I748492

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I748492 B

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：109118221 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 05 月 29 日

(51)Int. Cl.： *C07D413/06 (2006.01)* *C07D413/14 (2006.01)*
A61K31/4245 (2006.01) *A61K31/444 (2006.01)*
A61K31/454 (2006.01) *A61K31/517 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/31 南韓 10-2019-0064665

(71)申請人：韓商鐘根堂股份有限公司 (南韓) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)
南韓

(72)發明人：李昌植 LEE, CHANG SIK (KR) ；吳正澤 OH, JUNG TAEK (KR) ；尹浩根 YUN, HOKEUN (KR) ；宋彗丞 SONG, HYESEUNG (KR) ；金 炫進 KIM, HYUNJIN MICHAEL (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
WO 2017/222951A1

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 679 頁

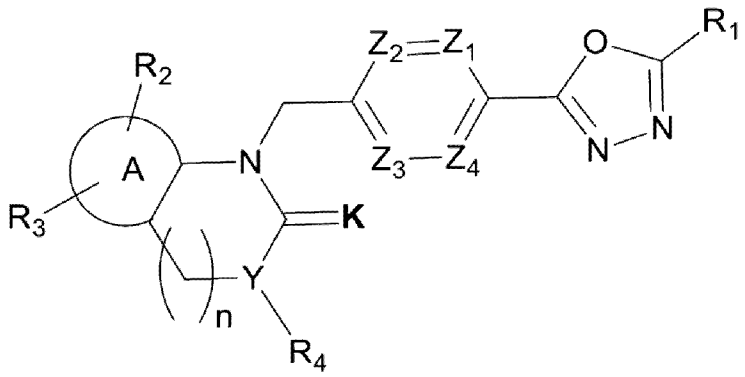
(54)名稱

作為組蛋白去乙醯酶 6 抑制劑之 1,3,4- 二唑衍生物及含彼之醫藥組合物

(57)摘要

本發明係關於具有組蛋白去乙醯酶 6 (HDAC6)抑制活性之 1,3,4- 二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽；其用於製備藥劑之用途；包含彼之醫藥組合物；使用該組合物之治療方法；及其製備方法，且該等 1,3,4- 二唑衍生物由以下化學式 I 表示。

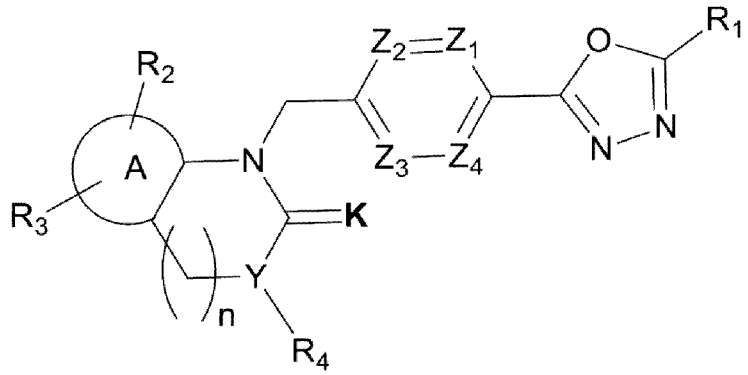
[化學式I]



The present invention relates to 1,3,4-oxadiazole derivative compounds having a histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitory activity, stereoisomers thereof or pharmaceutically acceptable salts thereof, a use thereof in preparation of a medicament, a pharmaceutical composition comprising the same, a therapeutic

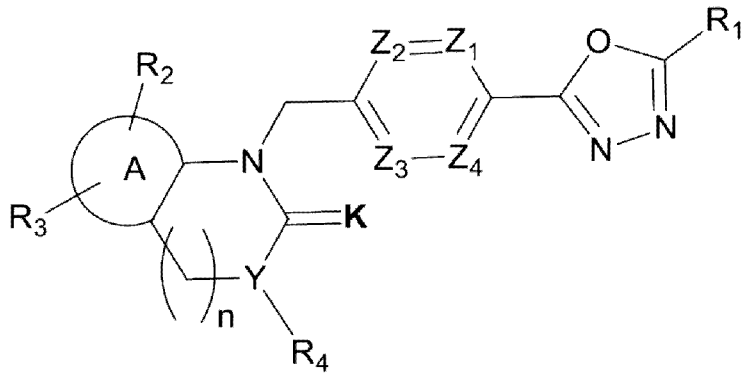
method using the composition, and a method for preparing the same, and the 1,3,4-oxadiazole derivative compounds are represented by a following chemical formula I.

[Chemical Formula I]



特徵化學式：

[化學式I]



公告本

I748492

【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為組蛋白去乙醯酶6抑制劑之1,3,4-噁二唑衍生物及含彼之醫藥組合物

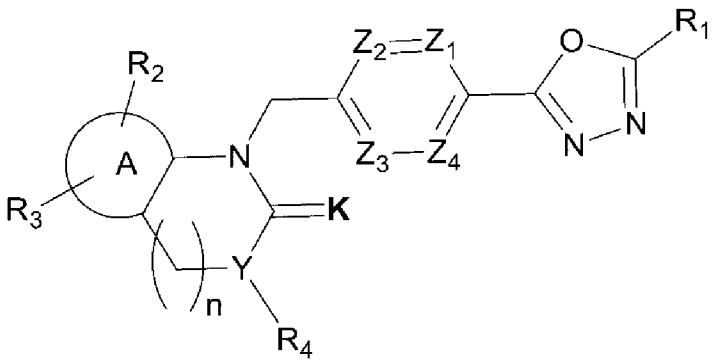
【英文發明名稱】

1,3,4-OXADIAZOLE DERIVATIVE COMPOUNDS AS HISTONE DEACETYLASE 6 INHIBITOR, AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME

【中文】

本發明係關於具有組蛋白去乙醯酶6 (HDAC6)抑制活性之1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽；其用於製備藥劑之用途；包含彼之醫藥組合物；使用該組合物之治療方法；及其製備方法，且該等1,3,4-噁二唑衍生物由以下化學式I表示。

[化學式I]

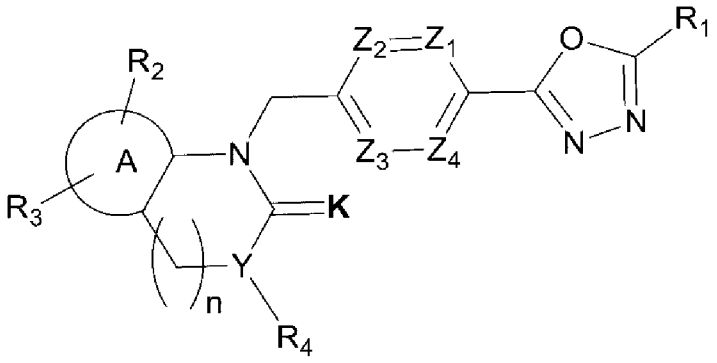


【英文】

The present invention relates to 1,3,4-oxadiazole derivative compounds having a histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitory activity, stereoisomers thereof or pharmaceutically acceptable salts thereof, a use thereof in preparation of a medicament, a pharmaceutical composition

comprising the same, a therapeutic method using the composition, and a method for preparing the same, and the 1,3,4-oxadiazole derivative compounds are represented by a following chemical formula I.

