合物可經口投服。經口投服可包括吞嚥，故化合物進入胃腸道中，或者頰部或舌下投服可予使用，化合物可藉此而由口部直接進入血流中。適於經口投服之配方包括固體配方諸如片劑、膠囊（含有微粒、液體、或粉末），錠劑（包括填充液體之錠劑），咀嚼錠，多重-及奈米-微粒，凝膠，固體溶液，微脂體，薄膜，卵狀小體，噴霧；液體配方及頰部/黏膜黏附貼片。

液體配方包括懸浮液，溶液，糖漿或酏劑。此配方可用以作為軟或硬膠囊中之填料且典型包含載體，例如，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素、或適當的

油，及一或多種乳化劑及／或懸浮劑。液體配方亦可藉將（例如）來自小藥囊中之固體予以再構成而製得。

本發明化合物亦可用於速溶型或速崩型劑型中諸如述於 Liang 及 Chen 之 Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 (2001)中者。

有關片劑劑型方面，依劑量而定，藥物可配製成佔劑型之 1 重量％至 80 重量％，更常佔劑型之 5 重量％至 60 重量％。除了藥物之外，片劑通常含有崩解劑。崩解劑之實例包括乙醇酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶纖維素、低級烷基-取代之羥丙基纖維素、澱粉、預明膠化澱粉及藻酸鈉。通常，崩解劑佔劑型之 1 重量％至 25 重量％，較佳為 5 重量％至 20 重量％。

黏結劑通常用以賦予片劑配方黏著性質。適當黏結劑實例包括微晶纖維素、明膠、糖類、聚乙二醇、天然及合成膠、聚乙烯吡咯烷酮、預明膠化澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。片劑亦可含有稀釋劑，諸如乳糖（單水合物、噴霧乾燥化單水合物、無水等等）、甘露糖醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纖維素、澱粉及磷酸氫鈣二水合物。

片劑亦可隨意地含有表面活化劑，諸如月桂基硫酸鈉及聚山梨酯-80，及助流劑諸如二氧化矽及滑石。當存在時，表面活化劑可佔片劑之 0.2 重量％至 5 重量％，且助

流劑可佔片劑之 0.2 重量% 至 1 重量%。

片劑一般亦含有潤滑劑諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂富馬酸鈉、及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑一般佔劑型之 0.25 重量% 至 10 重量%，較佳佔 0.5 重量% 至 3 重量%。其他可能的成分包括抗氧化劑、著色劑、芳香劑、防腐劑及遮味劑。

例示片劑含有至多約 80% 藥物，約 10 重量% 至約 90 重量% 黏結劑，約 0 重量% 至約 85 重量% 稀釋劑，約 2 重量% 至約 10 重量% 崩解劑，及約 0.25 重量% 至約 10 重量% 潤滑劑。片劑摻合物可直接壓縮或藉輥壓縮以形成片劑。片劑摻合物或一部分摻合物可於壓片之前另予濕粒化、乾粒化、熔體造粒化，熔體凍凝化、或擠壓。最終配方可包含一或多層且可予包衣或未包衣；甚至可將其裝入膠囊中。片劑之配方於 H. Lieberman 及 L. Lachman 之 “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets”, Vol. 1 (Marcel Dekker, New York, 1980) 中討論。

供本發明目的用之適當調控釋放配方乃述於美國專利號 6,106,864 中。其他適當釋放技術之細節諸如高能量分散術以及滲透及包衣微粒等可見於 Verma 等人 (2001) 之 “Pharmaceutical Technology On-line”, 25(2), 1-14 中。咀嚼膠在達到控制性釋放之用途則述於 WO 00/35298 中。

本發明化合物亦可直接投服至血流中，至肌肉中，或至內部器官中。供非經腸部投服之適當方法包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、腦室內、尿道內、胸骨內、顱

內、肌內及皮下。供非經腸部投服之適當裝置包括針（包括微針）注射器、無針頭注射器及輸注技術。

非經腸部配方通常為水性溶液，其可含有賦形劑諸如鹽類、醣類及緩衝劑（較佳至 3-9 之 pH），但在一些應用方面，彼等更適於調配成無菌非水性溶液形式或乾燥形式以待與適當載劑諸如無菌、無熱原之水一起使用。

非經腸部配方於無菌條件下（例如）藉低壓凍乾法之製備可使用熟諳此藝者詳知之標準藥學技術輕易完成。

用於製備非經腸部溶液之式（I）化合物的溶解度可藉使用適當調配技術，諸如置入溶解度增強劑而增加。供非經腸部投服之配方可調配成立即釋放及／或調控釋放型。調控釋放配方包括延遲-、持續-、脈衝-、控制-、靶向及程序化釋放。因此本發明化合物可調配成固體、半固體、或搖變性液體以供以植入補給站之形式投服以提供活性化合物之調控釋放。此配方之實例包括藥物塗佈支架及聚（dl-乳酸-乙醇酸）共聚物（PGLA）微球體。

本發明化合物亦可局部投服至皮膚或黏膜，亦即皮部或經皮。供此目的之典型配方包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳膏、軟膏、撒布劑、敷料、泡沫、薄膜、皮膚貼布、糯米紙、植入物、藥棉、纖維、繃帶及微乳膠。微脂體亦可使用。典型載體包括酒精、水、礦油、液體石蠟、白凡士林、甘油、聚乙二醇及丙二醇。滲透增強劑可併入-例如參見 Finnin 及 Morgan 之 J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 (1999 年 10 月)。

供局部投服之方法包括藉電穿孔法、離子電滲法、聲泳法、超音波導入法及微針或無針頭（例如 Powderject™、Bioject™等）注射法遞送。

本發明化合物亦可由鼻內或藉吸入法投服，通常以乾燥粉末形式（單獨地，以混合物形式，例如於與乳糖之乾燥摻合物中，或以混合型組份微粒形式，例如與磷脂諸如磷脂醯膽鹼混合）由乾燥粉末吸入器中投服或以氣溶膠噴霧形式由加壓容器、泵、噴霧器、霧化器（較佳為使用電動力學以產生細水霧之霧化器）、或氣霧器中，伴隨或不伴隨使用適當推進劑諸如 1,1,1,2-四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷投服。供鼻內用途方面，粉末可包含生物黏附劑，例如甲殼素或環糊精。

加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或氣霧器含有本發明化合物之溶液或懸浮液，其包含（例如）乙醇、水性乙醇、或適當之供將活性成分分散、溶解或延長釋放的其他製劑、作為溶劑之推進劑、以及隨意之表面活性劑諸如山梨糖醇酐三油酸酯、油酸或寡乳酸。

在用於乾燥粉末或懸浮液配方之前，先將藥產物微粒化成適於供藉吸入法遞送之適當尺寸（通常小於 5 微米）。其可藉任合適當粉碎方法諸如螺旋噴射磨法、流體床噴射磨法、超臨界流體法以形成奈米微粒、高壓均質法、或噴霧乾燥法達成。

用於吸入器或吹入器中之膠囊（例如由明膠或羥丙基甲基纖維素中製得）、鋁塑包及藥筒可予調配以含有本發

明化合物、適當粉末藥基諸如乳糖或澱粉及效能改良劑諸如 1-亮胺酸、甘露糖醇、或硬脂酸鎂之粉末混合物。乳糖可為無水或為單水合物形式，較佳為後者。其他適當賦形劑包括葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

用於使用電動力學以產生細水霧之霧化器中的適當溶液配方可含有每次驅動 1 微克至 20 毫克之本發明化合物且驅動量可在 1 微升至 100 微升間變化。典型配方可包含式 (I) 化合物、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可用以取代丙二醇之其他溶劑包括甘油及聚乙二醇。

適當調味劑諸如薄荷醇及左旋薄荷醇，或甜化劑諸如糖精或糖精鈉，可加至欲供吸入/鼻內投服之彼些本發明配方中。

如為乾燥粉末吸入器及氣溶膠，則劑量單位係藉由可遞送計量之量的閥來決定。根據本發明之單位通常安排成投服含有 1 微克至 100 毫克式 (I) 化合物的計量之量或“吸入 (puff)”。整體每日劑量通常在 1 微克至 200 毫克範圍內，其可在整日當中以單一劑量投服或者更常以分劑量投服。

本發明化合物可由直腸部或陰道部，例如以坐藥、子宮托、殺菌劑、陰道環或灌腸劑形式投服。可可脂為傳統之坐藥藥基，但視情況可使用各種替代品。

本發明化合物亦可直接投服予眼部或耳部，通常以於等張、酸鹼值經調整、無菌鹽水中之微粒化懸浮液或溶液

的滴劑形式投服。適於眼部或耳部投服之其他配方包括軟膏、可生物降解性（例如可吸收性凝膠藥棉、膠原）及非可生物降解性（例如矽酮）植入物、糯米紙、透鏡、及微粒或囊泡系統諸如泡囊體或微脂體。聚合物諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、纖維素聚合物例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素、或雜多醣聚合物例如結冷膠可與防腐劑諸如苯甲烷氯化銨一起併入。此些配方亦可藉離子電滲法遞送。

本發明化合物可與可溶性大分子實體諸如環糊精及其適當衍生物或含聚乙二醇之聚合物組合以改善其溶解度、溶解速率、遮味、生物利用率及／或安定性以供用於上述任何投服模式中。

藥物-環糊精複合物（例如）經發現通常可用於大多數劑型及投服路徑。包涵體及非包涵體複合物均可使用。除了直接與藥物複合之外，環糊精亦可用作為輔助添加劑，亦即作為載體、稀釋劑、或溶解劑。最常用於此目的者為 α -、 β -及 γ -環糊精，其實例可見於國際專利申請案案號 WO 91/11172、WO 94/02518 及 WO 98/55148 中。

供投服予人類病患方面，本發明化合物之總每日劑量通常在 1 毫克至 10 克之範圍內，諸如 10 毫克至 1 克，例如 25 毫克至 500 毫克，當然依投服模式及效力而定。例如，經口投服可能需要 50 毫克至 100 毫克之總每日劑量。總每日劑量可以單一劑量或分劑量投服且可依醫師的判斷而超出本文所提供之典型範圍之外。這些劑量係以體

重約 60 公斤至 70 公斤的平均人類對象為基準。醫師將可輕易決定體重超出此範圍外之對象諸如嬰兒及年長者的劑量。

如上所提示，本發明化合物因為顯現對動物之藥理學活性亦即 $\text{Na}_v1.8$ 通道調節作用而有用。尤其，本發明化合物可用以治療顯示必需以 $\text{Na}_v1.8$ 調節劑治療之病症。較佳之動物為哺乳動物，尤其為人類。

本發明之進一步方面係提供一種本發明化合物，其係作為醫藥。

本發明之進一步方面係提供一種本發明化合物，其係供治療顯示必需以 $\text{Na}_v1.8$ 調節劑治療之病症。

本發明之進一步方面係提供一種本發明化合物於製造醫藥以治療顯示必需以 $\text{Na}_v1.8$ 調節劑治療之病症的用途。

本發明之進一步方面係提供一種治療動物（較佳為哺乳動物，更佳為人類）之顯示必需以 $\text{Na}_v1.8$ 調節劑治療之病症的方法，其包含將醫療有效量之本發明化合物投服予該動物。

顯示必需以 $\text{Na}_v1.8$ 調節劑治療之病症包括疼痛，尤其是神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛及炎性疼痛。

生理學疼痛係一種重要的保護機轉，係設計用來警告來自外部環境的潛在有害刺激產生的危險。系統係經由特定組套之初級感覺神經元運作且藉由有害刺激經由周邊轉導機轉而活化（回顧請參見 Millan, 1999, Prog.

Neurobiol., 57, 1-164)。這些感覺纖維叫做傷害感受器且特徵為具有緩慢傳導速度之小直徑軸突。傷害感受器編碼有害刺激的強度、期限及品質，以及（由於其地形圖組織化地向脊髓投射）刺激的位置。傷害感受器經發現在傷害感受性神經纖維上，該纖維有兩種主要型式，A- δ 纖維（有髓）及 C 纖維（無髓）。因傷害感受器的輸入所產生的活性於背角中複雜的過程後，係直接地或經由腦幹轉驛核轉移至腹側基底視丘上，然後至皮質上，而在此產生疼痛感覺。

疼痛通常分類為急性或慢性。急性係突然開始且短暫（通常十二個星期或更短）。其通常與特定的原因諸如特定損傷有關且經常是激烈且嚴重。這種疼痛種類可發生在因手術、牙齒治療、拉傷或扭傷所致之特定損傷之後。急性疼痛通常不會導致任何持久的心理學反應。相反地，慢性疼痛為長期疼痛，通常持續三個月以上且導致顯著的心理及情緒問題。常見的慢性疼痛實例為神經變性疼痛（例如糖尿病疼痛性神經病變、帶狀皰疹後神經痛）、腕隧道症候群、背痛、頭痛、癌症痛、關節炎痛及慢性手術後疼痛。

當身體組織經由疾病或外傷發生實質損傷時，傷害感受器活化作用的特徵改變，而在周圍（環繞損傷處局部地且在傷害感受器末梢處集中地）產生感覺。這些效應導致疼痛感覺升高。急性疼痛中，這些機轉可用於促進保護行為，其可能更佳地進行修復過程。正常的預期是一旦損傷

癒合後，敏感性將轉回正常。然而，許多慢性疼痛狀態中，高度敏感性遠比癒合過程久，且經常是因為神經系統損傷所致。此損傷經常導致與適應不良及脫離常軌之活性有關的感覺神經纖維之異常（Woolf & Salter, 2000, *Science*, 288, 1765-1768）。

臨床疼痛存在於當不適及異常敏感性為病患症狀當中的特徵時。病患容易極為異質且可能存在各種不同的疼痛症狀。此些症狀包括：1）自發性疼痛，其可能為鈍痛的、燒痛的、或刺痛的；2）對有害刺激的誇大性疼痛（痛覺過敏）；及3）因一般無害的刺激所產生之疼痛（觸感痛-Meyer et al., 1994, *Textbook of Pain*, 13-44）。雖然罹患各種形式之急性及慢性疼痛的病患可能具有類似的症狀，但根本的機轉可能不同且因此可能需要不同的治療策略。疼痛亦因此可根據不同的病理生理學而分成一些不同的亞型，包括傷害感受性、炎性及神經病變性疼痛。

傷害感受性疼痛係藉由組織損傷或藉由伴隨導致損傷可能性的強烈刺激所誘導。疼痛的傳入係藉由損傷位置之傷害感受器及在脊髓內之活化神經元末稍進行的刺激轉導而活化。其乃繼而將脊髓束轉驛至腦部，而在此處感知疼痛（Meyer et al., 1994, *Textbook of Pain*, 13-44）。傷害感受器之活化作用活化兩種型式之傳入神經纖維。有髓之A- δ 纖維係快速傳送且負責激烈且刺痛的感覺，而無髓之C纖維則以較慢的速率傳送且呈現鈍或酸痛。中度或嚴重的急性傷害感受性疼痛為因為中樞神經系統外傷、拉傷/

扭傷、燒傷、心肌梗塞及急性胰臟炎、手術後疼痛（在任何型式之手術步驟之後的疼痛）、外傷後疼痛、腎絞痛、癌症痛及背痛所引起的疼痛之主要特徵。癌症痛可能為慢性疼痛諸如腫瘤相關性疼痛（例如骨頭痛、頭痛、面痛及內臟痛）或與癌症療法有關之疼痛（例如化療後症候群、慢性手術後疼痛症候群或放療後症候群）。癌症痛亦可能因應化學療法、免疫療法、荷爾蒙療法或放射療法而發生。背痛可能由於椎間盤突出或破裂或者因腰椎小關節、薦髂關節、脊椎旁肌肉或後縱韌帶的異常所引起。背痛可能自然消除但一些病患當背痛持續超過十二個星期時，則其變成特別使人衰弱的慢性病況。

神經病變性疼痛現今定義為疼痛引發或者因原始病灶或神經系統中之功能不良所引起。神經破壞可因外傷及疾病所引起，故術語‘神經病變性疼痛’涵蓋具有不同病因學的許多病症。這些包括（但不限定於）周邊神經病變、糖尿病神經病變、帶狀皰疹後神經痛、三叉神經痛、背痛、癌症神經病變、HIV 神經病變、幻肢痛、腕隧道症候群、中樞性中風後疼痛及與慢性酒精中毒、甲狀腺功能低下、尿毒症、多發性硬化、脊髓損傷、帕金森氏症、癲癇及維生素缺乏有關的疼痛。神經病變性疼痛為病理學性的，因其不具有保護角色之故。其通常在原始原因消失之後仍充分存在，常常持續數年之久，顯著地降低病患的生活品質（Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964）。神經病變性疼痛的症狀難以治療，甚至具有相同疾病的病

患之間亦常呈現異質（ Woolf & Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964）。其包括自發性疼痛（其可為連續性）及陣發性或異常引發性疼痛諸如痛覺過敏（對有害刺激的敏感度增加）及觸感痛（對一般無害的刺激具敏感性）。

炎性過程為一系列複雜的生化及細胞事件，因應組織損傷或外來物質的存在而活化，其導致腫脹及疼痛（Levine and Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56）。關節炎痛為最常見的炎性疼痛。類風濕性關節炎為已開發國家中最常見的慢性病況之一且類風濕性關節炎為失能的常見原因。類風濕性關節炎的確切病因學未知，但現今假設主張遺傳及微生學因子均可能重要（Grennan & Jayson, 1994, Textbook of pain, 397-407）。經估算有幾乎一千六百萬美國人患有具症狀的骨關節炎（OA）或退化性關節病，大多數超過六十歲，且預期隨著人口年齡的增加而增至四千萬人，使其造為龐大的公共衛生問題（Houge & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of pain, 387-395）。大多數病患因為相關性疼痛而尋求醫學治療。關節炎對心理社會及身體功能具有顯著衝擊，且已知為晚年失能的主要原因。僵直性脊椎炎亦為一種風濕性疾病，其導致脊椎及薦髂關節的關節炎。它的變化可從終生間歇性背痛到攻擊脊椎、周邊關節及其他身體器官的嚴重慢性疾病。

其他型式的炎性疼痛為內臟痛，其包括與炎性腸病

（IBD）有關的疼痛。內臟痛為與內臟有關的疼痛，其包含腹腔內的器官。這些器官包括性器官、脾及部分消化系統。與內臟有關的疼痛可分成消化系內臟痛及非消化系內臟痛。常遇到的可導致疼痛的胃腸道（GI）病症包括功能性腸病（FBD）及炎性腸病（IBD）。這些胃腸道（GI）病症包括廣範圍之現今僅中等控制的疾病狀態，包括有關於功能性腸病（FBD）之胃食道逆流、消化不良、腸躁症（IBS）及功能性腹痛症候群（FAPS），以及有關於炎性腸病（IBD）之克隆氏症、迴腸炎及潰瘍性結腸炎，所有均規則地產生內臟痛。其他型式之內臟痛包括與痛經、膀胱炎及胰臟炎及骨盆痛有關之疼痛。

必需注意的是，一些型式的疼痛具有多重病因學，故可分類至一種以上之類別區，例如背痛及癌症痛具有傷害感受性及神經病變性成分。

其他型式疼痛包括：

- 因為肌肉骨骼病症引起的疼痛，包括肌痛、纖維肌痛、脊椎炎、血清陰性（非類風濕性）關節病變、非關節性風濕病、抗肌萎縮蛋白病、糖原分解、多發性肌炎及膿性肌炎；
- 心臟及血管疼痛，包括因心絞痛、心肌梗塞、二尖瓣狹窄、心包炎、雷諾氏現象、硬化病及骨骼肌缺血引起之疼痛；
- 頭痛，諸如偏頭痛（包括有前兆型偏頭痛及無前兆型偏頭痛）、叢發性頭痛、緊張型頭痛、混合型頭痛及

與血管病症有關的頭痛。

- 紅斑性肢痛；及
- 口顏面痛，包括牙痛、耳痛、口腔灼痛症候群及顳顎肌筋膜疼痛。

Nav1.8 調節劑可有用地與另一種藥理學活性化合物，或與二或多種其他藥理學活性化合物組合以治療疼痛。此些醫藥組合提供顯著優勢之可能性，包括病患順從性、易於投藥及協同活性。

下列醫藥組合中，本發明化合物可同時、接續或分別地與其他一或多種醫療劑組合投服。

如上所定義之式 (I) Nav1.8 調節劑或其藥學上可接受之鹽可與一或多種選自以下之藥劑組合投服：

- 其他 Nav1.8 調節劑（例如於 WO 2008/135826 中揭露者，更尤其為 N-[6-胺基-5-(2-氯-5-甲氧基苯基)吡啶-2-基]-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺）；
- 其他鈉通道調節劑，諸如 Nav1.3 調節劑（例如於 WO 2008/118758 中揭露者）；或 Nav1.7 通道調節劑（例如於 WO 2009/012242 中揭露者）；
- 神經生長因子信號抑制劑，諸如：結合至 NGF 上及抑制 NGF 生物學活性及／或 NGF 信號媒介之下游路徑的藥劑（例如他尼珠（tanezumab））、TrkA 拮抗劑或 p75 拮抗劑；
- 增加內源性大麻素濃度之化合物，諸如具脂肪酸醯胺水解酶抑制（FAAH）活性之化合物，尤其於

WO 2008/047229 中揭露者（例如 N-噻嗪-3-基-4-（3-
 {[5-（三氟甲基）吡啶-2-基]氧基}苄叉）哌啶-1-甲醯
 胺）；

- 類鴉片止痛劑，例如嗎啡、海洛因、氫嗎啡酮（
 hydromorphone）、氧嗎啡酮（oxymorphone）、左啡
 諾（levorphanol）、烯丙左嗎喃（levallorphan）、美
 沙酮（methadone）、麥佩裡定（meperidine）、芬太
 尼（fentanyl）、古柯鹼（cocaine）、可待因（
 codeine）、二氫可待因（dihydrocodeine）、氧可酮
 （oxycodone）、氫可酮（hydrocodone）、丙氧芬（
 propoxyphene）、納美芬（nalmefene）、烯丙嗎啡（
 nalorphine）、納洛酮（naloxone）、納曲酮（
 naltrexone）、丁丙諾啡（buprenorphine）、布托啡
 諾（butorphanol）、納布啡（nalbuphine）或非那左
 辛（phenazocine）；
- 非類固醇抗發炎藥（NSAID），例如阿斯匹靈（
 aspirin）、雙氯酚酸（diclofenac）、二氟尼柳（
 diflusal）、依托度酸（etodolac）、芬布芬（
 fenbufen）、非諾洛芬（fenoprofen）、氟苯沙酸（
 flufenisal）、氟比洛芬（flurbiprofen）、布洛芬（
 ibuprofen）、吲哚美辛（indomethacin）、酮洛酚（
 ketoprofen）、酮咯酸（ketorolac）、甲氯滅酸（
 meclofenamic acid）、甲芬那酸（mefenamic acid）
 、美洛昔康（meloxicam）、萘布美酮（nabumetone

- ）、萘普生（naproxen）、尼美舒利（nimesulide）、硝基氟吡洛芬（nitroflurbiprofen）、奧沙拉嗪（olsalazine）、噁丙秦（oxaprozin）、苯丁吡唑酮（phenylbutazone）、吡羅昔康（piroxicam）、柳氮磺胺吡啶（sulfasalazine）、舒寧達克（sulindac）、妥美定（tolmetin）或佐美酸（zomepirac）；
- 巴比妥酸鹽鎮靜劑，例如異戊巴比妥（amobarbital）、阿波巴比妥（aprobarbital）、布塔巴比妥（butabarbital）、布他比妥（butabital）、甲苯比妥（mephobarbital）、美沙比妥（metharbital）、美索比妥（methohexital）、戊巴比妥（pentobarbital）、苯巴比妥（phenobarbital）、司可巴比妥（secobarbital）、他布比妥（talbutal）、硫戊比妥（theamylal）或戊硫代巴比妥（thiopental）；
 - 具有鎮靜作用之苯並二氮平（benzodiazepine），例如利眠寧（chlordiazepoxide）、氯查配特（clorazepate）、二氮平（diazepam）、氟西泮（flurazepam）、勞拉西泮（lorazepam）、奧沙西泮（oxazepam）、替馬西泮（temazepam）或三唑他（triazolam）；
 - 具有鎮靜作用之 H₁ 拮抗劑，例如苯海拉明（diphenhydramine）、吡拉明（pyrilamine）、異丙嗪（promethazine）、氯苯那敏（chlorpheniramine）或氯環嗪（chlorcyclizine）；

- 鎮靜劑諸如格魯米特（glutethimide）、甲丙胺酯（meprobamate）、白板（methaqualone）或氯醛比林（dichloralphenazone）；
- 骨骼肌鬆弛劑，例如貝可芬（baclofen）、卡利索普杜（carisoprodol）、氯若沙宗（chlorzoxazone）、環苯扎林（cyclobenzaprine）、美索巴莫（methocarbamol）或奧芬那君（orphrenadine）；
- NMDA 受體拮抗劑，例如右美沙芬（dextromethorphan）（（+）-3-羥基-N-甲基-嗎啡烷）或其代謝物右啡烷（dextrorphan）（（+）-3-羥基-N-甲基-嗎啡烷）、K 他命（ketamine）、美金剛胺（memantine）、吡咯喹啉醌（pyrroloquinoline quinine）、順式-4-（膦醯甲基）-2-哌啶羧酸、布地品（budipine）、EN-3231（MorphiDex®、嗎啡與右美沙芬（dextromethorphan）之組合配方）、妥品美（topiramate）、奈拉美生（neramexane）或培淨福太（perzinfotel）包括 NR2B 拮抗劑，例如艾芬地爾（ifenprodil）、曲索羅地（traxoprodil）或（-）-（R）-6-{2-[4-（3-氟苯基）-4-羥基-1-哌啶基]-1-羥乙基-3,4-二氫-2（1H）-喹啉酮}；
- α -腎上腺素激導劑，例如多沙唑嗪（doxazosin）、坦索洛辛（tamsulosin）、可樂定（clonidine）、胍法辛（guanfacine）、美托咪啉（dexmetatomidine）、莫達非尼（modafinil）、或 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-

- (5-甲 烷-磺 醯 胺 基-1,2,3,4-四 氫 異 喹 啉-2-基) -5- (2-吡 啶 基) 喹 啉 ；
- 三環抗憂鬱劑，例如地昔帕明 (desipramine) 、 丙咪嗪 (imipramine) 、 阿米替林 (amitriptyline) 或去甲替林 (nortriptyline) ；
 - 抗痙攣劑，例如卡馬西平 (carbamazepine) 、 拉莫三嗪 (lamotrigine) 、 托吡酯 (topiramate) 或丙戊酸鹽 (valprate) ；
 - 速激肽 (NK) 拮抗劑，尤其 NK-3 、 NK-2 或 NK-1 拮抗劑，例如 (α R,9R) -7-[3,5-雙 (三氟甲基) 苄基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5- (4-甲苄基) -7H-[1,4]二氮芳辛並[2,1-g][1,7]-萘啶-6-13-二酮 (TAK-637) 、 5-[[[(2R,3S) -2-[(1R) -1-[3,5-雙 (三氟甲基) 苄基]乙氧基-3- (4-氟苄基) -4-嗎啉基]-甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮 (MK-869) 、 阿瑞吡坦 (aprepitant) 、 蘭奈吡坦 (lanepitant) 、 達吡坦 (dapitant) 或 3-[[2-甲氧基-5- (三氟甲氧基) 苄基]-甲胺基]-2-苄基哌啶 (2S,3S) ；
 - 毒蕈鹼拮抗劑，例如羥丁寧 (oxybutynin) 、 托特羅定 (tolterodine) 、 丙哌維林 (propiverine) 、 氯化托螺吡咯 (trospium chloride) 、 達非那辛 (darifenacin) 、 索非那辛 (solifenacin) 、 替米維林 (temiverine) 及異丙托溴銨 (ipratropium) ；
 - COX-2 選擇性抑制劑，例如塞來昔布 (celecoxib) 、

羅非昔布（rofecoxib）、帕瑞昔布（parecoxib）、伐地昔布（valdecoxib）、德拉昔布（deracoxib）、依托昔布（etoricoxib）、或羅美昔布（lumiracoxib）；

- 煤焦油止痛劑，尤其是撲熱息痛（paracetamol）；
- 精神抑制藥諸如氟哌利多（droperidol）、氯丙嗪（chlorpromazine）、氟哌丁苯（haloperidol）、奮乃淨（perphenazine）、甲硫達嗪（thoridazine）、美索達嗪（mesoridazine）、三氟啦嗪（trifluoperazine）、氟非那嗪（fluphenazine）、氯氮平（clozapine）、金普薩（olanzapine）、利培酮（risperidone）、齊拉西酮（ziprasidone）、喹硫平（quetiapine）、舍吲哚（sertindole）、阿立哌唑（aripiprazole）、索奈哌唑（sonopiprazole）、布南色林（blonanserin）、伊潘立酮（iloperidone）、哌羅吡隆（perospirone）、雷氯必利（raclopride）、佐特平（zotepine）、聯苯盧諾（bifeprunox）、阿色那平（asenapine）、魯拉西酮（lurasidone）、胺磺必利（amisulpride）、帕潘立酮（balaperidone）、培林朵（palindore）、伊利色林（eplivanserin）、奧沙奈坦（osanetant）、利莫那班（rimonabant）、美蘭那坦（meclinertant）、Miraxion®或沙立佐坦（sarizotan）；
- 辣椒素受體激動劑（例如超强辣素（resiniferatoxin））或拮抗劑（例如辣椒平（capsazepine））；
- β -腎上腺素激導劑諸如普萘洛（propranolol）；

- 局部麻醉劑諸如美西律（mexiletine）；
- 皮質類固醇諸如地塞米松（dexamethasone）；
- 5-HT 受體激動劑或拮抗劑，尤其是 5-HT_{1B/1D} 激動劑諸如依來曲普坦（eletriptan）、舒馬普坦（sumatriptan）、拉替坦（naratriptan）、佐米曲普坦（zolmitriptan）或利扎曲普坦（rizatriptan）；
- 5-HT_{2A} 受體拮抗劑諸如 R（+）-α-（2,3-二甲氧基-苯基）-1-[2-（4-氟苯基乙基）]-4-哌啶甲醇（MDL-100907）；
- 5-HT₃ 拮抗劑，諸如恩丹西酮（ondansetron）；
- 膽鹼激導性（菸鹼酸）止痛劑，諸如異丙克蘭（ispronicline，TC-1734）、（E）-N-甲基-4-（3-吡啶基）-3-丁烯-1-胺（RJR-2403）、（R）-5-（2-四氫吡啶基甲氧基）-2-氨基吡啶（ABT-594）或尼古丁；
- Tramadol®；
- PDEV 抑制劑，諸如 5-[2-乙氧基-5-（4-甲基-1-哌嗪基-磺醯基）苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮（西地那非（sildenafil））、（6R,12aR）-2,3,6,7,12,12a-六氫-2-甲基-6-（3,4-甲二氧基苯基）吡嗪並[2',1':6,1]-吡啶並[3,4-b]吡啶-1,4-二酮（IC-351 或他達那非（tadalafil））、2-[2-乙氧基-5-（4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺醯基）-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮（伐地那非（vardenafil））、5-（5-乙醯基-2-丁氧基-3-吡啶基）-

3-乙基-2-(1-乙基-3-四氫吡啶基)-2,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙醯基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-異丙基-3-四氫吡啶基)-2,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)胺基]-2-[(2S)-2-(羥甲基)吡咯啶-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲醯胺、3-(1-甲基-7-側氧基-3-丙基-6,7-二氫-1H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺醯胺；

- α -2- δ 配位體諸如加巴噴丁 (gabapentin)、普瑞巴林 (pregabalin)、3-甲基加巴噴丁、(1 α ,3 α ,5 α) (3-胺基-甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯胺酸、(2S,4S)-4-(3-氟苄基)-脯胺酸、[(1R,5R,6S)-6-(胺甲基)二環[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-胺甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]嘔二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-胺甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基-庚酸及(3R,4R,5R)-

3-胺基-4,5-二甲基-辛酸；

- 親代謝性谷胺酸亞型 1 受體 (mGluR1) 拮抗劑；
- 血清素再吸收抑制劑諸如舍曲林 (sertraline) 、舍曲林代謝物去甲基舍曲林、氟西汀 (fluoxetine) 、正氟西汀 (氟西丁去甲基代謝物) 、氟伏沙明 (fluvoxamine) 、帕羅西汀 (paroxetine) 、西酞普蘭 (citalopram) 、西酞普蘭代謝物去甲基西酞普蘭、伊地普蘭 (escitalopram) 、d,l- 芬氟拉明 (d,l-fenfluramine) 、非莫西汀 (femoxetine) 、伊福西汀 (ifoxetine) 、氰度西平 (cyanodothiepin) 、利托西汀 (litoxetine) 、達泊西汀 (dapoxetine) 、奈法唑酮 (nefazodone) 、西克拉明 (cericlamine) 及曲唑酮 (trazodone) ；
- 正腎上腺素再吸收抑制劑，諸如馬普替林 (maprotiline) 、洛非帕明 (lofepramine) 、米氮平 (mirtazepine) 、羟丙替林 (oxaprotiline) 、非唑拉明 (fezolamine) 、托莫西汀 (tomoxetine) 、米安色林 (mianserin) 、安非他酮 (bupropion) 、安非他酮代謝物羟基安非他酮、諾米芬辛 (nomifensine) 及維洛沙秦 (viloxazine , Vivalan®) ，尤其是選擇性正腎上腺素再吸收抑制劑，諸如瑞波西汀 (reboxetine) 、特別是 (S,S) -瑞波西汀；
- 血清素-正腎上腺素雙重再吸收抑制，諸如文拉法辛 (venlafaxine) 、文拉法辛代謝物 O-去甲基文拉法辛

- 、氯米帕明（clomipramine）、氯米帕明代謝物去甲基氯米帕明、度洛西汀（duloxetine）、米那普侖（milnacipran）及丙咪嗪（imipramine）；
- 誘導型一氧化氮合成酶（iNOS）抑制劑諸如 S-[2-[（1-亞胺基乙基）胺基]乙基]-L-高半胱胺酸、S-[2-[（1-亞胺基乙基）-胺基]乙基]-4,4-二側氧基-L-半胱胺酸、S-[2-[（1-亞胺基乙基）胺基]乙基]-2-甲基-L-半胱胺酸、（2S,5Z）-2-胺基-2-甲基-7-[（1-亞胺基乙基）胺基]-5-庚酸、2-[[（1R,3S）-3-胺基-4-羥基-1-（5-噻唑基）丁基]硫基]-5-氯-3-吡啶腈、2-[[（1R,3S）-3-胺基-4-羥基-1-（5-噻唑基）丁基]硫基]-5-氯基苯甲腈、（2S,4R）-2-胺基-4-[[2-氯-5-（三氟甲基）苯基]硫基]-5-噻唑丁醇、2-[[（1R,3S）-3-胺基-4-羥基-1-（5-噻唑基）丁基]硫基]-6-（三氟甲基）-3-吡啶腈、2-[[（1R,3S）-3-胺基-4-羥基-1-（5-噻唑基）丁基]硫基]-5-氯基苯甲腈、N-[4-[2-（3-氯基苄胺基）乙基]苯基]噻吩-2-甲脒、或胍乙基二硫；
- 乙醯膽鹼酯酶抑制劑諸如多奈哌齊（donepezil）；
- 前列腺素 E2 亞型 4（EP4）拮抗劑諸如 N-[（{2-[4-（2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基）苯基]乙基}胺基）-羰基]-4-甲基磺醯胺或 4-[（1S）-1-（{[5-氯-2-（3-氟苯氧基）吡啶-3-基]羰基}胺基）乙基]苯甲酸；
- 微粒體前列腺素 E 合成酶第 1 型（mPGES-1）抑制

劑；

- 白三烯 B4 拮抗劑；諸如 1-（3-聯苯-4-基甲基-4-羥基-色滿-7-基）-環戊烷羧酸（CP-105696）、5-[2-（2-羧乙基）-3-[6-（4-甲氧基苯基）-5E-己烯基]氧基苯氧基]-戊酸（ONO-4057）或 DPC-11870；
- 5-脂氧酶抑制劑，諸如齊流通（zileuton）、6-[（3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-吡喃-4-基]）苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹諾酮（ZD-2138）、或 2,3,5-三甲基-6-（3-吡啶基甲基），1,4-苯醌（CV-6504）。

亦在本發明範圍內者為本發明化合物與一或多種可減緩本發明化合物代謝速率因而可增加病患暴露之其他醫療劑的醫藥組合。以此方式增加暴露稱之為強化。其具有增加本發明化合物功效或降低達到與未強化劑量相同功效所需劑量之優點。本發明化合物之代謝包括藉由 P450（CYP450）酵素，尤其 CYP 3A4 進行之氧化過程及藉 UDP 葡萄糖醛酸轉移酶及硫酸化酵素之軛合。因此，可用以增加病患對本發明化合物之暴露的藥劑為彼些可作為細胞色素 P450（CYP450）酵素之至少一種同功型的抑制劑者。可有利地被抑制之 CYP450 同功型包括（但不限定於）CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 及 CYP3A4。可用以抑制 CYP3A4 之適當藥劑包括利托那韋（ritonavir）、沙奎那韋（saquinavir）、酮康唑（ketoconazole）、N-（3,4-二氟苄基）-N-甲基-2{[(4-甲氧基吡啶-3-基)胺基]磺醯基}苯醯胺及 N-（1-（2-（5-

(4-氟苄基)-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)乙醯基)哌啶-4-基)甲磺醯胺。

在本發明範圍內者為二或多種藥學組成物，其中至少一種含有本發明化合物，可便利地組合於適於組成物共同投服之套組形式中。故本發明套組包含二或多種個別之藥學組成物（其中至少一種含有本發明化合物）及供個別保留該等組成物之構件，諸如容器、分隔瓶、或分隔箔包。此種套組之實例為世所周知的用來包裝片劑、膠囊等之鋁塑包裝。本發明套組特別適於供不同劑型之投服，例如經口及非經腸部，供個別組成物於不同給藥間隔之投服，或供個別組成物彼此之間之滴定給藥。欲有助於順從性，套組通常包含投服之指引且可備有所謂的記憶輔助工具。

本發明另一方面係提供藥學產物（諸如於套組形式中），其包含本發明化合物連同一或多種其他醫療活性劑作為組合製劑以供同時、個別或接續使用以治療顯示必需以 $\text{Na}_v1.8$ 調節劑治療之病症。

應了解，所有本文所提及之治療包括治癒性、緩和性及預防性治療。

【實施方式】

於稍後說明書中列出的非限制性實例及製備例中、及於上述反應圖中，下列縮寫、定義及分析步驟可意指：

AcOH 為乙酸；

APCI 為大氣壓化學離子化質譜；

Arbocel 爲過濾劑；

br 爲寬；

Celite®爲過濾劑；

CDI 爲 N,N'-羰基二咪唑；

Cs₂CO₃ 爲碳酸銫；

Cu(acac)₂ 爲乙醯丙酮酸銅（II）；

CuI 爲碘化亞銅（I）；

Cu(OAc)₂ 爲乙酸銅（II）；

δ 爲化學位移；

d 爲雙峰；

DABCO 爲 1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷；

DAD 爲二極體陣列檢測器；

DCM 爲二氯甲烷；

DCC 爲 N,N'-二環己基碳化二亞胺；

DDQ 爲 2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌；

DIPEA 爲 N-乙基二異丙胺，N,N-二異丙基乙胺；

DMAP 爲 4-甲胺基吡啶；

DMF 爲 N,N-二甲基甲醯胺；

DMSO 爲二甲亞砜；

EDCI · HCl 爲 1-（3-二甲胺基丙基）-3-乙基碳化二亞胺氫氯酸鹽；

EDCI · MeI 爲 N-（3-二甲胺基丙基）-N'-乙基碳化二亞胺甲基碘；

EDTA 爲乙二胺四乙酸；

ELSD 爲蒸發光散射檢測；

ES 爲電噴霧離子化；

Et₂O 爲乙醚；

EtOAc 爲乙酸乙酯；

EtOH 爲乙醇；

HATU 爲 2-（7-氮雜苯並三唑-1-基）-1,1,3,3-四甲基脒鎨六氟磷酸鹽；

HBTU 爲 O-苯並三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒鎨六氟磷酸鹽；

HCl 爲氫氯酸；

HOBT 爲 N-羥基苯並三唑水合物；

HPLC 爲高壓液相層析；

IPA 爲異丙醇；

Ir₂(OMe)₂COD₂ 爲雙（1,5-環辛二烯）二-μ-甲氧基二銱（I）；

K₂CO₃ 爲碳酸鉀；

KHSO₄ 爲硫酸氫鉀；

KOAc 爲乙酸鉀；

KOH 爲氫氧化鉀；

K₃PO₄ 爲磷酸三鉀；

L 爲升；

LCMS 爲液相層析質譜術（R_t=滯留時間）；

LiOH 爲氫氧化鋰；

m 爲多重峰；

MeOH 爲 甲 醇 ；

2-MeTHF 爲 2-甲 基 四 氫 呋 喃 ；

MgSO₄ 爲 硫 酸 鎂 ；

m/z 爲 質 譜 峰 ；

NaH 爲 氫 化 鈉 ；

NaHCO₃ 爲 碳 酸 氫 鈉 ；

Na₂CO₃ 爲 碳 酸 鈉 ；

NaHSO₃ 爲 亞 硫 酸 氫 鈉 ；

NaHSO₄ 爲 硫 酸 氫 鈉 ；

NaOH 爲 氫 氧 化 鈉 ；

Na₂SO₄ 爲 硫 酸 鈉 ；

NBS 爲 N-溴 基 琥 珀 醯 亞 胺 ；

NH₄Cl 爲 氯 化 銨 ；

NMP 爲 N-甲 基 -2-吡 咯 啉 酮 ；

NMR 爲 核 磁 共 振 ；

Pd-118 爲 二 氯 [1,1'-雙 (二 第 三 丁 膦 基) 二 茂 鐵 鈀 (II) ；

PdCl₂(dtbpf)爲 二 氯 [1,1'-雙 (二 第 三 丁 膦 基) 二 茂 鐵 鈀 (II) ；

Pd/C 爲 鈀 /碳 ；

Pd(PPh₃)₄ 爲 肆 (三 苯 膦) 鈀 ；

Pd(dppf)₂Cl₂.DCM 爲 [1,1'-雙 (二 苯 膦 基) 二 茂 鐵 二 氯 鈀 (II) ， 與 二 氯 甲 烷 錯 合 ；

Pd₂(dba)₃ 爲 參 (二 亞 苺 基 丙 酮) 二 鈀 (0) ；

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 爲乙酸鈀；

$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 爲氫氧化鈀/碳；

Prep 爲製備；

POBr_3 爲三溴氧化磷；

psi 爲磅/平方英寸；

PyBop 爲（苯並三唑-1-基氧基）三吡咯啶基磷六氟磷酸鹽；

q 爲四重峰；

R_t 爲滯留時間；

s 爲單峰；

SPhos 爲 2-二環己膦基-2',6'-二甲氧基聯苯；

t 爲三重峰；

T3P 爲丙基膦酸酐；

TBAF 爲四丁基氟化銨；

TBME 爲第三丁基二甲基醚；

THF 爲四氫呋喃；

THP 爲四氫吡喃；

TLC 爲薄層層析；

UV 爲紫外線；

WSCDI 爲 1-（3-二甲胺基丙基）-3-乙基碳化二亞胺
氫氨酸鹽

某些實例及製備例化合物係使用自動化高效能液相層析（HPLC）純化。逆相 HPLC 條件則在 FractionLynx 系

統上。樣品係溶於 1 毫升二甲亞砷中。依化合物之特性及預分析之結果而定，純化作用係於酸性條件（‘A-HPLC’）或鹼性條件（‘B-HPLC’）下、於室溫下進行。酸性運行係於 Sunfire Prep C18 OBD 柱（19×100 毫米，5 微米）上進行，鹼性運行係於 Xterra Prep MS C18（19×100 毫米，5 微米）上進行，二者均得自 Waters。使用之流速為 18 毫升/分鐘且流動相 A：水+0.1% 改性劑（v/v）及 B：乙腈+0.1% 改性劑（v/v）。酸性運行之改性劑為甲酸，鹼性運行之改性劑為二乙胺。Waters 2525 二元液相層析泵提供含 5% B 組份之流動相 1 分鐘，然後於 6 分鐘期間由 5% 運行至 98%，其後保持於 98% B 下 2 分鐘。檢測係使用設定於 225nm 之 Waters 2487 雙波長吸光度檢測器，其後連續地 Polymer Labs PL-ELS 2100 檢測器及 Waters ZQ 2000 4 向 MUX 質譜儀並行地達成。PL 2100 ELSD 設定於 30℃ 且供應 1.6 升/分鐘之氮。Waters ZQ MS 調整成下列參數：

ES+錐電壓：30 V 毛細管：3.20 kV

ES -錐電壓：-30 V 毛細管：-3.00 kV

去溶劑氣體：600 升/小時

源溫：120℃

掃描範圍 150-900 Da

溶離份之收集係藉 MS 及 ELSD 二者所起動，品管（QC）分析係使用 LCMS 法進行。酸性運行於 Sunfire C18（4.6×50 毫米，5 微米）上進行，鹼性運行係於

Xterra C18 (4.6×50 毫米, 5 微米) 上進行, 二者均得自 Waters。使用之流速為 1.5 毫升/分鐘且流動相 A: 水+0.1% 改性劑 (v/v) 及 B: 乙腈+0.1% 改性劑 (v/v)。酸性運行之改性劑為甲酸, 鹼性運行之改性劑為氨。Waters 1525 二元液相層析泵運行之梯度洗提為於 3 分鐘期間由 5% 至 95% B, 其後保持於 95% B 下 1 分鐘。檢測係使用設定於 225nm 之 Waters MUX UV 2488 檢測器, 其後連續地 Polymer Labs PL-ELS 2100 檢測器及 Waters ZQ 2000 4 向 MUX 質譜儀並行地達成。PL 2100 ELSD 設定於 30°C 且供應 1.6 升/分鐘之氮。Waters ZQ MS 調整成下列參數:

ES+錐電壓: 25 V 毛細管: 3.30 kV

ES -錐電壓: -30 V 毛細管: -2.50 kV

去溶劑氣體: 800 升/小時

源溫: 150°C

掃描範圍 160-900 Da

下列製備例及實例係闡述本發明但絕非限制本發明。所有原材料均由市面購得或者述於文獻中。所有溫度均為 °C。急驟柱式層析係使用 Merck 矽膠 60 (9385) 進行。薄層層析 (TLC) 係於 Merck 矽膠 60 板 (5729) 上進行。“R_f”代表化合物行進的距離除以 TLC 板上前端之溶劑行進的距離。熔點係使用 Gallenkamp MPD350 儀器測定且未校正。¹H-NMR 光譜於 Varian Mercury 300 或

400MHz、Bruker Avance 400 MHz 或 Jeol ECX 400MHz 上記錄。NMR 光譜以 DMSO- d_6 溶液形式獲得（報告之單位為 ppm）。其他之 NMR 溶劑則依所需使用。當要報告峰裂數時，則使用下列縮寫：s=單峰，d=雙峰，t=三重峰，m=多重峰，br=寬峰，dd=雙重雙峰，dt=雙重三峰。

LCMS 意指液相層析質譜術（ R_t =滯留時間）。當提供溶劑比率時，則該比率以體積計。

質譜（MS）係使用電噴霧離子化（ESI）或大氣壓化學離子化（APCI）記錄。質譜學係使用 Finnigan Navigator 單個四極桿電噴霧質譜儀、Finnigan aQa APCI 質譜儀或 Applied Biosystem Q-Trap 進行。

欲避免生疑，本文中所用之命名化合物已使用 ACD Labs Name Software v7.11™ 命名。

雖說化合物係以稍早製備例或實例所述之方法製備，但熟知技藝者將明瞭，反應時間、試劑當量數及反應溫度可予修改以供每一特異反應所用，且其可能必要地或較佳地使用不同的逐步步驟或純化條件。

當化合物藉 HPLC 純化時，所用之方法乃示於下：

LCMS/HPLC

用於文庫方案 1、6、7 之製備 HPLC 條件

8 分鐘 prep LC-MS 梯度及儀器條件

A：0.1% 三氟乙酸之水液

B：乙腈

柱：C18 相 Sepax BR 100×21.2 毫米

梯度：8 分鐘期間 96-33% A，30 毫升/分鐘流速

溫度：室溫

系統 A：AB01

柱：Welch XB-C18 2.1×50 毫米 5 微米，50℃，流動相 A：0.0375% 三氟乙酸之水液；流動相 B：0.01875% 三氟乙酸之乙腈液。初始梯度 1% B；0.60 分鐘 5% B，4.00 分鐘 100% B，4.30 分鐘 1% B，4.70 分鐘 1% B。流速 0.8 毫升/分鐘。

系統 B：2 分鐘運行

2 分鐘 LC-MS 梯度及儀器條件

A：0.1% 甲酸之水液

B：0.1% 甲酸之乙腈液

柱：C18 相 Phenomenex 20×4.0 毫米，含 3 微米粒徑

梯度：於 1.5 分鐘期間 70-2% A，保持 0.3 分鐘，再均衡 0.2，1.8 毫升/分鐘流速

UV：210nm-450nm DAD

溫度：75℃

系統 C：以甲酸進行之 5 分鐘運行

5 分鐘 LC-MS 梯度及儀器條件

A：0.1% 甲酸之水液

B：0.1% 甲酸之乙腈液

柱：C18 相 Waters Sunfire 50×4.6 毫米，含 5 微米粒徑

梯度：於 3 分鐘期間 95-5% A，保持 1 分鐘，再均衡 1 分鐘，1.5 毫升/分鐘流速

UV：225nm-ELSD-MS

溫度：室溫

系統 D：以氫氧化銨進行之 5 分鐘運行

5 分鐘 LC-MS 梯度及儀器條件

A：0.1% 氫氧化銨之水液

B：0.1% 氫氧化銨之乙腈液

柱：C18 相 XTerra 50×4.6 毫米，含 5 微米粒徑

梯度：於 3 分鐘期間 95-5% A，保持 1 分鐘，再均衡 1 分鐘，1.5 毫升/分鐘流速

UV：225nm-ELSD-MS

溫度：室溫

系統 E：以三氟乙酸進行之 5 分鐘運行

5 分鐘 LC-MS 梯度及儀器條件

A：0.0375% 三氟乙酸之水液

B：0.01875% 三氟乙酸之乙腈液

柱：C18 相 Welch XB 50×2.1 毫米，含 5 微米粒徑

梯度：於 4 分鐘期間 99-0% A，再均衡 0.70 分鐘，0.8 毫升/分鐘流速

UV : 225nm-ELSD-MS

溫度 : 50°C

系統 F : 以甲酸進行之 5 分鐘運行

5 分鐘 LC-MS 梯度及儀器條件

A : 0.05% 甲酸之水液

B : 乙腈

柱 : C18 相 XBridge 50×4.6 毫米 , 含 5 微米粒徑

梯度 : 於 3 分鐘期間 90-10% A , 保持 1 分鐘 , 再均衡 1 分鐘 , 1.2 毫升/分鐘流速

UV : 200nm-260nm DAD

溫度 : 25°C

系統 G : 以乙酸銨進行之 5 分鐘運行

5 分鐘 LC-MS 梯度及儀器條件

A : 10 mM 乙酸銨之水液

B : 乙腈

柱 : C18 相 Gemini NX 50×4.6 毫米 , 含 5 微米粒徑

梯度 : 於 3 分鐘期間 90-10% A , 保持 1 分鐘 , 再均衡 1 分鐘 , 1.2 毫升/分鐘流速

UV : 200nm-260nm DAD

溫度 : 25°C

系統 H : 7 分鐘運行

柱：Symmetry-C18 2.1×50 毫米 3.5 微米

流動相-A=乙腈，B=0.1% 甲酸之水液

時間（分鐘）/% B=0/90，1.5/90，2/15，4.5/15，
6.5/90，7/90

流速：0.5 毫升/分鐘，柱溫=45℃；稀釋劑：乙腈

系統 I：7 分鐘運行

柱：Symmetry-C18 2.1×50 毫米 3.5 微米

流動相-A=0.1% 甲酸之乙腈液，B=0.1% 甲酸之水液

時間（分鐘）/% B=0/90，0.5/90，2.0/55，3.0/55，
3.5/10，6/10，7/90；

流速：0.5 毫升/分鐘，柱溫=45℃；稀釋劑：甲醇

系統 J：20 分鐘運行

柱：NUCLEODUR C18 150×4.6 毫米，

柱 ID：ANL_C18_187

流動相：D=乙腈，B=10 mM 乙酸銨

時間/% B=0/80，2/80，6/10，18/10，19/80，20/80；

流速：1.0 毫升/分鐘

柱溫=40℃

稀釋劑：甲醇

系統 K：25 分鐘運行

A：0.05% 甲酸之水液

B：0.05% 甲酸之乙腈液

柱：Luna C18 3 微米 150×4.6 毫米

梯度：於 22.5 分鐘期間 95% A 至 5% A，0.5 毫升/分鐘流速

溫度：25℃

系統 L：25 分鐘運行

A：20 毫莫耳甲酸銨之水液

B：100% 乙腈

柱：Luna C18 3 微米 150×4.6 毫米

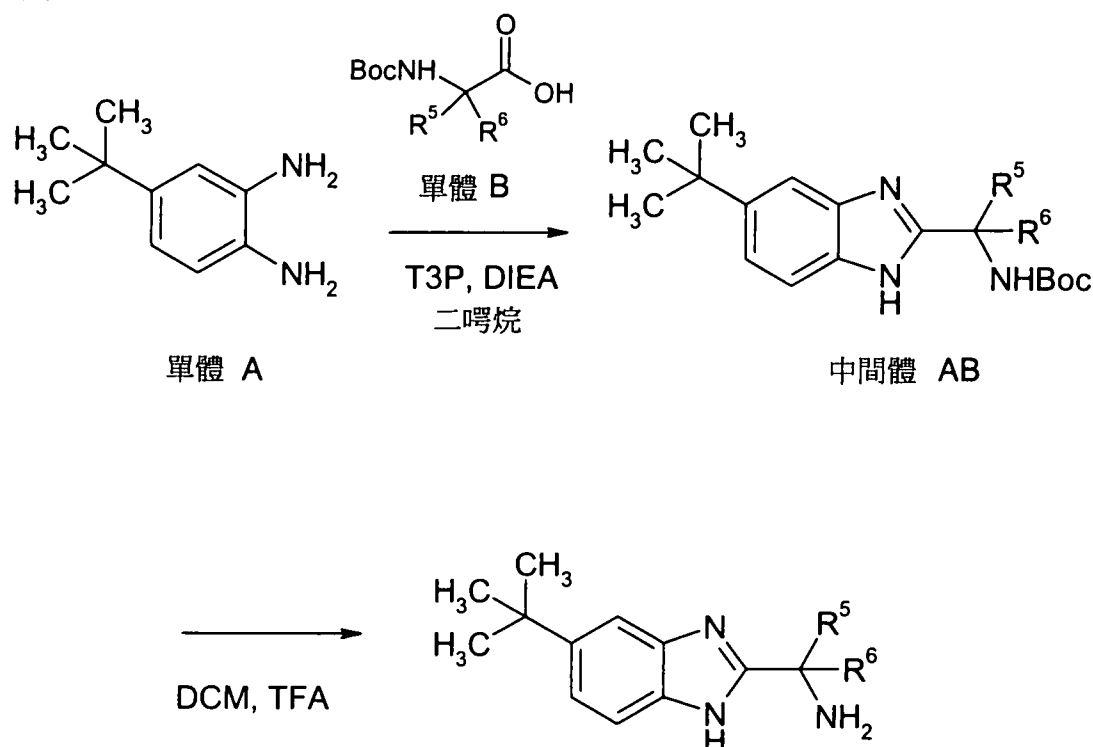
梯度：於 22.5 分鐘期間 95% A 至 5% A，0.5 毫升/分鐘流速

溫度：25℃

CMA80 洗提液條件：80% 氯仿：20%（9：1 甲醇：氫氧化銨）。

實例

文庫方案1



步驟 1

將 4-第三丁基-1,2-二胺基苯（0.2M 之二噁烷溶液，500 微升，100 微莫耳，1 當量）其後 DIEA（300 微升，3 當量）及 T3P（50% 之乙酸乙酯溶液，200 微莫耳，2 當量）加至單體 B（100 微莫耳，1 當量）中。將反應於 100℃ 下搖動 16 小時，其後於真空中濃縮，再藉製備 HPLC 純化，即得中間體 AB。

步驟 2

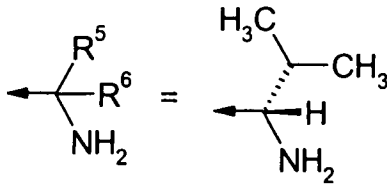
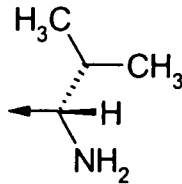
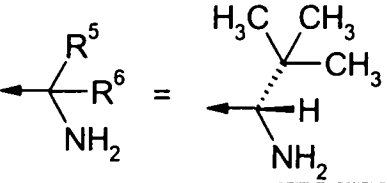
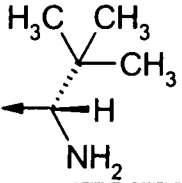
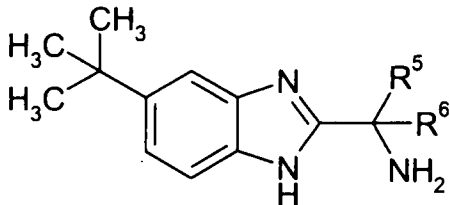
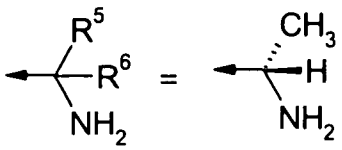
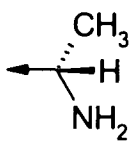
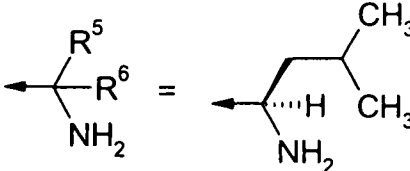
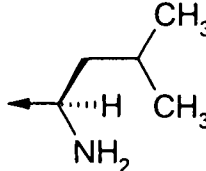
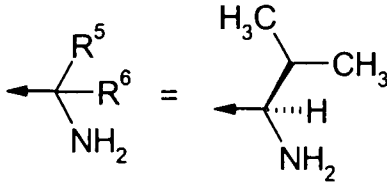
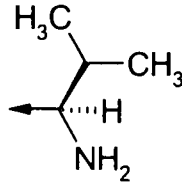
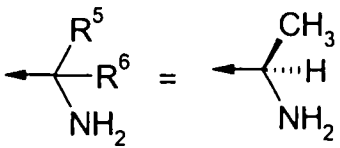
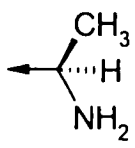
將三氟乙酸之二氯甲烷溶液（2 毫升，三氟乙酸/二氯甲烷 V/V=1/5）加至中間體 AB 中，再將反應於 30℃ 下搖動 5 小時，其後於真空中濃縮，除非另有說明，否則即得

最終化合物之其三氟乙酸鹽形式。

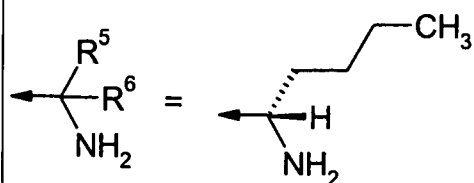
LCMS QC：Welch XB-C18 2.1×50 毫米 5 微米 /0.05% 三
氟乙酸

下列實例係根據文庫方案 1，使用 4-第三丁基-1,2-二
胺基苯及如所述之用於作為單體 B 之適當胺基酸製得。

1. (1S)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-4-甲基戊-1-胺	
	LCMS Rt=2.53 分鐘;MS m/z 274[M+H] ⁺ 使用 N-(第三丁氧羰基)-5-甲基-L-正亮胺酸 (PCT 國際專利申請案 WO2005/113580)。
2. 2-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2,3-二氫-1H-茛-2-胺	
	LCMS Rt=2.44 分鐘；MS m/z 306[M+H] ⁺ 使用 N-Boc-2-胺基茛滿-2-羧酸。
3. (S)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-1-環戊基甲胺	
	LCMS Rt=2.39 分鐘;MS m/z 272[M+H] ⁺ 使用 N-Boc-(S)-環戊基甘胺酸。
4. 1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)環丁胺	
	LCMS Rt=2.39 分鐘;MS m/z 244[M+H] ⁺ 使用 1-(boc-胺基)環丁烷羧酸。

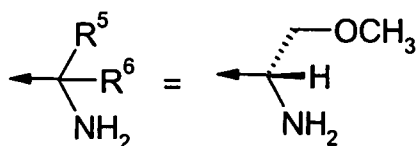
5. (1S)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-甲基丙-1-胺			
	=		LCMS Rt=2.26 分鐘;MS m/z 246[M+H] ⁺ 使用 N-Boc-L-纈胺酸。
6. (1S)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2,2-二甲基丙-1-胺			
	=		LCMS Rt=2.37 分鐘;MS m/z 260[M+H] ⁺ 使用 N-Boc-第三-L-亮胺酸。
			
7. (1S)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)乙胺			
	=		LCMS Rt=2.32 分鐘;MS m/z 218[M+H] ⁺ 使用 N-Boc-L-丙胺酸。
8. (1R)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基丁-1-胺			
	=		LCMS Rt=2.39 分鐘;MS m/z 260[M+H] ⁺ 使用 N-Boc-D-亮胺酸。
9. (1R)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-甲基丙-1-胺			
	=		LCMS Rt=2.26 分鐘;MS m/z 246[M+H] ⁺ 使用 N-Boc-D-纈胺酸。
10. (1R)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)乙胺			
	=		LCMS Rt=2.31 分鐘;MS m/z 218[M+H] ⁺ 使用 N-Boc-D-丙胺酸。

11. (1S)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)戊-1-胺



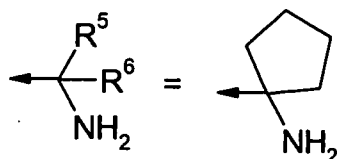
LCMS Rt=2.42 分鐘;MS m/z 260 [M+H]⁺
使用 N-Boc-L-正亮胺酸。

12. (1R)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-甲氧基乙胺

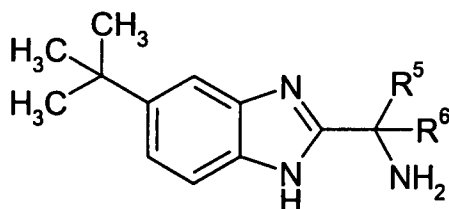


LCMS Rt=2.40 分鐘;MS m/z 248[M+H]⁺
使用 N-Boc-O-甲基-L-絲胺酸。

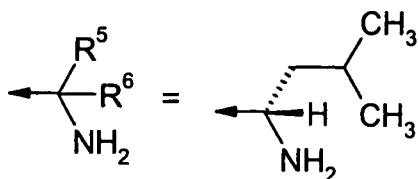
13. (1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)環戊胺



LCMS Rt=2.21 分鐘;MS m/z 258[M+H]⁺
使用 N-Boc-環亮胺酸。

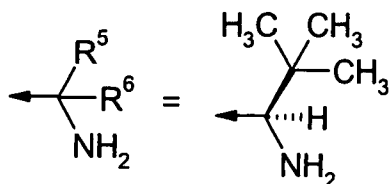


14. (1S)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基丁-1-胺



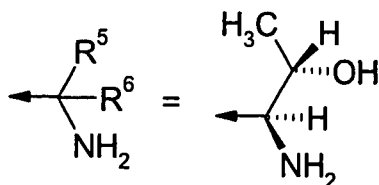
LCMS Rt=2.40 分鐘;MS m/z 260[M+H]⁺
使用 N-Boc-L-亮胺酸。

15. (1R)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2,2-二甲基丙-1-胺



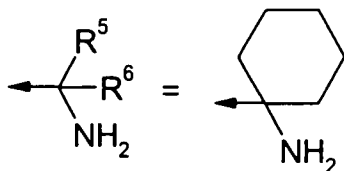
LCMS Rt=2.36 分鐘;MS m/z 260[M+H]⁺
使用 N-Boc-第三-D-亮胺酸及使用製備 HPLC 純化
即得自由態母化合物。

16. (1S,2S)-1-胺基-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)丙-2-醇



LCMS Rt=2.36 分鐘;MS m/z 248[M+H]⁺
使用 N-Boc-D-蘇胺酸及使用製備
HPLC 純化即得自由態母化合物。

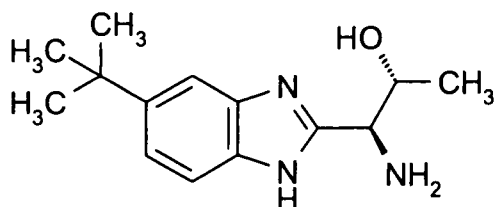
17. 1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)環己胺

LCMS Rt=2.28 分; MS m/z 272[M+H]⁺

使用 1-(*boc*-胺基)環己烷羧酸及使用製備
HPLC 純化即得自由態母化合物。

實例 18

(1*S*,2*R*) -1-胺基 -1- (5-第三丁基 1H-苯並咪唑 -2-基)
丙 -2-醇

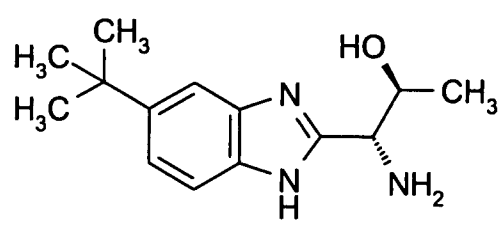


標題化合物係根據文庫方案 1 中所述之方法，使用 N-*boc*-D-別蘇胺酸製得。將粗製材料以飽和水性碳酸氫鈉溶液（10 毫升）稀釋，再以二氯甲烷（30 毫升）萃取。將有機層使用分離筒分離出，再於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 80：20：2 二氯甲烷：甲醇：氨洗提予以純化。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.20 (d, 3H), 1.35 (s, 9H), 4.10-4.20 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.55 (m, 1H)。

實例 19

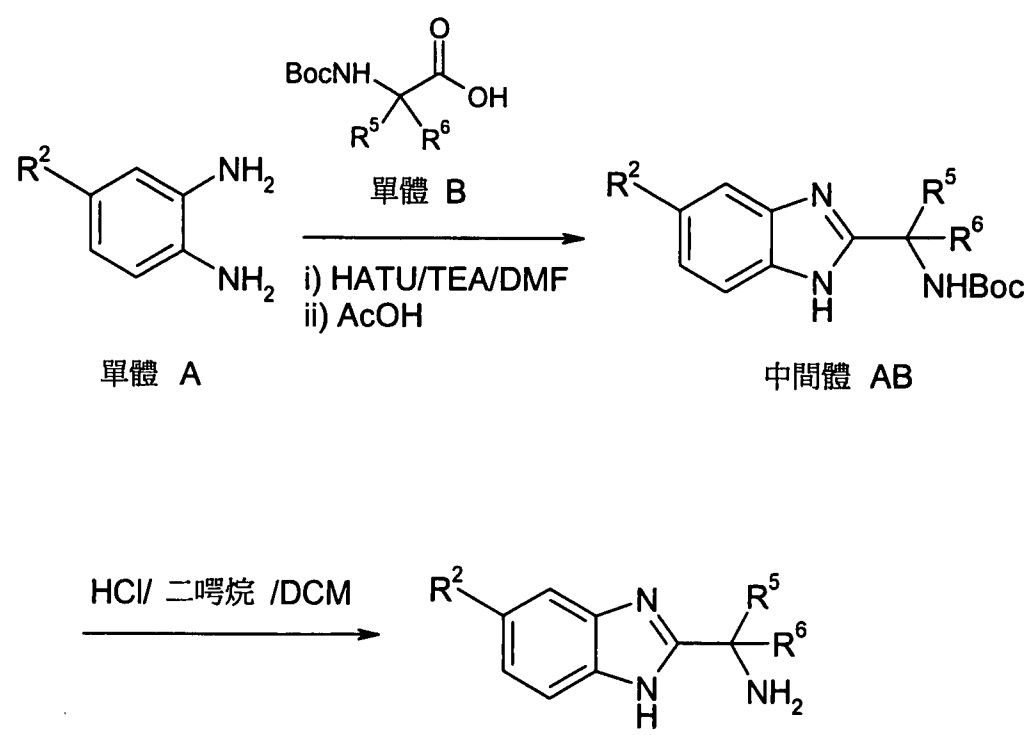
(1*R*,2*S*) -1-胺基 -1- (5-第三丁基 1H-苯並咪唑 -2-基)
丙 -2-醇



標題化合物係根據文庫方案 1 中所述之方法，使用 N-boc-L-別蘇胺酸製得。將粗製材料以飽和水性碳酸氫鈉溶液（10 毫升）稀釋，再以二氯甲烷（30 毫升）萃取。將有機層使用分離筒分離出，再於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 80：20：2 二氯甲烷：甲醇：氨洗提予以純化。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.20 (d, 3H), 1.35 (s, 9H), 3.95-4.00 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (m, 1H)。

文庫方案2



步驟 1

將單體 B 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液（0.2M，500 微升，100 微莫耳，1 當量）其後三乙胺（28 微升，200 微莫耳，2 當量）及 HATU 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液（0.2M，500 微升，100 微莫耳，1 當量）加至 4-第三丁基-1,2-二胺基苯（100 微莫耳，1 當量）中。將反應於 60℃ 下搖動 16 小時，其後冷卻，再於真空中濃縮，即得粗製之未環化中間體 AB。

步驟 2

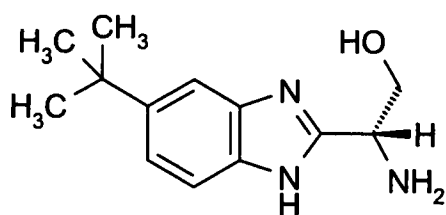
將乙酸（1000 微升）加至粗製未環化中間體 AB 中，再將反應於 80℃ 下搖動 1 小時。將反應冷卻，於真空中濃縮，再溶於二甲亞碷中。將溶液過濾，再使用製備 HPLC 純化，即得中間體 AB。

步驟 3

將二氯甲烷（1800 微莫耳）其後 4M 氫氯酸之二噁烷液（200 微升）加至中間體 AB 中，再將反應於 30℃ 下搖動 1.5 小時。將反應於真空中濃縮，即得最終化合物之其氫氯酸鹽形式。

實例 20

（2R）-2-胺基-2-（5-第三丁基 1H-苯並咪唑-2-基）乙醇



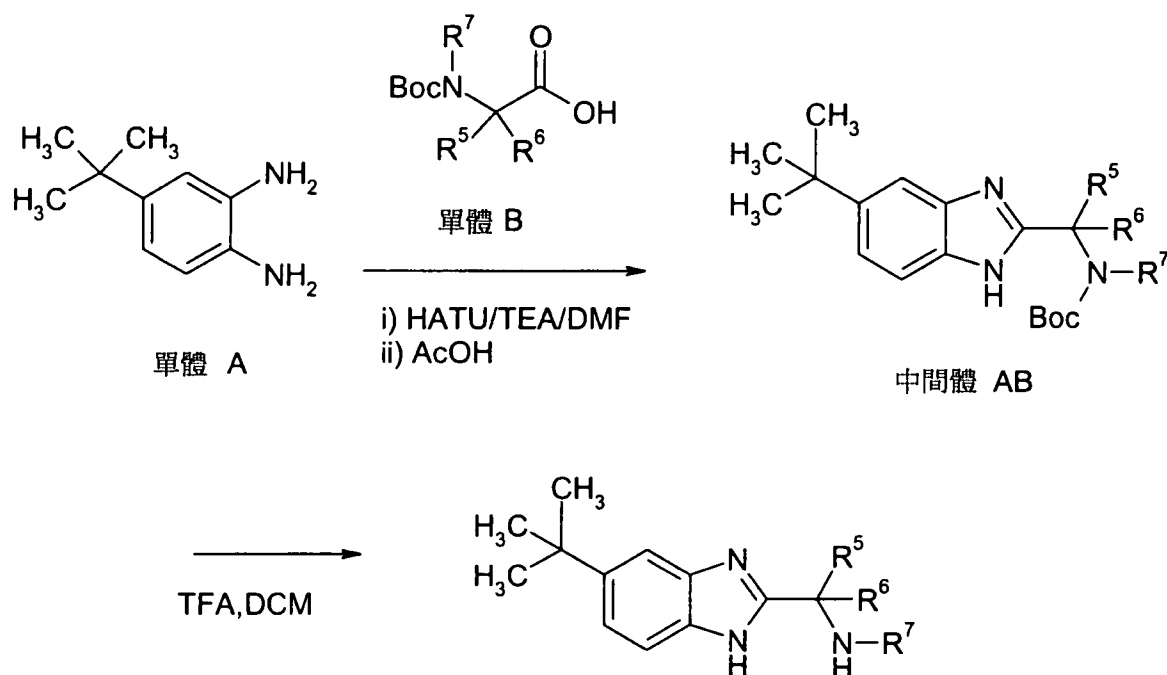
根據文庫方案 2，使用 N-Boc-L-絲胺酸且藉製備 HPLC 純化製得。

製備 HPLC：Phenomenex Gemini C18；250×21.2 毫米×10 微米；乙腈：氫氧化銨以 41-71% 乙腈於 8.5 分鐘梯度時間洗提。流速 30 毫升/分鐘。

LCMS R_t =2.28 分鐘；MS m/z 234 $[M+H]^+$

LCMS QC：AB01；柱：Welch XB-C18 2.1×50 毫米 5 微米，50℃，流動相 A：0.0375% 三氟乙酸之水液；流動相 B：0.01875% 三氟乙酸之乙腈液。初始梯度 1% B；0.60 分鐘 5% B，4.00 分鐘 100% B，4.30 分鐘 1% B，4.70 分鐘 1% B。流速 0.8 毫升/分鐘。

文庫方案3



步驟 1

將 0.325M 4-第三丁基-1,2-二胺基苯之 N,N-二甲基甲醯胺溶液（400 微升，125 微莫耳，1 當量）、0.325M HATU 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液（400 微升，125 微莫耳，1 當量）及三乙胺（35 微升，250 微莫耳，2 當量）加至 0.325M 單體 B 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液（400 微升，125 微莫耳，1 當量）中。將反應於 60℃ 下搖動 16 小時，其後於真空中濃縮。將乙酸（1.25 毫升）加至餘留物中，再將反應於 80℃ 下搖動 3 小時。將反應冷卻，於真空中濃縮，再使用製備 HPLC 純化，即得中間體 AB。

步驟 2

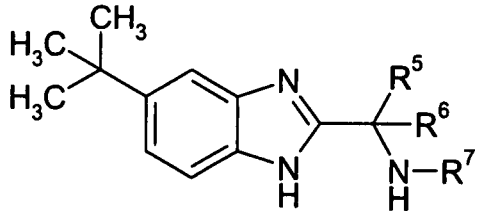
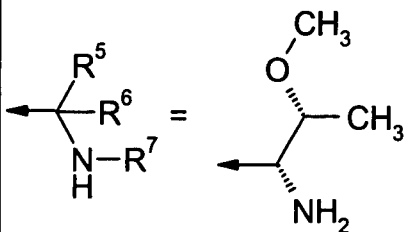
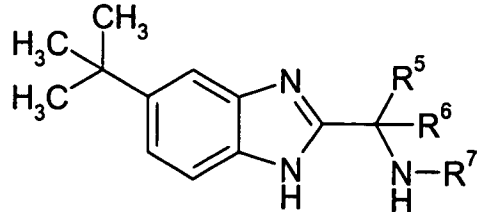
將三氟乙酸/二氯甲烷（V/V=1/5，2 毫升）加至中間

體 **AB** 中，再將反應於 30℃ 下搖動 1 小時。將反應於真空中濃縮，即得最終化合物之其三氟乙酸鹽形式。

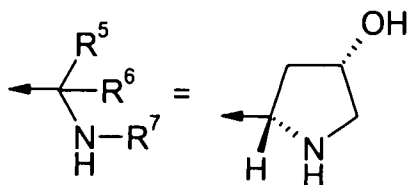
LCMS QC : AB01 ; 柱 : Welch XB-C18 2.1×50 毫米 5 微米，50℃，流動相 A : 0.0375% 三氟乙酸之水液；流動相 B : 0.01875% 三氟乙酸之乙腈液。初始梯度 1% B；0.60 分鐘 5% B，4.00 分鐘 100% B，4.30 分鐘 1% B，4.70 分鐘 1% B。流速 0.8 毫升/分鐘。

製備 HPLC : Phenomenex Gemini C18 ; 250×21.2 毫米×10 微米；乙腈：氫氧化銨以針對每一化合物特異之梯度（參見下表）於 8-10 分鐘梯度時間洗提。除非另有說明，否則流速為 30/35 毫升/分鐘。

下列實例係根據文庫方案 3，使用 4-第三丁基-1,2-二胺基苯及如所述之用於作為單體 B 之適當胺基酸製得。

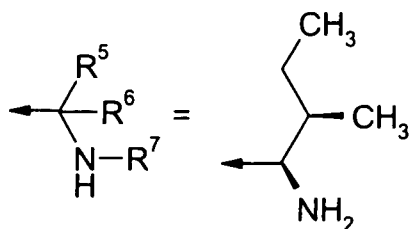
	
21. (1R,2R)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-甲氧基丙-1-胺	
	LCMS Rt=2.53 分鐘; MS m/z 262 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-O-甲基-L-蘇胺酸及 56-85% 有機溶劑之 HPLC 梯度
	

22. (3S,5S)-5-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)吡咯啉-3-醇



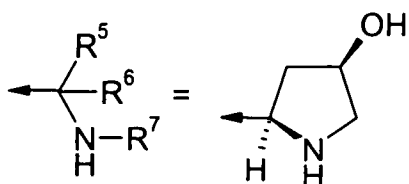
LCMS Rt=2.31 分鐘;MS m/z 260 [M+H]⁺
使用 N-Boc-順式-4-羥基-L-脯氨酸及 47-77
%有機溶劑之 HPLC 梯度

23. (1R,2R)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-甲氧基丁-1-胺



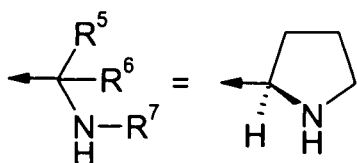
LCMS Rt=2.43 分鐘;MS m/z 260 [M+H]⁺
使用 N-Boc-D-異亮氨酸及 62-92%有
機溶劑之 HPLC 梯度

24. (3R,5R)-5-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)吡咯啉-3-醇



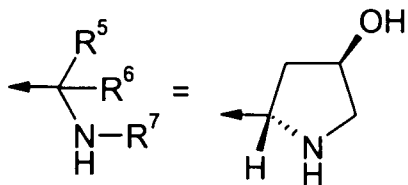
LCMS Rt=2.35 分鐘;MS m/z 260 [M+H]⁺
使用 N-Boc-順式-4-羥基-D-脯氨酸及 41-71
%有機溶劑之 HPLC 梯度

25. 5-第三丁基-2-[(2R)-吡咯啉-2-基]-1H-苯並咪唑



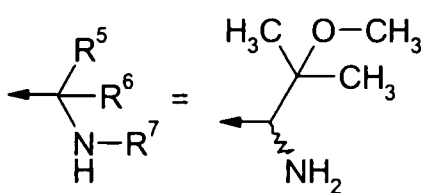
LCMS Rt=2.40 分鐘;MS m/z 244 [M+H]⁺
使用 N-Boc-D-脯氨酸及 54-84%有機溶劑
之 HPLC 梯度

26. (3R,5S)-5-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)吡咯啉-3-醇

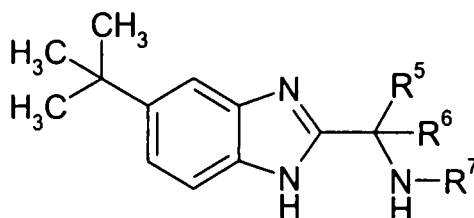


LCMS Rt=2.38 分鐘;MS m/z 260 [M+H]⁺
使用 N-Boc-反式-4-羥基-L-脯氨酸及 44-74
%有機溶劑之 HPLC 梯度

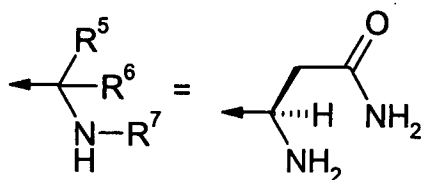
27. 1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-胺



LCMS Rt=2.50 分鐘;MS m/z 276[M+H]⁺
使用 2-[(第三丁氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基
-3-甲基丁酸及 HPLC 柱 Boston Symmetrix
C18 ODS-H,以 29-69%有機溶劑洗提



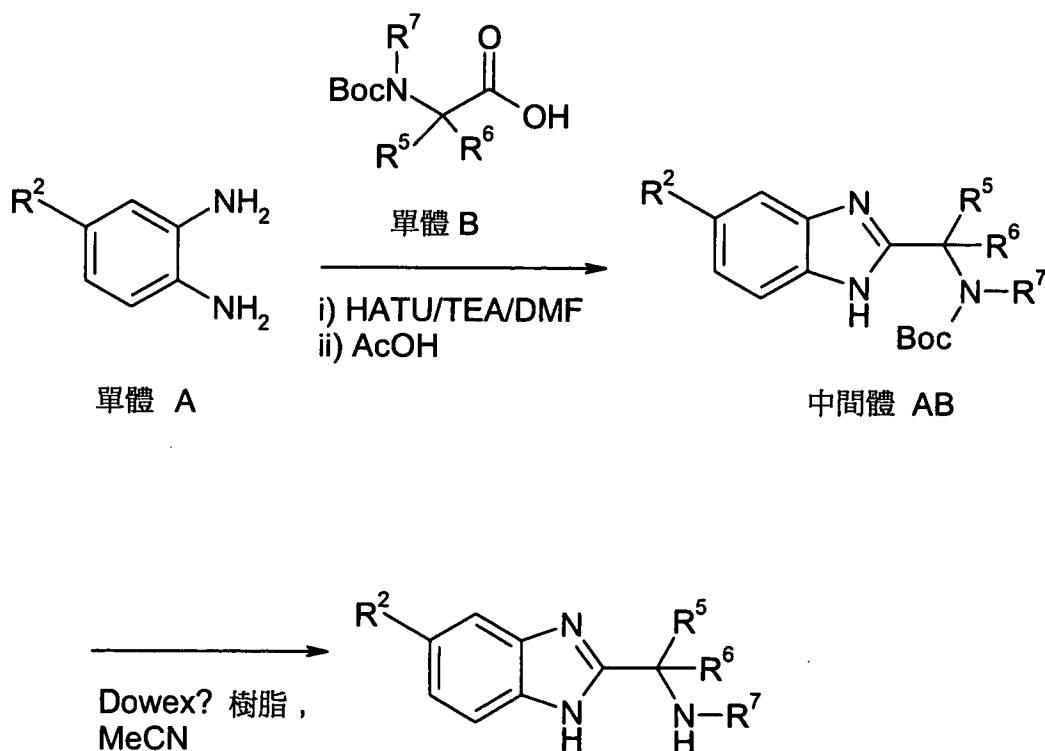
28. (3R)-3-胺基-3-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)丙醯胺

LCMS Rt=2.28 分鐘; MS m/z 261[M+H]⁺

使用 N-Boc-D-天冬醯胺及 42-72

%有機溶劑之 HPLC 梯度

文庫方案4



步驟 1

將 0.2M 單體 A 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (500 微升, 100 微莫耳) 其後 HATU (100 微莫耳) 及三乙胺 (200 微莫耳) 加至 0.2M 單體 B 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (500 微升, 100 微莫耳) 中。將反應於 60°C 下攪拌 16 小時。將反應於真空中濃縮, 再將乙酸 (10 毫升) 加至餘留物中。將反應於 80°C 下攪拌 12 小時, 冷卻再於真空

中濃縮，即得粗製中間體 **AB**。

步驟 2

將乙腈（20 毫升）其後 MSC Dowex ®樹脂（150 毫克）加至粗製中間體 **AB** 中，再將反應於 25℃ 下攪拌 16 小時。將樹脂以 1：1 乙腈：甲醇其後 5% 氨/甲醇清洗。將結合之溶劑於真空中濃縮，溶於二甲亞砜（1 毫升）中，再使用製備 HPLC 純化，即得最終化合物。

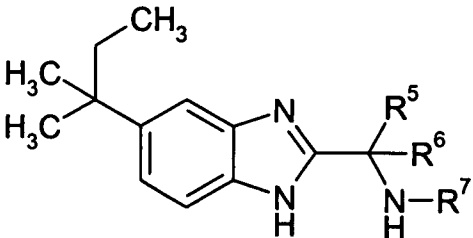
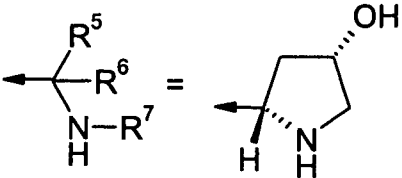
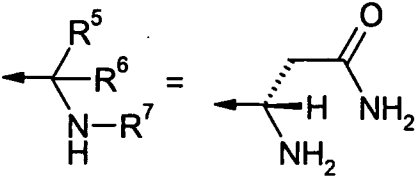
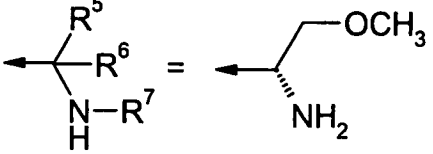
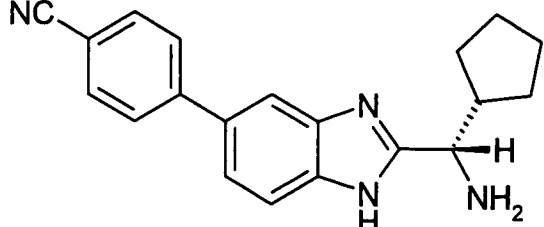
LCMS QC 法 1：柱：RESTEK C18 2.1×30 毫米 3 微米，流動相 A：0.05% 甲酸之水液；流動相 B：乙腈。初始梯度 2% B；0.75 分鐘 2% B，1.00 分鐘 10% B，2.00 分鐘 98% B，2.90 分鐘 2% B，3.00 分鐘 2% B。流速 1.5 毫升/分鐘。

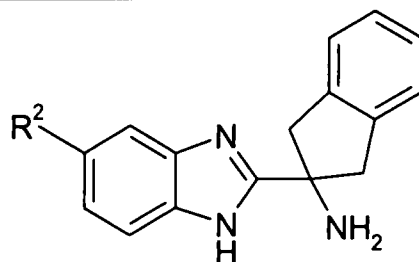
LCMS QC 法 2：柱：Xbridge C18 2.1×50 毫米 5 微米，流動相 A：10mM 乙酸銨之水液；流動相 B：乙腈。初始梯度 5% B；0.50 分鐘 5% B，1.00 分鐘 25% B，1.50 分鐘 45% B，2.00 分鐘 90% B，2.90 分鐘 5% B，3.00 分鐘 5% B。流速 1.5 毫升/分鐘。

製備 HPLC：Xterra 250×19 毫米、10 微米或 X-Bridge 50×19 毫米、5 微米；流動相 A：乙腈，流動相 B：0.05% 氨之水液；以針對每一化合物特異之梯度（參見下表）於 7、16、18 或 22 分鐘梯度時間洗提。除非另有特定，否則流速介於 13-20 毫升/分鐘之間。

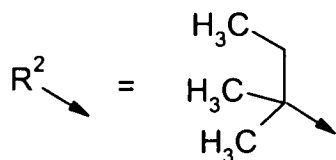
下列實例係根據文庫方案 4，使用 4-（1,1-二甲基丙

基) 苯-1,2-二胺 (製備例 75) 或 3',4'-二胺基聯苯基-4-腈 (製備例 82) 及如所述之用於作為單體 B 之適當胺基酸製得。

	
29. (3S,5S)-5-[5-(2-甲基丁-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]吡咯啉-3-醇	 LCMS Rt=1.35 分鐘;MS m/z 274 [M+H]⁺ 使用 N-Boc-順式-4-羥基-L-脯胺酸及 5-50% 有機溶劑之 HPLC 梯度
30. (3S)-3-胺基-3-[5-(2-甲基丁-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]丙醯胺	 LCMS Rt=1.33 分鐘;MS m/z 275 [M+H]⁺ 使用 N-Boc-L-天冬醯胺及 10-40%有機溶劑 之 HPLC 梯度
31. (1R)-2-甲氧基-1-[5-(2-甲基丁-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]乙胺	 LCMS Rt=1.37 分鐘;MS m/z 262 [M+H]⁺ 使用 N-Boc-O-甲基-L-絲胺酸及 10-70%有 機溶劑之 HPLC 梯度
32. 4-{2-[(S)-胺基(環戊基)甲基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈	 LCMS Rt=1.39 分鐘;MS m/z 317[M+H]⁺ 使用 N-Boc-L-環戊基甘胺酸及 10-60%有 機溶劑之 HPLC 梯度



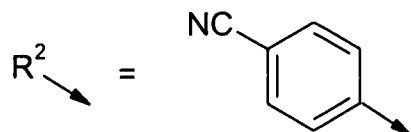
33. 2-[5-(2-甲基丁-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2,3-二氫-1H-茛-2-胺

LCMS Rt=1.45 分鐘;MS m/z 320 [M+H]⁺

使用 N-Boc-2-胺基茛滿-2-羧酸及 5-60%有

機溶劑之 HPLC 梯度

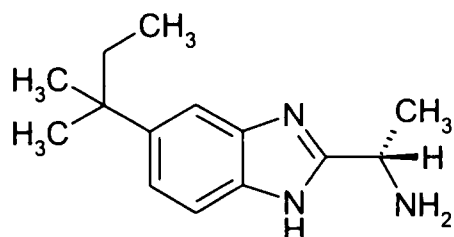
34. 4-[2-(2-胺基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-1H-苯並咪唑-5-基]苯甲腈

LCMS Rt=1.40 分鐘;MS m/z 351 [M+H]⁺

使用 N-Boc-2-胺基茛滿-2-羧酸及 5-50%有

機溶劑之 HPLC 梯度

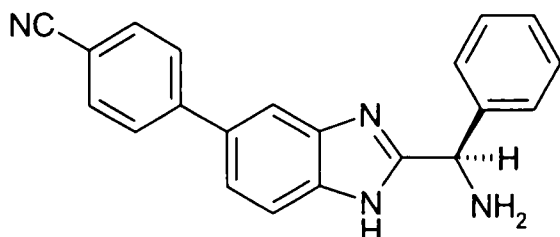
35. (1S)-1-[5-(2-甲基丁-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]乙胺