[Chemical Formula I]



【指定代表圖】

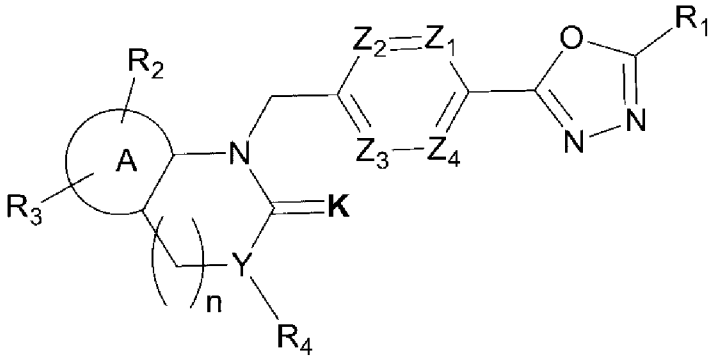
無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

[化學式I]



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為組蛋白去乙醯酶6抑制劑之1,3,4-噁二唑衍生物及含彼之醫藥組合物

【英文發明名稱】

1,3,4-OXADIAZOLE DERIVATIVE COMPOUNDS AS HISTONE DEACETYLASE 6 INHIBITOR, AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME

【技術領域】

【0001】 本發明係關於具有組蛋白去乙醯酶6 (HDAC6)抑制活性之1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體、其醫藥學上可接受之鹽；其用於製備藥劑之用途；包含彼之醫藥組合物；使用該組合物之治療方法；及其製備方法。

【先前技術】

【0002】 在細胞中，諸如乙醯化之轉譯後修飾在生物過程之中心充當極重要的調節模組，且亦由多種酶類嚴格控制。作為構成染色質之核心蛋白，組蛋白以軸形式起作用，DNA捲繞在其周圍，且因此有助於DNA凝結。同樣，組蛋白之乙醯化與去乙醯化之間的平衡在基因表達中起到非常重要的作用。

【0003】 作為用於自構成染色質之組蛋白蛋白質之離胺酸殘基移除乙醯基的酶，已知組蛋白去乙醯酶(HDAC)與基因沉默相關聯且誘發細胞週期停滯、血管生成抑制、免疫性調節、細胞凋亡等(Hassig等人, Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308)。另外，據報導，HDAC酶功能之抑

制藉由降低癌細胞存活相關因子之活性及活化體內癌細胞死亡相關因子來誘導癌細胞自行凋亡(Warrell等人, J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625)。

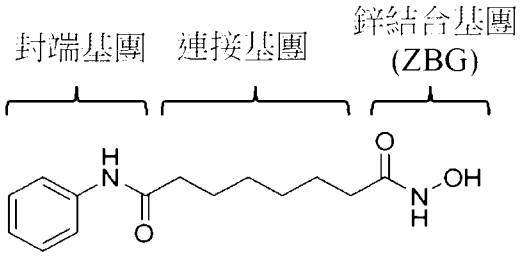
【0004】 就人類而言，已知18種HDAC且根據其與酵母HDAC之同源性將其分為四類。在此情況下，使用鋅作為輔因子的十一種HDAC可分成三類：第I類(HDAC1、2、3、8)、第II類(IIa：HDAC4、5、7、9；IIb：HDAC6、10)及第IV類(HDAC11)。此外，七種第III類HDAC (SIRT 1至7)使用NAD+代替鋅作為輔因子(Bolden等人, Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5(9), 769-784)。

【0005】 各種HDAC抑制劑當前處於臨床前或臨床開發階段，但僅知曉非選擇性HDAC抑制劑為抗癌劑。伏立諾他(vorinostat；SAHA)及羅米地辛(romidepsin；FK228)已獲核准作為皮膚T細胞淋巴瘤之治療劑，而帕比司他(panobinostat；LBH-589)已獲核准作為多發性骨髓瘤之治療劑。然而，已知非選擇性HDAC抑制劑一般在高劑量下會產生副作用，諸如疲勞、噁心及其類似作用(Piekarz等人, Pharmaceuticals 2010, 3, 2751-2767)。據報導，該等副作用係由對第I類HDAC之抑制引起。歸因於該等副作用等，非選擇性HDAC抑制劑在除抗癌劑以外的其他領域中受到藥物開發之限制(Witt等人, Cancer Letters 277 (2009) 8.21)。

【0006】 同時，據報導，選擇性抑制第II類HDAC將不展現出在抑制第I類HDAC時出現的毒性。在開發選擇性HDAC抑制劑之情況下，將有可能解決由對HDAC之非選擇性抑制引起的副作用，諸如毒性等。因此，有機會開發選擇性HDAC抑制劑作為各種疾病之有效治療劑(Matthias等人, Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 1688-1701)。

【0007】 已知HDAC6 (一種第IIb類HDAC)主要存在於細胞質中且含有微管蛋白，因此涉及多種非組蛋白基質(HSP90、皮層肌動蛋白(cortactin)等)之去乙醯化(Yao等人, Mol. Cell 2005, 18, 601-607)。HDAC6具有兩種催化結構域，其中C末端之鋅指結構域可結合至泛素化蛋白質。已知HDAC6具有多種非組蛋白蛋白質作為基質，且因此在各種疾病中起重要作用，該等疾病諸如癌症、發炎疾病、自體免疫疾病、神經疾病、神經退化病症及其類似疾病(Santo等人, Blood 2012 119: 2579-2589；Vishwakarma等人, International Immunopharmacology 2013, 16, 72-78；Hu等人, J. Neurol. Sci. 2011, 304, 1-8)。

【0008】 各種HDAC抑制劑共同具有之結構特徵由封端基團、連接基團及鋅結合基團(ZBG)組成，如以下伏立諾他(vorinostat)之結構中所示。許多研究人員已藉由封端基團及連接子之結構修飾來進行關於酶之抑制活性及選擇性的研究。在該等基團以外，已知鋅結合基團在酶抑制活性及選擇性方面起更重要的作用(Wiest等人, J. Org. Chem. 2013 78: 5051-5065；Methot等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 973-978)。



【0009】 大部分該鋅結合基團由羥肟酸或苯甲醯胺組成，在該鋅結合基團之外，羥肟酸衍生物展現出較強的HDAC抑制作用，但具有較低生物可用性及嚴重的脫靶活性問題。苯甲醯胺含有苯胺，且因此具有可能在活體內產生有毒代謝物之問題(Woster等人, Med. Chem. Commun. 2015, online publication)。

【0010】 因此，為了治療癌症、發炎疾病、自身免疫疾病、神經疾病、神經退化病症及其類似者，需要研發一種選擇性HDAC6抑制劑，其具有經改良生物可用性之鋅結合基團而不產生副作用，該抑制劑不同於具有副作用之非選擇性抑制劑。

【0011】

[先前技術參考]

[專利文獻]

國際專利公開案第WO 2011/091213號(公開於2011年7月28日)：ACY-1215

國際專利公開案第WO 2011/011186號(公開於2011年1月27日)：恩替諾特

國際專利公開案第WO 2013/052110號(公開於2013年4月11日)：Sloan-K

國際專利公開案第WO 2013/041407號(公開於2013年3月28日)：Cellzome

國際專利公開案第WO 2013/134467號(公開於2013年9月12日)：Kozi

國際專利公開案第WO 2013/008162號(公開於2013年1月17日)：Novartis

國際專利公開案第WO 2013/080120號(公開於2013年6月06日)：Novartis

國際專利公開案第WO 2013/066835號(公開於2013年5月10日)：Tempero

國際專利公開案第WO 2013/066838號(公開於2013年5月10日)：Tempero

國際專利公開案第WO 2013/066833號(公開於2013年5月10日)：Tempero

國際專利公開案第WO 2013/066839號(公開於2013年5月10日)：Tempero

【發明內容】

【0012】

技術難題

本發明的一個目標為提供具有選擇性HDAC6抑制活性之1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

【0013】 本發明的另一目標為提供一種醫藥組合物，其包含具有選擇性HDAC6抑制活性之1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

【0014】 本發明的又一目標為提供一種用於製備彼之方法。

【0015】 本發明的又一目標為提供一種包含該等化合物之醫藥組合物，該醫藥組合物用於預防或治療HDAC6活性相關疾病，包括癌症、發炎疾病、自身免疫疾病、神經疾病或神經退化病症。

【0016】 本發明的又一目標為提供其用於預防或治療HDAC6活性相關疾病的用途。

【0017】 本發明的又一目標為提供其在製備用於預防或治療HDAC6活性相關疾病的藥劑中的用途。

【0018】 本發明的又一目標為提供一種用於治療HDAC6活性相關

疾病之方法，該方法包含投與包含該等化合物之治療有效量的醫藥組合物。

【0019】

技術解決方案

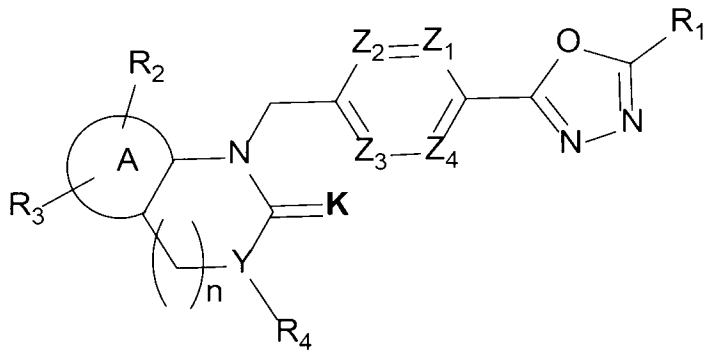
本發明人已發現具有組蛋白去乙醯酶6 (HDAC6)抑制活性之1,3,4-噁二唑衍生物且已將其用於預防或治療HDAC6活性相關疾病，藉此完成本發明。

【0020】

1,3,4-噁二唑衍生物

本發明之1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽由以下化學式I表示：

[化學式I]

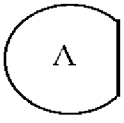


其中，

Z_1至Z_4各自獨立地為N或CR_a，其中R_a為H、X、C_1-C_4烷基或O-(C_1-C_4烷基)，且當CR_a為2或更多個時，R_a可彼此不同；

K為O或S；

R_1為CX_3或CX_2H；



為C_6-C_{12}伸芳基或C_2-C_{10}伸雜芳基；

R_2及R_3各自獨立地為H、X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜環烯基、$N(R_b)(R_c)$、NH-(C_1-C_4烷基)-$N(R_b)(R_c)$、NH-O-(C_1-C_4烷基)或NHC(=O)-R_5，

其中C_1-C_4烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環烯基或C_2-C_{10}雜環烷基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4鹵基烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}鹵基環烷基)、(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、S(O_2)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-$N(R_b)(R_c)$、C(=O)-R_6、-$N(R_b)(R_c)$、(C_1-C_4烷基)-$N(R_b)(R_c)$、O-(C_1-C_4烷基)、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C(=O)O-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_1-C_4烷基)-C(=O)-R_7或(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_8；

Y為CH、N、O或S{其中當Y為O或S時，R_4不存在}；

R_4為H、C_1-C_4烷基、C_3-C_7環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基或C(=O)-R_9，

其中C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、O-(C_1-C_4烷基)、-$N(R_b)(R_c)$、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_{10}、S(O_2)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_{11}、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳

基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或C(=O)-(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)；

R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}及R_{11}各自獨立地為H、C_1-C_4烷基、(C_1-C_4烷基)-OH、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_2-C_{10}雜環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、O-(C_1-C_4烷基)、C_3-C_7環烷基或(C_1-C_4烷基)-N(R_b)(R_c)，

其中C_6-C_{12}芳基或C_2-C_{10}雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基、X或C_1-C_4鹵基烷基；

R_b及R_c各自獨立地為H、C_1-C_4烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)NH(C_1-C_4烷基)、(C_1-C_4烷基)N(C_1-C_4烷基)$_2$、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-(C_2-C_{10}雜芳基)、C(=O)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或C(=O)-(C_3-C_{10}環烷基)；

X為鹵素原子；及

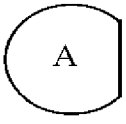
n為選自0、1、2及3之任一整數。

【0021】 在一個實施例中，在以上化學式I中，

Z_1至Z_4各自獨立地為N或CR_a，其中R_a為H、X、C_1-C_4烷基或O-(C_1-C_4烷基)，且當CR_a為2或更多個時，R_a可彼此不同；

K為O或S；

R_1為CX_3或CX_2H；



為C_6-C_{12}伸芳基或C_2-C_{10}伸雜芳基，

其中C_2-C_{10}伸雜芳基可包含至少一個N；

R_2及R_3各自獨立地為H、X、C_1-C_4鹵基烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜

環烷基、C_2-C_{10}雜環烯基、$N(R_b)(R_c)$或C_2-C_{10}雜芳基，

其中C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環烯基或C_2-C_{10}雜環烷基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4鹵基烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}鹵基環烷基)、$S(O_2)$-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_6、O-(C_1-C_4烷基)或(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_8；

Y為CH、N、O或S{其中當Y為O或S時，R_4不存在}；

R_4為C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜芳基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)，

其中C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、O-(C_1-C_4烷基)、-$N(R_b)(R_c)$、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_{10}、$S(O_2)$-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_{11}、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_6-C_{12}芳基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)；

R_6、R_8、R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_4烷基、(C_1-C_4烷基)-OH、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_2-C_{10}雜環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基或O-(C_1-C_4烷基)，

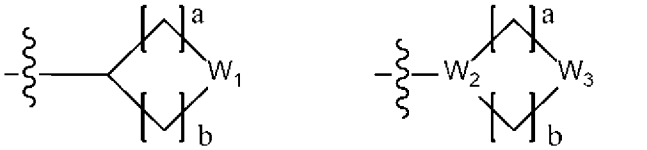
其中C_6-C_{12}芳基或C_2-C_{10}雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵基烷基；