LCMS Rt=1.35 分鐘;MS m/z 232 [M+H]⁺

使用 N-Boc-L-丙胺酸及 5-40%有機溶劑之

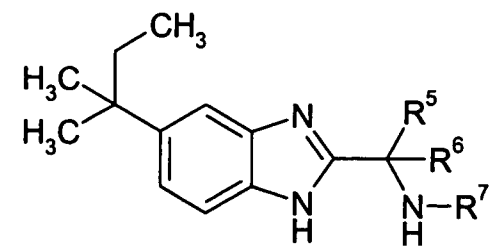
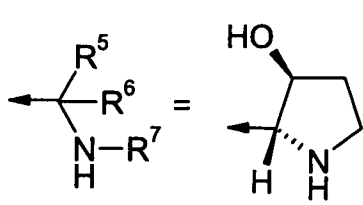
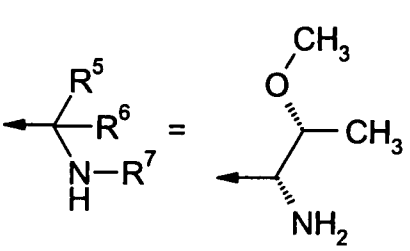
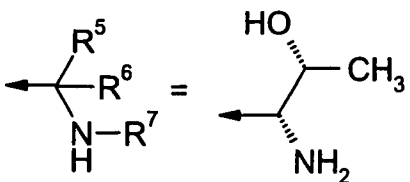
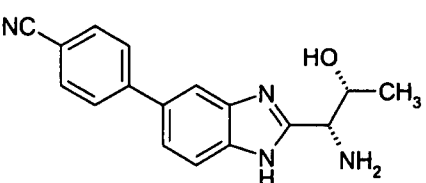
HPLC 梯度

36. 4-{2-[(R)-胺基(苯基)甲基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈

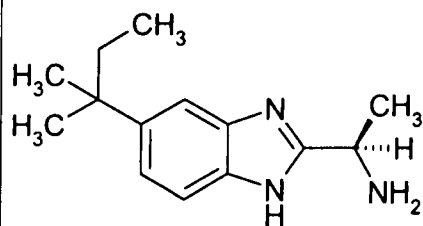
LCMS Rt=1.40 分鐘;MS m/z 325 [M+H]⁺

使用 N-boc-D-苯基甘胺酸及 10-60%有機溶

劑之 HPLC 梯度

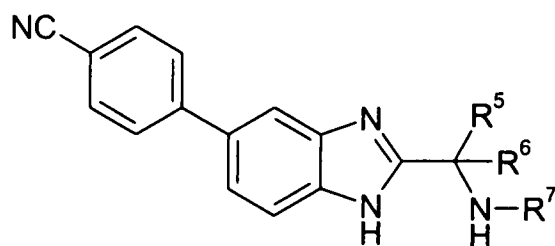
	
37. (2R,3S)-2-[5-(2-甲基丁-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]吡咯啉-3-醇	
	LCMS Rt=1.36 分鐘;MS m/z 274 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-反式-3-羥基-L-脯氨酸及 10-70%有機溶劑之 HPLC 梯度
38. (1R,2R)-2-甲氧基-1-[5-(2-甲基丁-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]丙-1-胺	
	LCMS Rt=1.39 分鐘;MS m/z 276 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-O-甲基-L-蘇氨酸及 5-50%有 機溶劑之 HPLC 梯度
39. (1R,2R)-1-胺基-1-[5-(2-甲基丁-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]丙-2-醇	
	LCMS Rt=1.35 分鐘;MS m/z 262 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-L-蘇氨酸及 5-40%有機溶劑之 HPLC 梯度
40. 4-{2-[(1R,2R)-1-胺基-2-羥丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈	
	LCMS Rt=1.32 分鐘;MS m/z 293 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-L-蘇氨酸及 5-40%有機溶劑之 HPLC 梯度

41. (1R)-1-[5-(2-甲基丁-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]乙胺

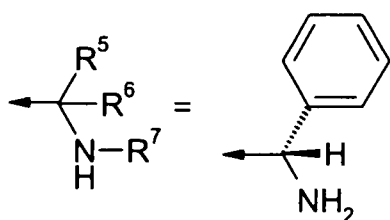
LCMS Rt=1.35 分鐘;MS m/z 232 [M+H]⁺

使用 N-Boc-D-丙胺酸及 5-50%有機溶劑之

HPLC 梯度

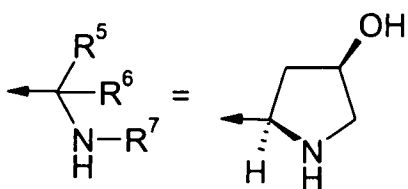


42. 4-{2-[(S)-胺基(苯基)甲基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈

LCMS Rt=1.40 分鐘;MS m/z 325 [M+H]⁺

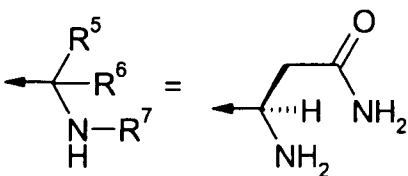
使用 N-boc-L-苯基甘胺酸及 10-60%有機溶劑之 HPLC 梯度

43. 4-{2-[(2R,4R)-4-羥基吡咯啉-2-基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈

LCMS Rt=1.31 分鐘;MS m/z 305 [M+H]⁺

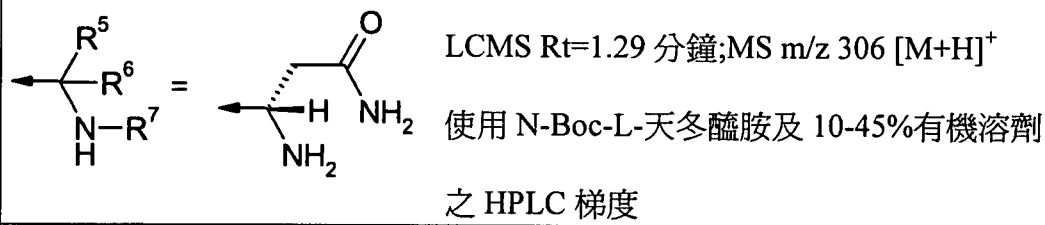
使用 N-Boc-順式-4-羥基-D-脯胺酸及 5-40%有機溶劑之 HPLC 梯度

44. (3R)-3-胺基-3-[5-(4-氰苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]丙醯胺

LCMS Rt=1.28 分鐘;MS m/z 306 [M+H]⁺

使用 N-Boc-D-天冬醯胺及 10-50%有機溶劑之 HPLC 梯度

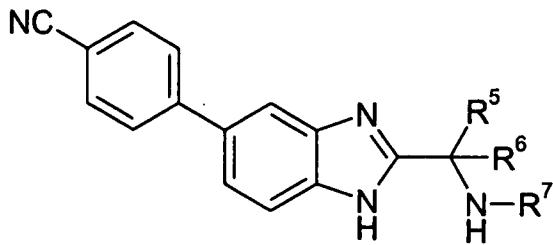
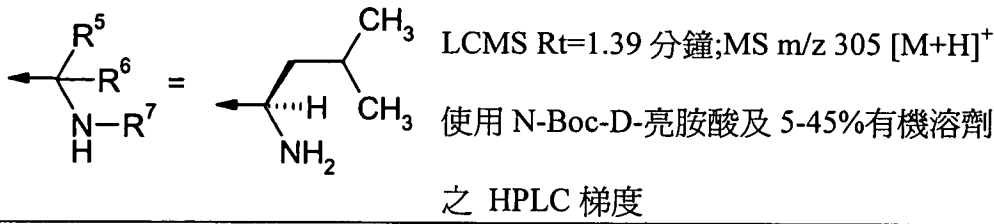
45. (3S)-3-胺基-3-[5-(4-氰苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]丙醯胺



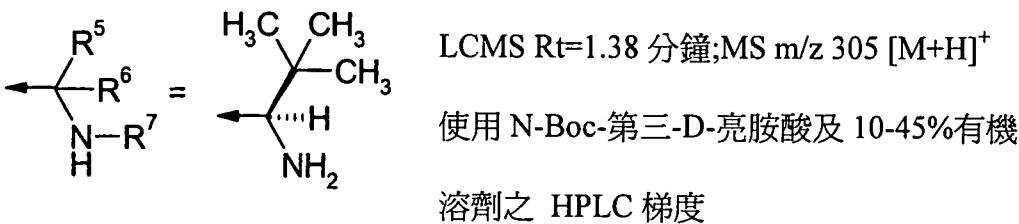
46. 4-{2-[(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-2-基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈



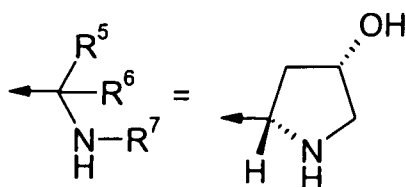
47. 4-{2-[(1R)-1-胺基-3-甲基丁基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈



48. 4-{2-[(1R)-1-胺基-2,2-二甲基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈



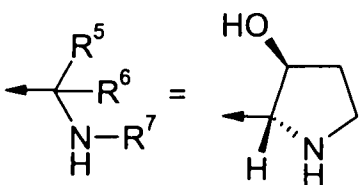
49. 4-{2-[(2S,4S)-4-羥基吡咯啉-2-基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈

LCMS Rt=1.32 分鐘; MS m/z 305 [M+H]⁺

使用 N-Boc-順式-4-羥基-L-脯氨酸及

10-50%有機溶劑之 HPLC 梯度

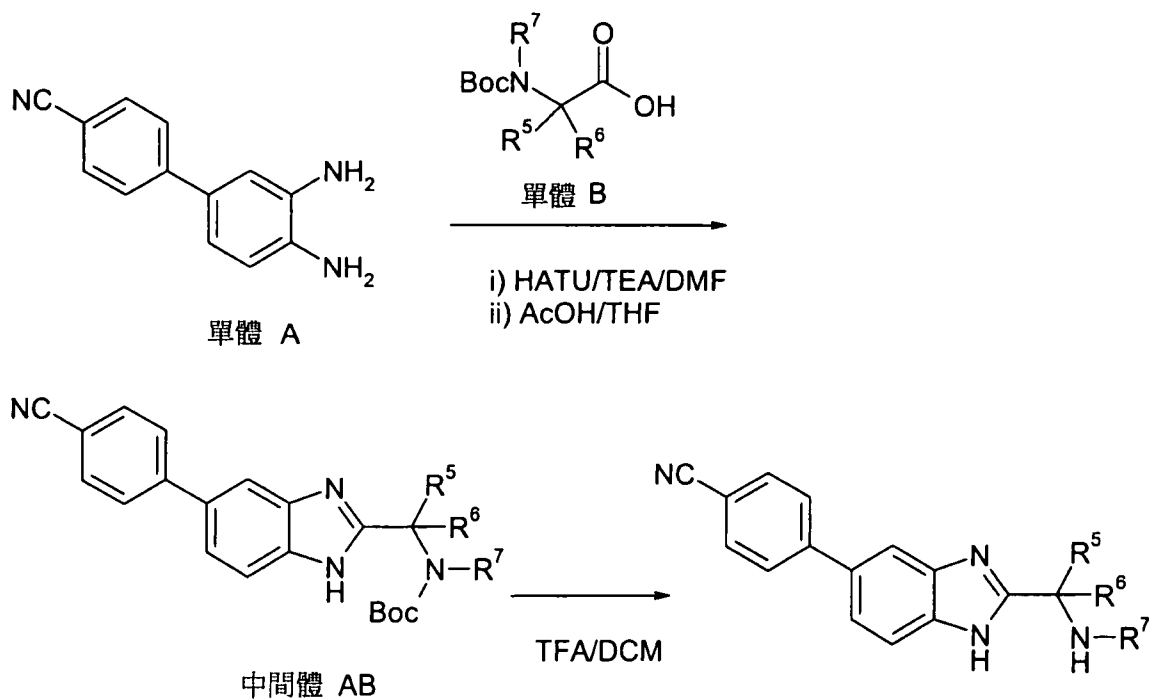
50. 4-{2-[(2R,3S)-3-羥基吡咯啉-2-基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈

LCMS Rt=1.32 分鐘; MS m/z 305 [M+H]⁺

使用 N-Boc-反式-3-羥基-L-脯氨酸及

10-40%有機溶劑之 HPLC 梯度

文庫方案5



步驟 1

將 0.25M 單體 A 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (500 微升, 125 微莫耳) 其後 HATU (125 微莫耳) 及三乙胺

(18 微升, 125 微莫耳) 加至 0.25M 單體 B 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (500 微升, 125 微莫耳) 中。將反應於 60℃ 下攪拌 16 小時。將反應於真空中濃縮, 再將乙酸: 四氫呋喃 (1: 5, 1 毫升) 加至餘留物中。將反應於 60℃ 下攪拌 16 小時, 冷卻再於真空中濃縮。令餘留物溶於二氯甲烷 (500 微升) 中, 再使用矽膠柱式層析 (Biotage Quad-III) 以 20% 丙酮之己烷液洗提予以純化, 即得中間體 AB。

步驟 2

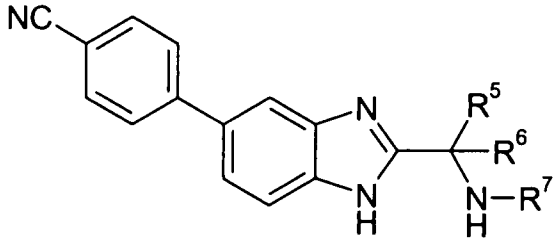
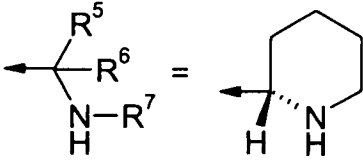
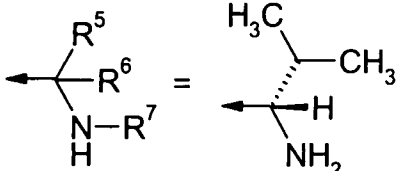
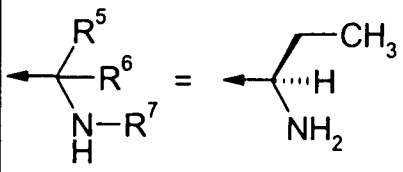
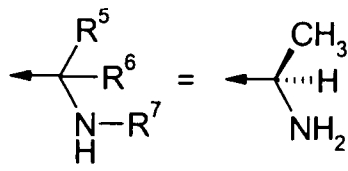
令中間體 AB 溶於二氯甲烷 (800 微升) 中, 冷卻至 5-10℃, 再將三氟乙酸 (200 微升) 加入。將反應於室溫下攪拌 16 小時, 其後於真空中濃縮。令餘留物溶於 20% 三乙胺之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (1 毫升) 中。將 10 微升整除份移出, 以二甲亞碸稀釋至 200 微升, 再使用製備 HPLC 純化, 即得最終化合物。

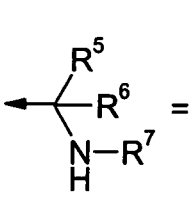
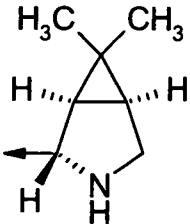
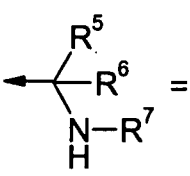
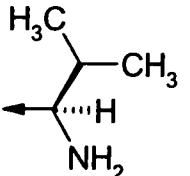
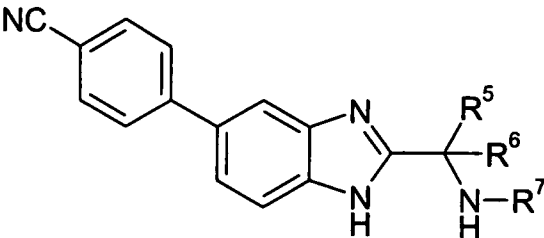
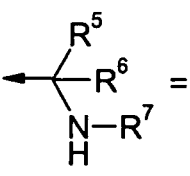
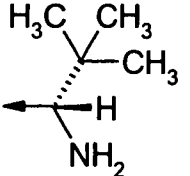
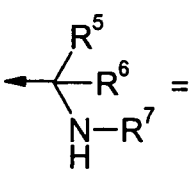
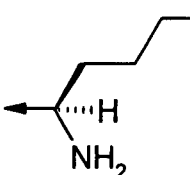
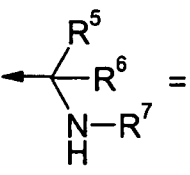
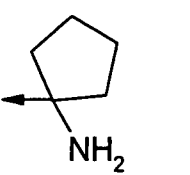
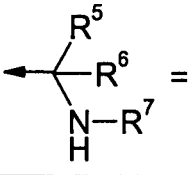
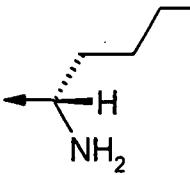
LCMS QC: 柱: RESTEK C18 2.1×30 毫米 3 微米, 流動相 A: 0.05% 甲酸之水液; 流動相 B: 乙腈。初始梯度 2% B; 0.75 分鐘 2% B, 1.00 分鐘 10% B, 2.00 分鐘 98% B, 2.90 分鐘 2% B, 3.00 分鐘 2% B。流速 1.5 毫升/分鐘。

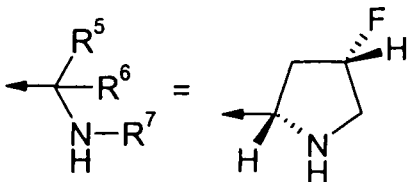
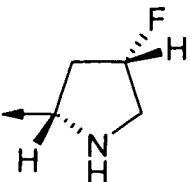
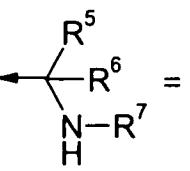
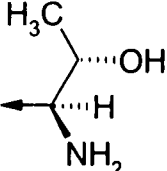
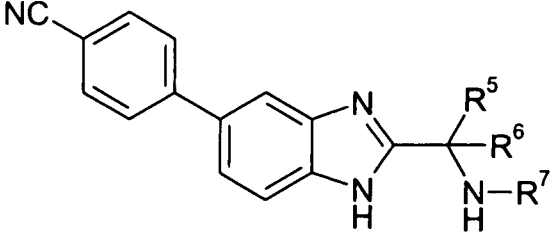
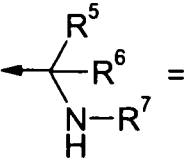
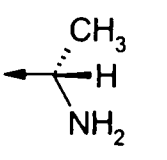
製備 HPLC: XBRIDGE C18 (250×19 毫米、5 微米) 或 (50×19 毫米、5 微米); 流動相 A: 乙腈, 流動相 B: 0.1% 氨之水液; 於 7、18、22、23 或 24 分鐘梯度時

間以針對每一化合物特異之梯度洗提（參見下表）。流速介於 16-20 毫升/分鐘之間。

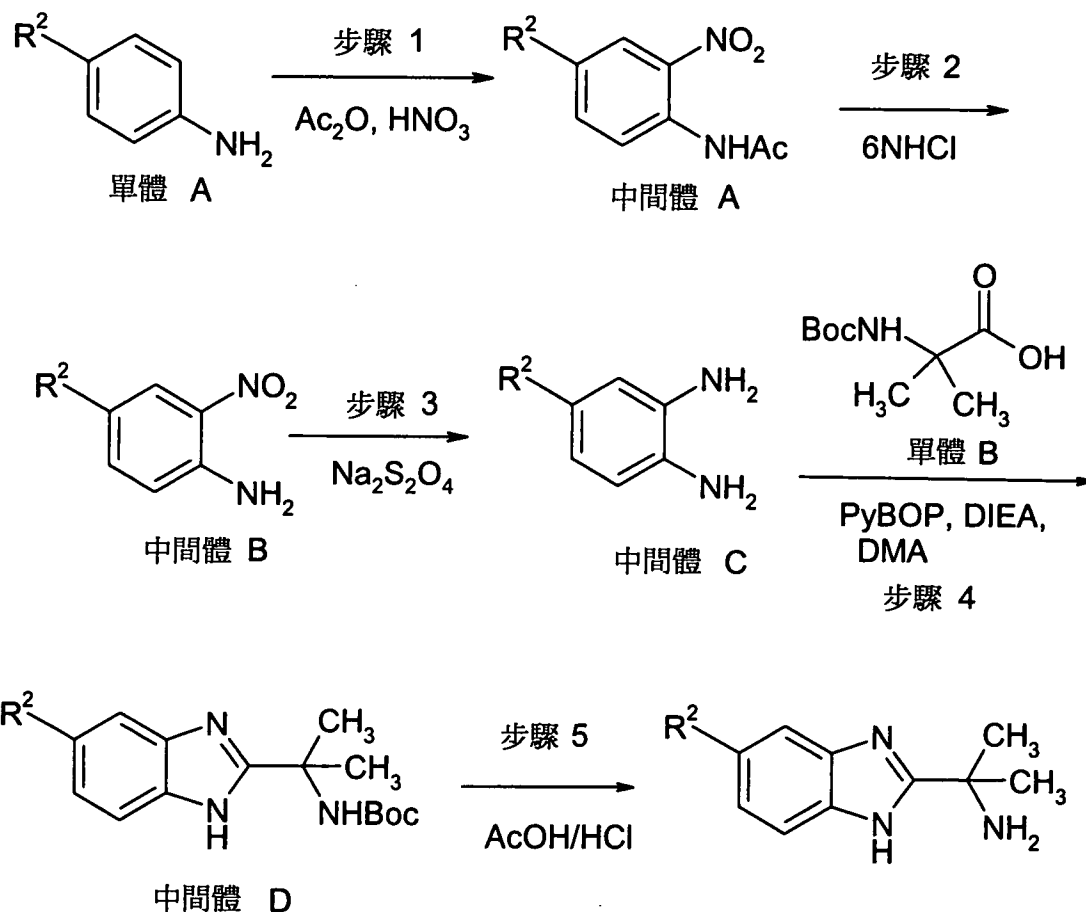
下列實例係根據文庫方案 5，使用 3',4'-二氨基聯苯基-4-腈（製備例 82）及如所述之用於作為單體 B 之適當胺基酸製得。

		
51. 4-{2-[(2S)-哌啶-2-基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈		LCMS Rt=1.34 分鐘;MS m/z 303 [M+H] ⁺ 使用(S)-1-N-Boc-哌啶-2-羧酸及 10-45% 有機溶劑之 HPLC 梯度
52. 4-{2-[(1S)-1-胺基-2-甲基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈		LCMS Rt=1.35 分鐘;MS m/z 291 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-L-纈胺酸及 10-45%有機溶劑之 HPLC 梯度
53. 4-{2-[(1R)-1-胺丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈		LCMS Rt=1.33 分鐘;MS m/z 277 [M+H] ⁺ 使用(R)-N-Boc-2-胺基丁酸及 10-40% 有機溶劑之 HPLC 梯度
54. 4-{2-[(1R)-1-胺乙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈		LCMS Rt=1.30 分鐘;MS m/z 263 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-D-丙胺酸及 10-45%有機溶劑 之 HPLC 梯度

55. 4-{2-[(1R,2S,5S)-6,6-二甲基-3-氮雜二環[3.1.0]己-2-基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈		
		LCMS Rt=1.37 分鐘;MS m/z 329 [M+H] ⁺ 使用(1R,2S,5S)-3-(第三丁氧羰基)-6,6-二甲基-3-氮雜二環[3.1.0]己烷-2-羧酸及 10-60% 有機溶劑之 HPLC 梯度
56. 4-{2-[(1R)-1-胺基-2-甲基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈		
		LCMS Rt=1.35 分鐘;MS m/z 291 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-D-纈胺酸及 10-45%有機溶劑 之 HPLC 梯度
		
57. 4-{2-[(1S)-1-胺基-2,2-二甲基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈		
		LCMS Rt=1.38 分鐘;MS m/z 305 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-L-第三-亮胺酸及 10-50%有機 溶劑之 HPLC 梯度
58. 4-{2-[(1R)-1-胺基戊基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈		
		LCMS Rt=1.40 分鐘;MS m/z 305 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-D-正亮胺酸及 5-50%有機 溶劑之 HPLC 梯度
59. 4-[2-(1-胺基環戊基)-1H-苯並咪唑-5-基]苯甲腈		
		LCMS Rt=1.33 分鐘;MS m/z 303 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-環亮胺酸及 10-60%有機 溶劑之 HPLC 梯度
60. 4-{2-[(1S)-1-胺基戊基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈		
		LCMS Rt=1.40 分鐘;MS m/z 305 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-L-正亮胺酸及 5-50%有機 溶劑之 HPLC 梯度

61. 4-{2-[(2S,4S)-4-氟基吡咯啉-2-基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈		
		LCMS Rt=1.32 分鐘;MS m/z 307 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-順式-4-氟-L-脯氨酸及 10-50% 有機溶劑之 HPLC 梯度
62. 4-{2-[(1S,2S)-1-胺基-2-羥丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈		
		LCMS Rt=1.39 分鐘;MS m/z 339 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-D-蘇氨酸及 10-40%有機溶劑 之 HPLC 梯度
		
63. 本實例有意省略		
64. 4-{2-[(1S)-1-胺乙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈		
		LCMS Rt=1.29 分鐘;MS m/z 263 [M+H] ⁺ 使用 N-Boc-L-丙氨酸及 10-40%有機溶劑之 HPLC 梯度

文庫方案6



步驟 1

於 0℃ 下將乙酸酐（500 微升）加至單體 A（150 微莫耳，1 當量）中，其後將濃硝酸（120 微升）加入。將反應於 0℃ 下搖動 30 分鐘。將冰水（1 毫升）加入，其後將氫氧化銨（500 微升）加入以達 pH=9。將混合物以乙酸乙酯（3×1 毫升）萃取，將有機層收集，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮，即得中間體 A。

步驟 2

將 6N 氫氯酸（500 微升）加至粗製中間體 A 中，再

將反應於 100℃ 下搖動 2 小時。冷卻後，將氫氧化鉍（500 微升）加入以達 pH=9，再將混合物以乙酸乙酯（3×1 毫升）萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮，即得中間體 B。

步驟 3

將二噁烷（1 毫升）其後 2M 碳酸鉀之水溶液（300 微升，10 微莫耳）、2.08M 次硫酸鈉之水液（300 微升，625 微莫耳）及 0.033M 甲基紫精之水液（300 微升，10 微莫耳）加至粗製中間體 B 中。將反應於 30℃ 下搖動 16 小時。將反應以乙酸乙酯（3×2 毫升）萃取，將有機層收集，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮，即得中間體 C。

步驟 4

將 DMA（800 微升）加至 N-boc-2-胺基-異丁酸（100 微莫耳）及 PyBOP（55 毫克，110 微莫耳）中。將混合物於 30℃ 下搖動 30 分鐘。將粗製中間體 C 之 DMA 溶液（400 微升）加至反應中，其後將 DIEA（75 微升，300 微莫耳）加入。將反應於 30℃ 下搖動 16 小時，其後於真空中濃縮，即得中間體 D。

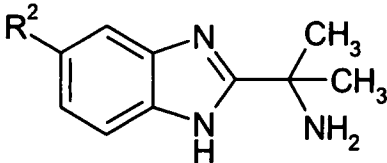
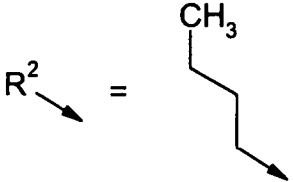
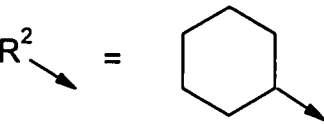
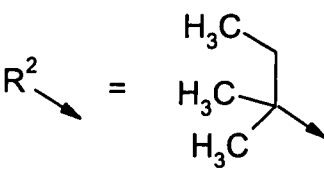
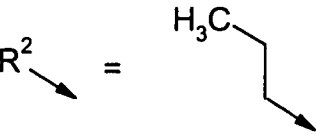
步驟 5

將乙酸（400 微莫耳）其後 6N 氫氯酸（150 微升）加至粗製中間體 D（75 微莫耳）中。將反應於 100℃ 下搖動

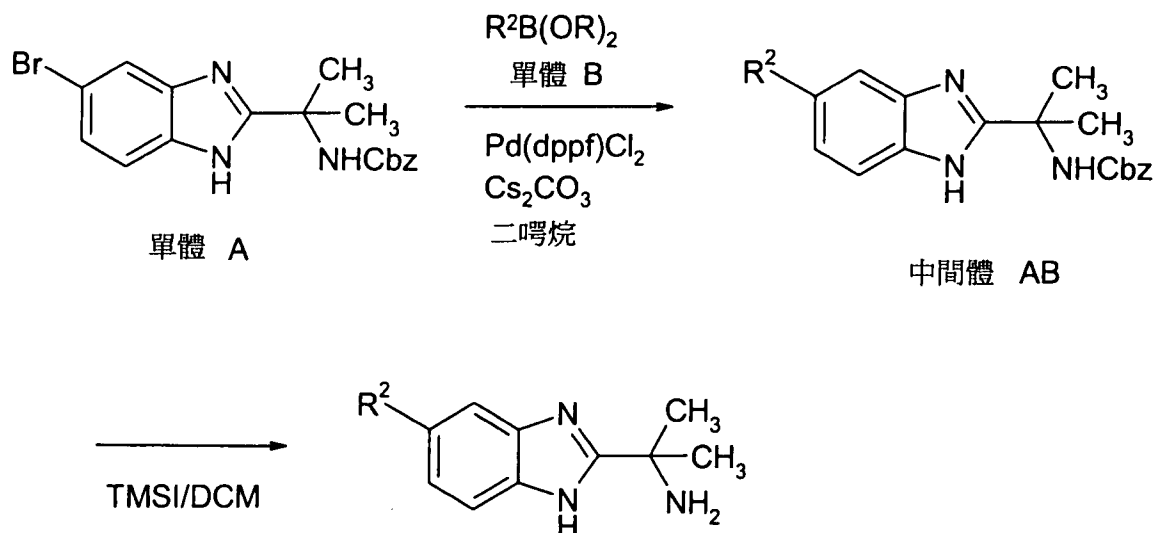
2 小時。將反應冷卻，於真空中濃縮，再使用製備 HPLC 純化，即得最終化合物。

LCMS QC：柱 Welch XB-C18 2.1×50 毫米 5 微米，
流動相 A：乙腈；流動相 B： 0.05% 三氟乙酸

下列實例係根據文庫方案 6 製備且以其三氟乙酸鹽形式離析出。作為單體 B 之適當苯胺係如所述地使用。

		
65. 2-(5-丁基-1H-苯並咪唑-2-基)丙-2-胺		LCMS Rt=2.48 分鐘;MS m/z 232[M+H] ⁺ 使用 4-正丁基苯胺。
66. 2-(5-環己基-1H-苯並咪唑-2-基)丙-2-胺		LCMS Rt=2.39 分鐘;MS m/z 258[M+H] ⁺ 使用 4-環己基苯胺。
67. 本實例有意省略		
68. 2-[5-(2-甲基丁-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]丙-2-胺		LCMS Rt=2.29 分鐘;MS m/z 246[M+H] ⁺ 使用 4-(1,1-二甲基丙基)苯胺(製備例 100)。
69. 2-(5-丙基-1H-苯並咪唑-2-基)丙-2-胺		LCMS Rt=2.30 分鐘;MS m/z 218[M+H] ⁺ 使用 4-丙基苯胺。

文庫方案7



步驟 1

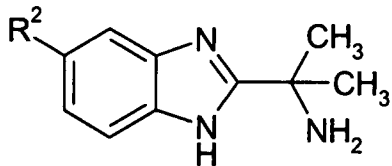
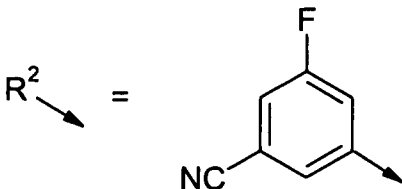
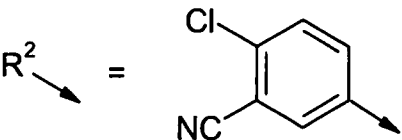
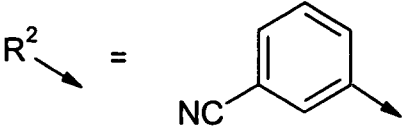
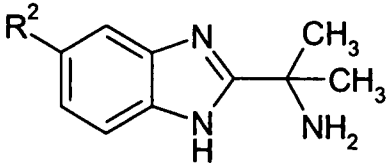
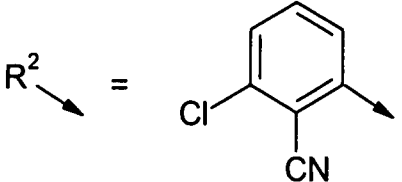
將 0.2M[1- (5-溴 -1H-苯並咪唑 -2-基) -1-甲基乙基] 胺基甲酸苄酯 (製備例 27, 500 微升, 100 微莫耳) 之二 噁 烷 溶液其後碳酸銨 (147 毫克, 450 微莫耳)、水 (30 微升) 及 Pd(dppf)Cl₂ (25 毫克, 30 微莫耳) 加至單體 B (150 微莫耳) 中。將反應於 100℃ 下、於氮下搖動 16 小時。冷卻後, 將反應於真空中濃縮, 再使用製備 HPLC 純化, 即得中間體 AB。

步驟 2

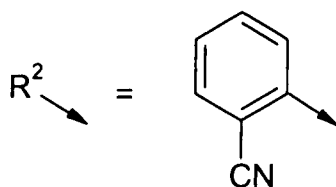
令中間體 AB 溶於二氯甲烷 (1 毫升) 中, 再將 TMSI (75 微升, 108 毫克) 加入。將反應於 30℃ 下搖動 1 小時, 其後將水 (100 微升) 及甲醇 (500 微升) 加入。將混合物於真空中濃縮, 再藉製備 HPLC 純化, 即得最終化合物。

LCMS QC：柱 Welch XB-C18 2.1×50 毫米 5 微米，
流動相 A：乙腈；流動相 B：0.05% 三氟乙酸

下列實例係根據文庫方案 7 製備且以其三氟乙酸鹽形式離析出。適當硼酸或硼酸酯係如所述地用於單體 B。

	
70. 3-[2-(1-胺基-1-甲基乙基)-1H-苯並咪唑-5-基]-5-氟基苯甲腈	
	LCMS Rt=2.29 分鐘；MS m/z 295[M+H] ⁺ 使用（3-氟基-5-氟苯基）硼酸。
71. 5-[2-(1-胺基-1-甲基乙基)-1H-苯並咪唑-5-基]-2-氯基苯甲腈	
	LCMS Rt=2.39 分鐘；MS m/z 311[M+H] ⁺ 使用（3-氟基-4-氯苯基）硼酸。
72. 3-[2-(1-胺基-1-甲基乙基)-1H-苯並咪唑-5-基]苯甲腈	
	LCMS Rt=2.06 分鐘；MS m/z 277[M+H] ⁺ 使用（3-氟苯基）硼酸。
	
73. 2-[2-(1-胺基-1-甲基乙基)-1H-苯並咪唑-5-基]-6-氯基苯甲腈	
	LCMS Rt=2.48 分鐘；MS m/z 311[M+H] ⁺ 使用 2-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基) 苯甲腈。

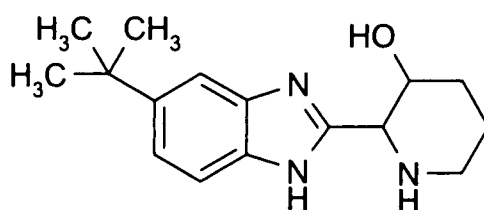
74. 2-[2-(1-胺基-1-甲基乙基)-1H-苯並咪唑-5-基]苯甲腈

LCMS Rt=2.30 分鐘; MS m/z 277[M+H]⁺

使用(2-氰苯基)硼酸。

實例 75

2-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)哌啶-3-醇

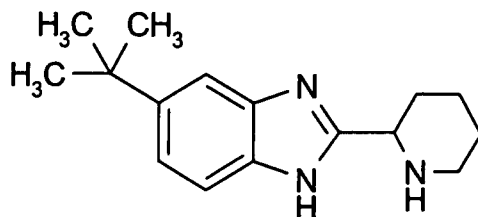


將 0.2M 3-羥基哌啶-2-羧酸 (500 微升, 100 微莫耳) 之 DMA 溶液加至 0.2M 4-第三丁基-1,2-二胺基苯 (500 微升, 100 微莫耳) 之 DMA 溶液中, 其後將 BOP (44 毫克, 100 微莫耳) 加入。將反應於室溫下攪拌 16 小時, 其後於真空中濃縮。將四氫呋喃/乙酸 (5/1, 1 毫升) 之溶劑混合液加至餘留物中, 再將反應加熱至 60℃ 16 小時。將反應冷卻, 於真空中濃縮, 溶於二甲亞砜 (1 毫升) 中, 再使用製備 HPLC (XTERRA-C18 (250×19 毫米, 10 微米, 流動相 A: 乙腈, 流動相 B: 10mM 乙酸銨之水液; 以 10-70% 有機溶劑之梯度於 18 分鐘期間以 16 毫升/分鐘之流速洗提), 即得標題化合物。

LCMS Rt=1.33 分鐘; MS m/z 274[M+H]⁺

實例 76

5-第三丁基-2-哌啶-2-基-1H-苯並咪唑

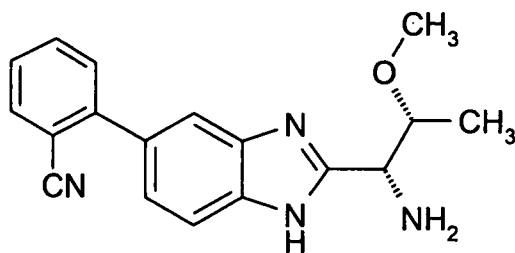


標題化合物係根據實例 75 所述之方案，使用哌啶-2-羧酸，再依所述地使用製備 HPLC 以 10-65% 有機溶劑梯度進行純化而製得。

LCMS Rt=1.28 分鐘 MS m/z 258[M+H]⁺

實例 77

2-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈



將二氯甲烷（100 毫升）其後 DIEA（3 毫升，17.5 毫莫耳）及 HATU（4.7 克，12.3 毫莫耳）加至 4-溴-1,2-苯二胺（2.3 克，12.3 毫莫耳）及 N-boc-O-甲基-L-蘇胺酸（2.9 克，12.3 毫莫耳）中。將反應於 30℃ 下攪拌 16 小時，其後於真空中濃縮。將乙酸（120 毫升）加至餘留物中，再將反應加熱至 50℃ 2 小時。將反應冷卻，於真空中濃縮再以 2M 氫氧化鋰之水溶液（250 毫升）稀釋。將水性層以乙酸乙酯（2×150 毫升）萃取，將有機層結合，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。令餘留物溶於二噁烷中

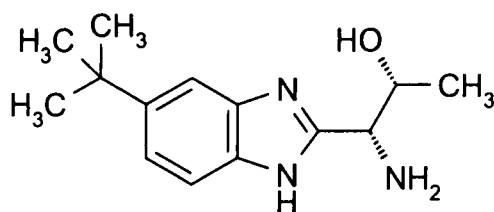
以得 0.075M 溶液。

將碳酸鉀（75 毫克，225 微莫耳）、2-氰苯基硼酸（112.5 微莫耳）、水（30 微升）加至整除份之此溶液（1 毫升）中，再將氮成泡通過 30 秒。然後將 Pd(dppf)Cl_2 （6 毫克，7.5 微莫耳）加入，再將反應於 90°C 下搖動 16 小時，其後冷卻及過濾。然後將甲醇（200 微升）其後 4M 氫氨酸之二噁烷液（300 微升）加入，再將反應於 30°C 下搖動 16 小時。將反應於真空中濃縮，再使用製備 HPLC（Boston Symmetrix ODS-H； 150×30 毫米 $\times 5$ 微米，流動相 A：乙腈，流動相 B：0.225% 三氟乙酸之水液；以 22-52% 有機溶劑之梯度於 10 分鐘期間以 30 毫升/分鐘之流速洗提）純化，即得三氟乙酸鹽形式之標題化合物。

LCMS $R_t=2.42$ 分鐘 MS m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 78

（1R,2R）-1-胺基-1-（5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基）丙-2-醇



步驟 1

將 N-Boc-L-蘇胺酸（500 毫克，2.28 毫莫耳）之二噁烷（4 毫升）液，其後將三乙胺（636 微升，456 毫莫

耳) 及 T3P (1520 毫克, 2.40 毫莫耳) 加至已攪拌之 4-第三丁基-1,2-二胺基苯 (375 毫克, 2.28 毫莫耳) 之二噁烷 (4 毫升) 溶液中。將反應於室溫下攪拌 10 分鐘, 其後加熱至 100°C 18 小時。將反應冷卻, 再以乙酸乙酯 (50 毫升) 及飽和水性碳酸氫鈉溶液 (40 毫升) 稀釋。將有機層收集, 以鹽水清洗, 於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 15-100% TBME 之庚烷液洗提予以純化, 即得 [(1R,2R)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-羥丙基]胺基甲酸第三丁酯。

步驟 2

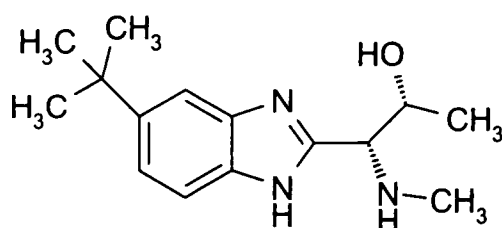
將二氯甲烷 (5 毫升) 及三氟乙酸 (700 微升) 於 0°C 下加至 [(1R,2R)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-羥丙基]胺基甲酸第三丁酯 (105 毫克, 0.302 毫莫耳) 中。令反應加溫至室溫 4 小時, 其後冷卻回 0°C, 再以飽和水性碳酸氫鈉溶液 (20 毫升) 令反應中止。將混合物以二氯甲烷萃取, 將有機層收集, 於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以二氯甲烷: 甲醇: 氨 (80: 20: 2) 洗提予以純化, 即得標題化合物 (21 毫克, 28%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.20 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 4.00 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (m, 1H)。

LCMS (2 分鐘運行) R_t =1.02 分鐘 MS m/z 246[M-H] $^-$

實例 79

(1R,2R) -1- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -1- (甲胺基) 丙-2-醇

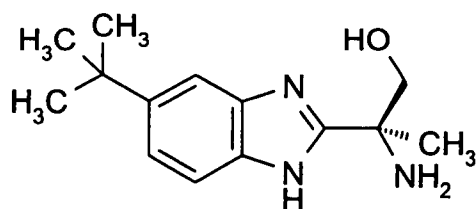


將得自實例 78、步驟 1 之中間體產物[(1R,2R) -1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -2-羥丙基]胺基甲酸第三丁酯 (50 毫克, 0.15 毫莫耳) 之四氫呋喃 (2 毫升) 溶液於 0℃ 下逐滴加至已攪拌之 2M 氫化鋰鋁之四氫呋喃懸浮液 (0.09 毫升, 0.180 毫莫耳) 中。然後將反應混合物迴流 18 小時。將反應冷卻, 藉將硫酸鈉十水合物分次加入其後將無水硫酸鈉及四氫呋喃 (5 毫升) 加入以令反應中止, 再於室溫下攪拌 30 分鐘。令懸浮液通過 arbocel 中過濾, 再將濾液於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以每次均為 90:10:1 二氯甲烷: 甲醇: 氨洗提液洗提兩次予以純化, 即得標題化合物。

LCMS Rt=1.80 分鐘 MS m/z 262[M+H]⁺

實例 80

(2S) -2-胺基-2- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) 丙-1-醇



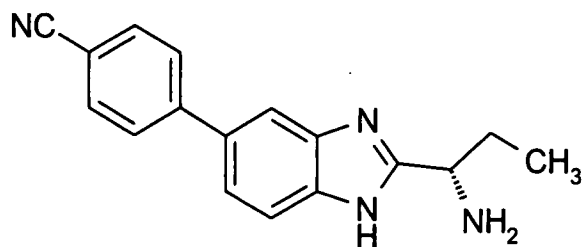
將 4M 氫氨酸之二噁烷液（4 毫升）加至[(1S)-1-((5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-羥基-1-甲基乙基)胺基甲酸第三丁酯（製備例 26，94 毫克，0.27 毫莫耳）之二噁烷（3 毫升）溶液中，再將反應於室溫下攪拌 3 小時。將反應於真空中濃縮，與甲苯（2×10 毫升）共沸以得膠黏固狀物。將餘留物以 TBME（15 毫升）研磨，即得雙氫氨酸鹽形式之標題化合物（90 毫克，83%）。

微量分析：理論值 C：52.66%；H：6.58%；N：13.17%。實測值：C：51.11%；H：7.31%；N：12.37%。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.70 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 8.80 (br s, 4H)。

實例 81

4-{2-[(1S)-1-胺丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈



方法 1

步驟 1

於 0℃ 下將 NMM (0.30 毫升, 2.7 毫莫耳) 其後氯甲酸異丁酯 (0.25 毫升, 1.90 毫莫耳) 於 15 分鐘期間逐滴加至已攪拌之 (S)-2-(第三丁氧羰胺基) 丁酸 (391 毫克, 1.92 毫莫耳) 之乙腈 (6 毫升) 溶液中。於 0℃ 下將此溶液於 15 分鐘期間逐滴加至 3',4'-二胺基聯苯基-4-腈 (製備例 82, 401 毫克, 1.92 毫莫耳) 之乙腈 (4 毫升) 液中, 再令反應加溫至室溫 18 小時。將反應混合物以乙酸乙酯 (25 毫升) 及 5% 水性檸檬酸溶液 (12.5 毫升) 稀釋。將有機層分離出, 再以 5% 水性檸檬酸溶液 (2×12.5 毫升) 清洗。將有機層收集, 以鹽水清洗, 於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。

步驟 2

將乙酸 (6 毫升) 加至此餘留物中, 再令反應於室溫下攪拌 4 天。將反應以 10% 水性碳酸鉀溶液 (5 毫升) 及乙酸乙酯 (10 毫升) 稀釋。將有機層收集, 以鹽水清洗, 於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-50% 乙酸乙酯之庚烷液洗提予以純化。