R_b及R_c各自獨立地為H、C_1-C_4烷基或C(=O)-(C_1-C_4烷基)；

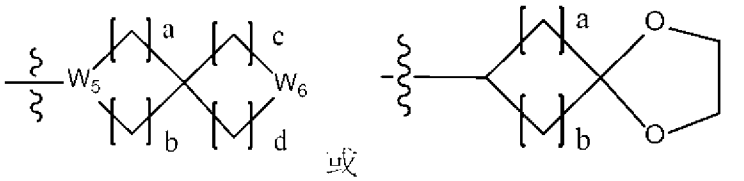
X為鹵素原子；及

n為選自0、1、2及3之一個整數。

【0022】 在一個實施例中，在以上化學式I中，C_2-C_{10}雜環烷基為



、



或

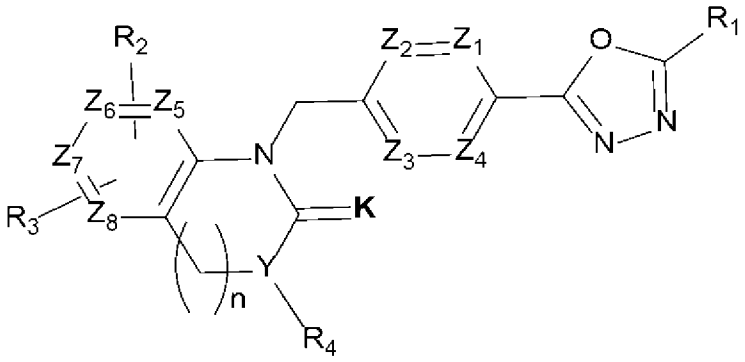
，

其中W_1至W_6各自獨立地為N、NH、O、S或SO_2，及

a至d各自獨立地為1、2或3之整數。

【0023】 在一個實施例中，由以上化學式I表示之化合物可包含由以下化學式II表示之化合物：

[化學式II]



其中，

Z_1至Z_4各自獨立地為N或CR_a，其中R_a為H、X、C_1-C_4烷基或O-(C_1-C_4烷基)，且當CR_a為2或更多個時，R_a可彼此不同；

Z_5至Z_8各自獨立地為CR_2、CR_3、CH或N，其中Z_5至Z_8包含CR_2、CR_3、CH及N，包含CR_2、CR_3及兩個N，或包含CR_2、CR_3及兩個CH；

K為O或S；

R_1為CX_3或CX_2H；

R_2及R_3各自獨立地為H、X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜環烯基、$N(R_b)(R_c)$、NH-(C_1-C_4烷基)-$N(R_b)(R_c)$、NH-O-(C_1-C_4烷基)或$NHC(=O)$-R_5，

其中C_1-C_4烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環烯基或C_2-C_{10}雜環烷基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4鹵基烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}鹵基環烷基)、(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、$S(O_2)$-(C_1-C_4烷基)、$C(=O)$-$N(R_b)(R_c)$、$C(=O)$-R_6、-$N(R_b)(R_c)$、(C_1-C_4烷基)-$N(R_b)(R_c)$、O-(C_1-C_4烷基)、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、$C(=O)O$-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_1-C_4烷基)-$C(=O)$-R_7或(C_2-C_{10}雜環烷基)-$C(=O)$-R_8；

Y為CH、N、O或S{其中當Y為O或S時，R_4不存在}；

R_4為H、C_1-C_4烷基、C_3-C_7環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基或$C(=O)$-R_9，

其中C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、O-(C_1-C_4烷基)、-$N(R_b)(R_c)$、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_2-

C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_{10}、S(O_2)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_{11}、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或C(=O)-(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)；

R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}及R_{11}各自獨立地為H、C_1-C_4烷基、(C_1-C_4烷基)-OH、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_2-C_{10}雜環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、O-(C_1-C_4烷基)、C_3-C_7環烷基或(C_1-C_4烷基)-N(R_b)(R_c)，

其中C_6-C_{12}芳基或C_2-C_{10}雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基、X或C_1-C_4鹵基烷基；

R_b及R_c各自獨立地為H、C_1-C_4烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)NH(C_1-C_4烷基)、(C_1-C_4烷基)N(C_1-C_4烷基)$_2$、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-C_1-C_4烷基、C(=O)-C_2-C_{10}雜芳基、C(=O)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或C(=O)-(C_3-C_{10}環烷基)；

X為鹵素原子；及

n為選自0、1、2及3之任一整數。

【0024】 在一個實施例中，在以上化學式II中，

Z_1至Z_4各自獨立地為N或CR_a，其中R_a為H、X、C_1-C_4烷基或O-(C_1-C_4烷基)，且當CR_a為2或更多個時，R_a可彼此不同；

Z_5至Z_8各自獨立地為CR_2、CR_3、CH或N，其中Z_5至Z_8包含CR_2、CR_3、CH及N，或包含CR_2、CR_3及兩個CH (然而，當Z_5至Z_8包含CR_2、CR_3、CH及N時，Z_6為N)；

K為O或S；

R_1為CX_3或CX_2H；

R_2及R_3各自獨立地為H、X、C_1-C_4鹵基烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜環烯基、$N(R_b)(R_c)$或C_2-C_{10}雜芳基，

其中C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環烯基或C_2-C_{10}雜環烷基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4鹵基烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}鹵基環烷基)、$S(O_2)$-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_6、O-(C_1-C_4烷基)或(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_8；

Y為CH、N、O或S{其中當Y為O或S時，R_4不存在}；

R_4為C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜芳基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)，

其中C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、O-(C_1-C_4烷基)、-$N(R_b)(R_c)$、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_{10}、$S(O_2)$-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_{11}、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_6-C_{12}芳基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)；

R_6、R_8、R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_4烷基、(C_1-C_4烷基)-OH、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_2-C_{10}雜環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基或

O-(C_1-C_4烷基)，

其中C_6-C_{12}芳基或C_2-C_{10}雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵基烷基；

R_b及R_c各自獨立地為H、C_1-C_4烷基或C(=O)-(C_1-C_4烷基)；

X為鹵素原子；及

n為選自0、1、2及3之任一整數。

【0025】 在一個實施例中，在以上化學式II中，

Z_1至Z_4各自獨立地為N或CR_a，其中R_a為H、X、C_1-C_4烷基或O-(C_1-C_4烷基)，且當CR_a為2或更多個時，R_a可彼此不同；

Z_5至Z_8各自獨立地為CR_2、CR_3、CH或N，其中Z_5至Z_8包含CR_2、CR_3、CH及N，或包含CR_2、CR_3及兩個CH (然而，當Z_5至Z_8包含CR_2、CR_3、CH及N時，Z_6為N)；

K為O或S；

R_1為CX_3或CX_2H；

R_2及R_3各自獨立地為H、X、C_1-C_4鹵基烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜環烯基、N(R_b)(R_c)或C_2-C_{10}雜芳基，

其中C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環烯基或C_2-C_{10}雜環烷基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4鹵基烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}鹵基環烷基)、S(O_2)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_6、O-(C_1-C_4烷基)或(C_2-C_{10}雜環烷

基)-C(=O)-R_8；

Y為N、O或S {其中當Y為O或S時，R_4不存在}；

R_4為C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜芳基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)，

其中C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、O-(C_1-C_4烷基)、-N(R_b)(R_c)、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_{10}、S(O_2)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_{11}、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_6-C_{12}芳基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)；

R_6、R_8、R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_4烷基、(C_1-C_4烷基)-OH、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_2-C_{10}雜環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基或O-(C_1-C_4烷基)，

其中C_6-C_{12}芳基或C_2-C_{10}雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵基烷基；

R_b及R_c各自獨立地為H、C_1-C_4烷基或C(=O)-(C_1-C_4烷基)；

X為鹵素原子；及

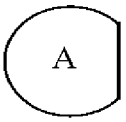
n為選自0、1、2及3之任一整數。

【0026】 在一個實施例中，在以上化學式I中，

Z_1至Z_4各自獨立地為N或CR_a，其中R_a為H或X，且當CR_a為2或更多個時，R_a可彼此不同；

K為O；

R_1為CF_3或CF_2H；



為伸苯基或伸吡啶基，

R_2及R_3各自獨立地為H、X、C_1-C_4鹵基烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜環烯基、$N(R_b)(R_c)$或C_2-C_5雜芳基，

其中C_6-C_{12}芳基、C_2-C_5雜芳基、C_2-C_{10}雜環烯基或C_2-C_{10}雜環烷基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4鹵基烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}鹵基環烷基)、$S(O_2)$-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_6、O-(C_1-C_4烷基)或(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_8；

Y為N、O或S {其中當Y為O或S時，R_4不存在}；

R_4為C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜芳基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)，

其中C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、O-(C_1-C_4烷基)、-$N(R_b)(R_c)$、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_{10}、$S(O_2)$-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_{11}、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_6-C_{12}芳基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)；

R_6為C_1-C_4烷基、O-(C_1-C_4烷基)或(C_1-C_4烷基)-OH；

R_8為O-(C_1-C_4烷基)；

R_{10}為C_1-C_4烷基；

R_{11}為C_1-C_4烷基、(C_1-C_4烷基)-OH、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_2-C_{10}雜環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基或O-(C_1-C_4烷基)，其中C_6-C_{12}芳基或C_2-C_{10}雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵基烷基；

R_b及R_c各自獨立地為H、C_1-C_4烷基或C(=O)-(C_1-C_4烷基)；

X為F、Cl或Br；及

n為0或1。

【實施方式】

【0027】

有利作用

根據本發明，由以上化學式I表示之1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽不僅具有HDAC6抑制活性，且亦具有藉由選擇性抑制HDAC6來預防或治療HDAC6活性相關疾病的明顯極佳作用。

【0028】 另外，具有選擇性HDAC6抑制活性之本發明1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽可用於預防或治療HDAC6活性相關疾病，諸如癌症、發炎疾病、自身免疫疾病、神經疾病或神經退化病症等。

【0029】

本發明之最佳模式

本申請案所用之術語僅用於描述某一例示性實施例，且並不意欲限制本發明。除非上下文另外清楚地指示，否則單數形式包括複數形式。在本申請案中，諸如「包含」、「具有」或類似者的術語應意欲指示本文所述之特徵、步驟、結構或其組合的存在，且不應被認作事先排除可能存在或

添加的一或多個其他特徵、步驟、結構或其組合。

【0030】 除非另外定義，否則本文所用之所有術語(包括技術或科學術語)具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。如通常使用的詞典中所定義之術語的此等術語應解譯為具有等於相關技術中的內容相關含義的含義，且不應解譯為具有理想或過度形式化含義，除非在本申請案中清楚地定義。

【0031】 在本發明中，術語「經取代」表示具有取代基的部分，該取代基取代主鏈之碳上的至少一個氫。「取代」、「可經……取代」或「經……取代的」經界定為包括取代遵循經取代原子及取代基之准許價數且誘導藉由取代穩定之化合物，例如未藉由重排、環化、移除等天然修飾之化合物的隱含條件。

【0032】 在本發明中，「C_{x-y}」意謂具有在x至y範圍內之碳原子。

【0033】 在本發明中，「烷基」意味直鏈(或直鏈)飽和烴基或分支鏈(或側鏈)飽和烴基，且包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基、正庚基等。

【0034】 在本發明中，「鹵基烷基」意謂上文所定義之烷基的至少一個氫經F、Cl、Br或I之鹵素原子取代的官能基。

【0035】 在本發明中，「伸烷基」意謂由上文所定義之烷基誘導的二價官能基。

【0036】 在本發明中，「芳基」包括單環芳族結構或多環芳族結構，以及飽和烴環融合至單環芳族或多環芳族基團中的結構。芳基包括苯基、聯苯基、萘基、四氫萘基、蒽基、菲基、芘基等。

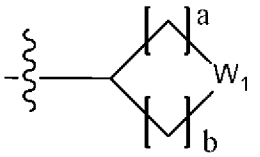
【0037】 在本發明中，「雜芳基」意指單環或多環雜環，其中上文

所定義之芳基的至少一個碳原子經氮(N)、氧(O)或硫(S)取代。雜芳基包括吡啶基、噻吩基、三唑基、四唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、喹啉基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡嗪基、噠嗪基、嘧啶基、異喹啉基、咔唑基、苯并噁唑基、苯并二噁唑基、苯并二氧雜環己烯基、苯并咪唑基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并呋喃基、嘌呤基、吲哚嗪基、哌烷基、哌烯基、二氫苯并二氧雜環己烯基等，但不限於此。

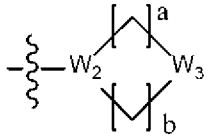
【0038】 在本發明中，「環烷基」意謂一般具有指定數目個碳原子之飽和烴環，且該飽和烴環共同地係指單環及多環結構，及至少兩個環共用至少一個碳原子之環結構(例如螺環、橋接環等)。環烷基包括環己基、環庚基、環辛基、四氫萘基等，但不限於此。

【0039】 在本發明中，「鹵基環烷基」意謂上文所定義之環烷基的至少一個氫經F、Cl、Br或I之鹵素原子取代的官能基。

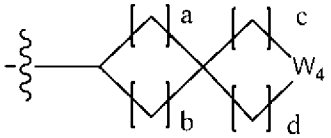
【0040】 在本發明中，「雜環烷基」包括飽和單環及多環雜環，其含有獨立地選自氮(N)、氧(O)及硫(S)之一至四個雜原子，及至少兩個環共用至少一個碳原子之環結構(例如螺環、橋接環等)。