步驟 3

令餘留物溶於二噁烷 (10 毫升) 中, 再將 4M 氫氯酸之二噁烷液 (8.8 毫升) 加入, 再將反應於室溫下攪拌 2 小時。將反應於真空中濃縮, 再使用 SCX 筒以甲醇其後

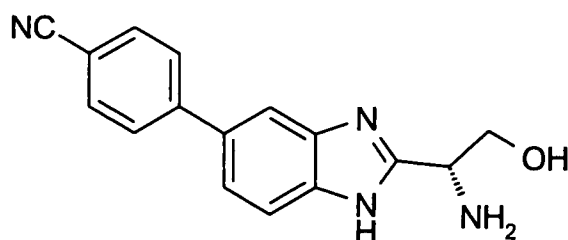
2M 氨之甲醇液洗提予以純化。將所得油狀物使用矽膠柱式層析以二氯甲烷：甲醇：氨 90：10：1 洗提予以進一步純化，以得白色固狀物，將其於乙醚中研磨，即得標題化合物（215 毫克，45%）。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.85 (t, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.85 (m, 4H)。

LCMS (5 分鐘運行) $R_t=1.44$ 分鐘 MS m/z 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 82

4-{2-[(1R) -1-胺基-2-羥乙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈

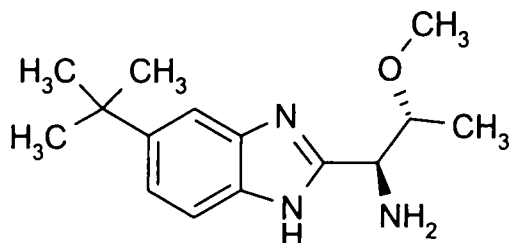


標題化合物係根據方法 1，使用 (S) -3- (第三丁氧羰基) -2,2-二甲基咪唑啉-4-羧酸及 3',4'-二胺基聯苯基-4-腈 (製備例 82) 製得。將餘留物通過 SCX 筒中，其後逆相柱式層析以 0-60% 乙腈之水液洗提予以純化。

LCMS (2 分鐘運行) $R_t=0.77$ 分鐘 MS m/z 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 83

(1S,2R) -1- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -2-甲氧基丙-1-胺

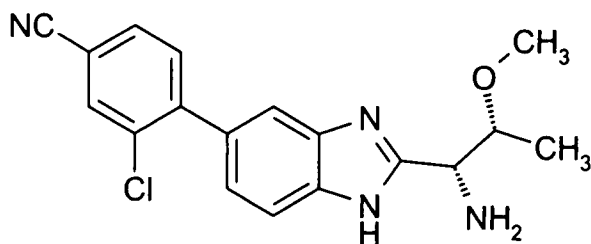


標題化合物係根據方法 1，使用 N-Boc-別-O-甲基-D-蘇胺酸及 4-（第三丁基）苯-1,2-二胺製得。令餘留物溶於甲醇中，再通過 SCX 筒中，以甲醇其後 7N 氨之甲醇液洗提予以純化（120 毫克，84%）。

LCMS（5 分鐘運行） $R_t=1.47$ 分鐘 MS m/z 262
[M+H]⁺

實例 84

4-{2-[（1R,2R）-1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}-3-氯基苯甲腈



方法 2

將 2-（2-氯-4-氰基苯基）-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（411 毫克，1.56 毫莫耳）及碳酸鈉（275 毫克，2.60 毫莫耳）加至[（1R,2R）-1-（5-溴-1H-苯並咪唑-2-基）-2-甲氧基丙基]胺基甲酸第三丁酯（製備例 22，400 毫克，1.04 毫莫耳）之四氫呋喃/水（8 毫升/2 毫升）

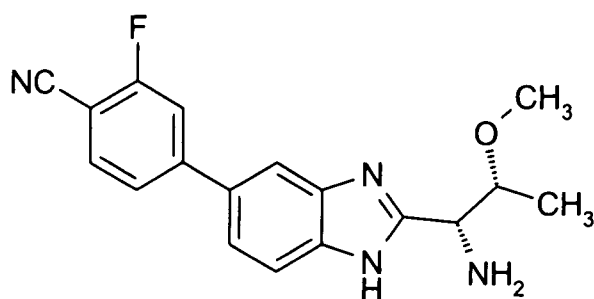
液中，再將混合物以氮脫氣 20 分鐘。將二氯[1,1'-雙(二-第三丁膦基)]二茂鐵鈹(II) (18 毫克, 0.031 毫莫耳) 加入，再將反應加熱至 60°C 18 小時。將反應冷卻，以甲醇 (100 毫升) 稀釋，再通過 celite 中過濾。將濾液於真空中濃縮，再令餘留物溶於乙酸乙酯 (100 毫升) 中。將有機溶液以水 (20 毫升) 清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析予以純化，再溶於 4M 氫氨酸之二噁烷液 (2 毫升) 中。將反應於室溫下攪拌 2 小時，其後將飽和水性碳酸氫鈉溶液 (20 毫升) 加入，再萃取至乙酸乙酯 (3×20 毫升) 中。將有機層結合，於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用逆相柱式層析以 0-30% 乙腈之 0.1% 甲酸之水液洗提予以純化，即得甲酸鹽形式標題化合物 (98 毫克, 28%)。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.20 (d, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H)。

LCMS (4.5 分鐘運行) R_t =1.84 分鐘 MS m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 85

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}-2-氟基苯甲腈

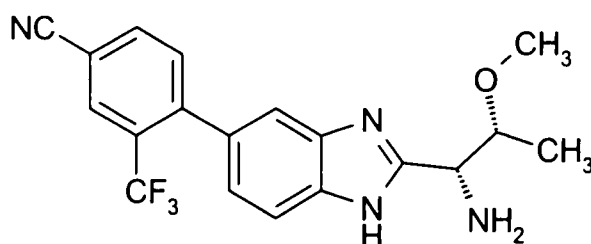


標題化合物係根據方法 2，使用 3-氟-4-氰苯基硼酸及異丙醇以令第一步驟反應中止，再通過 celite 中過濾製得。將最終餘留物使用逆相柱式層析以 0-40% 乙腈之 0.1% 甲酸之水液洗提予以純化，即得甲酸鹽形式之標題化合物（212 毫克，51%）。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.39 (d, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 4.32 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H)。

實例 86

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}-3-(三氟甲基)苯甲腈



標題化合物係根據方法 2，使用 2-[4-溴-2-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷（製備例 102）製備，且以甲酸鹽形式離析出。

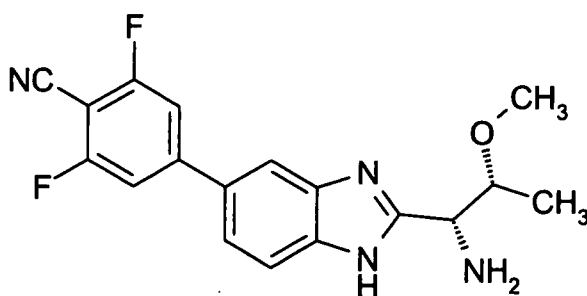
^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.18 (d, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.37 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.40 (s,

1H), 7.64 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.45 (s, 1H)。

LCMS (4.5 分鐘運行) $R_t=1.91$ 分鐘 MS m/z 375
 $[M+H]^+$

實例 87

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}-2,6-二氟基苯甲腈



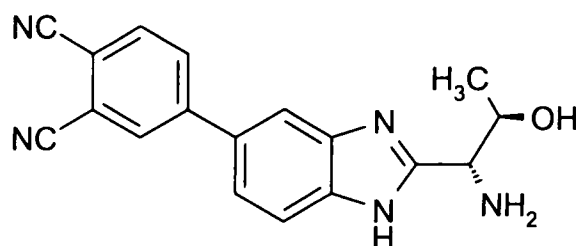
標題化合物係根據方法 2，使用 2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲腈 (製備例 103) 製得。將餘留物使用逆相柱式層析以 5% 乙腈之水液 (0.1% 甲酸) 至 100% 乙腈 (0.1% 甲酸) 洗提予以純化。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.17 (d, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.83-3.93 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H)。

實例 88

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-羥丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯-

1,2-二腈



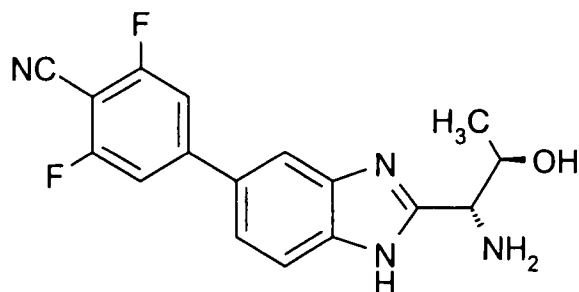
標題化合物係根據方法 2，使用 (4R,5R)-4-((5-溴-1H-苯並咪唑-2-基)-2,2,5-三甲基-1,3-噁唑啉-3-羧酸第三丁酯 (製備例 21) 及 3,4-二氰苯基硼酸 (製備例 104) 製得。醯胺鍵形成步驟後，將餘留物使用矽膠柱式層析以 40-80% 乙酸乙酯之庚烷液洗提予以純化。將最終餘留物使用逆相柱式層析以 5-70% 乙腈之 0.1% 甲酸之水液洗提予以純化，即得甲酸鹽。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.20 (d, 3H), 4.13-4.27 (m, 2H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.31 (s, 1H)。

LCMS R_t =1.82 分鐘 MS m/z 318 $[M+H]^+$

實例 89

4-{2-[(1R,2R)-1-氨基-2-羥丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}-2,6-二氟基苯甲腈



標題化合物係根據方法 2，使用 (4R,5R)-4-((5-溴-

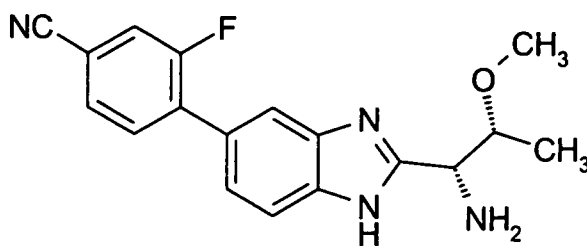
1H-苯並咪唑-2-基)-2,2,5-三甲基-1,3-噁唑啉-3-羧酸第三丁酯 (製備例 21) 及 3,5-二氟-4-氰苯基硼酸 (製備例 105) 製得。醯胺鍵形成步驟後，將餘留物使用矽膠柱式層析以 30-60% 乙酸乙酯之庚烷液洗提予以純化。將最終餘留物使用逆相柱式層析以 5-100% 乙腈之 0.1% 甲酸之水液洗提予以純化，即得甲酸鹽。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.20 (d, 3H), 4.21-4.30 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.44 (s, 1H)。

LCMS R_t =1.80 分鐘 MS m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 90

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}-3-氟基苯甲腈



將 2-氟-4-氰苯基硼酸 (77 毫克, 0.531 毫莫耳) 及碳酸鈉 (83 毫克, 0.780 毫莫耳) 加至 [(1R,2R) -1- (5-溴-1H-苯並咪唑-2-基) -2-甲氧基丙基]胺基甲酸第三丁酯 (製備例 22, 120 毫克, 0.312 毫莫耳) 之四氫呋喃/水 (5 毫升/1 毫升) 液中，再將混合物以氮脫氣 10 分鐘。將二氯[1,1'-雙 (二-第三丁膦基)]二茂鐵鈹 (II) (6 毫克, 0.00937 毫莫耳) 加入，再將反應加熱至 60°C 18 小

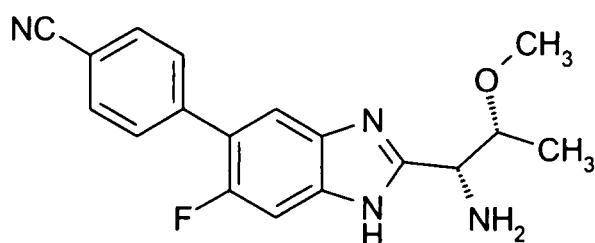
時。將反應冷卻，再通過 celite 中過濾。將濾液以水稀釋再以乙酸乙酯（3×20 毫升）萃取。將有機層結合，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析予以純化，再溶於三氟乙酸與二氯甲烷（1 毫升/5 毫升）之混合液中。將反應於室溫下攪拌 3 小時，其後於真空中濃縮。將餘留物藉通過 Amberlist-21 中過濾其後藉逆相柱式層析以 0-40% 乙腈之 0.1% 甲酸之水液洗提予以純化，即得甲酸鹽形式之標題化合物（32 毫克，30%）。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.18 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.87 (br s, 1H), 4.32 (br s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.65-7.80 (m, 4H), 7.87 (br s, 1H)。

LCMS (4.5 分鐘運行) $R_t=1.79$ 分鐘 MS m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 91

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-6-氟-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈



於 -78°C 下，將氯甲酸異丁酯（0.17 克，0.125 毫莫耳）加至已冷卻之 N-（第三丁氧羰基）-O-甲基-L-蘇胺酸（製備例 51，0.28 克，0.12 毫莫耳）及 NMM（0.137 克，0.135 毫莫耳）之四氫呋喃（10 毫升）混合液中。將

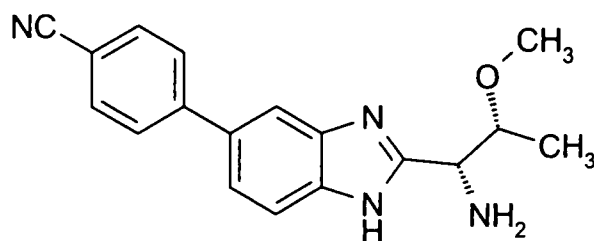
反應於此溫下攪拌 1 小時，然後於 -78°C 下逐滴加至已冷卻之 4',5'-二胺基-2'-氟基聯苯基-4-腈（製備例 76，0.28 克，0.12 毫莫耳）溶液中，再於此溫下攪拌 3 小時。將反應分配於乙酸乙酯（70 毫升）與飽和水性碳酸氫鈉溶液（30 毫升）之間，將有機層收集及於真空中濃縮以得棕色餘留物，令其溶於乙酸（5 毫升）中，再加熱至 40°C 2 天，其後 50°C 1 天。將反應於真空中濃縮，再使用矽膠柱式層析予以純化以得米黃色固狀物，令其溶於三氟乙酸/二氯甲烷（0.2 毫升/3 毫升）中，再於室溫下攪拌 5 小時。將反應分配於飽和水性碳酸鈉溶液（10 毫升）與乙酸乙酯（30 毫升）之間。將有機層收集及於真空中濃縮。將餘留物使用逆相柱式層析以乙腈之 0.5% 甲酸之水液梯度洗提其後通過 SCX 筒中洗提予以純化，即得標題化合物，其含有一些其他非對映異構體。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.08 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 4.36-4.50 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 8.40 (br s, 1H)。

LCMS (4.5 分鐘運行) $R_t=1.80$ 分鐘 MS m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 92

4-{2-[(1R,2R)-1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈



於 0℃ 下，將 NMM (1.12 毫升，10.2 毫莫耳) 其後
 氯甲酸異丁酯 (0.943 毫升，7.27 毫莫耳) 逐滴加至已攪
 拌之 N- (第三丁氧羰基) -O-甲基-L-蘇胺酸 (製備例
 51，1.696 克，7.27 毫莫耳) 之乙腈 (25 毫升) 溶液中。
 將反應於 0℃ 下攪拌 35 分鐘以形成白色沈澱物 (NMM.氫
 氯酸鹽)。將正通過棉塞中過濾之此懸浮液逐滴加至
 3',4'-二胺基聯苯基-4-腈 (製備例 82，1.521 克，7.271 毫
 莫耳) 之乙腈 (25 毫升) 溶液中，再將反應於室溫下攪
 拌 18 小時。將反應以乙酸乙酯 (100 毫升) 及 5% 水性檸
 檬酸 (50 毫升) 稀釋。將有機層分離出，進一步以 5% 水
 性檸檬酸 (50 毫升)、鹽水清洗，於硫酸鎂上乾燥及於
 真空中濃縮。令餘留物溶於乙酸 (20 毫升) 中，再於室
 溫下攪拌 4 天。將反應濃縮至乾，再分配於飽和水性碳酸
 氫鈉溶液 (50 毫升) 與乙酸乙酯 (100 毫升) 之間。將有
 機層收集，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使
 用矽膠柱式層析以 0-50% 乙酸乙酯之庚烷液洗提予以純化
 以得橙/棕色泡沫狀物，令其溶於 4M 氫氯酸之二噁烷液
 (30 毫升) 中，再於室溫下攪拌 2 小時。將反應於真空中
 濃縮，再以 4M 氫氧化鈉稀釋至 pH=9。將水性溶液以
 乙酸乙酯 (2×40 毫升) 萃取，將有機層結合及於真空中
 濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 95 : 5 : 0.5 二氯甲

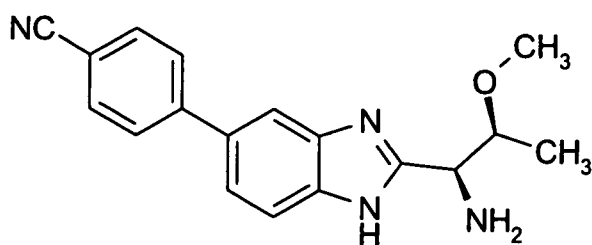
烷：甲醇：氨洗提予以純化，即得標題化合物（1 克，46 %）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.20 (d, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.60-7.75 (m, 6H)。

LCMS (5 分鐘運行) $R_t=1.44$ 分鐘 MS m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 93

4-{2- (1S,2S) -1-胺基-2-甲氧基丙基}-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈

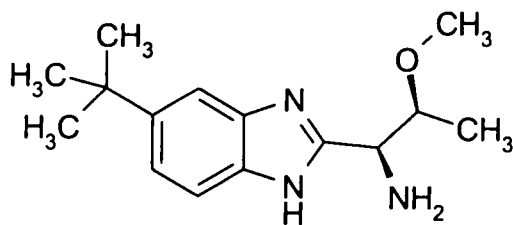


標題化合物係根據方法 1，使用 N-（第三丁氧羰基）-O-甲基-D-蘇胺酸製得。將餘留物使用製備 HPLC 予以純化。

LCMS (5 分鐘運行) $R_t=1.48$ 分鐘 MS m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 94

(1S,2S) -1- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -2-甲氧基丙-1-胺



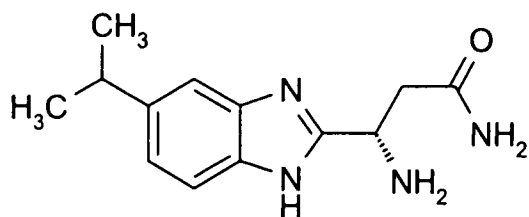
標題化合物係根據方法 1，使用 N-（第三丁氧羰基）-O-甲基-D-蘇胺酸及 4-第三丁基-1,2-二胺基苯製得。將餘留物藉通過 SCX 筒中以甲醇其後 2M 氨之甲醇液洗提，其後藉矽膠柱式層析以 90：10：1 二氯甲烷：甲醇：氨洗提予以純化。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.00 (m, 3H), 1.25 (s, 9H), 3.20 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.20-7.35 (br s, 2H), 11.90 (br s, 1H)。

LCMS (5 分鐘運行) R_t =1.36 分鐘 MS m/z 260 $[\text{M}-\text{H}]^-$

實例 95

(3S) -3-胺基-3-[5-（丙-2-基）-1H-苯並咪唑-2-基]丙醯胺



將氮化鎂（137 毫克，1.36 毫莫耳）及甲醇（5 毫升）加至密封管內之（3S）-3-[(第三丁氧羰基)胺基]-3-（5-異丙基-1H-苯並咪唑-2-基）丙酸苄酯（製備例 36，85 毫克，0.194 毫莫耳）中，再將反應加熱至 80℃ 18 小時。將反應混合物以稀氫氯酸酸化，再以飽和水性碳酸氫

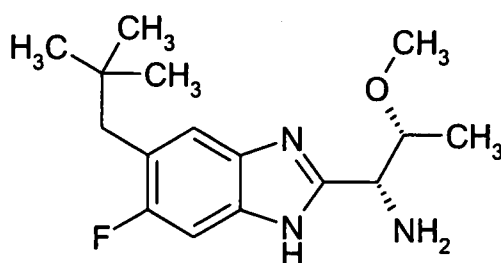
鈉溶液中中和，再以乙酸乙酯萃取。將有機層於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物藉製備 HPLC 予以純化，再溶於 1,4-二噁烷（5 毫升）中。將溶液冷卻至 0℃，再將 4N 氫氨酸之二噁烷液（5 毫升）加入，然後將反應於室溫下攪拌 2 小時。將反應於真空中濃縮，再通過 SCX-2 筒中純化，即得標題化合物（4 毫克，40%）。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 2.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 3H), 4.50 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H)。

LCMS (20 分鐘運行) $R_t=7.54$ 分鐘 MS m/z 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 96

(1R,2R) -1-[5-(2,2-二甲基丙基)-5-氟-1H-苯並咪唑-2-基]-2-甲氧基丙-1-胺



方法 3

將 4-甲基嗎啉（0.025 毫升，0.23 毫莫耳）及氯甲酸異丁酯（0.014 毫升，0.11 毫莫耳）加至 Boc-Thr (Me)-OH（23.8 毫克，0.102 毫莫耳）之乙腈（0.4 毫升）懸浮液中。攪拌 45 分鐘後，將 4-氟-5-新戊基苯-1,2-二胺（製

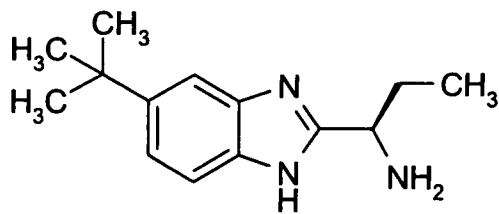
備例 73，22 毫克，0.11 毫莫耳）加入，再將反應攪拌 18 小時。將反應於真空中濃縮，再溶於乙酸（0.4 毫升，7 毫莫耳）中，然後加熱至 65°C 5 小時。冷卻後，將溶液於真空中濃縮，再溶於二氯甲烷中，然後以水性飽和碳酸氫鈉溶液清洗（2x）。將有機層於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化以得清澈油狀之經保護苯並咪唑。令此油狀物溶於二氯甲烷（3 毫升）中，再以三氟乙酸（0.5 毫升，6 毫莫耳）處理。攪拌 2 小時後，將溶液於真空中濃縮，再溶於二氯甲烷中，然後以飽和水性碳酸氫鈉溶液處理。將水性層以二氯甲烷萃取（2x）。將有機層結合，於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-100% CMA80/二氯甲烷梯度洗提予以純化，即得白色固狀之標題化合物（15 毫克，15%）。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.93 (s, 9H), 1.00 (d, 3H), 2.61 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.97 (d, 1H), 7.27 (m, 2H)。

LCMS Rt=1.16 分鐘 MS m/z 294[M+H] $^+$

實例 97

（1R）-1-（5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基）丙-1-胺

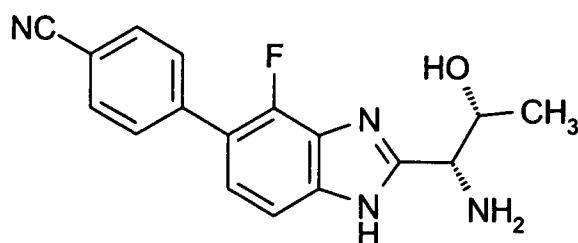


標題化合物係根據方法 3，使用 4-第三丁基-1,2-二胺基苯及（第三丁氧羰基）-D-2-胺基丁酸製得。

LCMS (2 分鐘運行) $R_t=0.75$ 分鐘 MS m/z 232 $[M+H]^+$

實例 98

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-羥丙基]-4-氟-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈



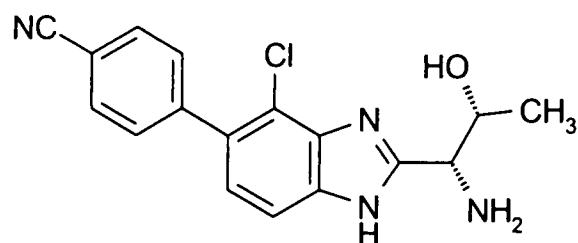
標題化合物係根據方法 1，使用（4S,5R）-3-（第三丁氧羰基）-2,2,5-三甲基-1,3-噁唑啉-4-羧酸（製備例 57）及 3',4'-二胺基-2'-氟基聯苯基-4-腈（製備例 77）製得。最終之去保護步驟之後，將餘留物使用逆相柱式層析以乙腈之 0.1% 甲酸之水液洗提予以純化，即得甲酸鹽。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.21 (d, 3H), 4.26 (br s, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.44 (br s, 1H)。

LCMS $R_t=1.69$ 分鐘 MS m/z 311 $[M+H]^+$

實例 99

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基 -2-羥丙基]-4-氯 -1H-苯並咪唑 -5-基 } 苯甲腈

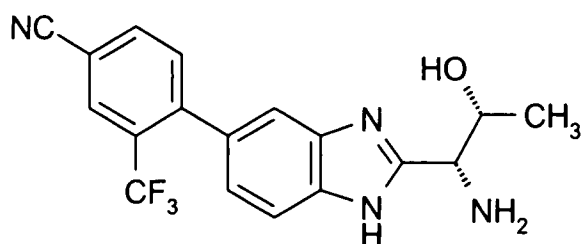


標題化合物係根據方法 3，使用 (4S,5R) -3- (第三丁氧羰基) -2,2,5-三甲基 -1,3-噁唑啉 -4-羧酸 (製備例 57) 及 3',4'-二胺基 -2'-氯基聯苯基 -4-腈 (製備例 78) 製得。乙酸環化步驟係於室溫下進行。三氟乙酸之去保護之後，將餘留物藉逆相柱式層析以乙腈之 0.1% 甲酸之水液洗提予以純化，即得甲酸鹽。

LCMS Rt=1.67 分鐘 MS m/z 327[M+H]⁺

實例 100

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基 -2-羥丙基]-1H-苯並咪唑 -5-基 }-3-(三氟甲基) 苯甲腈



標題化合物係根據方法 2，使用 4- (4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧雜環戊硼烷 -2-基) -3- (三氟甲基) 苯甲腈 (製備例 102) 及 (4R,5R) -4- (5-溴 -1H-苯並咪唑 -2-基) -2,2,5-三甲基 -1,3-噁唑啉 -3-羧酸第三丁酯 (製備例 21) 製

得。將餘留物使用逆相柱式層析以乙腈/0.1%甲酸之水液洗提予以純化，再凍乾 18 小時，即得甲酸鹽（320 毫克，81%）。

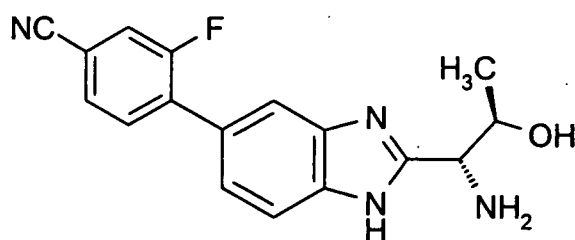
^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.21 (d, 3H), 4.27 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (s, 1H)。

^{19}F NMR (400MHz, MeOD): δ ppm -58.16

LCMS Rt=1.91 分鐘

實例 101

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-羥丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}-3-氟基苯甲腈



將 NMM (0.33 毫升，3 毫莫耳) 加至 (4S,5R) -3-(第三丁氧羰基)-2,2,5-三甲基-1,3-噁唑啉-4-羧酸 (製備例 57, 778 毫克，3 毫莫耳) 及 HOBt (551 毫克，3.60 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (23 毫升) 溶液中，再將混合物冷卻至 -5°C 。將 EDCI (690 毫克，3.60 毫莫耳) 加入，再將反應於 -5°C 下攪拌 90 分鐘。將 3',4'-二胺基-2-氟基聯苯基-4-腈 (製備例 79, 750 毫克，3.30 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (7 毫升) 溶液加入，再令反應加溫至室溫 3 天。將反應倒入乙酸乙酯 (120 毫升) 中，以 3

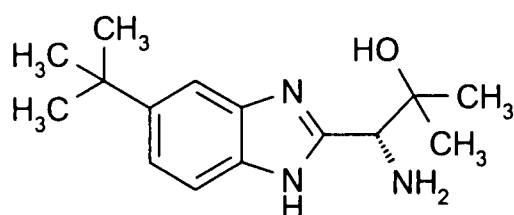
% 水性碳酸氫鈉溶液 (4×120 毫升)、鹽水 (30 毫升) 清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以乙酸乙酯：庚烷 1：1 洗提予以純化。令餘留物溶於乙酸 (7 毫升) 中，再於 40℃ 下攪拌 18 小時。將反應於真空中濃縮，再以飽和水性碳酸氫鈉溶液 (15 毫升) 處理，萃取至乙酸乙酯 (2×15 毫升) 中，將有機層結合，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以丙酮：庚烷 1：3 洗提予以純化。令餘留物溶於 4M 氫氨酸之二噁烷液 (含 1 滴水) 中，再於室溫下攪拌 2 小時。將反應通過正以甲醇其後 3N 氨之甲醇液清洗之 SCX 柱中洗提，再將濾液於真空中濃縮。將餘留物以水 (1 毫升) 及甲醇 (0.5 毫升) 處理，再凍乾，即得標題化合物 (125 毫克，75%)。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.19 (d, 3H), 3.99 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.61-7.79 (m, 5H)。

LCMS R_t =1.82 分鐘 MS m/z 311 $[M+H]^+$

實例 102

(1R)-1-胺基-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-甲基丙-2-醇



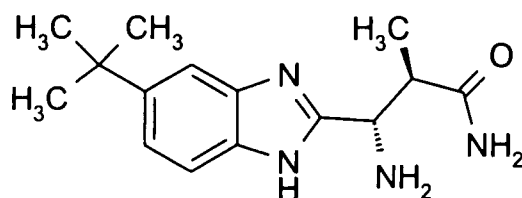
將 4-第三丁基-1,2-二胺基苯 (1 克，6 毫莫耳)、N-

boc-3-羥基-L-纈胺酸（1.4 克，6 毫莫耳）及三乙胺（1.5 毫升，15.1 毫莫耳）之二噁烷（50 毫升）溶液於 0℃ 下攪拌 15 分鐘。將 T3P（50% w/w 之乙酸乙酯液，4.6 毫升，7.3 毫莫耳）逐滴加入，再將反應於此溫下連續攪拌 30 分鐘。然後將反應加熱至迴流 5 小時，其後冷卻，再以乙酸乙酯稀釋。將溶液以飽和水性碳酸鈉溶液清洗兩次，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-50% 乙酸乙酯之庚烷液洗提予以純化。於 0℃ 下令餘留物溶於二噁烷（10 毫升）中，再以 4M 氫氯酸之二噁烷液（10 毫升）處理。將反應於室溫下攪拌 2 小時，其後於真空中濃縮。將餘留物以乙酸乙酯及戊烷清洗，其後以飽和水性氫氧化鈉溶液鹼化，再萃取至乙酸乙酯中。將有機層收集，於硫酸鈉上乾燥，於真空中濃縮，再以 10% 乙醇之戊烷液（5 毫升）研磨，即得標題化合物（25 毫克，2%）。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.08-1.1 (m, 6H), 1.21-1.39 (m, 9H), 2.17-2.27 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 11.9 (br s, 1H)。

實例 103

（2R,3S）-3-胺基-3-（5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基）-2-甲基丙醯胺



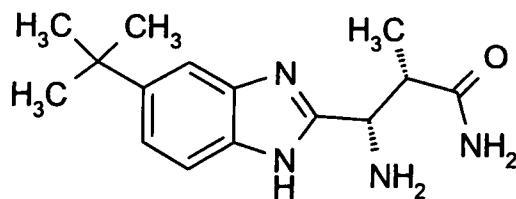
將 [(1S) -3-胺基 -1- (5-第三丁基 -1H-苯並咪唑 -2-基) -2-甲基 -3-側氧基丙基]胺基甲酸第三丁酯 (製備例 29 , 3.07 克 , 8.2 毫莫耳) 之二氯甲烷 (50 毫升) 及三氟乙酸 (10 毫升) 溶液於室溫下攪拌 3 小時 , 其後於真空中濃縮。將飽和水性碳酸氫鈉溶液 (100 毫升) 加入 , 再將產物以 2-甲基四氫呋喃 (4×100 毫升) 萃取。將有機層結合 , 以鹽水清洗 , 於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用逆相柱式層析以 0-40% 乙腈之水液洗提予以純化。於 50℃ 下令所得固狀物溶於乙腈 (40 毫升) 中 , 將甲醇加入 , 其後令溶液冷卻。將所得白色沈澱物收集 , 乾燥 , 再以乙酸乙酯 (5 毫升) 進一步研磨兩次 , 即得白色固狀之期望 (2R,3S) 非對映異構體。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.03 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.84 (m, 1H), 4.18 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.54 (m, 1H)。

LCMS R_t =2.32 分鐘 MS m/z 275 $[M+H]^+$

實例 104

(2R,3S) -3-胺基 -3- (5-第三丁基 -1H-苯並咪唑 -2-基) -2-甲基丙醯胺



得自以上實例之非對映異構體混合物可根據下列之手性 HPLC 條件分離，即得標題化合物。

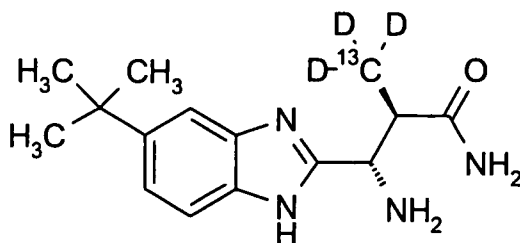
峰 1 (2.5 分鐘酸性運行) $R_t=0.67$ 分鐘 MS m/z 275 $[M+H]^+$ (實例 103)

峰 2 (2.5 分鐘酸性運行) $R_t=0.62$ 分鐘 MS m/z 275 $[M+H]^+$ (實例 104)

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.20 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.92 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.54 (m, 1H)。

實例 105

(2R,3S) -3-胺基-3-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-($^{13}\text{CD}_3$ -甲基)丙醯胺



令[(1S,2R) -3-胺基-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-($^{13}\text{CD}_3$ -甲基-3-側氧基丙基)]胺基甲酸第三丁酯 (製備例 1, 0.95 克, 2.5 毫莫耳) 溶於圓底燒瓶內之二氯甲烷 (20 毫升) 中。將反應冷卻至 0°C ，再邊攪拌邊將三氟乙酸 (3.0 毫升) 逐滴加入。將反應於室溫下攪拌 4

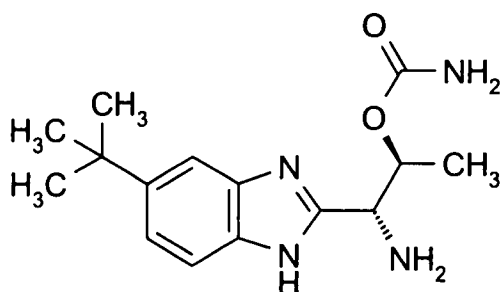
小時。將反應於真空中濃縮，再與甲苯（20 毫升）共沸兩次。令餘留物溶於二氯甲烷（20 毫升）中，再以 1N 氫氧化鈉清洗至 pH=6，其後以鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾及於真空中濃縮。將餘留物以甲醇研磨，再過濾，即得白色固狀之標題化合物（0.512 克，73%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.30 (s, 9H), 3.20 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.65 (br s, 1H), 6.45 (br s, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.45-7.60 (m, 2H)。

MS m/z 277 $[\text{M}-\text{H}]^-$

實例 106

胺基甲酸（1R,2S）-1-胺基-1-（5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基）丙-2-酯



令〔（1R,2S）-1-（5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基）-2-羥丙基〕胺基甲酸第三丁酯（製備例 24，60 克，172 毫莫耳）溶於乙腈（2 升）中，再冷卻至 13°C 。將 N,N'-二琥珀醯亞胺基碳酸酯（58.8 克，207 毫莫耳）分次加入，再將混合物於室溫下攪拌 5 小時，其後冷卻回 3°C 。將氫氧化銨（200 毫升）加入，再將反應加溫至室溫 18 小時。將反應濃縮成低量，再以乙酸乙酯（2 升）稀釋，以

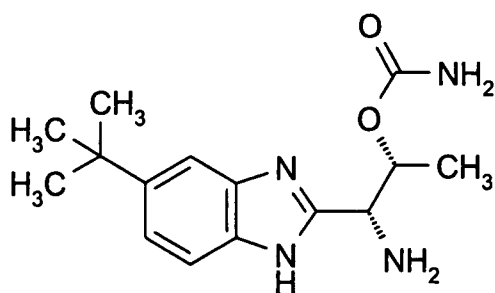
飽和水性碳酸氫鈉溶液（3×300 毫升）、水（2×400 毫升）、鹽水（2×400 毫升）清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 4：1 至 1：1 梯度之環己烷之丙酮液洗提予以純化。令純中間體（55.10 克）溶於二噁烷（1 升）中，再冷卻至 3℃。邊保持溫度於<10℃邊將 4M 氫氯酸之二噁烷液（1 升）加入。將反應於室溫下攪拌 5 小時，其後於真空中濃縮。將粗製固狀物於乙醚（1 升）中超音波化，過濾，再邊進一步超音波化邊於乙腈（1 升）中再漿化 1 小時。將固狀物過濾，以乙腈清洗，再乾燥，即得雙氫氯酸鹽形式之標題化合物（47 克，90%）。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.18 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 5.00 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 6.80 (br s, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 9.37 (br s, 3H)。

LCMS (25 分鐘運行) R_t =9.18 分鐘 MS m/z 291
[M+H] $^+$

實例 107

胺基甲酸（1R,2R）-1-胺基-1-（6-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基）丙-2-酯



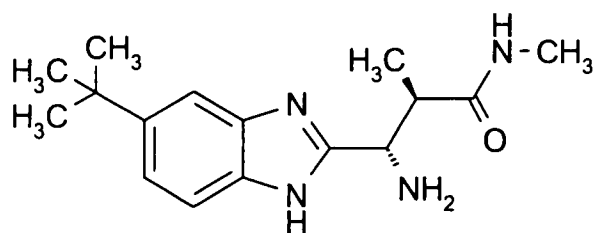
標題化合物係根據實例 106，使用[(1R,2R)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-羥丙基]胺基甲酸第三丁酯（製備例 25）製得。將粗製餘留物以乙醚其後乙腈研磨，再使用製備 HPLC 進一步純化，然後藉凍乾法離析出。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.40 (d, 3H), 1.42 (s, 9H), 5.12 (d, 1H), 5.37-5.43 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.81 (s, 1H)。

LCMS Rt=1.52 分鐘 MS m/z 291[M+H] $^+$

實例 108

(2R,3S)-3-胺基-3-(6-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-N,2-二甲基丙醯胺



於 0℃，將 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氫氨酸鹽（90 毫克，0.47 毫莫耳）加至已攪拌之（(3S)-3-[(第三丁氧羰基)胺基]-3-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-甲基丙酸（製備例 30，140 毫克，0.39 毫莫耳）、N-甲基嗎啉之 N,N-二甲基甲醯胺（5 毫升）溶液中。將反應混合物於 0℃ 下攪拌 15 分鐘，再將甲胺之水溶液（40%，0.07 毫升，0.78 毫莫耳）裝入。令反應混合物留置於 -18℃ 下 24 小時。將 1-乙基-3-(3-二甲

胺基丙基) 碳化二亞胺氫氯酸鹽 (100 毫克, 0.50 毫莫耳) 再裝入反應混合物中, 再於 0°C 下攪拌 30 分鐘, 然後貯存於 -18°C 另 72 小時。將反應混合物以乙酸乙酯 (20 毫升) 稀釋, 再以飽和碳酸氫鈉溶液 (2×10 毫升) 清洗。將有機層蒸發至乾, 再藉矽膠柱式層析以二氯甲烷/第三丁基甲基醚梯度洗提予以純化以將非對映異構體分離, 即得白色固狀之標題非對映異構體 (50 毫克, 30%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.18 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 2.90 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.29-7.80 (m, 3H)。

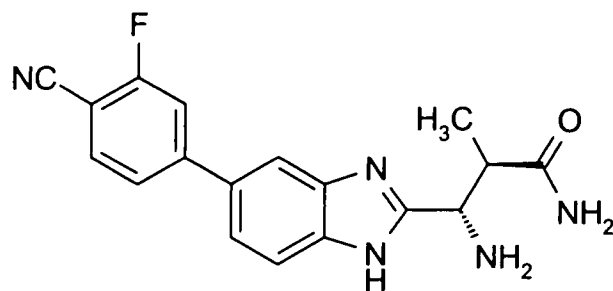
將氫氯酸之 1,4-二噁烷液 (4M, 2 毫升, 8.00 毫莫耳) 加至已攪拌之 (1S,2R) -1-(5-第三丁基) -1H-苯並[d]咪唑-2-基) -2-甲基-3-(甲胺基) -3-側氧基丙基) 胺基甲酸第三丁酯 (50 毫克, 0.13 毫莫耳) 之 1,4-二噁烷 (1 毫升) 溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌 4 小時, 其後於真空中濃縮。將餘留物於乙醚 (0.5 毫升) 中超音波化 30 分鐘, 將有機溶劑傾析, 再將微細沈澱物於高度真空下乾燥, 即得白色固狀之氫氯酸鹽形式之標題化合物 (43.4 毫克, 定量)。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.26 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 2.78 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 5.07 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.80 (s, 1H)。

LCMS R_t =1.56 分鐘 MS m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 109

(2R,3S)-3-胺基-3-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-甲基丙醯胺



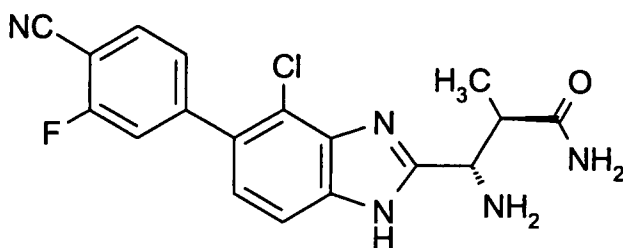
標題化合物係根據製備例 28，使用氫氧化銨及 (2R,3S)-3-(第三丁氧羰基)胺基]-3-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-甲基丙酸 (製備例 32) 製得。將餘留物於二氯甲烷：環己烷 5：1 中超音波化以得經 boc 保護之醯胺中間體。令餘留物溶於 4M 氫氨酸之二噁烷液中，再於室溫下攪拌 3 小時。將溶劑於真空中移除，令餘留物溶於甲醇中，再通過 SCX 筒中以最初甲醇其後 3M 氨之甲醇液洗提。將餘留物使用矽膠柱式層析以二氯甲烷：甲醇：氨 (90：10：0.5) 洗提予以純化，即得標題化合物 (55 毫克，71%)。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.09 (d, 3H), 2.92-2.95 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65-7.70 (m, 3H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.89 (s, 1H)。

LCMS R_t =1.90 分鐘 MS m/z 338 $[M+H]^+$

實例 110

(2R,3S)-3-胺基-3-[4-氯-5-(4-氰基-3-氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-甲基丙醯胺

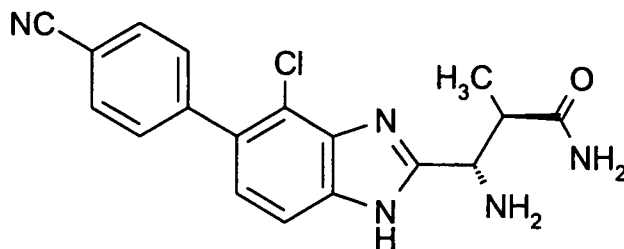


標題化合物係根據製備例 34 及 30 其後實例 108，使用 3',4'-二胺基-2'-氯-3-氟基聯苯基-4-腈（製備例 80）及 (2S)-4-(苄氧基)-2-[(第三丁氧羰基)胺基]-3-甲基-4-側氧基丁酸（製備例 66）製得。

LCMS Rt=1.94 分鐘 MS m/z 372[M+H]⁺

實例 111

(2R,3S)-3-胺基-3-[4-氯-5-(4-氰基苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-甲基丙醯胺

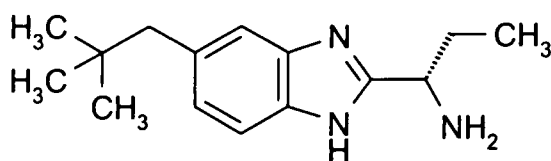


標題化合物係根據製備例 34 及 30 其後實例 108，使用 3',4'-二胺基-2'-氯基聯苯基-4-腈（製備例 78）及 (2S)-4-(苄氧基)-2-[(第三丁氧羰基)胺基]-3-甲基-4-側氧基丁酸（製備例 66）製得。

LCMS Rt=1.73 分鐘 MS m/z 354[M+H]⁺

實例 112

(1S)-1-[5-(2,2-二甲基丙基)-1H-苯並咪唑-2-基]丙-1-胺



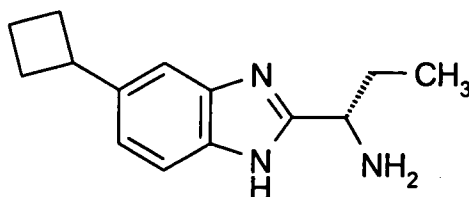
將氬成泡吹入（1-（5-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基）丙基）胺基甲酸（S）-第三丁酯（製備例 18，150 毫克，0.42 毫莫耳）、[1,1'-雙（二苯膦基）二茂鐵]二氯鈹（II）（48.2 毫克，0.0659 毫莫耳）、新戊基溴化鋅之四氫呋喃液（0.5M，2.5 毫升，1.3 毫莫耳）的混合物中 5 分鐘。然後將混合物於微波照射下、於 140℃ 下加熱 10 分鐘。冷卻後，將反應於真空中濃縮，再溶於二氯甲烷（9 毫升）中，再以三氟乙酸（1 毫升，13 毫莫耳）處理。攪拌 2.5 小時後，將反應於真空中濃縮，然後再溶於飽和氯化氫之甲醇溶液中，再攪拌 18 小時。將此完全去保護之產物於真空中濃縮，再藉製備 HPLC 其後藉矽膠柱式層析以 0-50% CMA80/二氯甲烷洗提予以純化，即得白色固狀之標題化合物（10 毫克，15%）。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.86 (m, 12H), 1.70 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.59 (s, 2H), 3.91 (t, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 12.0 (m, 1H)。

LCMS Rt=0.83 分鐘 MS m/z 246[M+H] $^+$

實例 113

1- (5-環丁基 -1H-苯並咪唑 -2-基) 丙胺



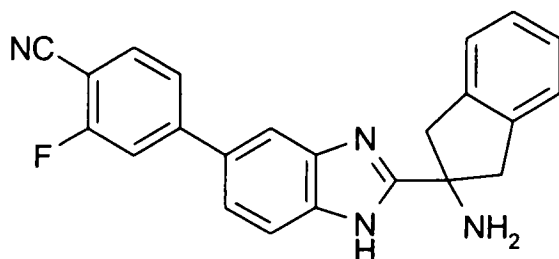
將氫成泡吹入 (1- (6-溴 -1- (甲氧基甲基) -1H-苯並 [d]咪唑 -2-基) 丙基) 胺基甲酸 (S) -第三丁酯 (製備例 19, 218 毫克, 0.55 毫莫耳)、[1,1'-雙 (二苯膦基) 二茂鐵]二氯鈹 (II) (45.0 毫克, 0.0615 毫莫耳) 及環丁基溴化鋅之四氫呋喃液 (0.5M, 5.5 毫升, 2.8 毫莫耳) 的混合物中 5 分鐘。然後將混合物於迴流下加熱 18 小時。冷卻後, 將反應於真空中濃縮, 再溶於乙酸乙酯中, 再以水及鹽水清洗。將有機層於無水硫酸鎂上乾燥, 過濾, 及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化以得棕色油狀的經完全保護之中間體。將三溴化硼 (0.5 毫升, 5 毫莫耳) 加至已於冰水浴中冷卻之此油狀物中, 再令反應加溫至室溫, 並攪拌 5 天。然後將所得混合物藉製備 HPLC 純化, 即得白色固狀之標題化合物 (32 毫克, 13%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.88 (t, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.02 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.61 (m, 2H)。

LCMS R_t =0.84 分鐘 MS m/z 230[M+H] $^+$

實例 114

4-[2-(2-氨基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-1H-苯並咪唑-5-基]-2-氟基苯甲腈



將氫成泡吹入 (2-(5-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-2,3-二氫-1H-茛-2-基) 胺基甲酸第三丁酯 (製備例 20, 179 毫克, 0.42 毫莫耳)、肆 (三苯膦) 鈰 (0) (64 毫克, 0.055 毫莫耳)、4-氰基-3-氟苯基硼酸 (97 毫克, 0.59 毫莫耳)、水性碳酸鉀 (2M, 0.45 毫升, 0.90 毫莫耳)、及 1,2-二甲氧基乙烷 (2 毫升) 之混合物中 5 分鐘。然後將混合物於微波照射下、於 120°C 下加熱 45 分鐘。冷卻後, 將反應以乙酸乙酯稀釋, 再以水及鹽水清洗。將有機層於無水硫酸鎂上乾燥, 過濾, 及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化以得清澈油狀之經保護中間體。令此油狀物溶於二氯甲烷 (5 毫升) 中, 再以三氟乙酸 (0.5 毫升, 7 毫莫耳) 處理。攪拌 2 小時後, 將反應於真空中濃縮, 再藉矽膠柱式層析以 0-100% CMA80/二氯甲烷梯度洗提予以純化, 即得白色固狀之標題化合物 (15.2 毫克, 10%)。

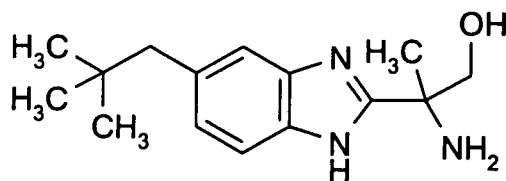
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3.41 (d, 2H), 3.82 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.03 (t, 1H), 8.15 (m, 1H),

12.9 (br s, 1H)。

LCMS Rt=0.97 分鐘 MS m/z 369[M+H]⁺

實例 115

2-氨基-2-[6-(2,2-二甲基丙基)-1H-苯並咪唑-2-基]丙-1-醇



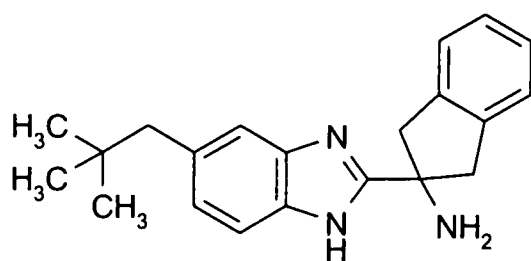
將氯甲酸異丁酯（0.050 毫升，0.38 毫莫耳）加至已於冰/鹽水浴中冷卻之 2-（（第三丁氧羰基）氨基）-3-羥基-2-甲基丙酸（製備例 53，186 毫克，0.85 毫莫耳）之乙腈（4.0 毫升）及 4-甲基嗎啉（0.15 毫升，1.4 毫莫耳）溶液中。將混合物攪拌 30 分鐘，然後將 4-新戊基苯-1,2-二胺（製備例 83，139 毫克，0.78 毫莫耳）加入。令反應混合物加溫至室溫，再攪拌 4 天。將溶劑蒸發，令所得油狀物溶於乙酸（3.0 毫升，50 毫莫耳）中，再於室溫下攪拌 16 小時，然後加熱至 70℃ 5 小時。冷卻後，將溶劑於真空中移除，再將餘留物藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化。令所得油狀物溶於二氯甲烷（5 毫升）中，再以三氟乙酸（0.5 毫升，6 毫莫耳）處理。攪拌 2 小時後，將反應混合物於真空中濃縮，再藉矽膠柱式層析以 0-100% CMA80/二氯甲烷梯度洗提予以純化，即得灰白色固狀之標題化合物（20.6 毫克，10 %）。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.94 (s, 9H), 1.64 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 3.78 (m, 4H), 5.76 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 8.62 (br s, 2H)。

LCMS R_t =0.85 分鐘 MS m/z 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 116

2-[6-(2,2-二甲基丙基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2,3-二氫-1H-茚-2-胺



將氫甲酸異丁酯 (0.050 毫升, 0.38 毫莫耳) 加至已於冰/鹽水浴中冷卻之 Boc-2-胺基茚滿-2-羧酸 (107 毫克, 0.386 毫莫耳) 之乙腈 (2.0 毫升) 及 4-甲基嗎啉 (0.11 毫升, 1.0 毫莫耳) 溶液中。將混合物攪拌 30 分鐘, 然後將 4-新戊基苯-1,2-二胺 (製備例 83, 82 毫克, 0.46 毫莫耳) 加入。令反應混合物加溫至室溫, 再攪拌 4 小時。將溶劑蒸發, 令所得油狀物溶於乙酸 (3.0 毫升, 50 毫莫耳) 中, 再於 65°C 下攪拌 16 小時。冷卻後, 將溶劑於真空中移除, 再將餘留物藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化。令所得油狀物溶於二氯甲烷 (5 毫升) 中, 再以三氟乙酸 (0.5 毫升, 6 毫莫耳) 處理。攪拌 2 小時後, 將反應混合物於真空中濃縮, 再藉矽膠柱式層析以 0-100% CMA80/二氯甲烷梯度洗提予

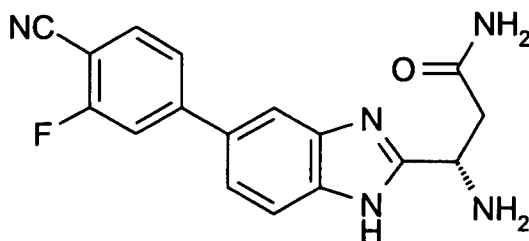
以純化。由此即得白色固狀之標題化合物（63.7 毫克，52 %）。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.91 (s, 9H), 2.62 (s, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.83 (d, 2H), 5.41 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.47 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 8.96 (br s, 2H)。

LCMS Rt=1.02 分鐘 MS m/z 320[M+H] $^+$

實例 117

(3S)-3-胺基-3-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]丙醯胺



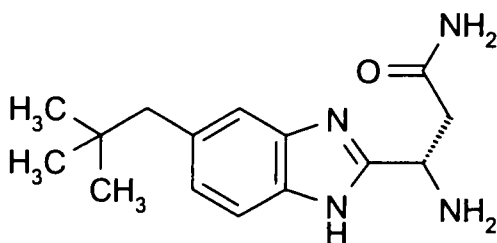
令（1-（5-（4-氰基-3-氟苯基）-1H-苯並[d]咪唑-2-基）-3-側氧基-3-（三苯甲基胺基）丙基）胺基甲酸（S）-第三丁酯（製備例 17，28 毫克，0.042 毫莫耳）溶於三氟乙酸（1.1 毫升，14 毫莫耳）中，再攪拌 2.5 小時。將反應混合物於真空中濃縮，與甲醇共沸（3x），再藉矽膠柱式層析以 0-100% CMA80/二氯甲烷洗提予以純化，即得白色固狀之標題化合物（9 毫克，37%）。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2.70 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 4.60 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.99 (m, 2H)。

LCMS Rt=0.80 分鐘 MS m/z 325[M+H]⁺

實例 118

(3S)-3-胺基-3-[5-(2,2-二甲基苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]丙醯胺



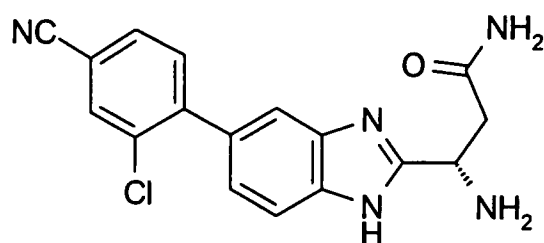
將三乙基矽烷（0.15 毫升，0.94 毫莫耳）及三氟乙酸（1.0 毫升，13 毫莫耳）加至（1-（5-新戊基-1H-苯並[d]咪唑-2-基）-3-側氧基-3-（三苯甲基胺基）丙基）胺基甲酸（S）-第三丁酯（製備例 16，107 毫克，0.173 毫莫耳）之二氯甲烷（5 毫升）溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌 3 天，然後於真空中濃縮。將餘留物藉製備 HPLC 純化以得三氟乙酸鹽。令此鹽懸浮於二氯甲烷中，再以水性飽和碳酸氫鈉溶液處理。繼而分層，將水性層以二氯甲烷清洗（2x）。將有機層結合，於無水硫酸鎂上乾燥，過濾及於真空中濃縮，即得灰白色固狀之期望產物（25 毫克，52%）。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0.88 (s, 9H), 2.58 (s, 2H), 2.89 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 4.84 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.57 (br s, 2H)。

LCMS Rt=0.88 分鐘 MS m/z 275[M+H]⁺

實例 119

(3S)-3-胺基-3-[5-(2-氯-4-氰苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]丙醯胺



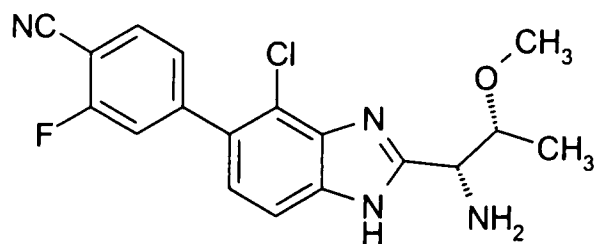
將三氟乙酸（1.3 毫升，17 毫莫耳）加至（1-（6-（2-氯-4-氰苯基）-1H-苯並[d]咪唑-2-基）-3-側氧基-3-（三苯甲基胺基）丙基）胺基甲酸（S）-第三丁酯（製備例 15，35 毫克，0.051 毫莫耳）中，再將混合物於室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物於真空中濃縮，再與甲醇共沸。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-100% CMA80/二氯甲烷洗提予以純化，即得淡黃色固狀之標題化合物（14 毫克，65%）。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2.60 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.90 (m, 1H), 8.25 (m, 1H)。

LCMS R_t =0.75 分鐘 MS m/z 340 $[M+H]^+$

實例 120

4-{2-[（1R,2R）-1-胺基-2-甲氧基丙基]-4-氯-1H-苯並咪唑-5-基}-2-氟基苯甲腈



方法 4

步驟 1

於 0℃ 下，將 NMM (175 毫克，1.73 毫莫耳) 及 HATU (525 毫克，1.38 毫莫耳) 加至 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-L-蘇胺酸 (製備例 51，280 毫克，1.20 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (15 毫升) 溶液中。將反應於 0℃ 下攪拌 2 小時，其後邊將 3',4'-二胺基-2'-氯-3-氟基聯苯基-4-腈 (製備例 80，300 毫克，1.15 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 溶液加入邊加熱至 50℃ 18 小時。將反應以水 (80 毫升) 及鹽水 (80 毫升) 稀釋，再萃取至乙酸乙酯 (3×30 毫升) 中。將有機層結合，以鹽水 (2×100 毫升) 清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮以得棕色油狀物，令其溶於二甲亞砜 (1 毫升) 中，再使用逆相柱式層析以 0-100% 乙腈之 0.1% 甲酸之水液於 30 分鐘期間洗提予以純化，以得淺棕色泡沫狀物。

步驟 2

令此泡沫狀物溶於乙酸 (15 毫升) 中，再加熱至 40℃ 18 小時。將反應於真空中濃縮 (與二氯甲烷共沸)。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-15% 乙酸乙酯之二氯甲烷

液洗提予以純化，以得棕色固狀物。

步驟 3

令此固狀物溶於 4M 氫氯酸之二噁烷液（3 毫升）中，再於室溫下攪拌 3 小時。

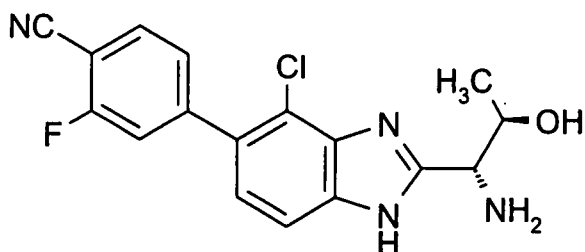
將溶劑於真空中移除，再令餘留物溶於甲醇（1 毫升）及 0.7N 氨（10 毫升）中。將溶劑於真空中移除，再將餘留物使用矽膠柱式層析以二氯甲烷：甲醇：氨（99：1：0.1 至 96：4：0.1）洗提予以純化，即得白色固狀物（49 毫克，45%）。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.16 (d, 3H), 3.35 (s, 3H) 3.68-3.74 (m, 1H), 4.09 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H)。

LCMS (4.5 分鐘運行) $R_t=1.90$ 分鐘 MS m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 121

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-羥丙基]-4-氯-1H-苯並咪唑-5-基}-2-氟基苯甲腈



標題化合物係根據方法 4，使用 (4S,5R) -3- (第三丁氧羰基) -2,2,5-三甲基-1,3-噁唑啉-4-羧酸 (製備例 57

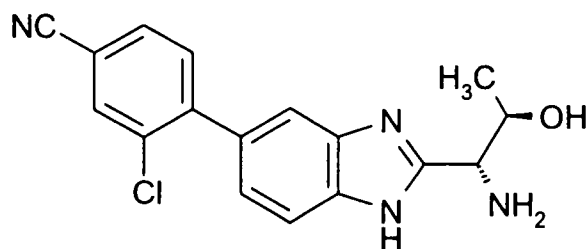
）及 3',4'-二胺基-2'-氯-3-氟基聯苯基-4-腈（製備例 80）製得。將最終餘留物使用矽膠柱式層析以二氯甲烷：甲醇（7N 氨）97：3 至 93：7 予以純化，再凍乾 18 小時。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.17 (d, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H)。

LCMS Rt=1.83 分鐘 MS m/z 345[M+H] $^+$

實例 122

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-羥丙基]-1H-苯並咪唑-6-基}-3-氯基苯甲腈

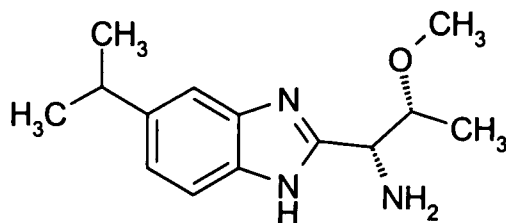


標題化合物係根據方法 4，使用 (4S,5R) -3-（第三丁氧羰基）-2,2,5-三甲基-1,3-噁唑啉-4-羧酸（製備例 57）及 2-氯-4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基）苯甲腈製得。將最終餘留物使用逆相柱式層析以 0-30 % 乙腈之 0.1% 甲酸之水液洗提予以純化，即得甲酸鹽。

^1H NMR (400MHz, D₂O): δ ppm 1.12 (d, 3H), 4.23 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.78 (m, 1H), 8.27 (s, 1H)。

實例 123

(1R,2R) -2-甲氧基-1-[5-(丙-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]丙-1-胺



標題化合物係根據方法 4，使用 4-(1-甲基乙基)-1,2-苯二胺及 N-(第三丁氧羰基)-O-甲基-L-蘇胺酸（製備例 51）製得。將餘留物藉通過 SCX 筒洗提予以純化。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.96 (d, 3H), 1.19 (s, 6H), 2.93-2.98 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.25-7.41 (m, 2H), 11.95 (br s, 1H)。

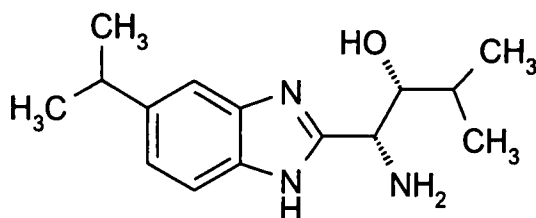
LCMS (GVK 5 分鐘運行) R_t =2.40 分鐘 MS m/z 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 124

（本實例有意省略）

實例 125

(1R,2R) -1-胺基-3-甲基-1-[5-(丙-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]丁-2-醇



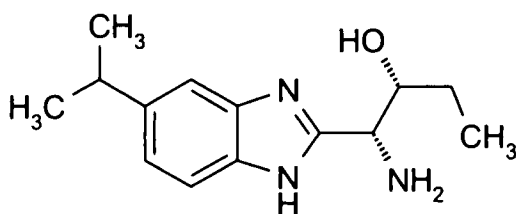
標題化合物係根據方法 4，使用 (4S,5R) -3- (第三丁氧羰基) -5-異丙基 -2,2-二甲基 -1,3-噁唑啉 -4-羧酸 (製備例 60) 及 4- (1-甲基乙基) -1,2-苯二胺製得。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.80-1.00 (m, 6H), 1.30-1.40 (m, 6H), 1.50-1.60 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 4.80 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 12.10 (br s, 1H)。

LCMS (7 分鐘運行) R_t =3.24 分鐘 MS m/z 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 126

(1R,2R) -1-胺基 -1-[5- (丙 -2-基) -1H-苯並咪唑 -2-基] 丁 -2-醇



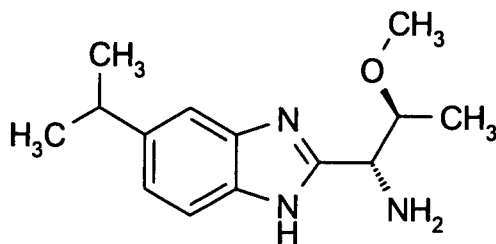
標題化合物係根據方法 4，使用化合物名 (製備例 61) 及 4- (1-甲基乙基) -1,2-苯二胺製得。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.85 (t, 3H), 1.25 (s, 6H), 1.30-1.45 (m, 2H), 2.0 (br m, 2H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.6 (s, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.76 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.40 (br s, 2H), 12.00 (br s, 1H)。

LCMS (5 分鐘運行) R_t =1.84 分鐘 MS m/z 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 127

(1R,2S) -2-甲氧基-1-[5-(丙-2-基)-1H-苯並咪唑-2-基]丙-2-胺



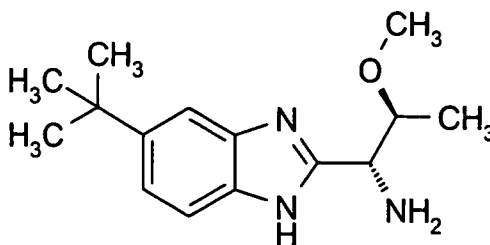
標題化合物係根據方法 4，使用 N-boc-(2S,3S)-2-胺基-3-甲氧基丁酸及 4-(1-甲基乙基)-1,2-苯二胺製得。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.0 (s, 3H), 1.2 (s, 6H), 2.2 (br m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.20-7.45 (m, 2H), 11.95 (br s, 1H)。

MS m/z 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 128

(1R,2S) -1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-甲氧基丙-1-胺



標題化合物係根據方法 4，使用 N-boc-(2S,3S)-2-胺基-3-甲氧基丁酸及 4-第三丁基-1,2-二胺基苯製得。

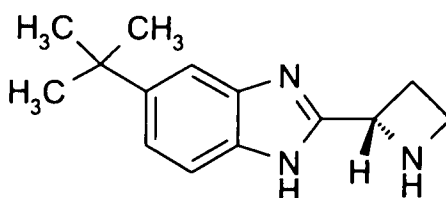
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.02 (d, 3H),

1.35 (s, 9H), 2.15 (brs, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.60-3.70 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.25-7.55 (m, 2H), 11.95 (s, 1H)。

MS m/z 262 [M+H]⁺

實例 129

2-[(2S)-四氫吡啶-2-基]-5-第三丁基-1H-苯並咪唑



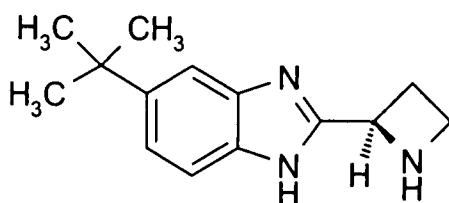
標題化合物係根據方法 4，使用 (S)-N-Boc-四氫吡啶羧酸及 4-第三丁基-1,2-二胺基苯製得。最終之去保護係以醚性氫氨酸之二氯甲烷液達成。移除溶劑後，將固狀物以乙醚研磨，即得氫氨酸鹽形式之標題化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.35 (s, 9H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.90-4.20 (m, 2H), 5.75 (br s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 9.85 (d, 2H)。

MS m/z 230 [M+H]⁺

實例 130

2-[(2R)-四氫吡啶-2-基]-5-第三丁基-1H-苯並咪唑



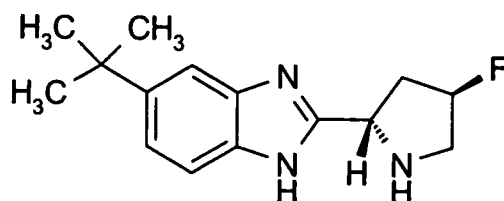
標題化合物係根據方法 4，使用 (R)-N-Boc-四氫吡啶羧酸及 4-第三丁基-1,2-二胺基苯製得。最終之去保護係以醚性氫氯酸之二氯甲烷液達成。移除溶劑後，將固狀物以乙醚研磨，即得氫氯酸鹽形式之標題化合物。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.35 (s, 9H), 2.80-2.95 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 1H), 3.90-4.18 (m, 2H), 5.8 (br s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.60-7.75 (m, 2H), 9.9 (d, 2H)。

MS m/z 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 131

5-第三丁基-2-[(2S,4R)-4-氟基吡咯啉-2-基]-1H-苯並咪唑



標題化合物係根據方法 4，使用 N-Boc-反式-4-氟-L-脯胺酸及 4-第三丁基-1,2-二胺基苯製得。將最終餘留物以乙酸乙酯清洗，再以水稀釋，以飽和氫氧化鋰溶液鹼化 (pH=8)，以乙酸乙酯萃取及於無水硫酸鈉上乾燥，再於減壓下濃縮。

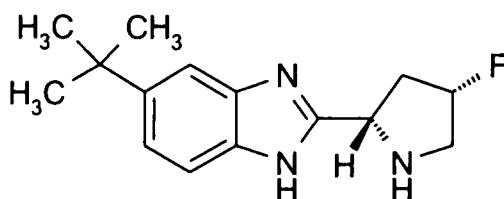
^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.34 (s, 9H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 2H), 4.50-4.55 (m, 1H), 5.25-5.40 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.30-

7.50 (m, 2H), 12.0 (br s, 1H)。

MS m/z 262 [M+H]⁺

實例 132

5-第三丁基-2-[(2S,4S)-4-氟基吡咯啉-2-基]-1H-苯並咪唑



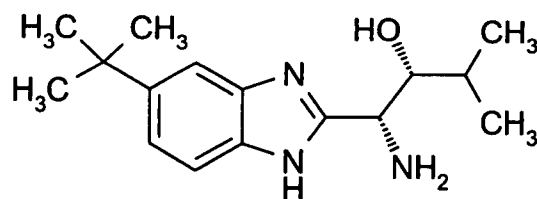
標題化合物係根據方法 4，使用 N-Boc-順式-4-氟-L-脯胺酸及 4-第三丁基-1,2-二胺基苯製得。將最終餘留物以乙酸乙酯清洗，再以水稀釋，以飽和氫氧化鋰溶液鹼化（pH=8），以乙酸乙酯萃取及於無水硫酸鈉上乾燥，再於減壓下濃縮。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.34 (s, 9H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H), 5.25-5.40 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 11.95 (br s, 1H)。

MS m/z 262 [M+H]⁺

實例 133

(1R,2R)-1-胺基-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-甲基丁-2-醇



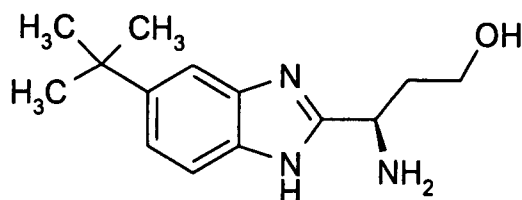
標題化合物係根據方法 4，使用 (4S,5R) -3- (第三丁氧羰基) -5-異丙基-2,2-二甲基-1,3-噁唑啉-4-羧酸 (製備例 60) 及 4-第三丁基-1,2-二胺基苯製得。將最終餘留物以乙酸乙酯清洗，再以水稀釋，以飽和氫氧化鋰溶液鹼化 (pH=8)，以乙酸乙酯萃取及於無水硫酸鈉上乾燥，再於減壓下濃縮。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.86 (d, 6 H), 1.32 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 1H), 2.2 (br s, 2H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.32-7.55 (m, 2H), 12.00 (br s, 1H)。

MS m/z 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 134

(3R) -3-胺基-3- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) 丙-1-醇



標題化合物係使用方法 4 之步驟 1 及 2，其後實例 140 所述之方法，使用 4-第三丁基-1,2-二胺基苯及 N- α -第三丁氧羰基-O-苄基-D-高絲胺酸製得。將餘留物以水稀釋

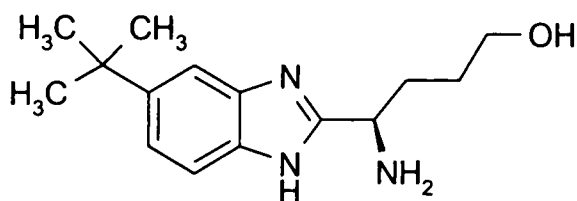
及以乙酸乙酯清洗。將稀水性氫氧化鋰溶液加入至 pH=10，再以乙酸乙酯萃取。將有機層收集，於硫酸鈉乾燥及於真空中濃縮（56 毫克，79%）。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.32 (s, 9H), 1.72-1.84 (m, 1H), 1.90-2.20 (m, 3H), 3.42-3.59 (m, 2H), 4.05-4.12 (m, 1H), 4.6 (brs, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.41 (s, 2H), 11.95 (br s, 1H)。

MS m/z 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 135

(4R) -4-胺基-4-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) 丁-1-醇



標題化合物係根據方法 4，使用 (4R) -3-(第三丁氧羰基)-2,2-二甲基-1,3-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸（製備例 48）及 4-第三丁基-1,2-二胺基苯製得。

將餘留物以水稀釋，以 10% 氫氧化鈉鹼化，再以乙酸乙酯萃取。將有機層於無水硫酸鈉上乾燥及於減壓下濃縮以得固狀物，將其以正戊烷及乙醚研磨（68 毫克，52%）。

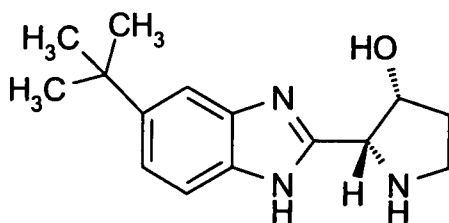
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.32 (s, 9H), 1.62-1.74 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H),

3.9 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 11.9 (br s, 1H)。

MS m/z 262 [M+H]⁺

實例 136

(2R,3R) -2- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) 吡咯啉-3-醇



標題化合物係根據方法 4 之步驟 1 及 2，使用 (3R) -3-乙醯氧基-1- (第三丁氧羰基) -L-脯胺酸 (製備例 47) 及 4-第三丁基-1,2-二胺基苯製得。於 0℃ 下令餘留物溶於 6N 氫氯酸 (5 毫升) 中，然後加熱至 60℃ 4 小時。將反應冷卻，於真空中濃縮，再通過 SCX 筒中純化 (47 毫克，66%)。

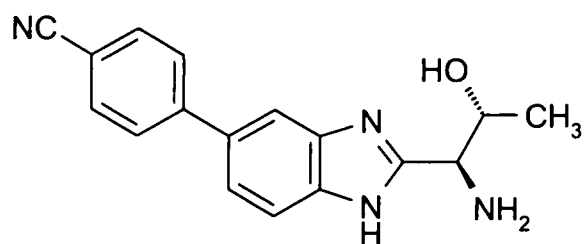
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.36 (s, 9H), 1.68-1.8 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.83-3.02 (m, 2H), 3.15 (q, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.70 (br s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.3-7.45 (m, 2H), 11.90 (br s, 1H)。

MS m/z 260 [M+H]⁺

實例 137

4-{2- (1R,2R) -1-胺基-2-羥丙基}-1H-苯並咪唑-5-基}苯

甲腈



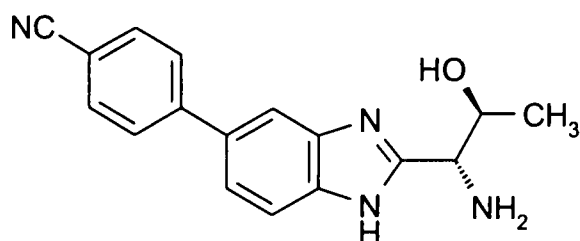
標題化合物係根據方法 4，使用 (4R,5R)-3-(第三丁氧羰基)-2,2,5-三甲基-1,3-噁唑啉-4-羧酸 (製備例 59A) 及 3',4'-二氨基聯苯基-4-腈 (製備例 82) 製得。將反應混合物於真空中濃縮，再藉 SCX-2 筒予以純化 (16 毫克，72%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.05 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 7.45-8.00 (7H), 12.2 (s, 1H),

MS m/z 291 $[\text{M}-\text{H}]^-$

實例 138

4-{2-(1R,2S)-1-氨基-2-羥丙基}-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈



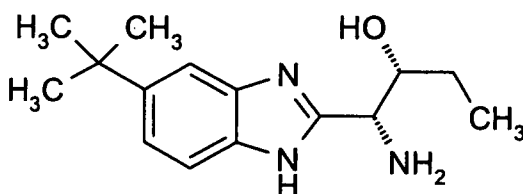
標題化合物係根據方法 4，使用 (4S,5S)-3-(第三丁氧羰基)-5-異丙基-2,2-二甲基-1,3-噁唑啉-4-羧酸 (製備例 59B) 及 3',4'-二氨基聯苯基-4-腈 (製備例 82) 製得。將反應混合物於真空中濃縮，再藉 SCX-2 筒予以純化 (16 毫克，72%)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.1 (d, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.25 (brs, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.9 (brs, 5H)。

MS m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 139

(1R,2R) -1-胺基 -1- (5-第三丁基 -1H-苯並咪唑 -2-基) 丁 -2-醇



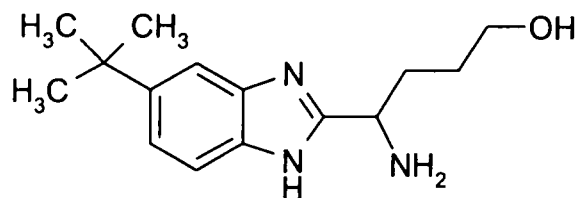
標題化合物係根據方法 4，使用化合物名（製備例 61）及 4-（第三丁基）苯-1,2-二胺製得。將餘留物以飽和水性碳酸氫鈉溶液中和，再以乙酸乙酯萃取。將有機層於硫酸鈉上乾燥，於真空中濃縮，再以乙醚研磨。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.80 (t, 3H), 1.20 (s, 11H), 2.00 (br s, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.80 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.40 (br m, 2H), 12.00 (br s, 1H)。

MS m/z 260 $[\text{M}-\text{H}]^-$

實例 140

(4S) -4-胺基 -4- (5-第三丁基 -1H-苯並咪唑 -2-基) 丁 -1-醇



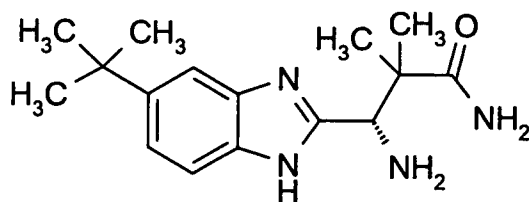
將濕 5% 鈦 / 碳 (150 毫克) 加至 [(1S) -4- (苄氧基) -1- (5-第三丁基 -1H-苯並咪唑 -2-基) 丁基] 胺基甲酸第三丁酯 (製備例 35 , 390 毫克 , 0.864) 之乙酸乙酯 (150 毫升) 溶液中 , 再於室溫下、於氫氣球壓力下攪拌 48 小時。將反應通過 celite 中過濾 , 再將濾液於真空中濃縮。將餘留物藉矽膠柱式層析以 30-40% 乙酸乙酯之石油醚液洗提予以純化。令所得固狀物懸浮於二噁烷 (4 毫升) 中 , 再以 4N 氫氯酸之二噁烷液 (4 毫升) 於 0℃ 下處理。將反應邊加溫至室溫邊攪拌 3 小時。將反應於真空中濃縮 , 再通過 SCX 筒中予以純化 , 即得標題化合物 (38 毫克 , 45%) 。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.34 (s, 9H), 1.48-1.62 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.40 (s, 1H)。

MS m/z 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 141

(3S) -3-胺基 -3- (5-第三丁基 -1H-苯並咪唑 -2-基) -2,2-二甲基丙醯胺



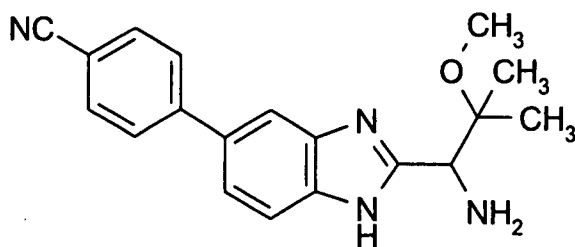
於 -78°C 下，將新鮮冷凝液態氨（20 毫升）加至（3S）-3-胺基-3-（5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基）-2,2-二甲基丙酸苄酯（製備例 13，150 毫克，0.312 毫莫耳）之四氫呋喃（10 毫升）溶液中，再將反應於室溫下攪拌 24 小時。將反應混合物蒸發，再藉製備 TLC 以 70% 乙酸乙酯之石油醚液洗提予以純化。令餘留物溶於二噁烷（6 毫升）中，冷卻至 0°C ，再以 2N 氫氯酸之二噁烷液（4 毫升）處理。將反應於室溫下攪拌 4 小時，其後於真空中濃縮。將餘留物通過 SCX 筒予以純化，即得標題化合物（25 毫克，30%）。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.03 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 6.85 (br s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30-7.60 (m, 3H), 11.90 (br s, 1H)。

MS m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 142

4-[2-（1-胺基-2-甲氧基-2-甲基丙基）-1H-苯並咪唑-5-基] 苯甲腈

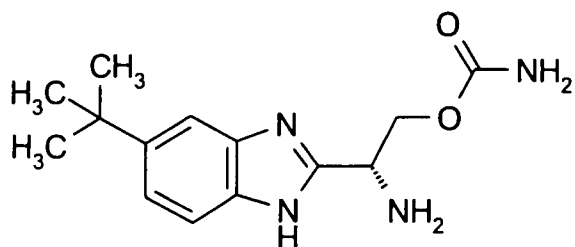


標題化合物係根據方法 4，於第一步驟中使用 T3P 及三乙胺且使用 2-{\[(第三丁氧基)羰基]胺基}-3-甲氧基-3-甲基丁酸及 3',4'-二胺基聯苯基-4-腈（製備例 82）製得。將反應濃縮至乾，以乙醚研磨，再使用製備 HPLC 純化。

Rt=3.21 分鐘 MS m/z 321[M+H]⁺

實例 143

胺基甲酸（R）-2-胺基-2-（5-（第三丁基）-1H-苯並[d]咪唑-2-基）乙酯



令（1-（6-（第三丁基）-1H-苯並[d]咪唑-2-基）-2-羥乙基）胺基甲酸（R）-第三丁酯（製備例 12，35 毫克，0.10 毫莫耳）溶於二氯甲烷中，再將三乙胺（10.8 毫克，0.11 毫莫耳）其後 N,N'-二琥珀醯亞胺基碳酸酯（27 毫克，0.11 毫莫耳）加入。將反應於室溫下搖動 4 小時。將 28% 水性氫氧化銨溶液（2 毫升）加入，再將反應混合物於 50°C 下於密封管瓶中強烈攪拌 18 小時。將反應混合物連續以 0.5N 氫氯酸及鹽水清洗，然後於無水硫酸鎂上乾燥，再過濾。將溶劑於真空中移除以得經 BOC 保護之產物，其乃直接採用而不必純化。

令經保護之產物溶於二氯甲烷（2 毫升）中，再將三

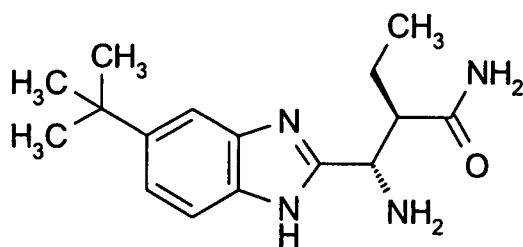
氟乙酸（25 毫升）加入。將反應混合物搖動 6 小時，然後將溶劑於真空中移除。令餘留物溶於二氯甲烷中，再以大孔三乙胺甲基聚苯乙烯碳酸酯樹脂中和。將反應混合物於 celite 上蒸發，再藉矽膠柱式層析以 0-100% CMA80 之二氯甲烷液洗提予以純化，即得標題化合物（13.8 毫克）。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.33 (s, 9H), 2.15 (br s, 2H), 4.12-4.27 (m, 3H), 6.47 (br s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.32-7.55 (m, 2H), 12.05 (br s, 1H)。

LCMS R_t =0.82 分鐘 MS m/z 277 $[M+H]^+$

實例 144

(R)-2-((S)-胺基-(6-(第三丁基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)甲基)丁醯胺



令 (2R,3R)-1-(第三丁基二甲基矽基)-3-乙基-4-側氧基四氫吡啶-2-羧酸 (Tetrahedron, 46(7), 2255-62; 1990, 100 毫克, 0.388 毫莫耳) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中，再將 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯並咪唑-1-基)脲鎘六氟磷酸鹽 (418 毫克, 1.10 毫莫耳) 加入。將反應混合物攪拌 20 分鐘，然後將 4-(第三丁基)苯-1,2-二胺 (165 毫克, 1.00 毫莫耳) 加入，再將反應混

合物於室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物以水稀釋以以乙醚萃取三次。將結合之有機相於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，再將溶劑於真空中移除。將餘留物藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯之己烷液洗提予以純化以得異構體混合物形式之醯胺。

將醯胺中間體於乙酸（2 毫升）中、於 60℃ 下攪拌 18 小時。將乙酸於真空中移除，令餘留物溶於二氯甲烷（2 毫升）中，然後將 4-二甲胺基吡啶（0.12 克，0.97 毫莫耳）及二碳酸二第三丁酯（0.2 克，1 毫莫耳）加入。將反應混合物於室溫下攪拌 2 天。將反應混合物以水性飽和碳酸氫鈉溶液清洗，再將有機相於無水硫酸鎂上乾燥，然後過濾，再將溶劑於真空中移除。將餘留物藉矽膠柱式層析以 0-50% 乙酸乙酯之己烷液洗提予以純化，以得經 BOC 保護之苯並咪唑。

令苯並咪唑溶於含 28% 水性氫氧化銨（1 毫升）之四氫呋喃（3 毫升）中，再於室溫下攪拌 48 小時。將溶劑於真空中移除，令餘留物溶於 4N 氫氯酸之 1,4-二噁烷中，再攪拌 2 小時。將溶劑於真空中移除，再將餘留物置於甲醇/二氯甲烷中，再以大孔三乙銨甲基聚苯乙烯碳酸酯樹脂處理以將過量之酸中和。將反應混合物過濾，再將溶劑於真空中移除。將餘留物藉矽膠柱式層析以 0-80% CMA80 之二氯甲烷液洗提予以純化，即得標題化合物（38 毫克）。

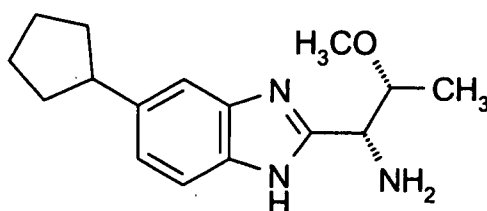
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.81 (t, 3H),

1.31-1.45 (m, 11H), 2.94 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.47-7.59 (m, 2H), 7.74 (br s, 1H), 8.54 (br s, 2H), 12.7 (br s, 1H)。

LCMS Rt=1.01 分鐘 MS m/z 289[M+H]⁺

實例 145

(1R,2R) -1- (5-環戊基-1H-苯並[d]咪唑-2-基) -2-甲氧基丙-1-胺



將 HATU (225 毫克, 0.592 毫莫耳) 加至 Boc-Thr (Me) -OH (113 毫克, 0.48 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (3.0 毫升) 溶液中。將混合物攪拌 30 分鐘, 然後將 4-環戊基苯-1,2-二胺 (化合物 84, 118 毫克, 0.669 毫莫耳) 加入。攪拌 2 天後, 將溶液以乙酸乙酯稀釋, 以水及鹽水清洗, 於無水硫酸鎂上乾燥, 過濾, 再於真空中濃縮。將乙酸 (3 毫升, 50 毫莫耳) 加至所得餘留物中, 再令混合物攪拌 2 天。然後將反應混合物於真空中濃縮, 再藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯之己烷液洗提予以純化。令所得棕色油狀物溶於二氯甲烷 (5 毫升) 中, 再以三氟乙酸 (0.5 毫升, 6 毫莫耳) 處理。攪拌 3 小時後, 將反應混合物於真空中濃縮, 再溶於二氯甲烷中, 再以飽和水性碳酸氫鈉溶液清洗。將有機層於無水硫酸鎂上乾

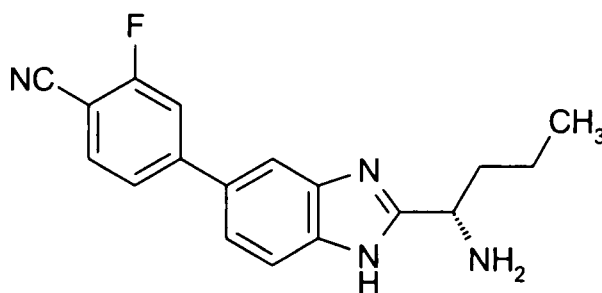
燥，過濾，再於真空中濃縮。將餘留物藉矽膠柱式層析以 0-100% 二氯甲烷/CMA80 梯度洗提予以純化，即得白色固狀之標題化合物（10.4 毫克，8%）。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.06 (d, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.96 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 11.80 (m, 1H)。

LCMS R_t =1.08 分鐘 MS m/z 275 $[M+H]^+$

實例 146

4-{2-[(1S) -1-胺丁基]-1H-苯並咪唑-5-基}-2-氟基苯甲腈



將氫成泡吹入（1-（5-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基）丁基）胺基甲酸（S）-第三丁酯（製備例 11，109 毫克，0.296 毫莫耳）、肆（三苯膦）鈦（0）（50.2 毫克，0.043 毫莫耳）、4-氰基-3-氟苯基硼酸（117 毫克，0.71 毫莫耳）、水性碳酸鉀（2.0M，0.50 毫升，1.0 毫莫耳）、及 1,2-二甲氧基乙烷（2.0 毫升）之混合物中 5 分鐘。然後將混合物於微波中、於 120°C 下加熱 45 分鐘。冷卻後，將反應以乙酸乙酯稀釋，再以水及鹽水清洗。將有機層於硫酸鎂上乾燥，過濾，及於真空中濃縮。將餘留