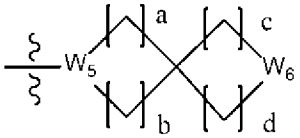
【0041】 在本發明中，雜環烷基可包含



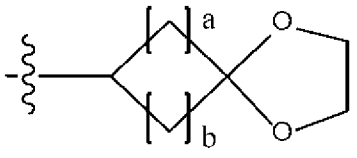
、



、



、或

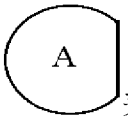


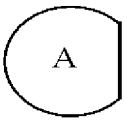
。在此情況下，W_1至W_6各自獨立地為N、NH、O、S

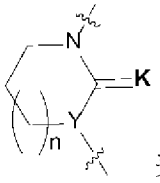
或SO_2且a至d各自獨立地為1、2或3之整數。

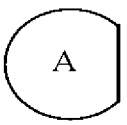
【0042】 在本發明中，雜環烷基之特定實例可包括環氧乙烷基、環氧丙烷基、嗎啉基、硫雜環丁烷基、氮雜環丁烷、吡咯啶基、哌啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、四氫硫代哌喃1,1-二氧化物、6-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚基、2-氧螺[3.3]庚基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸基等，但不特別限於此。

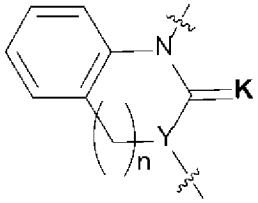
【0043】 在本發明中，「雜環烯基」意味包括至少一個碳碳雙鍵或碳氮雙鍵之結構，其來自含有一至四個獨立地選自氮(N)、氧(O)及硫(S)之雜原子的單環及多環雜環。雜環烯基包括四氫吡啶基、二氫哌喃基、二氫硫代哌喃基、二氫吡咯基、二氫呋喃基、二氫噻吩基等，但不限於此。

【0044】 在本發明中， 

表示藉由與另一環共用兩個碳原子而稠合之結構，且該等兩個共用/稠合的碳原子意謂以列排列之兩個共用/稠合碳原子。關於 

，「伸芳基」意謂伸苯基、伸萘基等且「伸雜芳基」意謂在該伸芳基中含有至少一個雜原子，例如N、O或S之伸嘧啶基、伸吡啶基等。在此情況下，該伸芳基及該伸雜芳基藉由與另一環(含有該化學式I之Y的環，其具有由 

表示之結構)共用兩個碳原子而稠合。在此情況下，藉由共用伸芳基或伸雜芳基而稠合之兩個碳原子在構成另一環(含有化學式I之Y的環)之碳原子中兩個排成一列。作為一個實例，若 

為伸苯基，化學式I可含有結構 

。

【0045】 在本發明中，「立體異構體」包括非對映異構體及光學異構體，其中光學異構體不僅包括對映異構體，且亦包括對映異構體之混合物及甚至外消旋體。

【0046】 在本發明中，「醫藥學上可接受之鹽」意謂醫藥工業中習知地使用之鹽。舉例而言，存在由鈣、鉀、鈉、鎂等製備之無機離子鹽；由氫氯酸、硝酸、磷酸、溴酸、碘酸、過氯酸、硫酸、氫碘酸等製備之無機酸鹽；由乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、順丁烯二酸、丁二酸、草酸、苯甲酸、酒石酸、反丁烯二酸、杏仁酸、丙酸、乳酸、乙醇酸、葡糖酸、半乳糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、葡糖醛酸、天冬胺酸、抗壞血酸、碳酸、香草酸等製備之有機酸鹽；由甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、萘磺酸等製備之磺酸鹽；由甘胺酸、精胺酸、離胺酸等製備之胺基酸鹽；由三甲胺、三乙胺、氨、吡啶、甲基吡啶等製備之胺鹽；及其類似者，但本發明中意謂之鹽的類型不限於所列之彼等鹽。

【0047】 在本發明中，較佳鹽可包括鹽酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、三氟乙酸鹽、檸檬酸鹽、溴酸鹽、順丁烯二酸鹽或酒石酸鹽。

【0048】

包含1,3,4-噁二唑衍生物之組合物、其用途及使用彼之治療方法

本發明提供一種醫藥組合物，其包含由以上化學式I表示之1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽作為有效組分。

【0049】 本發明提供一種用於預防或治療組蛋白去乙醯酶(HDAC)介導之疾病的醫藥組合物，其包含由以上化學式I表示之1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽作為有效組分。較佳地，本發明提供一種醫藥組合物，其用於預防或治療組蛋白去乙醯酶6 (HDAC6)活

性相關疾病。以上化學式I與上文所定義相同。

【0050】 本發明之醫藥組合物選擇性抑制HDAC6，藉此在預防或治療HDAC6活性相關疾病方面展現出顯著作用。

【0051】 HDAC6活性相關疾病包括選自由以下組成之至少一者：諸如朊病毒疾病之傳染病；諸如良性腫瘤(例如骨髓發育不良症候群)或惡性腫瘤(舉例而言，多發性骨髓瘤、淋巴瘤、白血病、肺癌、結腸直腸癌、結腸癌、前列腺癌、尿道上皮癌、乳癌、黑素瘤、皮膚癌、肝癌、腦癌、胃癌、卵巢癌、胰臟癌、頭頸癌、口腔癌或神經膠質瘤)之腫瘤；內分泌病變、營養及代謝疾病，諸如威爾森氏病(Wilson's disease)、澱粉樣變性或糖尿病；諸如抑鬱或雷特氏症候群(rett syndrome)之精神及行為障礙；諸如中樞神經系統萎縮(例如亨廷頓氏病(Huntington's disease)、脊髓性肌萎縮(SMA)、脊髓小腦失調(SCA)之神經疾病，神經退化疾病(例如阿茲海默氏症)、運動病症(例如帕金森氏病)、神經病變(例如遺傳性神經病變(恰克-馬利-杜斯氏病(Charcot-Marie-Tooth disease))、偶發性神經病變、發炎性神經病變、藥物誘導之神經病變、運動神經病變(例如肌肉萎縮性側索硬化(ALS))、中樞神經系統脫髓鞘疾病(例如多發性硬化(MS))或其類似疾病；眼睛及眼附屬器疾病，諸如葡萄膜炎；循環系統疾病，諸如心房微顫、中風或其類似疾病；呼吸道疾病，諸如哮喘；消化系統疾病，諸如酒精性肝病、發炎性腸病、克隆氏病、潰瘍性腸病或其類似疾病；皮膚及皮下組織疾病，諸如牛皮癬；肌肉骨胳系統及結締組織疾病，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)或其類似疾病；或畸形、變形及染色體畸變，諸如常染色體顯性多囊性腎病，且亦包括與組蛋白去乙醯酶之異常功能相關的其他症狀或疾病。

【0052】 該等醫藥學上可接受之鹽與本發明之1,3,4-噁二唑衍生物的醫藥學上可接受之鹽所述相同。

【0053】 對於投與，本發明之醫藥組合物可進一步包含至少一類醫藥學上可接受之載劑，以及該等1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽。所用醫藥學上可接受之載劑可包括生理食鹽水溶液、滅菌水、林格氏溶液、緩衝生理食鹽水、右旋糖溶液、麥芽糊精溶液、丙三醇、乙醇及其至少一種組分之混合物，且可視需要向其中添加其他習知添加劑，諸如抗氧化劑、緩衝溶液、抑菌劑等。此外，此類醫藥組合物可以使得另外向其中添加稀釋劑、分散劑、界面活性劑、黏合劑及潤滑劑之方式調配成可注射劑型，諸如水溶液、懸浮液、乳液等，丸劑、膠囊、顆粒劑或錠劑。因此，本發明之組合物可為貼片 、液體及溶液、丸劑、膠囊、顆粒劑、錠劑、栓劑等。此類製劑可根據此項技術中用於調配之習知方法或揭示於雷明頓氏醫藥科學(Remington's Pharmaceutical Science)(最新版本)，Mack Publishing Company, Easton PA中之方法製備，且此類組合物可視每種疾病或組分調配成多種製劑。

【0054】 本發明之組合物可根據靶向方法經口或非經腸投與(例如，靜脈內、皮下、腹膜內或局部施用)，其中其劑量視患者之體重、年齡、性別、健康狀況、膳食、投藥時間、投藥方法、排泄率、疾病之嚴重程度及其類似因素而在其範圍內變化。本發明之1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽的日劑量可為約1至1000 mg/kg，較佳為5至100 mg/kg，且可藉由劃分化合物的日劑量一天一次或一天數次來投與。

【0055】 除該等1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上

可接受之鹽以外，該本發明之醫藥組合物可進一步包含至少一種有效組分，其展現出與其相同或類似的藥物作用。

【0056】本發明提供一種用於預防或治療組蛋白去乙醯酶6(HDAC6)活性相關疾病之方法，其包含投與治療有效量之該等1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽。

【0057】如本文所用，術語「治療有效量」係指該等1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽在預防或治療HDAC6活性相關疾病方面有效的量。

【0058】此外，本發明提供一種選擇性抑制HDAC6之方法，該方法藉由將該等1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽投與至包括人類之哺乳動物中。

【0059】根據本發明之用於預防或治療HDAC6活性相關疾病的方法不僅包括在其症狀表現之前處理該等疾病自身，且亦包括藉由投與該等1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽抑制或避免此類症狀。在管理疾病方面，某一活性組分之預防性或治療性劑量可視疾病或病狀之性質及嚴重程度及投與活性組分之途徑而變化。其劑量及頻率可視個別患者之年齡、體重及反應而變化。適合的劑量及用法可易於由熟習此項技術者自然地考慮此類因素而選擇。另外，根據本發明之用於預防或治療HDAC6活性相關疾病的方法可進一步包含投與治療有效量之額外活性劑(其有助於治療該等疾病)，以及由以上化學式I表示之化合物，且額外活性劑可與該等1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽一起展現出協同作用或累加作用。

【0060】本發明亦提供一種由以上化學式I表示之化合物、其立體異

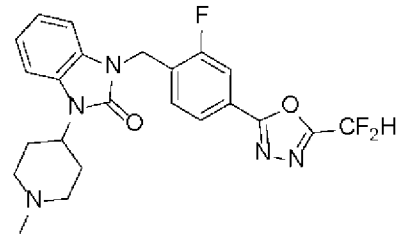
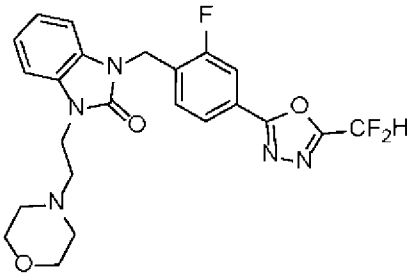
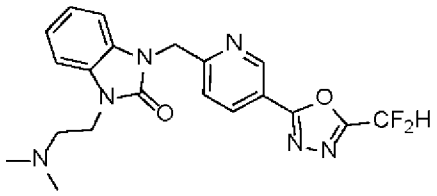
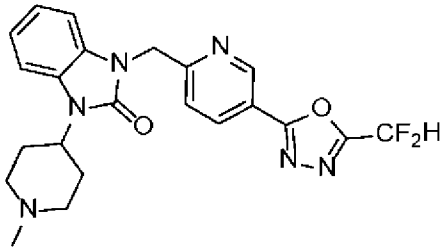
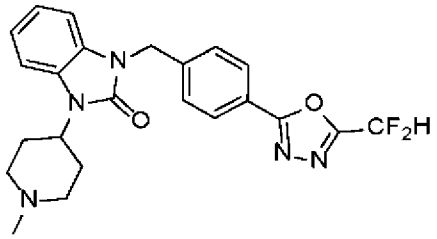
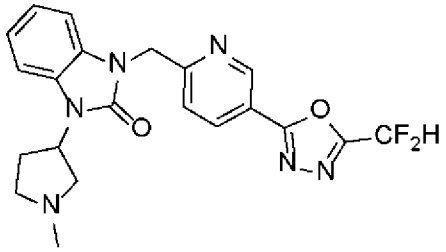
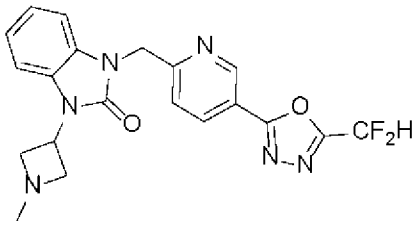
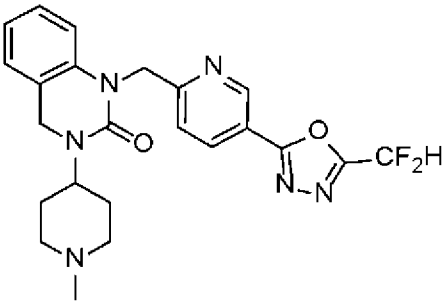
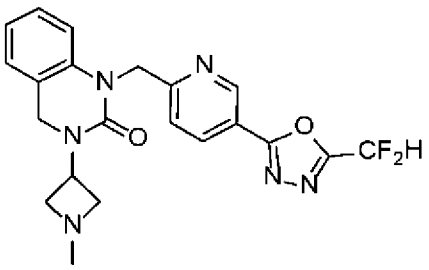
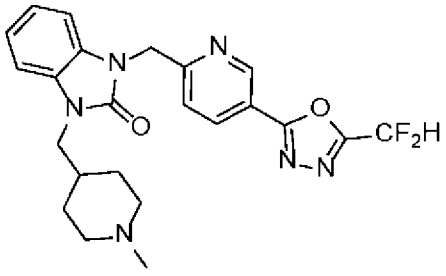
構體或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於預防或治療組蛋白去乙醯酶6 (HDAC6)活性相關疾病。為了預防或治療HDAC6活性相關疾病，該等1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽可與可接受之佐劑、稀釋劑、載劑等組合，且可與其他活性劑一起製備成複合製劑，且因此具有活性組分之協同作用。