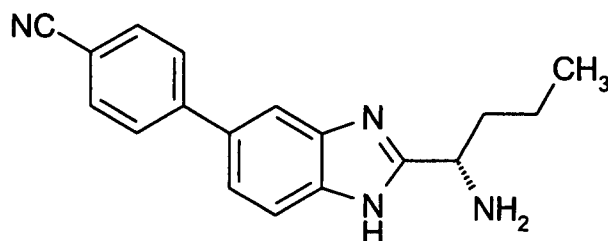
物使用矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷洗提予以純化以得清澈油狀之經保護中間體。令此油狀物溶於二氯甲烷 (5.0 毫升) 中，再以三氟乙酸 (0.5 毫升，7 毫莫耳) 處理。攪拌 2 小時後，將反應於真空中濃縮，再藉矽膠柱式層析以 0-50% 二氯甲烷/CMA80 梯度洗提予以純化，即得白色固狀之標題化合物 (40.3 毫克，44%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.92 (t, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.98 (m, 3H)。

MS m/z 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 147

4-{2-[(1S) -1-胺丁基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈



將水性碳酸鉀 (2.0M, 0.41 毫升，0.82 毫莫耳) 其後肆 (三苯膦) 鈹 (0) (32 毫克，0.027 毫莫耳) 加至 (1- (5-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基) 丁基) 胺基甲酸 (S) -第三丁酯 (製備例 11, 101 毫克，0.274 毫莫耳) 及 4-氰苯基硼酸 (100 毫克，0.68 毫莫耳) 之 1,2-二甲氧基乙烷 (4.0 毫升) 溶液中。將氬成泡吹入此反應混合物中 5 分鐘，然後於微波照射下、於 120°C 下加熱 45 分鐘。冷卻後，將反應以乙酸乙酯稀釋，再以水然後鹽水清洗。將有

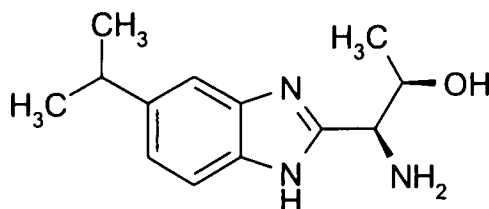
機層於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷洗提予以純化以得油狀之經保護中間體。令此油狀物溶於二氯甲烷（5 毫升）中，以三氟乙酸（1 毫升，10 毫莫耳）處理，再攪拌 2 小時。將反應混合物於真空中濃縮，再藉矽膠柱式層析以 0-40% 二氯甲烷/CMA80 梯度洗提予以純化，即得白色固狀之標題化合物（15.0 毫克，20%）。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.92 (m, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.96 (m, 4H), 12.25 (br s, 1H)。

LCMS Rt=0.88 分鐘 MS m/z 291[M+H] $^+$

實例 148

(1S,2R) -1-胺基 -1-[5- (丙 -2-基) -1H-苯並咪唑 -2-基] 丙 -2-醇



標題化合物係根據方法 4，使用 N-Boc-D-別蘇胺酸（製備例 55）及 4- (1-甲基乙基) -1,2-苯二胺製得。將餘留物使用製備 HPLC 使用下列條件予以純化。

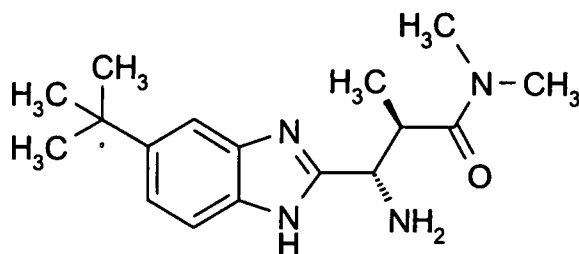
Phenomenex Gemini C18 250×21.2 毫米×10 微米；以 28-58% 乙腈之氫氧化銨液（pH=10）洗提；流速為每分鐘

30 毫升。

LCMS (ABO1) Rt=1.95 分鐘 MS m/z 234[M+H]⁺

實例 149

(2R,3S) -3-胺基-3-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-N,N,2-三甲基丙醯胺



於 0℃ 下，將 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氫氨酸鹽 (90 毫克，0.47 毫莫耳) 加至已攪拌之 (2R,3S) -3-((第三丁氧羰基) 胺基) -3-(5-(第三丁基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-2-甲基丙酸 (製備例 31，140 毫克，0.39 毫莫耳)、N-甲基嗎啉 (0.10 毫升，0.78 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 溶液中。將反應混合物於 0℃ 下攪拌 15 分鐘，再將二甲胺之四氫呋喃溶液 (2M，0.30 毫升，0.60 毫莫耳) 裝入。令反應混合物留置於 -18℃ 下 24 小時。將二甲胺之四氫呋喃溶液 (2M，0.30 毫升，0.60 毫莫耳) 再度裝入反應混合物中，再貯存於 -18℃ 72 小時。將反應混合物以乙酸乙酯 (20 毫升) 稀釋，以飽和碳酸氫鈉 (2×10 毫升) 清洗。將有機層蒸發至乾以得已部分差向異構體化之粗製餘留物。將此非對映異構體混合物藉矽膠柱式層析以庚烷/乙酸乙酯梯度洗提予以純化以得純非對映異構體，令其溶於二噁烷 (1 毫

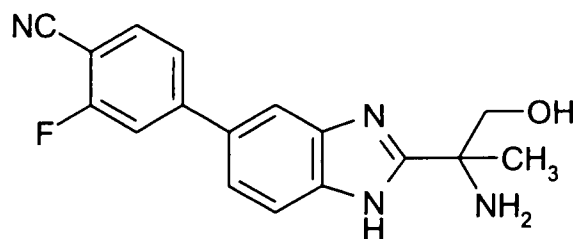
升) 中。將溶液以 4M 氫氨酸之二噁烷液 (2 毫升) 處理，再將反應於室溫下攪拌 4 小時。將反應於真空中濃縮，於乙醚中超音波化 30 分鐘，過濾及乾燥，即得氫氨酸鹽形式之標題化合物 (20 毫克，32%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.20 (d, 3H), 1.42 (s, 9H), 3.00 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 5.13 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.81 (s, 1H)。

LCMS R_t = 1.66 分鐘 MS m/z 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 150

4- (2- (2-氨基-1-羥基丙-2-基) -1H-苯並[d]咪唑-5-基) -2-氟基苯甲腈



將 (2- (5- (4-氰基-3-氟苯基) -1H-苯並[d]咪唑-2-基) -1-羥基丙-2-基) 氨基甲酸第三丁酯 (製備例 10, 10 毫克, 0.024 毫莫耳) 加至 4M 氯化氫之 1,4-二噁烷溶液 (0.3 毫升) 中，再於室溫下攪拌 30 分鐘，然後於真空中濃縮。將餘留物以無水乙醚研磨，然後於真空下乾燥以得氫氨酸鹽形式之產物。令產物溶於水中，以 1N 氫氧化鈉溶液鹼化，以乙酸乙酯萃取，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾及濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-10% 甲醇之二氯甲烷液其後 0-70% 氯仿 / 甲醇 / 水性氫氧化銨溶液

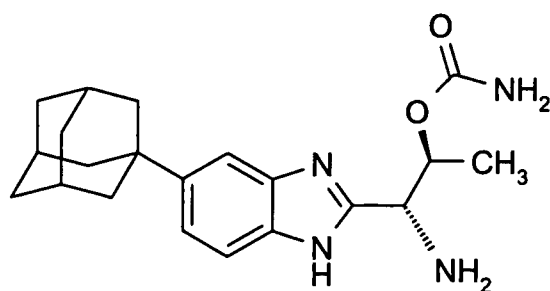
(80/18/2) 之二氯甲烷液洗提予以純化，即得白色固狀之標題化合物（1 毫克，12%）。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.44 (s, 3H), 3.55 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 5.00 (br s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.84-8.05 (m, 3H)。

LCMS Rt = 0.98 分鐘 MS m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 151

胺基甲酸（1R,2S）-1-（5-（（3R,5R,7R）-金剛烷-1-基）-1H-苯並[d]咪唑-2-基）-1-胺基丙-2-酯



將（（1R,2S）-1-（6-（（3R,5R,7R）-金剛烷-1-基）-1H-苯並[d]咪唑-2-基）-2-（胺基甲醯氧基）丙基）胺基甲酸第三丁酯（製備例 7，26 毫克，0.055 毫莫耳）置於反應管瓶中。將 4M 氯化氫之 1,4 二噁烷液（0.75 毫升）加入。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時，然後於真空中濃縮以得去保護之產物。將產物以無水乙醚研磨，然後於真空下乾燥 18 小時，即得氫氯酸鹽形式之標題化合物（12 毫克，54%）。

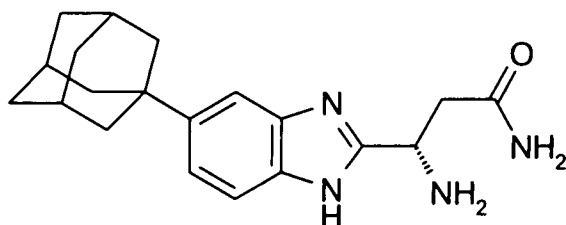
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.21 (d, 3H), 1.79 (m, 6H), 1.96 (m, 6H), 2.12 (m, 3H), 4.91 (d, 1H),

5.21 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 9.07 (br s, 3H)。

LCMS Rt = 1.21 分鐘 MS m/z 369 [M+H]⁺

實例 152

(3S)-3-胺基-3-[5-(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基)-1H-苯並咪唑-2-基]丙醯胺



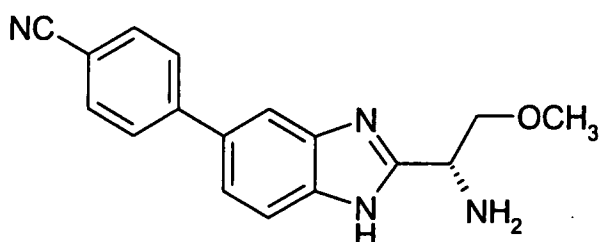
將三氟乙酸 (3.2 毫升, 41 毫莫耳) 加至 ((S)-1-(6-((3S,5S,7S)-金剛烷-1-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-3-側氧基-3-(三苯甲基胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯 (製備例 8, 82 毫克, 0.12 毫莫耳) 中, 再於室溫下攪拌 2 小時。將反應溶液於真空中濃縮。令餘留物溶於甲醇中, 再於真空中濃縮, 然後於真空下乾燥 18 小時。令餘留物溶於二甲亞砜中, 藉製備 HPLC 純化, 再低壓凍乾 48 小時, 即得三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (13 毫克, 32%, 白色粉末)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.79 (m, 6H), 1.95 (m, 6H), 2.12 (m, 3H), 2.95 (dd, 2H), 4.88 (br s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 8.59 (br s, 2H)。

LCMS Rt= 1.20 分鐘 MS m/z 339 [M+H]⁺

實例 153

4-{2-[(1R) -1-胺基-2-甲氧基乙基]-1H-苯並咪唑-5-基} 苯甲腈



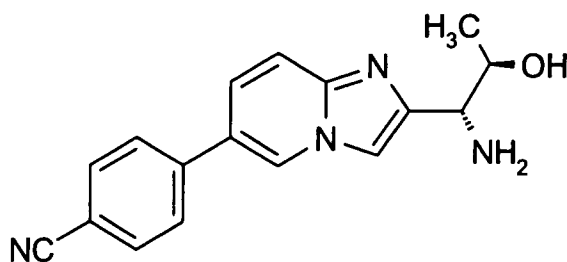
標題化合物係根據方法 1，使用 N-Boc-O-甲基-絲胺酸及 3',4'-二胺基聯苯基-4-腈（製備例 82）製得。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3.25 (m, 3H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 5H)。

LCMS R_t = 1.25 分鐘 MS m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 154

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-羥丙基]咪唑[1,2-a]吡啶-6-基} 苯甲腈



將 (4S,5R) -4-(溴乙醯基)-2,2,5-三甲基-1,3-嘔啶啉-3-羧酸第三丁酯（製備例 58，400 毫克，1.2 毫莫耳）及 4-(6-胺基吡啶-3-基) 苯甲腈（0.234 毫克，1.2 莫

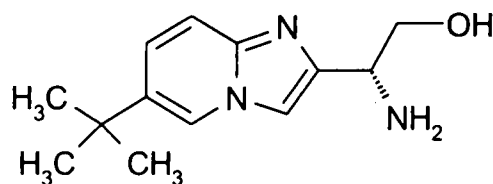
耳) 之四氫呋喃 (5 毫升) 溶液加熱至迴流 18 小時。將反應過濾，於真空中濃縮，再使用矽膠柱式層析以 20-50 % 乙酸乙酯之庚烷液洗提予以純化。令餘留物溶於 4M 氫氯酸之二噁烷液 (4 毫升) 中，再於室溫下攪拌 5 小時。將反應於真空中濃縮，再以 10 % 水性碳酸鉀溶液 (6 毫升) 處理，再攪拌 1 小時，其後以乙酸乙酯萃取。將有機層於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用製備 HPLC 純化，即得甲酸鹽形式之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.18 (d, 3H), 4.18-4.25 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.86-7.89 (br d, 4H), 8.02 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H)。

LCMS Rt = 1.53 分鐘 MS m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 155

(2R) -2-胺基-2- (6-第三丁基咪唑並 [1,2-a] 吡啶-2-基) 乙醇



於 0℃ 下，將冷濃氫氯酸 (0.5 毫升) 加至 [(1R) -2- (苄氧基) -1- (6-第三丁基咪唑並 [1,2-a] 吡啶-2-基) 乙基] 胺基甲酸第三丁酯 (製備例 41, 15 毫克, 0.035 毫莫耳) 中，再將反應混合物於室溫下攪拌 14 小時。將反應於真空中濃縮，再將餘留物以乙醚清洗，然後於真空下乾

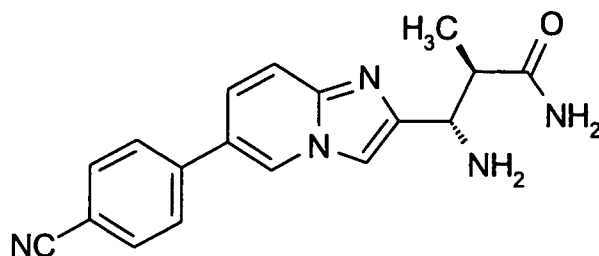
燥，即得氫氨酸鹽形式之標題化合物（7 毫克，73%）。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.4 (s, 9H), 3.30 (m, 1H), 4.00-4.16 (m, 2H), 7.9 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.8 (s, 1H)

MS m/z 234 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 156

(2R,3S)-3-胺基-3-[6-(4-氰苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]-2-甲基-丙醯胺



將氫氧化鋰（6 毫克，0.250 毫莫耳）加至 (2R,3S)-3-[（第三丁氧羰基）胺基]-3-[6-(4-氰苯基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]-2-甲基丙酸苄酯（製備例 42，100 毫克，0.196 毫莫耳）之四氫呋喃/水（2.5 毫升/0.5 毫升）溶液中，再將反應於室溫下攪拌 18 小時。藉將飽和水性硫酸氫鉀溶液加入至 pH=5-6 以令反應中止，再以乙酸乙酯萃取。將有機層收集，於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以乙酸乙酯洗提予以純化。令餘留物溶於二噁烷（10 毫升）中，再將 EDCI（72 毫克，0.31 毫莫耳）、HOBt（83 毫克，0.46 毫莫耳）及 NMM（62 毫克，0.62 毫莫耳）加入，然後將反應攪拌 1.5 小時。將反應冷卻至 0℃，再將 0.5M 氨之二噁烷液（1.86

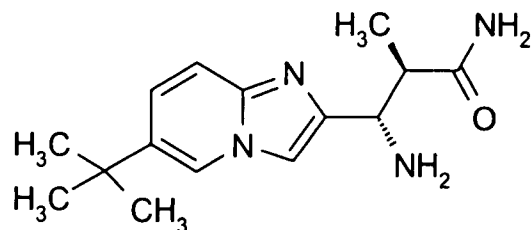
毫升) 加入，然後將反應持續攪拌 3 小時，其後於真空中濃縮。將餘留物使用逆相柱式層析以 0-60% 乙腈之水液洗提予以純化。令餘留物溶於 4M 氫氨酸之二噁烷液 (1 毫升) 中，再於室溫下攪拌 3 小時。藉將飽和水性碳酸氫鈉溶液 (10 毫升) 加入以令反應中止，再以 2-甲基四氫呋喃 (3×30 毫升) 萃取。將有機層結合，於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物藉矽膠柱式層析以二氯甲烷：甲醇：氨 70：30：0.7 洗提其後藉製備 HPLC 純化，即得甲酸鹽形式之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.18 (d, 3H), 3.13 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.83 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)。

LCMS Rt = 2.02 分鐘 MS m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 157

(2R,3S) -3-胺基-3-(6-第三丁基咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)-2-甲基丙醯胺



令 ((1S,2R) -3-胺基-1-(6-(第三丁基)咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)-2-甲基-3-側氧基丙基) 胺基甲酸第三丁酯 (製備例 37, 311 毫克) 溶於二氯甲烷 (約 4 毫升) 中，再將過量之三氟乙酸 (約 0.5 毫升) 加入。將反應混

合物攪拌 18 小時，然後將溶劑於真空中移除。令餘留物溶於二氯甲烷中，再以飽和水性碳酸氫鈉清洗。產物乃留置於水性相中。將水性相以 1N 氫氧化鈉調整至 pH=10，然後將氯化鈉加入直至溶液飽和為止。將水性相以乙酸乙酯萃取三次。將結合之有機相於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，再將溶劑於真空中移除。將餘留物藉矽膠柱式層析以 0-100% CMA80 之二氯甲烷液洗提予以純化，即得 233 毫克白色固狀之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.89 (d, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.90 (br s, 2H), 2.66 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 6.77 (br s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.38 (m, 1H)。

LCMS Rt = 0.36 分鐘 MS m/z 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備例

製備例 1

[(1S,2R) -3-胺基-1- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -2- ($^{13}\text{CD}_3$ -甲基-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯

令 [(2R,3S) -3- [(第三丁氧羰基) 胺基]-3- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -2- ($^{13}\text{CD}_3$ -甲基) 丙酸 (製備例 2, 1.8 克, 4.74 毫莫耳) 溶於無水四氫呋喃 (35 毫升) 中，再於水-冰/丙酮浴中冷卻至 -9°C 。將羰基二咪唑 (0.92 克, 5.67 毫莫耳) 加至於氮下之反應混合物中。反應溫度持續降到達 -14°C 。於 -15°C 下 45 分鐘後，將冷卻

浴移除，再令溫度於 30 分鐘期間升至 15°C。於室溫下持續攪拌另一小時，然後將反應冷卻至 -11°C。將氫氧化鉍（2.7 毫升，23.7 毫莫耳）快速加入，其後於 -12°C 下攪拌 1 小時。將檸檬酸（0.5M，40 毫升）於 1 分鐘期間快速加入。將乙酸乙酯（25 毫升）加入，將冰浴移除，再持續攪拌 5 分鐘。將有機層分離出，將水性層以乙酸乙酯（3×25 毫升）清洗。將結合之有機層以鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-20% 甲醇之二氯甲烷液洗提予以純化，即得白色固狀之標題化合物，其乃直接採用於下一步驟（1.0 克，56%）。

製備例 2

[(2R,3S)-3-[(第三丁氧羰基)胺基]-3-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-(¹³CD₃-甲基)丙酸

將 10% 鈀/碳（700 毫克）加至 (2R,3S)-3-(1-苄基-5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-3-[(第三丁氧羰基)胺基]-2-(¹³CD₃-甲基)丙酸苄酯（製備例 3，3.15 克，5.6 毫莫耳）之乙醇（35 毫升）溶液中，再將混合物於 40psi 下氫化 18 小時，其後將另外之催化劑（300 毫克）加入，再進一步氫化 24 小時。將反應通過 celite 中過濾，再將濾塊以二氯甲烷/甲醇 1:1 清洗。將濾液於真空中濃縮以得標題化合物，其係直接採用於下一步驟（1.8 克，85%）。

製備例 3

(2R,3S) -3- (1-苄基-5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -3-[(第三丁氧羰基) 胺基]-2- ($^{13}\text{CD}_3$ -甲基) 丙酸苄酯

令 (2S,3S) -3- (1-苄基-5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -3-[(第三丁氧羰基) 胺基]-2- ($^{13}\text{CD}_3$ -甲基) 丙酸苄酯 (製備例 4, 4.53 克, 8.1 毫莫耳) 溶於無水四氫呋喃 (58 毫升) 中, 以氮吹洗再冷卻至 -61°C (內溫)。將第三丁醇鉀 (25 毫升, 1M 之四氫呋喃液) 於 2 分鐘期間逐滴加入。添加期間內溫升至 -51°C 。令此黃色溶液於 55 分鐘期間加溫至 -30°C 。邊保持溫度介於 -41°C 與 -29°C 之間邊將反應攪拌 2 小時。於 -31°C 下以冰醋酸 (2.3 毫升) 令混合物之反應中止, 且反應溫度升至約 -20°C 。將冷卻浴移除, 再將水 (50 毫升) 與氫氧化鈉 (1N, 17 毫升) 一起一次地加入直至 $\text{pH}=9$ 。將有機層分離出, 將水性層以甲基第三丁基醚 (2×40 毫升) 清洗。將結合之有機萃取物以鹽水清洗, 於硫酸鈉上乾燥, 過濾, 再將溶劑於減壓下移除。將餘留物藉通過 celite 墊中過濾以乙酸乙酯/己烷 1:1 及 2:1 洗提予以純化, 即得硬泡沫狀標題化合物, 其乃直接採用於下一步驟 (3.15 克, 70%)。

製備例 4

(2S,3S) -3- (1-苄基-5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -3-[(第三丁氧羰基) 胺基]-2- ($^{13}\text{CD}_3$ -甲基) 丙酸苄酯

於氮下，令 (3S) -3- (1-苄基 -5-第三丁基 -1H-苯並咪唑 -2-基) -3-[(第三丁氧羰基) 胺基]丙酸苄酯 (製備例 5, 2.2 克, 4.06 毫莫耳) 溶於無水四氫呋喃 (22 毫升) 中。將反應混合物冷卻至 -55°C ，再邊保持反應溫度 $<-50^{\circ}\text{C}$ 邊將 1M LiHMDS 之四氫呋喃 (10.5 毫升) 液於 2 分鐘期間逐滴加入。將反應攪拌 1 小時，在最初 15 分鐘期間，令反應加溫至 -25°C ，然後冷卻回 -50°C ，其後在接下來的 25 分鐘期間加溫至 -27°C ，再冷卻回 -40°C 。最後將反應冷卻至 -56°C ，再將 $^{13}\text{CD}_3\text{I}$ (1.0 克, 6.85 毫莫耳) 加入。將反應於 -45°C 與 -55°C 間攪拌接下來的 2.5 小時。藉加入冰醋酸 (1.4 毫升) 其後水 (30 毫升) 令反應中止。將溶液 ($\text{pH}=6$) 以第三丁基甲基醚 (2×40 毫升) 萃取。將結合之有機萃取物以鹽水清洗及於硫酸鈉上乾燥，過濾，再將溶劑於減壓下移除。即得琥珀色油狀之粗製產物，其係使用而不必進一步純化 (2.27 克, 定量)。

製備例 5

(3S) -3- (1-苄基 -5-第三丁基 -1H-苯並咪唑 -2-基) -3-[(第三丁氧羰基) 胺基]丙酸苄酯

步驟 1

將 N-1-苄基 -4-第三丁基苯 -1,2-二胺 (製備例 106, 7.254 克) 及乙酸乙酯 (60 毫升) 裝入 100 毫升反應器中，再攪拌 5 分鐘。將混合物冷卻至 15°C ，然後將 (S) -4- (苄氧基) -2- (第三丁氧羰胺基) -4-側氧基丁酸

(9.218 克) 及乙酸乙酯 (12.5 毫升) 加入。將三乙胺 (5.16 毫升) 一次地加入，其後將丙基膦酸酐 (50 重量 % 之乙酸乙酯液， 22.1 毫升) 於 7 分鐘期間加入。3 小時後，將水 (24 毫升) 加入，將混合物攪拌 20 分鐘，然後令其沈降，再將各相分離。將水 (24 毫升) 加至有機相中，將混合物攪拌 20 分鐘，然後令其沈降，再將各相分離。將有機層濃縮成低量，以得濃縮之 4- (2-苄胺基) - 5-第三丁苯基胺基-3- (第三丁氧羰胺基) -4-側氧基丁酸 (S) -苄酯之乙酸乙酯溶液。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.18 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 2.74 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.27 - 7.39 (m, 10H), 9.36 (s, 1H)。

步驟 2

將乙腈 (150 毫升) 加至前一步驟所製得之濃縮之 4- (2-苄胺基) -5-第三丁苯基胺基-3- (第三丁氧羰胺基) -4-側氧基丁酸 (S) -苄酯之乙酸乙酯溶液中。將溶液於真空中濃縮直至留下初始量之約 20% 為止。將乙腈 (58 毫升) 加入，再將溶液加熱至 30℃。將水 (15 毫升) 及三氟乙酸 (3.2 毫升) 加入。68 小時後，將混合物以 2-甲基四氫呋喃 (160 毫升) 稀釋。將有機相以 7.5w/w% 碳酸氫鈉之水液 (80 毫升) 清洗一次，然後以水 (80 毫升) 清

洗一次。將最終有機相於真空中濃縮直至留下初始量之約 25% 為止。將 2-丙醇 (160 毫升) 加入，再將溶液於真空中濃縮直至留下初始量之約 25% 為止。將另外之 2-丙醇 (77 毫升) 加入，其後將水 (42 毫升) 加入，再令混合物於室溫下攪拌。16 小時後，將混合物加熱至 45°C，然後冷卻至室溫。冷卻後，結晶開始。另 23 小時後，將水 (28 毫升) 加入，再令漿液於室溫下攪拌另 23 小時。將漿液過濾，再將濾塊以 1:1v/v2-丙醇:水 (37.5 毫升) 清洗一次。藉令氮氣通過濾塊中 2 小時以將濾塊乾燥，即得 9.530 克標題化合物。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.26 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 2.99 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 5.07 (m, 2H), 5.40 - 5.45 (m, 2H), 5.54 (m, 1H), 7.14 - 7.27 (m, 12 H), 7.59 (s, 1H), 7.72 (m, 1H)。

製備例 6

((1R,2S)-1-(5-((3R,5R,7R)-金剛烷-1-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-2-羥丙基)胺基甲酸第三丁酯

將 HATU (340 毫克, 0.849 毫莫耳) 加至 (2S,3S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-3-羥基丁酸 (製備例 43, 186 毫克, 0.849 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1.3 毫升) 溶液中。將反應溶液攪拌 10 分鐘，然後將 4-((3R,5R,7R)-金剛烷-1-基)苯-1,2-二胺 (製備例 74, 137 毫克, 0.28 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1.2 毫

升) 溶液加入，再將反應混合物於室溫下攪拌 36 小時。將飽和碳酸氫鈉溶液加入，再將混合物以乙酸乙酯萃取 (3x)。將有機相結合，以鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾，於真空中濃縮，然後於真空下乾燥 18 小時以得棕色濃稠油狀之中間體產物。

將上述中間體之乙酸 (4.7 毫升) 溶液於 65°C 下加熱 2 小時。將乙酸於真空中移除，再將餘留物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。將有機相分離出，再以鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾，於真空中濃縮，再乾燥。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0% 至 100% 乙酸乙酯之二氯甲烷液洗提予以純化，即得標題化合物 (96 毫克)。

LCMS Rt = 1.30 分鐘 MS m/z 426 [M+H]⁺

製備例 7

((1R,2S)-1-(5-((3R,5R,7R)-金剛烷-1-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-2-(胺基甲醯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯

將三乙胺 (16 微升，0.114 毫莫耳) 加至 ((1R,2S)-1-(5-((3R,5R,7R)-金剛烷-1-基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-2-羥丙基)胺基甲酸第三丁酯 (製備例 6, 38 毫克，0.076 毫莫耳) 之二氯甲烷 (1 毫升) 溶液中，其後將 N,N'-二琥珀醯亞胺基碳酸酯 (22.7 毫克，0.084 毫莫耳) 加入。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。將反

應溶液於真空中濃縮，然後於真空下乾燥以得中間體產物。

將四氫呋喃（1.5 毫升）加至上述中間體中，其後將水性氫氧化銨溶液（1.5 毫升）加入。將反應混合物於室溫下強烈攪拌 2 小時。將有機層分離出，再將水性層以乙酸乙酯萃取（2x）。將有機層結合，以水清洗（3x），以鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0% 至 100% 乙酸乙酯之二氯甲烷液及 1% 至 5% 甲醇之二氯甲烷液洗提予以純化兩次，即得灰白色固狀之標題化合物（26 毫克）。

LCMS Rt =1.36 分鐘 MS m/z 469 [M+H]⁺

製備例 8

（（S）-1-（5-（（3S,5S,7S）-金剛烷-1-基）-1H-苯並[d]咪唑-2-基）-3-側氧基-3-（三苯甲基胺基）丙基）胺基甲酸第三丁酯

將（1-（5-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基）-3-側氧基-3-（三苯甲基胺基）丙基）胺基甲酸（S）-第三丁酯（製備例 9，525 毫克，0.839 毫莫耳），[1,1'-雙（二苯膦基）二茂鐵]二氯鈮（II）（61 毫克，0.084 毫莫耳）及 0.5M 1-金剛烷基溴化鋅之四氫呋喃液（3.4 毫莫耳，6.8 毫升）的混合物於 110℃ 下、於微波照射下加熱 2 小時。將反應溶液冷卻至室溫，以水令反應中止，以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥及於

真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以二氯甲烷其後 0% 至 100% 甲醇/乙酸乙酯 (5/95) 之二氯甲烷液用於第一次運作、0% 至 50% 乙酸乙酯之二氯甲烷液用於第二次運作、及二氯甲烷/己烷 (1/1) 至 0.35% 甲醇之二氯甲烷/己烷 (1/1) 液用於第三次運作進行洗提予以純化，即得標題化合物 (82 毫克)。

LCMS Rt =1.54 分鐘 MS m/z 681 [M+H]⁺

製備例 9

(1-(5-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-3-側氧基-3-(三苯甲基氨基)丙基)氨基甲酸(S)-第三丁酯

將 4-甲基嗎啉 (1.48 毫升, 13.4 毫莫耳) 及氯甲酸異丁酯 (1.28 毫升, 9.85 毫莫耳) 加至已於冰水中冷卻之 (S)-2-((第三丁氧羰基)氨基)-4-側氧基-4-(三苯甲基氨基)丁酸 (4.25 克, 8.96 毫莫耳) 之無水四氫呋喃 (20 毫升, 200 毫莫耳) 溶液中。將反應混合物於 0℃ 下攪拌 1 小時，然後將 4-溴-1,2-苯二胺 (1.68 克, 8.96 毫莫耳) 加入。令反應混合物於 2 小時期間加溫至室溫，再於室溫下攪拌另 2 小時。將反應混合物於真空中濃縮，再於真空下乾燥 18 小時以得中間體產物。

將乙酸 (48 毫升, 850 毫莫耳) 加至上述中間體中，再於 65℃ 下加熱 2 小時。將反應溶液濃縮，再將餘留物置於乙酸乙酯中，以水、飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾及於真空中濃縮成原始量的一

半。濃縮期間有固狀物沈澱出，再將其藉過濾法收集以得 2.48 克淺粉紅色固狀之標題化合物。將濾液於 celite 上濃縮，再使用矽膠柱式層析以 0% 至 100% 乙酸乙酯之二氯甲烷液洗提予以純化，即得另加之化合物（0.97 克，淺棕褐色固狀物）。即得共 3.45 克產物。

LCMS Rt =1.47 分鐘 MS m/z 625 [M+H]⁺

製備例 10

（2-（5-（4-氰基-3-氟苯基）-1H-苯並[d]咪唑-2-基）-1-羥基丙-2-基）胺基甲酸第三丁酯

將 1-丙基膦酸酐（50%之乙酸乙酯液，165 毫克，0.259 毫莫耳）之 N,N-二甲基甲醯胺（0.5 毫升）溶液加至 2-（（第三丁氧羰基）胺基）-3-羥基-2-甲基丙酸（製備例 53，52.2 毫克，0.238 毫莫耳）、3',4'-二胺基-3-氟-[1,1'-聯苯基]-4-腈（49 毫克，0.220 毫莫耳）及三乙胺（106 微升，0.756 毫莫耳）之 N,N-二甲基甲醯胺（0.5 毫升）溶液中，再於室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物以水稀釋，再以乙酸乙酯萃取（3x）。將結合之有機萃取物連續以飽和碳酸氫鈉溶液、50%鹽水及飽和鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾及於真空中濃縮，然後於真空下乾燥，以得棕色固狀之粗製中間體產物，其係用於下一步驟中而不必進一步純化。

將乙酸（1.6 毫升）加至上述中間體中，再將所得溶液於 65°C 下加熱 2 小時。將乙酸於真空中移除，再將餘

留物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。將有機相分離出，再將水性相以乙酸乙酯萃取（2x）。將結合之有機相以水及鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾及濃縮以得粗製終產物，將其經由矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯之二氯甲烷液洗提予以純化。將產物經由矽膠柱式層析以 0-5% 甲醇之二氯甲烷液洗提予以再度純化，即得 10 毫克淡黃色固狀之純產物。

LCMS $R_t = 1.10$ 分鐘 MS m/z 411 $[M+H]^+$

製備例 11

（1-（5-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基）丁基）胺基甲酸（S）-第三丁酯

將氯甲酸異丁酯（2.7 毫升，21 毫莫耳）逐滴加至已冷卻至 -20°C 之 Boc-NVA-OH（4.5 克，21 毫莫耳）之乙腈（68 毫升）及 4-甲基嗎啉（2.41 毫升，21.9 毫莫耳）溶液中。將混合物於 -20°C 下攪拌 120 分鐘，然後將 4-溴-1,2-苯二胺（3.87 克，20.7 毫莫耳）加入。令反應混合物加溫至室溫，再攪拌 18 小時。將溶劑蒸發，再溶於乙酸乙酯中，以水、飽和水性碳酸氫鈉溶液及鹽水清洗。將有機層於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，及於真空中濃縮。令所得餘留物溶於乙酸（20 毫升，400 毫莫耳）中，再於 70°C 下攪拌 6 小時。將乙酸於真空中移除，再令混合物再溶於乙酸乙酯中，以飽和水性碳酸氫鈉溶液及鹽水清洗。將有機層於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。令

所得油狀物再溶於二氯甲烷中，以活性碳處理，再通過 celite 塞中過濾。藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化，即得白色固狀之標題化合物（5.95 克，78%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 0.92 (t, 3H), 1.41 (m, 11H), 1.90 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 7.11 (m, 0.5H), 7.25 (m, 0.5H), 7.31 (m, 0.5H), 7.37 (m, 0.5H), 7.52 (m, 0.5H), 7.80 (m, 0.5H), 11.20 (m, 1H)。

LCMS R_t =1.19 分鐘 MS m/z 366, 368 [^{79}Br , ^{81}Br , $\text{M}+\text{H}$] $^+$

製備例 12

（1-（5-（第三丁基）-1H-苯並[d]咪唑-2-基）-2-羥乙基）胺基甲酸（R）-第三丁酯

令（S）-2-（（第三丁氧羰基）胺基）-3-羥基丙酸（226 毫克，1.10 毫莫耳）溶於 N,N-二甲基甲醯胺（5 毫升）中，再將 1-[雙（二甲胺基）亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎘-3-氧化物-六氟磷酸鹽（440 毫克，1.10 毫莫耳）加入。將反應攪拌 10 分鐘，然後將 4-（第三丁基）苯-1,2-二胺（164 毫克，1.00 毫莫耳）加入，再將反應混合物攪拌 18 小時。將反應混合物以水稀釋，再以乙醚萃取兩次。將結合之有機相於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，再將溶劑於真空中移除。令餘留物溶於 1,2-二氯乙烷中，再將無水硫酸鎂加入。將反應於 65°C 下攪拌 18 小時

以完成脫水反應。將反應混合物過濾，再直接裝載於 4 克純化用矽膠柱上。將柱以 0-10% 甲醇之二氯甲烷液洗提，即得 73 毫克白色固狀產物。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.33 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 3.72 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.03, (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.34-7.52 (m, 2H), 11.95 (m, 1H)。

LCMS R_t = 1.03 分鐘 MS m/z 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備例 13

(3S) -3-胺基-3-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2,2-二甲基丙酸苄酯

標題化合物係根據方法 1 之步驟 1 及 2，使用 (2S) -4-(苄氧基)-2-[(第三丁氧羰基)胺基]-3,3-二甲基-4-側氧基丁酸 (製備例 44) 及 4-第三丁基-1,2-二胺基苯製得。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.20 (d, 6H), 1.30 (s, 9H), 5.08 (d, 2H), 5.27-5.31 (m, 1H), 7.15-7.34 (m, 7H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 1H), 12.02 (d, 1H)。

製備例 14

(1-(5-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-3-側氧基-3-(三苯甲基胺基)丙基)胺基甲酸(S)-第三丁酯

將 4-甲基嗎啉（0.365 毫升，3.32 毫莫耳）及氯甲酸異丁酯（0.316 毫升，2.43 毫莫耳）加至已於冰水浴中冷卻之 Boc-Asn(Trt)-OH（1.05 克，2.21 毫莫耳）之無水四氫呋喃（4 毫升）溶液中。將反應混合物於 0℃ 下攪拌 1 小時，然後將 4-溴-1,2-苯二胺（414 毫克，2.21 毫莫耳）加入。令反應混合物於 2 小時期間加溫至室溫，然後攪拌另 2 小時。將反應混合物於真空中濃縮再乾燥。將乙酸（12 毫升，210 毫莫耳）加至所得餘留物中，再將混合物於 65℃ 下攪拌 2 小時。將反應於真空中濃縮，再將餘留物置於乙酸乙酯中，以水、飽和水性碳酸氫鈉溶液、及鹽水清洗。將有機層於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，再於真空中濃縮以得粗製產物，將其藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗提予以純化。由此即得淡棕褐色固狀之標題化合物（1.38 克，61%）。

LCMS Rt=1.54 分鐘 MS m/z 625,627 [^{79}Br , ^{81}Br , M+H] $^{+}$

實例 15

（1-（5-（2-氯-4-氰苯基）-1H-苯並[d]咪唑-2-基）-3-側氧基-3-（三苯甲基胺基）丙基）胺基甲酸（S）-第三丁酯

將（1-（5-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基）-3-側氧基-3-（三苯甲基胺基）丙基）胺基甲酸（S）-第三丁酯（製備例 14，87 毫克，0.14 毫莫耳）、2-氯-4-氰苯基硼酸（34 毫克，0.19 毫莫耳）及水性碳酸鈉溶液（2M，150 微升，0.30 毫莫耳）之 1,2-二甲氧基乙烷（0.95 毫升）混合液以

氮噴洗 3 次，然後將肆（三苯膦）鈰（0）（8 毫克，0.007 毫莫耳）加入。將反應混合物於微波照射下、於 120℃ 下加熱 60 分鐘。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水及鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，再於真空中濃縮以得粗製產物。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化，即得淺棕褐色固狀之標題化合物（45 毫克，48%）。

LCMS Rt = 1.30 分鐘 MS m/z 682 [M+H]⁺

製備例 16

（1-（5-新戊基-1H-苯並[d]咪唑-2-基）-3-側氧基-3-（三苯甲基胺基）丙基）胺基甲酸（S）-第三丁酯

將 4-甲基嗎啉（0.059 毫升，0.53 毫莫耳）及氯甲酸異丁酯（0.027 毫升，0.21 毫莫耳）加至已於冰水浴中冷卻之 Boc-Asn(Trt)-OH（101 毫克，0.213 毫莫耳）之乙腈（2.0 毫升）溶液中。攪拌 45 分鐘後，將 4-新戊基苯-1,2-二胺（製備例 83，34 毫克，0.19 毫莫耳）加入，再令混合物加溫至室溫。攪拌 2.5 小時後，將反應混合物於真空中濃縮，再將乙酸（1.0 毫升，18 毫莫耳）加入。將反應攪拌 18 小時，於真空中濃縮，再溶於乙酸乙酯中，以水、水性飽和碳酸氫鈉溶液、及鹽水清洗。將有機層於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將餘留物藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化，即得灰白色固狀之標題化合物（108 毫克，93%），

其係直接用於下一步驟中。

實例 17

(1-(5-(4-氰基-3-氟苯基)-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-3-側氧基-3-(三苯甲基胺基)丙基)胺基甲酸(S)-第三丁酯

將 4-甲基嗎啉 (0.059 毫升, 0.53 毫莫耳) 及氯甲酸異丁酯 (0.027 毫升, 0.21 毫莫耳) 加至已於冰水浴中冷卻之 Boc-Asn(Trt)-OH (100.4 毫克, 0.2116 毫莫耳) 之乙腈 (2.0 毫升) 溶液中。攪拌 60 分鐘後, 將 3',4'-二胺基-3-氟-[1,1'-聯苯基]-4-腈 (製備例 81, 42.7 毫克, 0.188 毫莫耳) 加入, 再令混合物加溫至室溫。攪拌 18 小時後, 將反應混合物於真空中濃縮, 且再溶於乙酸中。於室溫下攪拌 6.5 小時後, 將混合物於真空中濃縮, 再溶於乙酸乙酯中, 以水、0.5N 氫氯酸、及鹽水清洗。將有機層於無水硫酸鎂上乾燥, 過濾, 再於真空中濃縮。將餘留物藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化, 即得標題化合物 (75 毫克, 60%)。

LCMS Rt = 1.44 分鐘 MS m/z 666 [M+H]⁺

製備例 18

(1-(5-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基)丙基)胺基甲酸(S)-第三丁酯

將氯甲酸異丁酯 (1.92 毫升, 14.8 毫莫耳) 逐滴加至

已冷卻至 -20°C 之 Boc-ABu-OH (2.979 克, 14.66 毫莫耳) 之乙腈 (50 毫升) 及 4-甲基嗎啉 (1.78 毫升, 16.2 毫莫耳) 溶液中。將混合物於 -20°C 下攪拌另 90 分鐘, 然後將 4-溴-1,2-苯二胺 (2.86 克, 15.3 毫莫耳) 加入。令反應混合物加溫至室溫, 再攪拌 5 小時。將溶劑蒸發, 再溶於乙酸乙酯中, 以水、飽和水性碳酸氫鈉溶液、及鹽水清洗。將有機層於無水硫酸鎂上乾燥, 過濾, 及於真空中濃縮。令所得餘留物溶於乙酸 (5.0 毫升, 88 毫莫耳) 中, 再於室溫下攪拌 18 小時。將乙酸於真空中移除, 再藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化。將餘留物由乙酸乙酯/己烷混合液中予以再結晶, 即得白色固狀之標題化合物 (2.65 克, 51%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.05 (t, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.02 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 5.30 (d, 1H), 7.24 (m, 0.5H), 7.36 (m, 1H), 7.53 (m, 0.5H), 7.60 (m, 0.5H), 7.91 (m, 0.5H)。

LCMS R_t =1.03 分鐘 MS m/z 354, 356 [^{79}Br , ^{81}Br , $M+H$] $^+$

製備例 19

(1- (6-溴-1- (甲氧基甲基) -1H-苯並[d]咪唑-2-基) 丙基) 胺基甲酸 (S) -第三丁酯

將碳酸鉀 (1.35 克, 9.77 毫莫耳) 及氯甲基甲基醚 (0.40 毫升, 5.3 毫莫耳) 加至 (1- (6-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基) 丙基) 胺基甲酸 (S) -第三丁酯 (製備例 18,

0.97 克，2.7 毫莫耳）之 N,N-二甲基甲醯胺（10 毫升）溶液中，再將反應於室溫下攪拌 16 小時。將反應以乙酸乙酯稀釋，再以水及鹽水清洗。將有機層於硫酸鎂上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將餘留物藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化，即得白色固狀之標題化合物（580 毫克，53%）。

LCMS Rt=1.27 分鐘 MS m/z 398,400 [^{79}Br , ^{81}Br , M+H] $^{+}$

製備例 20

（2-（5-溴-1H-苯並[d]咪唑-2-基）-2,3-二氫-1H-茚-2-基）胺基甲酸第三丁酯

將氯甲酸異丙酯之甲苯溶液（1.0M，20.0 毫升，20.0 毫莫耳）於一小時期間逐滴加至已冷卻至 -20℃ 之 N-Boc-2-胺基茚滿-2-羧酸（3.30 克，11.9 毫莫耳）之 N,N-二甲基甲醯胺（15.0 毫升）及 4-甲基嗎啉（2.20 毫升，20.0 毫莫耳）溶液中。將混合物於 -20℃ 下攪拌另 60 分鐘，然後將 4-溴-1,2-苯二胺（3.30 克，17.6 毫莫耳）加入。令反應混合物加溫至室溫 18 小時。將溶劑蒸發，再溶於乙酸乙酯中，以水、飽和水性碳酸氫鈉溶液、及鹽水清洗。將有機層於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，及於真空中濃縮。令所得餘留物溶於乙酸（20.0 毫升，352 毫莫耳）中，再於 60℃ 下加熱 2 小時。冷卻後，將溶劑於真空中移除，然後藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化，即得棕色固狀之標題化合物（3.05 克，60%）。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.44 (s, 9H), 3.60 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 5.41 (m, 1H), 7.21 (m, 6H), 7.31 (m, 1H)。

LCMS Rt=1.24 分鐘 MS m/z 428,430 [^{79}Br , ^{81}Br , M+H] $^+$

製備例 21

(4R,5R) -4- (5-溴 -1H-苯並咪唑 -2-基) -2,2,5-三甲基 -1,3-噁唑啉 -3-羧酸第三丁酯

將 HATU (24.2 克, 63.7 毫莫耳) 及 DIPEA (25.9 毫升, 144.7 毫莫耳) 加至 (4S,5R) -3- (第三丁氧羰基) -2,2,5-三甲基 -1,3-噁唑啉 -4-羧酸 (製備例 57, 15 克, 57.9 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (100 毫升) 溶液中, 再令混合物於 0℃ 下攪拌 10 分鐘。將 4-溴苯基 -1,2-二胺 (10.8 克, 57.9 毫莫耳) 加入, 再將反應於室溫下攪拌 18 小時。將反應以水稀釋, 再以乙酸乙酯萃取。將有機層收集, 於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 15-20% 乙酸乙酯之石油醚液洗提予以純化, 令所得中間體溶於乙酸 (100 毫升) 中, 再加熱至 50℃ 16 小時。將反應於真空中濃縮, 再以水稀釋, 以飽和水性碳酸鈉溶液鹼化, 再以乙酸乙酯萃取。將有機層收集, 於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物以乙醚研磨, 即得標題化合物 (11.7 克, 74%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.90 (s, 7H), 1.30 (d, 3H), 1.40 (s, 2H), 1.50-1.70 (m, 6H), 4.30 (br s,

1H), 4.50 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 12.60 (d, 1H)。

製備例 22

[(1R,2R) -1- (5-溴-1H-苯並咪唑-2-基) -2-甲氧基丙基]
胺基甲酸第三丁酯

將 { (1S,2R) -1-[(2-胺基-4-溴苯基) 胺基甲醯基]-2-甲氧基丙基 } 胺基甲酸第三丁酯 (製備例 23, 6.5 克, 16.17 毫莫耳) 之乙酸 (5 毫升) 溶液於室溫下攪拌 3 天, 其後於 40℃ 下攪拌 18 小時。將反應藉加入二噁烷稀釋, 再於真空中濃縮。將餘留物使用逆相柱式層析以 0-40 % 乙腈之 0.1 % 甲酸之水液洗提予以純化, 即得白色固狀之標題化合物 (1.8 克, 29%)。

¹H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.18 (d, 3H), 1.55 (s, 9H), 3.27 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.88 (m, 1H)。

製備例 23

{ (1S,2R) -1-[(2-胺基-4-溴苯基) 胺基甲醯基]-2-甲氧基丙基 } 胺基甲酸第三丁酯

於 -78℃ 下, 將 NMM (2.43 克, 24.01 毫莫耳) 及氯甲酸異丁酯 (2.58 克, 18.86 毫莫耳) 加至 N- (第三丁氧羰基) -O-甲基-L-蘇胺酸 (製備例 51, 4 克, 17.15 毫莫耳) 之無水四氫呋喃 (150 毫升) 溶液中, 再將反應於此

溫下攪拌 1 小時。然後於 -78°C 下將此溶液加至 4-溴苯基-1,2-二胺 (3.85 克, 20.58 毫莫耳) 之四氫呋喃 (50 毫升) 溶液中, 再將反應邊加溫至室溫邊攪拌 18 小時。藉加入水令反應中止, 再以乙酸乙酯 (3×50 毫升) 萃取。將有機層結合, 於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用逆相柱式層析以 0-60% 乙腈之 0.1% 甲酸之水液洗提予以純化, 即得標題化合物 (6.60 克, 96%)。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 0.95-1.20 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.38 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 6.60-7.20 (m, 3H)。

製備例 24

[(1R,2S)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-羥丙基]胺基甲酸第三丁酯

令 N-Boc-L-別蘇胺酸 (製備例 54, 67.12 克, 306 毫莫耳)、4-第三丁基-二胺基苯 (60.3 克, 367 毫莫耳) 及 HOBt (56.3 克, 367 毫莫耳) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (500 毫升) 中。將 NMM (67 毫升, 612 毫莫耳) 加入, 再將混合物冷至 0°C 。將 EDCI (65.6 克, 336 毫莫耳) 於 1.5 小時期間分次加入, 再將反應於室溫下攪拌 18 小時。將乙酸乙酯 (2 升) 其後將水 (1 升) 加入, 再將混合物強烈攪拌 15 分鐘。將水性層移出, 再進一步以乙酸乙酯 (2×30 毫升) 清洗。將有機層結合, 於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物於戊烷/二氯甲烷 10/1 中

超音波化兩次，再過濾以得淺粉紅色固狀物，令其溶於乙酸（500 毫升）中，再於 40℃ 下攪拌 24 小時，其後於室溫下攪拌 2 天。將溶劑於真空中移除，再令餘留物溶於乙酸乙酯（1.5 升）中。將飽和水性碳酸氫鈉（500 毫升）加入，再將混合物強烈攪拌。將有機層收集，以碳酸氫鈉溶液（2×200 毫升）清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。令餘留物溶於二氯甲烷（500 毫升）中，再使用矽膠柱式層析以 0-20% 丙酮之環己烷液洗提予以純化，即得灰白色固狀之標題化合物（89 克，定量）。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.17 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 4.17 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (m, 1H)。

LCMS R_t = 1.87 分鐘 MS m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備例 25

[(1R,2R)-1-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-羥丙基]胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係根據方法 4 之步驟 1 及 2，使用 N-Boc-L-蘇胺酸（製備例 52）及 4-第三丁基-二胺基苯製得。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.33 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 4.64-4.73 (m, 3H), 5.61 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.43-7.64 (m, 2H)。

LCMS R_t = 1.90 分鐘 MS m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備例 26

[(1S) -1- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -2-羥基-1-甲基乙基]胺基甲酸第三丁酯及[(1R) -1- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -2-羥基-1-甲基乙基]胺基甲酸第三丁酯

將 4-第三丁基-1,2-二胺基苯 (787 毫克, 4.79 毫莫耳)、T3P (2130 毫克, 3.35 毫莫耳) 及 TEA (0.89 毫升, 6.39 毫莫耳) 加至已攪拌之 Rac-N-Boc-2-甲基絲胺酸 (製備例 53, 700 毫克, 3.19 毫莫耳) 之二噁烷 (30 毫升) 溶液中, 再將反應加熱至 100°C 4 小時。將反應冷卻, 再分配於乙酸乙酯與飽和水性碳酸氫鈉溶液之間。將有機層收集, 再於真空中濃縮。將餘留物先使用矽膠柱式層析以 2/8 至 0/1 庚烷之 TBDME 液洗提予以純化, 其後使用 Chiralpak-IC 柱、220nM 以庚烷: 異丙醇 80: 20 洗提進行手性分離, 即得兩種對映異構體。

峰 1: 11.24 分鐘, 89% ee

峰 2: 16.94 分鐘, 99% ee。

峰 1 係用於下一步驟中且認定為 (S)。

製備例 27

[1- (5-溴-1H-苯並咪唑-2-基) -1-甲基乙基]胺基甲酸苄酯

將 {2-[(2-胺基-5-溴苯基) 胺基]-1,1-二甲基-2-側氧基乙基}胺基甲酸苄酯 (製備例 28, 80 克, 0.2 莫耳) 及對甲苯磺酸 (34 克, 0.2 莫耳) 之無水甲醇 (1 升) 溶液加熱至迴流 48 小時。將反應冷卻, 於真空中濃縮, 再分

配於二氯甲烷（1 升）與水（500 毫升）之間。將有機層收集，以水（200 毫升）、鹽水（200 毫升）清洗，於硫酸鈉上乾燥，再濃縮成低量以使能進行黃色固狀物之沈澱。將固狀物收集，再乾燥，即得標題化合物（18 克，23%）。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.61 (s, 6H), 4.93 (br s, 2H), 7.24-7.81 (br m, 8H), 12.32 (br s, 1H)。

製備例 28

{2-[(2-胺基-5-溴苯基) 胺基]-1,1-二甲基-2-側氧基乙基} 胺基甲酸苄酯

將 HOBt（25 克，0.18 毫莫耳）其後 EDCI.HCl（35.5 克，0.18 毫莫耳）加至已攪拌之 N-[(苄氧基) 羰基]-2-甲基丙胺酸（製備例 56，35 克，0.15 毫莫耳）之二氯甲烷（600 毫升）溶液中，再將反應於室溫下攪拌 30 分鐘。將 4-溴基苯-1,2-二胺（30.7 克，0.16 毫莫耳）加入，再將反應加熱至迴流 24 小時。將反應冷卻，再倒至水（500 毫升）中。將有機層分離出，以水（200 毫升）、鹽水（100 毫升）清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析予以純化，即得棕色固狀之標題化合物，其係直接用於下一步驟（80 克，66%）。

製備例 29

[(1S) -3-胺基-1- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -2-甲基-3-側氧基丙基]胺基甲酸第三丁酯

將 (3S) -3-[(第三丁氧羰基) 胺基]-3- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -2-甲基丙酸 (製備例 30, 7.25 克, 19.33 毫莫耳)、 Boc_2O (5.9 克, 27.0 毫莫耳)、吡啶 (1 毫升) 及碳酸氫鈉 (2 克, 25 毫莫耳) 之四氫呋喃/ N,N -二甲基甲醯胺 (200 毫升/100 毫升) 混合液於室溫下攪拌 18 小時。將 0.5M 氨之二噁烷液 (150 毫升) 加入, 再將反應於室溫下持續攪拌另 18 小時。將反應濃縮至乾, 再以飽和水性碳酸氫鈉溶液稀釋。將溶液以 2-甲基四氫呋喃萃取, 再於真空中濃縮。將餘留物使用逆相柱式層析以 5-70% 乙腈之 0.1% 甲酸之水液洗提予以純化, 即得非對映異構體形式之標題化合物 (3 克, 43%)。

LCMS R_t = 2.20 分鐘 MS m/z 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備例 30

(3S) -3-[(第三丁氧羰基) 胺基]-3- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -2-甲基丙酸

將 (3S) -3-[(第三丁氧羰基) 胺基]-3- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -2-甲基丙酸甲酯 (製備例 33, 7.25 克, 18.65 毫莫耳) 及氫氧化鋰 (0.67 克, 27.95 毫莫耳) 之四氫呋喃與水 (100 毫升/10 毫升) 混合液於室溫下攪拌 18 小時。將四氫呋喃蒸發, 再將餘留水性溶液以水 (100 毫升) 稀釋。將硫酸氫鉀之水溶液加入以得白

色沈澱物。將固狀物過濾，再乾燥，即得標題化合物，其係直接用於下一步驟。

製備例 31

(2R,3S) -3- ((第三丁氧羰基) 胺基) -3- (5-第三丁基) -1H-苯並[d]咪唑-2-基) -2-甲基丙酸

將 N-甲基嗎啉 (2.0 毫升, 18.23 毫莫耳) 其後氯甲酸異丁酯 (1.67 毫升, 12.8 毫莫耳) 加至已冷卻 (-78 °C) 之 (2S,3R) -4- (苄氧基) -2- ((第三丁氧羰基) 胺基) -3-甲基-4-側氧基丁酸 (製備例 66, 4.10 克, 12.2 毫莫耳) 之四氫呋喃 (50 毫升) 溶液中, 再將所得白色懸浮液於 -78°C 下攪拌 30 分鐘。將 4- (第三丁基) 苯-1,2-二胺 (2.40 克, 14.6 毫莫耳) 之四氫呋喃 (5 毫升) 溶液加入。令反應混合物加溫至室溫, 再於室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物於真空中濃縮。令粗製產物溶於乙酸乙酯 (200 毫升) 中, 再以水性飽和碳酸氫鈉 (3×50 毫升) 、水 (2×50 毫升) 清洗。將有機層於真空中濃縮, 再藉矽膠柱式層析以二氯甲烷: 乙酸乙酯梯度洗提予以純化。令餘留物溶於甲醇 (50 毫升) 中, 再將氫氧化鈣 (20% 重量 % / 碳, 0.43 克) 加入。將反應混合物於氫氣氛 (2atm) 下、於室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物通過小 Arbocel 墊中過濾, 再於真空中濃縮。令餘留物溶於乙酸 (100 毫升) 中, 再於室溫下攪拌 72 小時。將反應混合物於真空中濃縮。將粗製產物藉逆相柱式層析以水/乙腈

梯度洗提予以純化，即得灰白色固狀之標題化合物（3.54 克，78%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.13 (d, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 3.41 (m, 1H), 5.40 (br. s, 1H), 5.54 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.62 (s, 1H)

LCMS (系統 1, 酸性, 4.5 分鐘): R_t = 2.09 分鐘 MS m/z 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備例 32

(2R,3S)-3-[(第三丁氧羰基)胺基]-3-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-甲基丙酸

標題化合物係根據製備例 30 所述之方法，使用 (2R,3S)-3-[(第三丁氧羰基)胺基]-3-[5-(4-氰基-3-氟苯基)-1H-苯並咪唑-2-基]-2-甲基丙酸苄酯（製備例 34）製得，（163 毫克，84%）。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.25 (d, 3H), 1.46 (s, 9H), 3.30 (m, 1H), 5.14 (d, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 3H), 7.78 -7.82 (m, 1H), 7.86 (m, 1H)。

LCMS R_t = 2.39 分鐘 MS m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備例 33

(3S)-3-[(第三丁氧羰基)胺基]-3-(5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基)-2-甲基丙酸甲酯

將 (2S) -2-[(第三丁氧羰基) 胺基]-4-甲氧基-3-甲
基-4-側氧基丁酸 (製備例 62, 8.45 克, 32.3 毫莫耳) 之
四氫呋喃 (300 毫升) 溶液冷卻至 -78°C , 再將 NMM (5.3
毫升) 加入, 其後氯甲酸異丁酯 (4.44 毫升, 34 毫莫
耳) 之四氫呋喃 (20 毫升) 溶液於 30 分鐘期間逐滴加
入。於 -78°C 下, 將所得溶液經由套管加至 4-第三丁基-
1,2-二胺基苯 (5.95 克, 36.22 毫莫耳) 之四氫呋喃 (100
毫升) 溶液中。將反應於 -78°C 下攪拌 1 小時, 然後令其
加溫至室溫 3 小時。將反應於真空中濃縮, 再以乙酸乙酯
(300 毫升) 稀釋。將溶液以飽和水性碳酸氫鈉溶液
(2×100 毫升)、鹽水 (3×100 毫升) 清洗, 於硫酸鈉上
乾燥及於真空中濃縮。令餘留物溶於乙酸 (150 毫升)
中, 再於室溫下攪拌 4 天。將反應與二噁烷共沸地蒸發至
乾。將餘留物使用逆相柱式層析以 5-40% 乙腈之 0.1% 甲
酸之水液洗提予以純化。將乙腈蒸發, 再將餘留水性溶液
以飽和水性碳酸氫鈉溶液鹼化。將產物以乙酸乙酯萃取,
於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將粗製餘留物使用矽膠
柱式層析以二氯甲烷/第三丁基甲基醚 9/1 洗提予以純化,
即得黃色固狀標題化合物 (7.25 克, 58%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.10-1.55 (m, 21H),
3.25 及 3.52 (m, 1H, 非對映異構體 1:2 比), 3.65 及 3.72
(s, 3H, 非對映異構體 1:2 比), 5.18 及 5.21 (m, 1H, 非對
映異構體 1:2 比), 5.60 及 6.25 (m, 1H, 非對映異構體 1:2
比), 7.28-7.80 (m, 3H)。

LCMS Rt = 2.59 分鐘 MS m/z 390 [M+H]⁺

製備例 34

(2R,3S) -3-[(第三丁氧羰基) 胺基]-3-[5- (4-氟基-3-氟苯基) -1H-苯並咪唑-2-基]-2-甲基丙酸苄酯

將 NMM (267 毫克, 2.64 毫莫耳) 加至 (2S) -4-(苄氧基) -2-[(第三丁氧羰基) 胺基]-3-甲基-4-側氧基丁酸 (製備例 66, 713 毫克, 2.11 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (15 毫升) 溶液中, 再將混合物冷卻至 0℃。將 HATU (871 毫克, 2.29 毫莫耳) 加入, 再將反應邊加溫至室溫邊攪拌 2 小時。將 3',4'-二胺基-3-氟-[1,1'-聯苯基]-4-腈 (製備例 81, 400 毫克, 1.76 毫莫耳) 加入, 再將反應於室溫下攪拌 18 小時。將反應以水稀釋及以乙酸乙酯萃取。將有機層收集, 於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 20-40% 乙酸乙酯之庚烷液洗提予以純化。令餘留物溶於乙酸 (10 毫升) 中, 再加熱至 40℃ 2 天。將反應冷卻, 再與二氯甲烷共沸地於真空中濃縮, 以得泡沫狀物。將餘留物使用矽膠柱式層析以二氯甲烷: 乙酸乙酯 94: 6 洗提予以純化, 即得標題化合物。

¹H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 1.25 (d, 3H), 1.46 (s, 9H), 3.39 (m, 1H), 5.08 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.59-7.84 (m, 3H)。

製備例 35

[(1S) -4- (苄氧基) -1- (5-第三丁基 -1H- 苯並咪唑 -2-基) 丁基] 胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係根據方法 4 之步驟 1 及 2，使用 5- (苄氧基) -N- (第三丁氧羰基) -L-正纈胺酸及 4-第三丁基-1,2-二胺基苯製得。將粗製產物藉矽膠柱式層析以 30-40 % 乙酸乙酯之石油醚液洗提予以純化 (430 毫克，52 %)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.32 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.43-1.65 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 7.18-7.35 (m, 7H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 11.98 (d, 1H)。

MS m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備例 36

(3S) -3-[(第三丁氧羰基) 胺基]-3- (5-異丙基 -1H- 苯並咪唑 -2-基) 丙酸苄酯

標題化合物係根據方法 4 之步驟 1 及 2，使用 4- (1-甲基乙基) -1,2-苯二胺及 N-boc-L-asp-4-苄酯製得，且係直接用於下一反應中。

製備例 37

((1S,2R) -3-胺基 -1- (6- (第三丁基) 咪唑並 [1,2-a] 吡

啉-2-基)-2-甲基-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯

令 2-(6-(第三丁基)咪唑並[1,2-a]吡啉-2-基)-3-甲基-4-側氧基四氫吡啉-1-羧酸(2S,3R)-第三丁酯(製備例 38)溶於四氫呋喃(10 毫升)中,再將過量之 28% 水性氫氧化銨溶液(約 3 毫升)加入。將反應於密封管瓶中、於 50°C 下攪拌 18 小時。將溶劑於真空中移除,即得 311 毫克之標題化合物。

LCMS Rt = 0.98 分鐘 MS m/z 375 [M+H]⁺

製備例 38

2-(6-(第三丁基)咪唑並[1,2-a]吡啉-2-基)-3-甲基-4-側氧基四氫吡啉-1-羧酸(2S,3R)-第三丁酯

令(3R,4S)-4-(6-(第三丁基)咪唑並[1,2-a]吡啉-2-基)-3-甲基四氫吡啉-2-酮(製備例 39)溶於四氫呋喃(15 毫升)中,再將 4-二甲胺基吡啉(89 毫克, 0.71 毫莫耳)加入,其後將過量之二碳酸二第三丁酯(1560 毫克, 7.14 毫莫耳)及三乙胺(721 毫克, 7.14 毫莫耳)加入。將反應混合物於室溫下攪拌 4 小時,然後將溶劑於真空中移除。將餘留物藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯之己烷液洗提予以純化,即得標題化合物。

LCMS Rt = 1.04 分鐘 MS m/z 358 [M+H]⁺

製備例 39

(3R,4S)-4-(6-(第三丁基)咪唑並[1,2-a]吡啉-2-基)-

3-甲基四氫吡啶-2-酮

令 (3R,4S) -4- (6- (第三丁基) 咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基) -1- (第三丁基二甲基矽基) -3-甲基四氫吡啶-2-酮 (製備例 40) 溶於四氫呋喃中，再將 1M 四丁基氟化銨之四氫呋喃液 (3 毫升，10 毫莫耳) 加入。將反應混合物攪拌 2 小時，然後將溶劑於真空中移除。將中間體藉矽膠柱式層析以 0-100% CMA80 之二氯甲烷液洗提予以純化，即得標題化合物。

LCMS Rt = 0.37 分鐘 MS m/z 258 [M+H]⁺

製備例 40

(3R,4S) -4- (6- (第三丁基) 咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基) -1- (第三丁基二甲基矽基) -3-甲基四氫吡啶-2-酮

將 (3R,4S) -4- (2-溴乙醯基) -1- (第三丁基二甲基矽基) -3-甲基四氫吡啶-2-酮 (製備例 72，1144 毫克，3.57 毫莫耳) 及 5- (第三丁基) 吡啶-2-胺 (537 毫克，3.57 毫莫耳) 於乙腈 (10 毫升) 中混合，再將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時，然後於 65°C 下攪拌另 18 小時以完成脫水作用。將反應溶劑於真空中移除，再將餘留物藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯之己烷液洗提予以純化，即得標題化合物，其係立即用於下一步驟中。

LCMS Rt = 0.99 分鐘 MS m/z 372 [M+H]⁺

製備例 41

[(1R) -2- (苄氧基) -1- (6-第三丁基咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基]胺基甲酸第三丁酯

將{ (1S) -1- (苄氧基) 甲基]-3-溴-2-側氧基丙基}胺基甲酸第三丁酯 (3.72 克, 10.0 毫莫耳) 及 2-胺基-6-第三丁基吡啶 (1.5 克, 10.0 毫莫耳) 之甲苯 (50 毫升) 混合液於室溫下攪拌 14 小時, 然後迴流 5 小時。將反應混合物冷卻, 再於真空中濃縮。將粗製產物藉矽膠柱式層析以 30% 乙酸乙酯之石油醚液洗提予以純化。將餘留物以冷濃氫氨酸 (5 毫升) 處理其後於室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物以飽和水性碳酸鈉溶液鹼化, 以乙酸乙酯萃取, 於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮以得餘留物, 將其進一步藉製備 TLC 以 20% 甲醇之乙酸乙酯液洗提予以純化, 即得標題化合物 (21 毫克, 25%)。

MS m/z 234 $[M+H]^+$

製備例 42

(2R,3S) -3-[(第三丁氧羰基) 胺基]-3-[6-(4-氰苯基) 咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]-2-甲基丙酸苄酯

將 4-(6-胺基吡啶-3-基) 苯甲腈加至 (2R,3S) -5-溴-3-[(第三丁氧羰基) 胺基]-2-甲基-4-側氧基戊酸苄酯 (製備例 65, 400 毫克, 0.966 毫莫耳) 之四氫呋喃 (15 毫升) 溶液中, 再將反應於室溫下攪拌 3 天, 其後於 40 °C 下攪拌 18 小時。將反應以飽和水性碳酸氫鈉溶液 (80 毫升) 稀釋, 再以乙酸乙酯 (3×50 毫升) 萃取。將有機

層收集，於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物藉逆相柱式層析以 0-60% 乙腈之水液洗提予以純化，其後藉矽膠柱式層析以 40% 乙酸乙酯之庚烷液予以純化，即得標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.23 (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.44 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.18 (m, 2H), 6.00 (d, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.82 (d, 2H), 8.18 (s, 1H)。

製備例 43

(2S,3S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-3-羥基丁酸

於 0°C 下，將二碳酸二第三丁酯 (550 毫克，2.52 毫莫耳) 加至 L-別蘇胺酸 (250 毫克，2.10 毫莫耳) 及碳酸氫鈉 (529 毫克，6.30 毫莫耳) 之甲醇 (2.5 毫升) 及水 (2.5 毫升) 混合液中。然後令反應混合物加溫至室溫，再於室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物濃縮以移除甲醇，再將餘留之水性相以 6N 氫氯酸溶液酸化 (pH3-4)，以乙醚萃取 (3x)，將有機相結合，再以水及鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾及於真空中濃縮，然後於真空下乾燥 24 小時，即得白色固狀之標題化合物 (304 毫克)。

LCMS R_t = 0.36 分鐘 MS m/z 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$ MS m/z 218 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製備例 44

(2S)-4-(苄氧基)-2-[(第三丁氧羰基)胺基]-3,3-二甲基-4-側氧基丁酸

將三乙胺 (2.3 毫升, 16.41 毫莫耳) 其後溴化鋰 (4.75 克, 54.73 毫莫耳) 加至 N-(第三丁氧羰基)-3,3-二甲基-L-天冬胺酸 4-苄酯 1-甲酯 (製備例 45, 2 克, 5.47 毫莫耳) 之乙腈 (30 毫升) 及水 (0.6 毫升) 溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌 3 天。將反應以 1N 氫氯酸酸化, 再以乙酸乙酯萃取。將有機層於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮, 即得標題化合物, 其係直接用於下一步驟中 (1.5 克)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.2 (s, 6H), 1.36 (s, 9H), 4.6 (d, 1H), 5.00-5.15 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H), 12.82 (br s, 1H)

製備例 45

N-(第三丁氧羰基)-3,3-二甲基-L-天冬胺酸 4-苄酯 1-甲酯

於 -78°C 下, 將 1M LiHMDS 之四氫呋喃液 (111 毫升, 111.12 毫莫耳) 加至 N-(第三丁氧羰基)-L-天冬胺酸 4-苄酯 1-甲酯 (製備例 46, 7.5 克, 22.23 毫莫耳) 之四氫呋喃 (500 毫升) 液中, 再於氮下攪拌 2 小時。將溶液以甲基碘 (5.5 毫升, 88.92 毫莫耳) 處理, 再將反應於 -78°C 下攪拌另 1 小時, 其後於室溫下攪拌 18 小時。將

溶液以飽和水性氯化銨溶液令反應中止，再以乙酸乙酯萃取。將有機層於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用製備 HPLC 予以純化，即得標題化合物（2.5 克，31 %）。

LCMS (7 分鐘運行) $R_t = 4.59$ 分鐘 MS m/z 266

$[M-Boc+H]^+$

製備例 46

N-（第三丁氧羰基）-L-天冬胺酸 4-苄酯 1-甲酯

將無水碳酸鉀（10.2 克，74.22 毫莫耳）及甲基碘（4.6 毫升，74.22 毫莫耳）加至 Boc-D-Asp-OBzl 酯（8 克，24.741.8 毫莫耳）之丙酮（150 毫升）溶液中，再於室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物於真空中濃縮，以二氯甲烷研磨，再將濾液濃縮，即得標題化合物，其係直接用於下一步驟中（7.5 克，89 %）。

製備例 47

（3R）-3-乙醯氧基-1-（第三丁氧羰基）-L-脯胺酸

將吡啶（5 毫升）及乙酸酐（2 毫升）加至 N-boc-順式-3-羥基-L-脯胺酸（400 毫克，1.73 毫莫耳）中，再將反應於室溫下攪拌 4 小時。將反應以水稀釋，以 1N 氫氯酸酸化，再以乙酸乙酯萃取。將有機層於無水硫酸鈉上乾燥，再於減壓下濃縮，即得標題化合物（370 毫克，78 %）。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.34 (d, 9H), 1.83-1.98 (m, 4H), 2.05-2.20 (m, 1H), 3.25-3.44 (m, 2H), 4.3 (d, 1H), 5.34-5.42 (m, 1H), 12.7 (br s, 1H)。

製備例 48

(4R) -3- (第三丁氧羰基) -2,2-二甲基-1,3-氧雜氮雜環庚烷-4-羧酸

將濕 5% 鈦/碳 (400 毫克) 加至 (4R) -2,2-二甲基-1,3-氧雜氮雜環庚烷-3,4-二羧酸 4-苄酯 3-第三丁酯 (製備例 49, 2.5 克, 6.87 毫莫耳) 之 50% 乙醇之四氫呋喃 (100 毫升) 溶液中, 再於室溫下、於氫氣球下攪拌 4 小時。將反應通過 celite 中過濾, 再將濾液於減壓下濃縮, 即得標題化合物 (1.6 克, 85%)。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.40 (s, 12H), 1.42 (s, 3H), 1.60-1.76 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 2H), 3.70-3.90 (m, 3H), 12.1 (br s, 1H)。

製備例 49

(4R) -2,2-二甲基-1,3-氧雜氮雜環庚烷-3,4-二羧酸 4-苄酯 3-第三丁酯

將 2,2-二甲氧基丙烷 (12.07 毫升, 92.8 毫莫耳) 及 PPTS (催化量) 加至 N- (第三丁氧羰基) -5-羥基-D-正纈胺酸苄酯 (製備例 50, 3 克, 9.28 毫莫耳) 之四氫呋喃 (20 毫升) 溶液中, 再將反應於 60°C 下攪拌 5 小時。將

反應混合物倒至冷水中，再以乙酸乙酯萃取。將有機層於硫酸鈉上乾燥，再於減壓下濃縮，即得標題化合物（2.5 克，74%）。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.40 (s, 12H), 1.43 (s, 3H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 2H), 3.70-3.90 (m, 3H), 5.1 (s, 2H), 7.26-7.40 (m, 5H)。

製備例 50

N-（第三丁氧羰基）-5-羥基-D-正纈胺酸苄酯

於 -10°C 下、於氬氣氛下、將三乙胺（12.4 毫升，89.02 毫莫耳）及氯甲酸乙酯（11.57 毫升，89.02 毫莫耳）加至 N-Boc-D-Glu（OBzl）OH（10 克，29.6 毫莫耳）之四氫呋喃（100 毫升）溶液中。將混合物於 -10°C 下攪拌 1 小時。於 -10°C 下、將氫硼化鈉（4.39 克，118.4 毫莫耳）之水（100 毫升）液逐滴加至反應混合物中，然後將反應混合物於室溫下攪拌 4 小時。將反應混合物以飽和水性氯化銨溶液令反應中止，以乙酸乙酯萃取，於硫酸鈉上乾燥，再於真空中濃縮。將餘留物藉矽膠柱式層析以 30-40% 乙酸乙酯之石油醚液洗提予以純化，即得標題化合物（3.1 克，33%）。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ ppm 1.42 (s, 9H), 1.70-1.95 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 3.53-3.70 (m, 3H), 4.8 (br s, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.30-7.40 (m, 5H)。

MS m/z 224 [M-Boc+H]⁺

製備例 51

N-（第三丁氧羰基）-O-甲基-L-蘇胺酸

於 0℃ 下、將碳酸氫鈉（18.93 克，225.32 毫莫耳）及 Boc₂O（24.59 克，112.66 毫莫耳）加至 O-甲基-L-蘇胺酸（10 克，75.11 毫莫耳）之四氫呋喃（350 毫升）及水（350 毫升）溶液中，再令反應邊加溫至室溫邊攪拌 18 小時。藉加入水性硫酸氫鉀溶液至 pH=4 令反應中止，再以乙酸乙酯（5×150 毫升）萃取。將結合之有機層於硫酸鈉上乾燥，再於真空中濃縮。將餘留物以庚烷研磨，即得白色固狀之標題化合物（16.50 克，94%）。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.22 (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.28 (s, 3H), 3.98 (br d, 1H), 4.38 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 10.40-10.60 (br s, 1H)。

製備例 52

N-Boc-L-蘇胺酸

將碳酸氫鈉（434 毫克，5.17 毫莫耳）之水（5 毫升）液其後 Boc₂O（1.07 克，4.90 毫莫耳）加至 L-蘇胺酸（400 毫克，3.36 毫莫耳）之甲醇（5 毫升）溶液中，再將反應於室溫下攪拌 3 天。將溶劑於真空中移除，再將餘留物以水（20 毫升）稀釋及以乙醚（2×20 毫升）清洗。將水性層以飽和水性硫酸氫鈉溶液酸化，再以 2-甲基四氫

呋喃萃取。將有機層於硫酸鈉上乾燥，再於真空中濃縮，即得白色固狀之標題化合物（730 毫克，99%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.24 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 4.26 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.69 (br s, 1H)。

LCMS R_t = 1.68 分鐘 MS m/z 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備例 53

2-（（第三丁氧羰基）胺基）-3-羥基-2-甲基丙酸

於 0°C 下、將二碳酸二第三丁酯（3.44 克，15.7 毫莫耳）加至 α 甲基-DL-絲胺酸（1.25 克，10.5 毫莫耳）及碳酸氫鈉（2.64 克，31.5 毫莫耳）之甲醇（5 毫升）及水（5 毫升）溶液中。將冰浴移除，再令反應混合物加溫至室溫 18 小時。將反應混合物濃縮以移除甲醇，然後將餘留之水性相以 6N 氫氯酸溶液酸化（ $\text{pH}3\sim4$ ），以乙醇萃取（3x）。將結合之有機相以水及鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾及濃縮，然後於真空中乾燥以得粗製產物，將其經由矽膠柱式層析以 0-10% 甲醇之二氯甲烷液洗提予以純化，即得白色固狀之標題化合物（450 毫克）。

LCMS R_t = 0.37 分鐘 MS m/z 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$ MS m/z 218 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製備例 54

N-Boc-L-別蘇胺酸

於 0℃ 下、將碳酸氫鈉之水溶液（43.44 克，517 毫莫耳之 500 毫升液）加至 L-別蘇胺酸（40 克，335.8 毫莫耳）之甲醇（500 毫升）溶液中，再將反應於此溫下攪拌 10 分鐘。將 Boc_2O （107 克，490 毫莫耳）加入，再將反應於室溫下攪拌 18 小時。將另外之 Boc_2O （10 克）加入，再令反應持續 5 小時。將溶劑於真空中移除，再將餘留物使用飽和水性硫酸氫鉀溶液酸化至 $\text{pH}=4/5$ ，其後以乙酸乙酯（8×300 毫升）及 2-甲基四氫呋喃（3×300 毫升）萃取。將有機層結合，於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物以戊烷（2×30 毫升）研磨，即得標題化合物（72 克，98%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.20 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 4.20 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 5.45 (m, 1H)。

製備例 55

N-Boc-D-別蘇胺酸

標題化合物係根據製備例 51，使用 D-別蘇胺酸與氫氧化鈉及第三丁醇製得，且直接用於下一步驟中。

製備例 56

N-[(苄氧基)羰基]-2-甲基丙胺酸

於 0℃ 下、將 CbzCl （91 克，0.54 毫莫耳）之二噁烷（500 毫升）溶液於 15 分鐘期間加至 2-甲基丙胺酸（50 克，0.49 毫莫耳）及碳酸鈉（156 克，1.47 毫莫耳）之水

(1 升) 溶液中。將所得溶液於室溫下攪拌 18 小時。將反應以乙醚 (2×500 毫升) 萃取，再將水性層收集，以濃氫氯酸酸化至 pH=1，再以乙酸乙酯 (2×500 毫升) 萃取。將有機層結合，以鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮，即得白色固狀之標題化合物，其係直接用於下一步驟中 (111 克，97%)。

製備例 57

(4S,5R) -3- (第三丁氧羰基) -2,2,5-三甲基-1,3-噁唑啉-4-羧酸

將 Boc-L-蘇胺酸 (600 克，2.74 莫耳) 加至甲基第三丁基醚 (3.6 升) 及四氫呋喃 (1.2 升) 中，其後將 2,2-二甲氧基丙烷 (1710 克，16.42 莫耳) 及對甲苯磺酸吡啶鎘 (171.9 克，684 毫莫耳) 加入，再將懸浮液加熱至迴流 20 小時。將反應冷卻，以水 (3 升) 稀釋，再攪拌以得溶液。將有機層收集，以水 (1.8 升) 清洗，再以甲基第三丁基醚 (4.2 升) 稀釋。將氫氧化鈉之水溶液 (109 克之 120 毫升液) 加入，再將混合物攪拌 20 分鐘。將混合物濃縮至低量以達成沈澱作用。將所得固狀物過濾，即收集到標題化合物之鈉鹽。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.20 (d, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.42 (s, 6H), 3.43 (m, 1H), 3.94 (m, 1H)。

製備例 58

(4S,5R) -4- (溴乙醯基) -2,2,5-三甲基-1,3-噁唑啉-3-羧酸第三丁酯

標題化合物係根據製備例 65 製得。將餘留物使用矽膠柱式層析以 10-15% 乙酸乙酯之庚烷液洗提予以純化，即得白色固狀物 (1.23 克，45%)。

LCMS Rt = 2.72 分鐘 MS m/z 238 [M-Boc]⁺

製備例 59A 及製備例 59B

(4R,5R) -3- (第三丁氧羰基) -2,2,5-三甲基-1,3-噁唑啉-4-羧酸 (製備例 59A) 及

(4S,5S) -3- (第三丁氧羰基) -2,2,5-三甲基-1,3-噁唑啉-4-羧酸 (製備例 59B)

標題化合物係根據製備例 60，使用 N-Boc-D-別蘇胺酸及 N-Boc-L-別蘇胺酸製得。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.25 (d, 3H). 1.30-1.60 (15 H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 12.70 (s, 1H)。

製備例 60

(4S,5R) -3- (第三丁氧羰基) -5-異丙基-2,2-二甲基-1,3-噁唑啉-4-羧酸

於氮氣氛下、將 2,2-二甲氧基丙烷 (10 毫升，10 毫莫耳) 及催化量之樟腦磺酸 (0.1 克，0.3 毫莫耳) 加至已攪拌已冰冷之 (3R) -L-亮胺酸-N- (1,1-二甲基乙氧基)

羰基]-3-羥基 (Angew.Chem. Int. Ed., 49(9), 9500-9503, (2010), 250 毫克, 1 毫莫耳) 之無水四氫呋喃 (30 毫升) 溶液中, 再於 90°C 下攪拌 16 小時。將反應混合物於減壓下濃縮, 令餘留物溶於二氯甲烷中, 再以水其後鹽水清洗。將有機層於無水硫酸鈉上乾燥, 再於真空中濃縮, 即得標題化合物 (0.25 克, 86%), 其係用於下一反應中而不必純化。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0.9 (d, 6H), 1.30-1.42 (m, 9H), 1.50 (d, 6H), 1.75-1.85 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.90 (d, 1H), 12.90 (br s, 1H)。

製備例 61

(4S,5R)-3-(第三丁氧羰基)-5-乙基-2,2-二甲基-1,3-噁唑啉-4-羧酸

標題化合物係根據製備例 57, 使用 PTSA 之二氯甲烷液於室溫下製得。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0.90 (t, 3H), 1.30-1.70 (m, 17H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 12.90 (s, 1H)。

製備例 62

(2S)-2-[(第三丁氧羰基)胺基]-4-甲氧基-3-甲基-4-側氧基丁酸

令 (2S)-2-胺基-4-甲氧基-3-甲基-4-側氧基丁酸 (製

備例 63，23 克，82.55 毫莫耳）溶於 NMM：甲醇（1：1，100 毫升）中，再蒸發至乾。令餘留物溶於甲醇（200 毫升）中，再冷卻至 0℃。將 Boc_2O （21.6 克，99 毫莫耳）及三乙胺（23 毫升，105 毫莫耳）加入，再將反應於室溫下攪拌 18 小時。將反應於真空中濃縮，再以庚烷研磨。令固狀物溶於乙酸乙酯（200 毫升）中，以 10% 硫酸氫鉀之鹽水液清洗。將水性相以乙酸乙酯（7×100 毫升）反清洗，再將有機層結合，以鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以二氯甲烷/甲醇 95/5 洗提予以純化，即得非對映異構體比為 2：1 之標題化合物（12 克，57%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.20-1.30 (m, 3H), 1.43 (m, 9H), 3.03 及 3.27 (m, 1H, 非對映異構體 1:2 比), 3.71 (m, 3H), 4.53 及 4.67 (1H, m, 非對映異構體 2:1 比), 5.30 及 5.50 (m, 1H, 非對映異構體 2:1 比)。

LCMS R_t = 2.29 分鐘 MS m/z 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備例 63

(2S)-2-胺基-4-甲氧基-3-甲基-4-側氧基丁酸

將 3-甲基-L-天冬胺酸二甲酯（製備例 64，23 克，82.55 毫莫耳）、 $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ （21.9 克，99.05 毫莫耳）之水（250 毫升）混合液加熱至 70℃ 4 小時。將所得沈澱物過濾，再將濾液冷卻至 0℃。確使溫度不會上升超過 5℃ 地將硫化銨（20% 之水液，67.5 毫升，198 毫莫

耳) 徐緩加入。將反應通過 arbocel 中過濾以移除銅殘留物，再將濾液於真空中濃縮。令餘留物再溶於甲醇中，再通過 arbocel 中過濾，同時將濾液濃縮至乾，即得油狀之標題化合物，其係直接用於下一步驟中。

^1H NMR (400MHz, D_2O): δ ppm 1.10-1.20 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.60-3.65 (m, 3H), 3.93 (m, 1H)。非對映異構體明顯為 2:1 比。

製備例 64

3-甲基-L-天冬胺酸二甲酯

將 N- (第三丁氧羰基) -3-甲基-L-天冬胺酸二甲酯 (製備例 67, 22.7 克, 0.083 莫耳) 之甲酸 (100 毫升) 溶液於 40°C 下攪拌 2 小時。將反應與水 (3×300 毫升) 共沸地於真空中濃縮，即得無色油狀之甲酸鹽形式之標題化合物，其係直接用於下一反應中。

製備例 65

(2R,3S) -5-溴-3-[(第三丁氧羰基) 胺基]-2-甲基-4-側氧基戊酸苄酯

於 -78°C 下，將 NMM (0.36 毫升, 3.26 毫莫耳) 其後氯甲酸異丁酯 (0.42 毫升, 3.26 毫莫耳) 加至 (2S) -4-(苄氧基) -2-[(第三丁氧羰基) 胺基]-3-甲基-4-側氧基丁酸 (製備例 66, 1 克, 2.96 毫莫耳) 之四氫呋喃 (60 毫升) 溶液中，再將反應邊由 -78°C 加溫至 -60°C 邊攪拌 1

小時。將所得白色沈澱物濾出，再將濾液冷卻至 0℃。將預製備之重氮甲烷之乙醚溶液（1.97 克 Diazald，90 毫升乙醚）加至溶液中，再將反應於 0℃ 下攪拌 12 小時。將 48% 溴化氫之水溶液加入，再將反應攪拌 30 分鐘，其後以乙酸乙酯稀釋。將有機層收集，以飽和水性碳酸氫鈉溶液、鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，再於真空中濃縮，即得標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.28 (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.40 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.57 (dd, 1H), 5.10 (m, 2H), 5.63 (d, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H)。

LCMS Rt = 3.51 分鐘 MS m/z 436 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

製備例 66

(2S)-4-(苄氧基)-2-[(第三丁氧羰基)胺基]-3-甲基-4-側氧基丁酸

於 0℃ 下、將氫氧化鋰（34 毫克，1.42 毫莫耳）加至 N-(第三丁氧羰基)-3-甲基-L-天冬胺酸 4-苄酯 1-甲酯（製備例 68，0.5 克，1.52 毫莫耳）之四氫呋喃/水（50 毫升/10 毫升）溶液中，再將反應邊徐緩加溫至室溫邊攪拌 18 小時。將反應以庚烷萃取，再將水性相以 10% 水性硫酸氫鉀溶液酸化。將溶液以乙酸乙酯萃取，以鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用逆相柱式層析以 0-60% 乙腈之 0.1% 甲酸之水液洗提予以純化，即得標題化合物（182 毫克，38%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.28 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.31 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 5.17 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H)。

製備例 67

N-（第三丁氧羰基）-3-甲基-L-天冬胺酸二甲酯

於 -30°C 下、將丁基鋰（2.5M 之己烷液，169 毫升，0.423 莫耳）加至六甲基二矽氮烷（88 毫升，0.421 莫耳）之四氫呋喃（500 毫升）溶液中，再將混合物於此溫下攪拌 15 分鐘，其後冷卻至 -78°C 。將 N-（第三丁氧羰基）-L-天冬胺酸二甲酯（製備例 70，50 克，0.19 莫耳）之四氫呋喃（200 毫升）溶液於 15 分鐘期間徐緩加入，再將反應於 -78°C 下攪拌 2 小時。將甲基碘（14.3 毫升，0.23 莫耳）於 30 分鐘期間加入，再邊於 -78°C 下攪拌邊令反應持續 18 小時。藉倒入水性硫酸氫鉀溶液（80 克之 600 毫升液， $\text{pH}=3$ ）中以令反應中止。然後將四氫呋喃於真空中移除，再將產物萃取至乙酸乙酯中。將有機層收集，以鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-10% 乙酸乙酯之庚烷液洗提予以純化，即得非對映異構體混合物比為 7：3 之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.25 (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.29 (m, 1H), 3.66 (m, 2x3H), 4.52 (dd, 1H), 5.42 (br d, 1H)。

製備例 68

N-（第三丁氧羰基）-3-甲基-L-天冬胺酸 4-苄酯 1-甲酯

標題化合物係根據製備例 67，使用 N-（第三丁氧羰基）-L-天冬胺酸 4-苄酯 1-甲酯（製備例 69）製得。將粗製餘留物使用逆相柱式層析以 0-60% 乙腈之 0.1% 甲酸之水液洗提予以純化，其後藉矽膠柱式層析以庚烷：丙酮 95：5 洗提予以純化，即得假定為（2R），（3S）之一種主要非對映異構體。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.25 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.28 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.54 (m, 1H), 5.14 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H)。

製備例 69

N-（第三丁氧羰基）-L-天冬胺酸 4-苄酯 1-甲酯

將甲基碘（9.6 毫升，154.6 毫莫耳）加至 N-Boc-O-Bn-L-Asp（25 克，77.3 毫莫耳）及碳酸氫鉀（15.5 克，154.6 毫莫耳）之 N,N-二甲基甲醯胺（300 毫升）溶液中，再將反應於室溫下攪拌 18 小時。將反應以乙酸乙酯稀釋，以飽和水性碳酸氫鈉溶液、水清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以二氯甲烷/第三丁基甲基醚 4/1 洗提予以純化，即得白色固狀之標題化合物（26 克，96%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.43 (s, 9H), 2.8-

3.1 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H)。

製備例 70

N-（第三丁氧羰基）-L-天冬胺酸二甲酯

於 -78℃ 下、將三乙胺（200 毫升，1.50 莫耳）其後 Boc_2O （180 克，0.83 莫耳）加至 L-天冬胺酸二甲酯氫氯酸鹽（製備例 71，160 克，0.75 莫耳）之甲醇（600 毫升）溶液中，再將反應於室溫下攪拌 18 小時。將反應於真空中濃縮，再以四氫呋喃研磨。將三乙胺氫氯酸鹽濾出，再將濾液蒸發至乾。令餘留物溶於二氯甲烷中，再使用矽膠柱式層析以二氯甲烷：第三丁基甲基醚 100：1 洗提予以純化，即得白色固狀之標題化合物（153.7 克，78%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.40 (s, 9H), 2.70-3.10 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.59 (m, 1H), 5.46 (m, 1H)。

製備例 71

L-天冬胺酸二甲酯氫氯酸鹽

於 -78℃ 下、將乙醯氯（160 毫升）逐滴加至甲醇（600 毫升）中，其後將 L-天冬胺酸（100 克，0.75 莫耳）加入，再將反應邊加溫至室溫邊攪拌 3 天。將反應於真空中濃縮，即得白色固狀之氫氯酸鹽形式之標題化合物

(160 克，定量)。

^1H NMR (400MHz, D_2O): δ ppm 3.04 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.39 (m, 1H)。

製備例 72

(3R,4S) -4- (2-溴乙醯基) -1- (第三丁基二甲基矽基) -3-甲基四氫吡啶-2-酮

令 (2S,3R) -1- (第三丁基二甲基矽基) -3-甲基-4-側氧基四氫吡啶-2-羧酸 (2.00 克，8.22 毫莫耳) 溶於四氫呋喃 (20 毫升) 中，再冷卻至 -25°C 。將三乙胺 (933 毫克，9.04 毫莫耳) 加至反應混合物中，其後將氯甲酸乙酯 (981 毫克，9.04 毫莫耳) 逐滴加入。將反應混合物於 -25°C 下攪拌 30 分鐘。將新鮮製備之重氮甲烷之二氯甲烷溶液 (0.4M, 41.0 毫升，16.4 毫莫耳) 逐滴加至反應混合物中。將反應邊加溫至室溫邊攪拌 3 小時。將反應混合物過濾，再將濾液於真空中減至半量。將所得溶液連續以飽和水性碳酸氫鈉及鹽水清洗，然後於無水硫酸鎂上乾燥，再過濾。將溶劑於真空中移除。

令餘留物溶於乙酸 (4 毫升) 中，再邊攪拌邊將 48% 水性氫溴酸 (665 毫克，8.22 毫莫耳) 逐滴加入。30 分鐘後，將反應倒至冰上，再將混合物以二氯甲烷萃取兩次。將結合之有機相以飽和水性碳酸氫鈉溶液清洗直至完全中和為止，然後於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，再將溶劑於真空中移除。將產物藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯之

己烷液洗提予以純化，即得標題化合物（519 毫克，20 %）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 0.051 (s, 3H), 0.32 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.48 (d, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.16 (d, 1H)。

LCMS R_t = 1.05 分鐘 MS m/z 322 [^{79}Br M+H] $^+$

製備例 73

4-氟-5-新戊基苯-1,2-二胺

將 4-溴-5-氟基苯-1,2-二胺（82.1 毫克，0.400 毫莫耳）、[1,1'-雙（二苯膦基）二茂鐵]二氯鈣（II）（20.2 毫克，0.0276 毫莫耳）、及新戊基溴化鋅之四氫呋喃液（0.5M，3.0 毫升，1.5 毫莫耳）的混合物使用氬脫氣 5 分鐘。將反應混合物於微波照射下、於 140℃ 下加熱 5 分鐘。將溶液於真空中濃縮，再藉矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷洗提予以純化，即得橙色油狀之標題化合物（22 毫克，28%）。

LCMS R_t = 0.94 分鐘 MS m/z 197 [M+H] $^+$

製備例 74

4-（金剛烷-1-基）苯-1,2-二胺

將 4-溴基苯-1,2-二胺（470 毫克，2.51 毫莫耳）、[1,1'-雙（二苯膦基）二茂鐵]二氯鈣（II）（92.2 毫克，0.126 毫莫耳）、及 0.5M 1-金剛烷基溴化鋅之四氫呋喃液

(15 毫升, 7.54 毫莫耳) 的混合物於微波照射下、於 140 °C 下加熱 30 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫, 以二氯甲烷稀釋, 以飽和碳酸氫鈉溶液清洗。將水性層以二氯甲烷萃取 (2x)。將結合之有機相以水及鹽水清洗, 於無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 再濃縮。將餘留物經由矽膠柱式層析以 0-10% 甲醇之二氯甲烷液洗提予以純化, 即得期望產物與脫溴副產物的混合物形式之標題化合物, 其係用於下一步驟中而不必進一步純化。

LCMS Rt = 0.97 分鐘 MS m/z 243 [M+H]⁺

製備例 75

4- (1,1-二甲基丙基) 苯-1,2-二胺

將鐵粉 (14.8 克, 0.254 莫耳) 及氯化鈣 (11.7 克, 0.105 莫耳) 加至已攪拌之 4- (1,1-二甲基丙基) -2-硝基苯胺 (製備例 94, 11 克, 0.052 莫耳) 之乙醇: 水 (240 毫升: 60 毫升) 溶液中。將反應加熱至迴流 6 小時, 其後冷卻及於真空中濃縮。將餘留物以乙酸乙酯萃取, 於硫酸鈉上乾燥, 於真空中濃縮, 再使用矽膠柱式層析以 50 % 乙酸乙酯之己烷液洗提予以純化, 即得標題化合物 (6.2 克, 65%)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0.60 (t, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.47 (q, 2H), 4.29 (d, 4H), 6.32 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.49 (d, 1H)。

製備例 76**4',5'-二胺基-2'-氟基聯苯基-4-腈**

將氯化銨（0.41 克，8 毫莫耳）加至 4'-胺基-2'-氟-5'-硝基聯苯基-4-腈（製備例 90，0.5 克，2 毫莫耳）及鋅粉（0.78 克，12 毫莫耳）之甲醇（10 毫升）混合液中，再將反應於室溫下攪拌 3 小時。將反應通過正以甲醇（40 毫升）清洗之 celite 中過濾。將濾液濃縮以得固狀物，將其使用矽膠柱式層析以乙酸乙酯：庚烷 1：1 洗提予以純化，即得棕色固狀之標題化合物（0.45 克，99%）。

LCMS (4.5 分鐘運行) $R_t = 2.18$ 分鐘 MS m/z 228 $[M+H]^+$

製備例 77**3',4'-二胺基-2'-氟基聯苯基-4-腈**

標題化合物係根據製備例 76，使用 4'-胺基-2'-氟-5'-硝基聯苯基-4-腈（製備例 91）製得。將餘留物藉矽膠柱式層析以 0.5% 甲醇之二氯甲烷液洗提予以純化。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 3.42 (br s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.61 (dd, 2H), 7.67 (dd, 2H)。

製備例 78**3',4'-二胺基-2'-氨基聯苯基-4-腈**

標題化合物係根據製備例 76 及 90，使用 4-溴-3-氟-

2-硝基苯胺製得。其係直接用於下一步驟。

製備例 79

3',4'-二胺基-2-氟基聯苯基-4-腈

將鋅粉（6.9 克，105.6 毫莫耳）加至 4'-胺基-2-氟-3'-硝基聯苯基-4-腈（製備例 92，3 克，11.66 毫莫耳）之乙酸/四氫呋喃（70 毫升/70 毫升）懸浮液中，再將反應於室溫下攪拌 18 小時。將反應過濾，再將濾液於真空中濃縮。將餘留物以飽和水性碳酸氫鈉溶液（200 毫升）處理，再以乙酸乙酯（200 毫升）萃取。將有機層收集，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將固狀物以甲基第三丁基醚（30 毫升）研磨，再過濾，即得棕色固狀之標題化合物（1.5 克，57%）。

^1H NMR (400MHz, MeOD): δ ppm 6.78 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.49-7.65 (m, 3H)。

製備例 80

3',4'-二胺基-2'-氯-3-氟基聯苯基-4-腈

將 4'-胺基-2'-氯-3-氟-3'-硝基聯苯基-4-腈（製備例 93，2.6 克，8.93 毫莫耳）加至已冷卻（0℃）之鋅粉（9.34 克，143 毫莫耳）之乙酸（33 毫升）、四氫呋喃（33 毫升）及水（9.5 毫升）溶液中，再令反應加溫至室溫 1 小時，其後通過 arboce1 中過濾。將濾液以水（200 毫升）及乙酸乙酯（200 毫升）稀釋，再將有機層收集，

於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮，即得標題化合物（2.41 克，定量）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 3.35-4.13 (m, 4H), 6.65 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 1H)。

製備例 81

3',4'-二胺基-3-氟-[1,1'-聯苯基]-4-腈

將飽和水性氯化銨溶液（12 毫升，180 毫莫耳）及鐵（2.41 克，43.2 毫莫耳）加至溫的 4'-胺基-3-氟-3'-硝基-[1,1'-聯苯基]-4-腈（製備例 85，0.86 克，3.3 毫莫耳）之乙醇（75 毫升）溶液中。將反應溶液加熱至迴流 1 小時。令反應混合物冷卻，過濾，再將濾液以飽和水性碳酸氫鈉溶液調整至 $\text{pH}=9$ ，然後將混合物於真空中濃縮以得餘留物。將餘留物以甲醇處理，再將所得懸浮液過濾並將濾液濃縮至乾。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-10% 甲醇之二氯甲烷液洗提予以純化，即得黃色固狀之標題化合物（0.34 克，45%）。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 4.65 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.85 (m, 1H)。

LCMS R_t = 0.77 分鐘 MS m/z 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備例 82

3',4'-二胺基聯苯基-4-腈

將氯化鈣（1.67 克，15 毫莫耳）及鐵粉（2.11 克，37.66 毫莫耳）加至 4-胺基-3-硝基-聯苯基-4-腈（製備例 89，1.8 克，7.53 毫莫耳）之乙醇/水（4：1，20 毫升）溶液中。將反應加熱至 100℃ 5 小時，其後冷卻再通過 celite 中過濾，以二氯甲烷（3×30 毫升）清洗。將水加至濾液中，再將有機層收集，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 2-3% 甲醇之二氯甲烷液洗提予以純化，即得綠色固狀之標題化合物（1.2 克，76%）。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 4.61 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.77 (d, 2H)。

LCMS Rt = 2.75 分鐘 MS m/z 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備例 83

4-新戊基苯-1,2-二胺

將 10% 鈦/碳（800 毫克，8 毫莫耳）加至 4-新戊基-2-硝基苯胺（製備例 88，5.23 克，25.1 毫莫耳）之甲醇（50 毫升）溶液中，再於 40psi 下氫化 3.5 小時。將混合物通過 celite 中過濾，再於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-10% 甲醇/二氯甲烷梯度洗提予以純化，即得紫色固狀之標題化合物（2.95 克，66%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 0.87 (s, 9H), 2.33

(s, 2H), 3.29 (br s, 2H), 3.33 (br s, 2H), 6.46 (m, 2H), 6.60 (m, 1H)。

LCMS Rt = 0.82 分鐘 MS m/z 179 [M+H]⁺

製備例 84

4-環戊基苯-1,2-二胺

將 N-（4-環戊基-2-硝苯基）乙醯胺（製備例 86，19.48 克，78.46 毫莫耳）之水性氫氧化鈉（6.0M，100 毫升，600 毫莫耳）懸浮液於 90℃ 下加熱 4 天。令反應冷卻，再以二氯甲烷萃取（3x）。將有機層結合，於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。令所得餘留物懸浮於甲醇（300 毫升）中，再以鈀（2 克，20 毫莫耳，10% 於碳上，Degussa 型）處理。將反應混合物於 40psi 下氫化 5 小時，其後通過 celite 中過濾，再於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化，即得紫色固狀之標題化合物（6.85 克，50%）。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1.51 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.33 (br s, 4H), 6.58 (m, 3H)。

LCMS Rt = 0.71 分鐘 MS m/z 177 [M+H]⁺

製備例 85

4'-胺基-3-氟-3'-硝基-[1,1'-聯苯基]-4-腈

將 4-溴-2-硝基苯胺（5.02 克，23.1 毫莫耳）、4-氰基-3-氟苯基硼酸（3.62 克，21.9 毫莫耳）及碳酸鈉（6.1 克，58 毫莫耳）之水（10 毫升）及四氫呋喃（35 毫升）混合液以氮噴洗 10 分鐘。將[1,1'-雙（二苯膦基）二茂鐵]二氯鈮（II）與二氯甲烷之錯合物（1：1）（0.42 克，0.51 毫莫耳）加入。將反應混合物於 65℃ 下攪拌 6 小時。令混合物冷卻，於真空中濃縮，以乙酸乙酯稀釋，以飽和水性碳酸氫鈉、水及鹽水清洗。將有機層於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化，即得黃色固狀之標題化合物（3.64 克，65%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 6.30 (br s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.42 (d, 1H)。

LCMS R_t = 1.17 分鐘 MS m/z 256 $[\text{M}-\text{H}]^-$

製備例 86

N-（4-環戊基-2-硝基）乙醯胺

將硝酸（5.7 毫升，140 毫莫耳）之乙酸酐（40 毫升，400 毫莫耳）溶液逐滴加至已於冰/鹽水浴中冷卻之 N-（4-環戊基）乙醯胺（製備例 97，18.5 克，91.0 毫莫耳）之乙酸酐（148 毫升，1570 毫莫耳）懸浮液中。攪拌 4 小時後，將反應混合物加至水中，再以二氯甲烷萃取（3x）。將有機層結合，於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，再於真空中濃縮。由此即得棕色油狀之產物（19.48 克，86

%)，其係使用而不必進一步純化。

LCMS Rt = 1.29 分鐘 MS m/z 249 [M+H]⁺

製備例 87

N-(4-新戊基-2-硝苯基)乙醯胺

將硝酸 (0.78 毫升, 18 毫莫耳) 之乙酸酐 (5 毫升) 溶液逐滴加至已於冰浴中冷卻之 N-(4-新戊基)乙醯胺 (製備例 98, 2.54 克, 12.4 毫莫耳) 之乙酸酐 (20 毫升) 懸浮液中。令溶液加溫至室溫 18 小時。將黃色溶液加至水中, 再以二氯甲烷萃取 (3x)。將有機層於無水硫酸鎂上乾燥, 過濾, 再於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 0-50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化, 即得黃色油狀之標題化合物 (3.0 克, 97%)。

LCMS Rt = 1.23 分鐘 MS m/z 251 [M+H]⁺

製備例 88

N-4-新戊基-2-硝基苯胺

將 N-(4-新戊基-2-硝苯基)乙醯胺 (製備例 87, 3.0 克, 12.0 毫莫耳) 之水性氫氧化鈉 (6.0M, 20 毫升, 120 毫莫耳) 懸浮液於 90°C 下加熱 36 小時。冷卻後, 將小量水加入, 再將混合物以二氯甲烷萃取 (5x)。將有機層結合, 於無水硫酸鎂上乾燥, 過濾, 再於真空中濃縮, 即得黃色固狀之標題化合物 (2.15 克, 90%)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 0.89 (s, 9H), 2.41

(s, 2H), 5.96 (br s, 2H), 6.71 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.87 (m, 1H)。

LCMS Rt = 1.31 分鐘 MS m/z 209 [M+H]⁺

製備例 89

4-胺基-3-硝基-聯苯基-4-腈

將 4-溴-2-硝基苯胺（1.92 克，8.85 毫莫耳）及 4-氰苯基硼酸（1.3 克，8.85 毫莫耳）之甲苯/乙醇/水（3/1/1.5，40 毫升）溶液徹底脫氣，其後將碳酸鈉（2.8 克，26.55 毫莫耳）及肆（三苯膦）鈰（511 毫克，0.44 毫莫耳）加入。將反應加熱至 100℃ 5 小時。冷卻後，將反應通過正以乙酸乙酯（3×20 毫升）清洗之 celite 中過濾。將濾液以水（2×30 毫升）清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以 2-3% 甲醇之二氯甲烷液洗提予以純化，即得黃色固狀之標題化合物（1.8 克，85%）。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.15 (d, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.87 (br s, 5H), 8.32 (s, 1H)。

製備例 90

4'-胺基-2'-氟-5'-硝基聯苯基-4-腈

將 4-溴-5-氟-2-硝基苯胺（0.8 克，3.8 毫莫耳）、4-氰苯基硼酸（0.58 克，3.87 毫莫耳）及碳酸鈉（1 克，9.50 毫莫耳）之四氫呋喃/水（15 毫升/2 毫升）懸浮液以

氮脫氣 10 分鐘。將二氯[1,1'-雙(二-第三丁膦基)]二茂鐵鈹(II) (80 毫克, 0.095 毫莫耳) 加入, 再將反應加熱至 60°C 18 小時。將反應通過 celite 中過濾, 再將濾液以水及乙酸乙酯稀釋。將有機層收集, 再於真空中濃縮, 即得黃色固狀之標題化合物 (0.91 克, 91%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 6.12 (br s, 2H), 6.58 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 8.14 (d, 1H)。

製備例 91

4'-胺基-2'-氟-5'-硝基聯苯基-4-腈

標題化合物係根據製備例 90 所述之方法, 使用 4-溴-3-氟-2-硝基苯胺製得。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 5.66 (br s, 2H), 6.70 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.59 (dd, 2H), 7.20 (d, 2H)。

製備例 92

4'-胺基-2-氟-3'-硝基聯苯基-4-腈

標題化合物係根據製備例 90 所述之方法, 使用 2-氟-4-氰苯基硼酸製得。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 6.23 (br s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.41-7.62 (m, 4H), 8.38 (s, 1H)。

製備例 93

4'-胺基-2'-氯-3-氟-3'-硝基聯苯基-4-腈

標題化合物係根據製備例 92，使用 3-氟-4-氰苯基硼酸及 4-溴-3-氯-2-硝基苯胺製得。將餘留物使用矽膠柱式層析以 10-50% 乙酸乙酯之庚烷液洗提予以純化，即得黃色固狀物（2.45 克，52%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 4.81 (br s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.66-7.70 (m, 1H)。

製備例 94

4-（1,1-二甲基丙基）-2-硝基苯胺

於 0°C 下、將氫氧化鈉（5 克，125.4 毫莫耳）加至已攪拌之 N-[4-（1,1-二甲基丙基）-2-硝苯基]乙醯胺（製備例 95，15 克，60 毫莫耳）之甲醇：水（120 毫升：80 毫升）溶液中，再將反應於室溫下攪拌 18 小時。將反應於真空中濃縮，再以乙酸乙酯萃取。將有機層收集，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮，即得標題化合物（11 克，88%）。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 0.63 (t, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.58 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H)。

製備例 95

N-[4-（1,1-二甲基丙基）-2-硝苯基]乙醯胺

於 -5°C 下、將硝酸徐緩加至已攪拌之 N-[4-（1,1-二甲

基丙基) 苯基]乙醯胺 (製備例 99, 12 克, 0.058 莫耳) 之乙酸酐 (50 毫升) 溶液中。將反應保持於 0°C 下 1 小時, 然後於室溫下 18 小時。將反應以乙酸乙酯萃取, 於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮, 即得標題化合物 (15 克, 100%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.63 (t, 3H), 1.25 (m, 6H), 1.62 (q, 2H), 2.04 (s, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 10.18 (s, 1H)。

製備例 96

1-環戊基-4-硝基苯及 1-環戊基-2-硝基苯

將硝酸 (7.6 毫升, 180 毫莫耳) 之乙酸酐 (30 毫升, 300 毫莫耳) 溶液加至已於冰水浴中冷卻之環戊基苯 (22.5 克, 154 毫莫耳) 之乙酸酐 (80 毫升, 800 毫莫耳) 溶液中。將反應混合物邊加溫至室溫邊攪拌 18 小時。隔天, 將反應混合物加至冰水中, 再以乙醚萃取 (3x)。將有機層結合, 以鹽水清洗, 於無水硫酸鎂上乾燥, 過濾, 再於真空中濃縮。由此即得區域異構體混合物 (28.92 克, 98%), 其係用於下一步驟中而不必進一步純化。

製備例 97

N-(4-環戊基) 乙醯胺

將乙酸酐 (20.1 毫升, 213 毫莫耳) 及鈹 (2 克, 20

毫莫耳) (10% 於碳上, Degussa 型) 加至 1-環戊基-4-硝基苯及 1-環戊基-2-硝基苯 (製備例 96, 28.92 克, 151.2 毫莫耳) 之甲醇 (300 毫升) 溶液中, 再將反應混合物於 40psi 壓力下氫化 5 小時。將混合物通過 celite 中過濾, 於真空中濃縮, 再藉矽膠柱式層析以 0-50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提予以純化。異構體於此階段分離出, 即得棕色固狀之產物 (16.52 克, 54%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.55 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.82 (s, 1H)。

LCMS Rt = 1.29 分鐘 MS m/z 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備例 98

N-(4-新戊苯基) 乙醯胺

將硝酸 (3.5 毫升, 83 毫莫耳) 之乙酸酐 (10 毫升) 溶液徐緩加至已於冰浴中冷卻之新戊基苯 (9.20 克, 62 毫莫耳) 之乙酸酐 (30 毫升) 溶液中。令反應加溫至室溫 18 小時。將黃色反應混合物加至冰水中, 再以乙醚萃取 (3x)。將有機層結合, 以鹽水清洗, 於無水硫酸鎂上乾燥, 過濾, 再於真空中濃縮。由此可得黃色固狀之 1:1 鄰及對位硝基取代化合物之混合物。將乙酸酐 (8.4 毫升, 89 毫莫耳) 及 10% 鈦/碳 (700 毫克, 7 毫莫耳) 加至此黃色固狀物之甲醇 (100 毫升) 溶液中, 再將反應混合物於 40psi 壓力下氫化 3 小時。將反應通過 celite 中過

濾，於真空中濃縮，再藉矽膠柱式層析以 0-50% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗提予以純化。由此即得白色固狀之標題化合物（2.79 克，22%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 0.90 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.61 (br s, 1H)。

LCMS R_t = 1.19 分鐘 MS m/z 205 $[\text{M}+\text{H}]^+$

製備例 99

N-[4-(1,1-二甲基丙基)苯基]乙醯胺

於 0℃ 下、將乙酸酐徐緩加至已攪拌之 4-(1,1-二甲基丙基)苯胺（製備例 100，12.5 克，0.076 莫耳）之四氫呋喃（100 毫升）溶液中。將反應於室溫下攪拌 8 小時。將反應以乙酸乙酯萃取，以鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥及於真空中濃縮，即得標題化合物（12 克，76%）。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 0.60 (t, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.56 (q, 2H), 2.01 (s, 3H), 7.21 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 9.81 (s, 1H)。

製備例 100

4-(1,1-二甲基丙基)苯胺

標題化合物係根據製備例 82，使用 1-(1,1-二甲基丙基)-4-硝基苯（製備例 101）製備 3 小時。粗製餘留物係直接用於下一反應中。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.61 (t, 3H), 1.14 (s, 6H), 1.52 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.49 (d, 2H), 6.94 (d, 2H)。

製備例 101

1- (1,1-二甲基丙基) -4-硝基苯

標題化合物係根據製備例 95，使用 (1,1-二甲基丙基) 苯製得。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0.61 (m, 3H), 1.28 (m, 6H), 1.65 (q, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.16 (d, 2H)。

製備例 102

2-[4-氰基-2- (三氟甲基) 苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷

將 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.082 克，0.1 毫莫耳) 加至已脫氣之 4-溴-3- (三氟甲基) 苯甲腈 (0.5 克，2 毫莫耳)、雙-戊醯二硼烷 (0.559 克，2.2 毫莫耳) 及乙酸鉀 (0.589 克，6 毫莫耳) 之二噁烷 (9 毫升) 懸浮液中，再將混合物加熱至 100°C 18 小時。將反應冷卻，再濃縮至乾，以乙酸乙酯 (40 毫升) 稀釋，以水 (10 毫升)、鹽水 (5 毫升) 清洗，於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮。將餘留物使用矽膠柱式層析以乙酸乙酯：庚烷 1：6 洗提予以純化，即得標題化合物 (252 毫克，42%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.38 (s, 12H), 7.80

(d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.94 (s, 1H)。

製備例 103

2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯甲腈

標題化合物係根據製備例 102，使用 4-溴-2,6-二氟基苯甲腈製得。將反應通過正以乙酸乙酯清洗之 arbocel 中過濾。將濾液以水、飽和水性碳酸氫鈉溶液、鹽水清洗，於硫酸鎂上乾燥，再於真空中濃縮。餘留物係直接用於下一步驟中。

製備例 104

3,4-二氰基苯基硼酸

標題化合物係根據製備例 102，使用 4-碘基酞腈製備，即得硼酸與硼酸酯之混合物。此混合物係粗製地用於下一步驟。

LCMS (2 分鐘運行) $R_t = 1.71$ 分鐘 MS m/z 171

$[M-H]^-$ 硼酸

製備例 105

3,5-二氟-4-氰基苯基硼酸

標題化合物係根據製備例 102，使用 4-溴-2,6-二氟基苯甲腈製得，且係粗製地用於下一步驟中。

LCMS $R_t = 2.37$ 分鐘 MS m/z 182 $[M-H]^-$

製備例 106

N-1-苄基-4-第三丁基苯-1,2-二胺

將甲醇（37.2 升）及苄基-（4-第三丁基-2-硝苯基）胺（製備例 107，6.2 公斤，21.8 莫耳）裝入 50 升壓熱器中，再將混合物攪拌十分鐘。將阮來鎳（0.62 公斤）裝入，再將反應保持於氫（4.0 公斤）下、於室溫下十小時。催化劑過濾且以甲醇（1.7 升）清洗後，將濾液於真空下、於 $<50^{\circ}\text{C}$ 下濃縮。將餘留物於水（20 升）中攪拌一小時，再將固狀物藉過濾法收集，以水（2.5 升）清洗，再於 $45-50^{\circ}\text{C}$ 下乾燥，即得 5.1 公斤之標題化合物。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.32 (s, 9H), 4.25 (d, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.95 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 4H)。

製備例 107

苄基-（4-第三丁基-2-硝苯基）胺

將二甲亞碲（6 升）其後 4-第三丁基-2-硝苯基胺（製備例 108，3.0 公斤，15.4 莫耳）及氫氧化鉀（1.32 公斤，23.5 莫耳）裝入反應器中。將混合物於室溫下攪拌二十分鐘。將甲苯（12 升）加入，再將混合物攪拌另二十分鐘。冷卻至 10°C 後，將苄基溴（3.16 公斤，18.5 莫耳）徐緩加入，再將反應混合物攪拌 4 小時。將水（30 升）加入，將混合物攪拌 30 分鐘，再令各層沈降。將水

性層以甲苯（2×10 升）、其後乙酸乙酯（10 升）萃取，再將結合之有機萃取物於真空下、於<50℃下濃縮。將異丙醇（4 升）加入，再將混合物冷卻至-5℃。將漿液攪拌1 小時，其後藉過濾法收集固狀物，以異丙醇（2×1.5 升）清洗，再於 55-60℃下乾燥，即得 2.8 公斤標題化合物。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.20 (s, 9H), 4.60 (s, 2H), 6.55 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.63 (m, 1H)。

製備例 108

4-第三丁基-2-硝苯基胺

將甲醇（13.5 升）其後 N-（4-第三丁基-2-硝苯基）乙醯胺（製備例 109，7.0 公斤，29.6 莫耳）裝入反應器中。將混合物攪拌十分鐘，然後於室溫下將 30% 甲醇鈉之甲醇溶液（6.49 升，35.5 莫耳）徐緩加入。將混合物徐緩加熱至迴流，再保持於彼溫下兩小時。將甲醇於真空下、於 50-55℃下蒸餾至乾，再將固狀物冷卻至室溫。將餘留物於水（35 升）中攪拌一小時，再將固狀物藉過濾法收集，以水（14 升）清洗，再於 45-50℃下乾燥，即得 5.3 公斤標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.27 (s, 9H), 5.95 (br s, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.08 (s, 1H)。

製備例 109

N-（4-第三丁基-2-硝苯基）乙醯胺

將乙酸（8.7 升）其後 N-（4-第三丁苯基）乙醯胺（製備例 110，6.0 公斤，31.4 莫耳）裝入反應器中。將混合物攪拌十分鐘，其後於室溫下將乙酸酐（6.47 公斤，63.4 莫耳）徐緩加入。將反應攪拌十五分鐘。於 20-25℃ 下、將發煙硝酸（3.56 公斤，56.5 莫耳）之乙酸（2.1 升）溶液徐緩加入，再於彼溫下攪拌另 2 小時。於 10-15℃ 下、將反應混合物加至冰水（42 升）中，再將混合物攪拌一小時。將所得固狀物藉過濾法收集，以水（17 升）清洗，再於 65-70℃ 下乾燥，即得 7.1 公斤標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.40 (s, 9H), 2.93 (s, 3H), 7.71 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 10.23 (br s, 1H)。

製備例 110

N-（4-第三丁苯基）乙醯胺

將 1,2-二氯乙烷（50 升）其後氯化鋁（6.08 公斤，45.6 毫莫耳）裝入反應器中。將混合物於室溫下攪拌十分鐘，然後冷卻至 5℃。將 N-苯基乙醯胺（5 公斤，37.0 莫耳）徐緩加入，其後將混合物冷卻至 -12℃。將第三丁基氯（5.03 公斤，54.3 莫耳）之 1,2-二氯乙烷（5 升）溶液於十分鐘期間加至反應中，然後於彼溫下攪拌 1 小時。於

5-10℃ 下、將反應混合物於一小時期間加至冰水（50 升）及濃氫氯酸（2.5 升）中。將混合物徐緩加熱至 40℃，保持於彼溫下三十分鐘，再令各層分離。將水性層進一步以二氯乙烷（50 升）萃取，再將結合之萃取物於真空下濃縮成低量。將己烷（5 升）加入，再將混合物於真空中濃縮。將餘留物以己烷（25 升）漿化，冷卻至 5℃，再攪拌三十分鐘。將固狀物藉過濾法離析，再於室溫下乾燥，即得 6.1 公斤標題化合物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1.32 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.89 (brs, 1H)。

分析方法

式（I）苯並咪唑衍生物抑制 $\text{Na}_v1.8$ 通道之能力可使用下述之分析法測量。

以 $\text{hNa}_v1.8$ 安定轉染之 HEK 細胞（購自 Millipore（Millipore Corp., Billerica, MA 01821））係根據廠商的教示維持。在電生理學研究方面，藉簡略胰蛋白酶化以將細胞由培養瓶中移出，再低密度地塗佈於蓋玻片上。細胞通常在塗佈後之 24 至 72 小時內用於進行電生理學實驗。

電生理學記錄

將含有表現 $\text{hNa}_v1.8$ 之 HEK 細胞的蓋玻片置於倒立顯微鏡載物台上之浴中，再輸注（約 1 毫升/分鐘）含下列組份之細胞外溶液：138 mM 氯化鈉、2 mM 氯化鈣、

5.4 mM 氯化鉀、1 mM 氯化鎂、10 mM 葡萄糖、及 10 mM HEPES (pH 7.4 含氫氧化鈉)。將吸移管內填滿下列組份之細胞內溶液：135 mM 氟化鈉、5 mM 氯化鈉、2 mM 氯化鎂、10 mM EGTA、10 mM HEPES (pH 7.3 含氫氧化鈉)，且具有 1 至 2 兆歐姆之電阻。細胞外及細胞內溶液之滲透壓分別為 300 mOsm/公斤及 295mOsm/公斤。所有記錄均於室溫 (22-24°C) 下使用 AXOPATCH 200B 放大器及 PCLAMP 軟體 (Axon Instruments, Burlingame, CA) 進行。

HEK 細胞內之 $hNa_v1.8$ 電流係使用膜片鉗技術 (Hamill et al., 1981) 之全細胞模式測量。未被補償的串連電阻通常為 2 至 5 兆歐姆且常規可達成 >85% 之串連電阻補償。結果，電壓誤差可以忽略且不必施予校正。電流記錄於 20 至 50 KHz 下取得且於 5 至 10 KHz 下過濾。

將以 $hNa_v1.8$ 安定轉染之 HEK 細胞於霍夫曼 (Hoffman) 對比光學下觀看且置於一排發射含對照組或化合物之細胞外溶液的流管之前。所有化合物均溶於二甲亞砜中以製得 10 mM 儲液，然後稀釋至細胞外溶液中以得期望之最終濃度。二甲亞砜之最終濃度 ($\leq 0.3\%$ 二甲亞砜) 經發現對 $hNa_v1.8$ 鈉電流不具有顯著效應。

鈍化作用之電壓依賴性係藉從負保持電位開始，施予一系列的去極化預脈衝 (8 秒長，10 mV 增幅) 來測定。然後將電壓立即步階至 0 mV 以評估鈉電流強度。將於 0 mV 所引發之電流隨著預脈衝電位的變化繪圖以得以估算

50% 的通道被鈍化時的電壓（鈍化的中點或 $V_{1/2}$ ）。測試化合物抑制 $hNa_v1.8$ 鈉通道的能力係藉在 8 秒之調節式預脈衝至 $V_{1/2}$ 經驗值之後，以 20 毫秒將電壓步階至 0 mV 以將通道活化而得。化合物的效應（抑制%）係藉由施予測試化合物之前及之後的電流強度差異測知。欲供易於比較之目的，“ IC_{50} 估算值”係藉下列方程式由單點電生理學數據中計算出，（測試濃度， μM ） $\times$ （100-抑制%/抑制%）。<20% 及 >80% 之抑制值則不予計算。

一些狀況下，電生理學分析係以 PatchXpress 7000 硬體及相關之軟體（Molecular Devices Corp）進行。所有分析緩衝液及溶液均與上述慣用之全細胞電壓鉗實驗中所用者相同。令 $hNa_v1.8$ 細胞如上地生長至 50% 至 80% 融合度且藉由胰蛋白酶化採收。將胰蛋白酶化細胞清洗且以 1×10^6 個細胞/毫升的濃度再懸浮於細胞外緩衝液中。PatchXpress 之機上液體處理設備係用於將細胞分配及將測試化合物施入。鈍化作用之電壓中點的測定乃如同慣用之全細胞記錄中所述者。然後將細胞予以電壓鉗至 $V_{1/2}$ 經驗值，再藉 20 毫秒電壓步階至 0 mV 以將電流活化。

上文例示之式（I）化合物的 IC_{50} 估算值如下：

實例號碼	Nav1.8 EIC ₅₀ (nM)
1	127
2	76
3	12.5
4	447
5	364
6	433
7	439
8	108
9	347
10	607
11	29.7
12	243
13	496
14	476
15	123
16	2510
17	468
18	487
19	176
20	106
21	32.6
22	108
23	44.6
24	58
25	74.2
26	31.5
27	153
28	130
29	390
30	148
31	125
32	163
33	266

實例號碼	Nav1.8 EIC ₅₀ (nM)
35	171
36	227
37	650
38	41.9
39	54.2
40	77.1
41	648
42	122
43	842
44	890
45	203
46	713
47	781
48	469
49	1050
50	1840
51	3130
52	703
53	562
54	662
55	77.4
56	97.5
57	2530
58	537
59	105
60	166
61	698
62	580
63	-
64	1000
65	2710
66	1000
67	-

實例號碼	Nav1.8 EIC ₅₀ (nM)
34	30.6
69	3900
70	3160
71	3930
72	2490
73	827
74	1360
75	ND
76	ND
77	483
78	59.3
79	168
80	87.6
81	82.8
82	323
83	872
84	81.9
85	10.5
86	111
87	1330
88	993
89	2390
90	18.7
91	666
92	17.5
93	746
94	1080
95	3310
96	188
97	151
98	1350
99	2490
100	82.5
101	200

實例號碼	Nav1.8 EIC ₅₀ (nM)
68	635
103	15.4
104	1580
105	69.9
106	35
107	356
108	207
109	56.1
110	233
111	190
112	187
113	749
114	27.8
115	278
116	222
117	2490
118	348
119	671
120	88.5
121	3050
122	326
123	1080
124	-
125	2220
126	967
127	2770
128	368
129	510
130	1340
131	394
132	191
133	228
134	355
135	1000

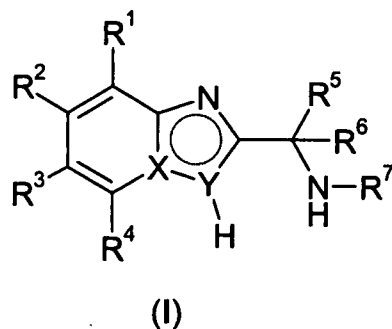
實例號碼	Nav1.8 EIC ₅₀ (nM)
102	71
137	915
138	486
139	43.5
140	223
141	797
142	1840
143	85.2
144	41.3
145	284
146	27.3
147	110

實例號碼	Nav1.8 EIC ₅₀ (nM)
136	508
148	1000
149	303
150	134
151	45.2
152	101
153	96.3
154	108
155	208
156	54.6
157	44.5

當一種測試化合物因為進行重覆實驗而導致有多組數據時，則所呈現之數據為所有重覆實驗的平均值。

申請專利範圍

1. 一種式 (I) 化合物



或其互變異構體，或該化合物或該互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中：

X 及 Y 中一者為 C 且另一者為 N；

R¹ 選自

H、F、Cl 及 CF₃；

R² 及 R³ 中一者選自

(C₃-C₆)烷基，

(C₃-C₆)環烷基，

金剛烷基，及

經 -CN 取代且隨意地進一步經一或二個獨立地選自

-F、-Cl、-CF₃ 及 -CN 之基團取代的苯基；

且 R² 及 R³ 中另一者選自

H 及 F；

R⁴ 選自

H、F、Cl 及 CF₃；

R⁵ 選自

(C₁-C₆)烷基，

經選自下列之基團取代之(C₁-C₆)烷基：

-CONH₂，

-CONH-(C₁-C₃)烷基，

-CON((C₁-C₃)烷基)₂，其中(C₁-C₃)烷基可相同或不同，

-OH，

-O(C₁-C₃)烷基，及

-OCONH₂，

(C₃-C₆)環烷基，及

苯基，

R⁶ 選自

H 及(C₁-C₃)烷基，

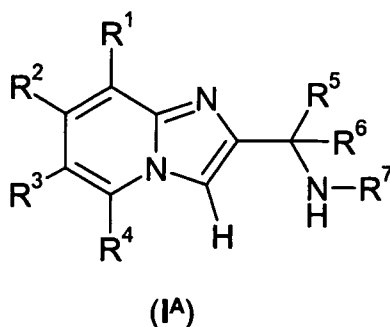
或者 R⁵ 及 R⁶ 可與彼等所共同連接之碳原子一起形成可隨意經苯並稠合之 3 至 6 員環烷基部分；

R⁷ 為 H 或甲基，

或者當 R⁵ 及 R⁶ 不形成環烷基或苯並稠合之環烷基部分時，

R⁵ 及 R⁷ 可與彼等所共同連接之碳及氮原子一起形成 4 至 6 員單環或 6 至 8 員二環飽和氮雜環，該等環可隨意地經 1 或 2 個選自 -(C₁-C₃)烷基、-OH、及 -F 之基團取代。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 (I^A)



或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中

R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 為如同申請專利範圍第 1 項中所定義者；

R^2 選自

H 及 F；且

R^3 選自

(C_3 - C_6)烷基，

(C_3 - C_6)環烷基，

金剛烷基，及

經 -CN 取代且隨意地進一步經一或二個獨立地選自

-F、-Cl、-CF₃ 及 -CN 之基團取代的苯基。

3. 據申請專利範圍第 2 項之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中

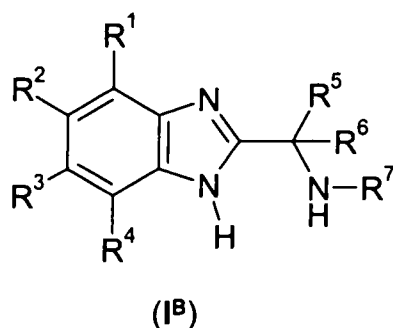
R^1 選自 H 及 CF₃；

R^2 為 H；

R^3 選自 (C_4 - C_6)支鏈烷基，及於第 4 位置經 -CN 取代且隨意地進一步經一或二個 -F 基團取代的苯基，且

R^4 選自 H、F 及 Cl。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式

(I^B)

或其互變異構體，或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中

R¹ 選自 H、F 及 Cl；

R² 選自

(C₃-C₆)烷基，

(C₃-C₆)環烷基，

金剛烷基，及

經-CN取代且隨意地進一步經一或二個獨立地選自 -F、-Cl、-CF₃ 及 -CN 之基團取代的苯基；且

R³ 選自

H 及 F；且

R⁴ 選自 H 及 CF₃；且

R⁵、R⁶ 及 R⁷ 為如同申請專利範圍第 1 項中所定義者。

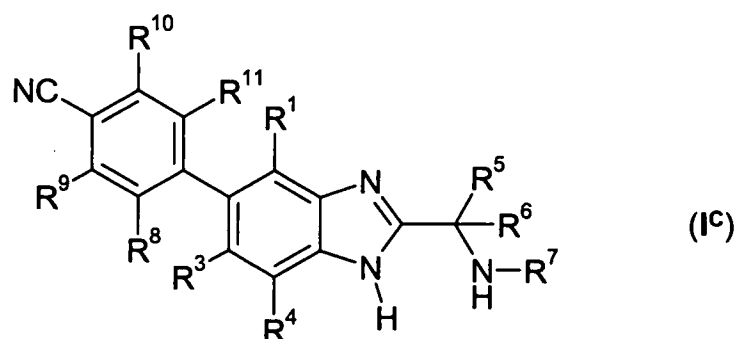
5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R³ 為 H。

6. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化

物，其中 R^2 選自 1,1-二甲基乙基及 1,1-二甲基丙基。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R^1 及 R^4 均為 H。

8. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其具有式 (I^c)



或其互變異構體，或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中：

R^1 、 R^3 及 R^4 為如同申請專利範圍第 4 項中所定義者；

R^5 、 R^6 及 R^7 為如同申請專利範圍第 1 項中所定義者；且

R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 選自 H、F、-Cl、-CF₃ 及 -CN，但 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 中至少二者為 H。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中

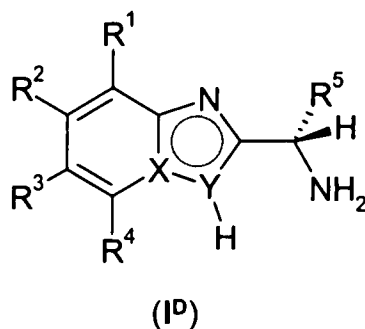
R^1 選自 H 及 -F；

R^3 及 R^4 均為 H；

R^8 及 R^9 均為 H；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自 H 及 -F。

10. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 (I^D)

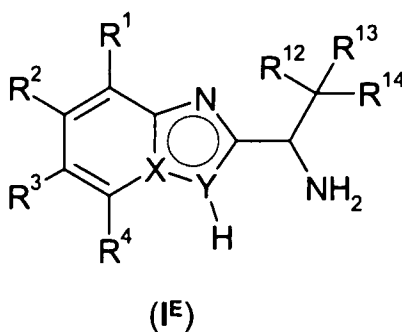


或其互變異構體，或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，該化合物或互變異構體具有 (S) 絕對構型，其中：

X、Y、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 為如同申請專利範圍第 1 至 8 項中所定義者；且

R⁵ 選自 (C₁-C₆) 烷基及 (C₃-C₆) 環烷基。

11. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 (I^E)



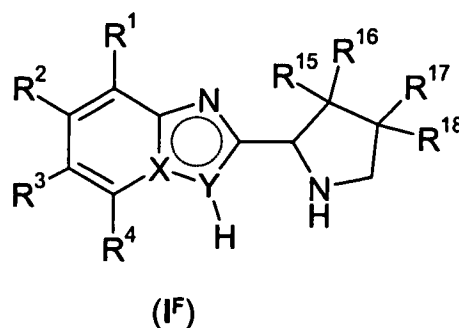
或其互變異構體，或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中：

X、Y、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 為如同申請專利範圍第 1 至 8 項中所定義者；

R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地為 -H 或甲基；且

R^{14} 選自 -OH、-O (C₁-C₃) 烷基、-OCONH₂ 及 -CONH₂。

12. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 (I^F)



或其互變異構體，或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其中：

X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 為如同申請專利範圍第 1 至 8 項中所定義者；且

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地選自 H、-OH、及 -F，但 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 中至少二者為 H。

13. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自：

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}-2-氟基苯甲腈，

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈，

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}-3-氟基苯甲腈，

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-羥丙基]-1H-苯並咪唑-6-

基}-2-氟基苯甲腈，

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-羥丙基]-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈，

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-4-氯-1H-苯並咪唑-5-基}苯甲腈，

(2R,3S) -3-胺基-3-[5- (4-氟基-3-氟苯基) -1H-苯並咪唑-2-基]-2-甲基丙醯胺，

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-4-氯-1H-苯並咪唑-5-基}-2-氟基苯甲腈，

4-{2-[(1R,2R) -1-胺基-2-甲氧基丙基]-1H-苯並咪唑-6-基}-3-氯基苯甲腈，

(1R,2R) -1- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -2-甲氧基丙-1-胺，

(2R,3S) -3-胺基-3- (5-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) -2-甲基丙醯胺，

及

胺基甲酸 (1R,2S) -1-胺基-1- (6-第三丁基-1H-苯並咪唑-2-基) 丙-2-酯；

或其藥學上可接受之鹽或溶劑化物。

14. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，其係作為醫藥。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑

化物，其係用於治療疼痛。

16. 一種藥學組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，以及藥學上可接受之稀釋劑或載體。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之藥學組成物，其進一步包含第二種藥學活性劑。

18. 一種根據申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物於製造醫藥之用途，該醫藥用於治療有治療需求之個體的疼痛。

19. 一種根據申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其互變異構體或該化合物或互變異構體之藥學上可接受之鹽或溶劑化物於治療疼痛之用途。