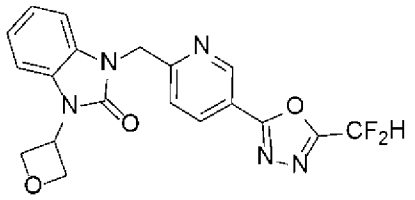
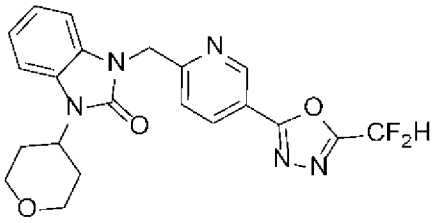
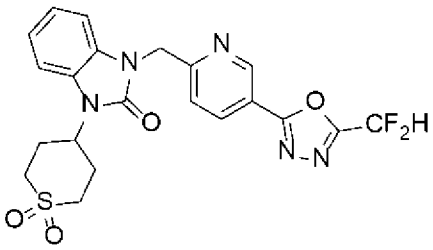
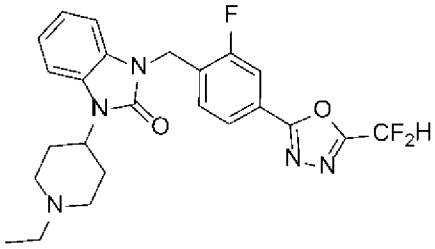
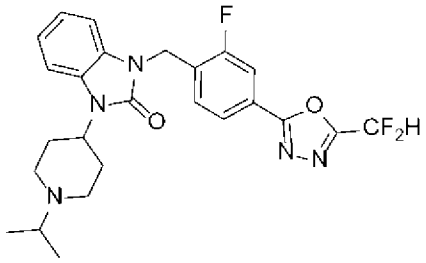
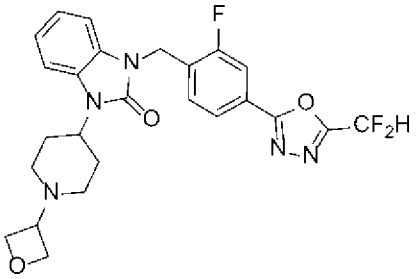
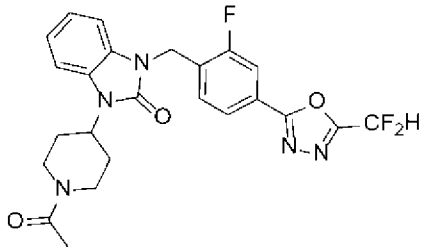
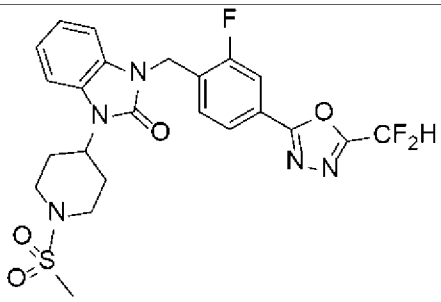
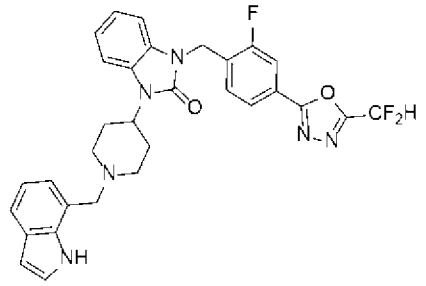
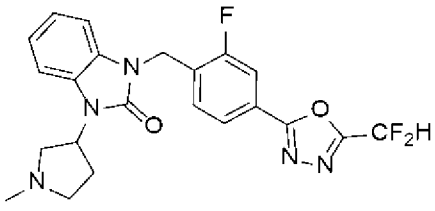
【0061】 本發明亦提供一種由以上化學式I表示之化合物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備用以治療組蛋白去乙醯酶6 (HDAC6)活性相關疾病之藥劑。為了製備藥劑，該等1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽可與可接受佐劑、稀釋劑、載劑等組合，且可與其他活性劑一起製備成複合製劑，且因此具有活性組分之協同作用。

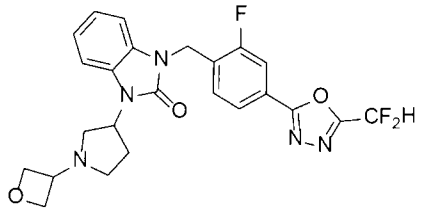
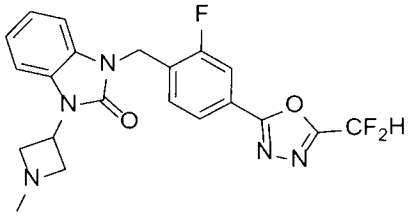
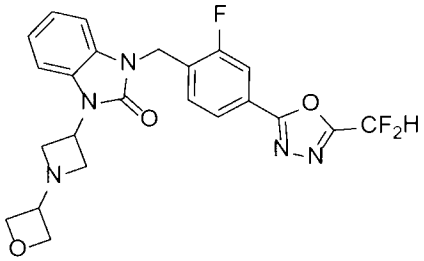
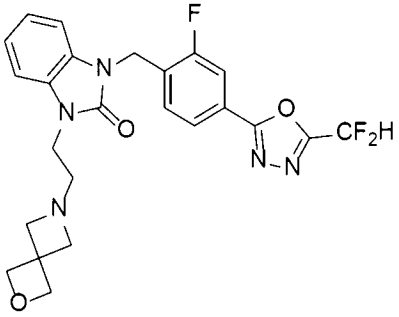
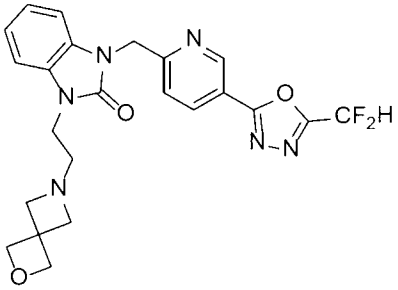
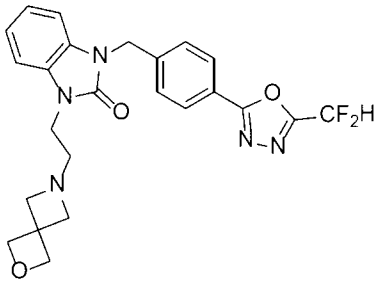
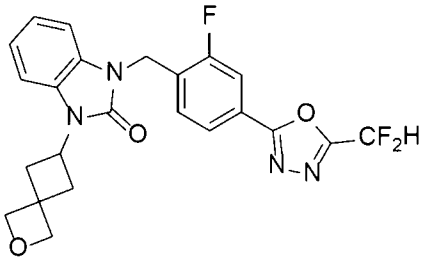
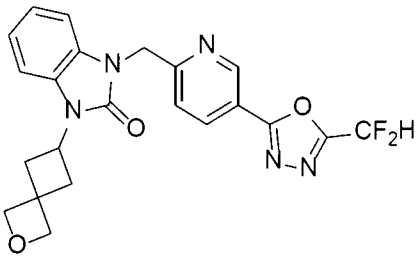
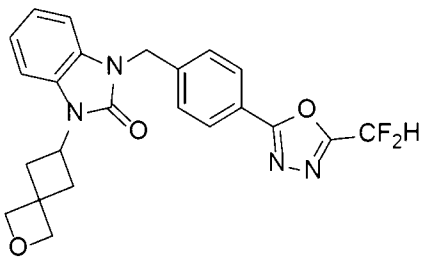
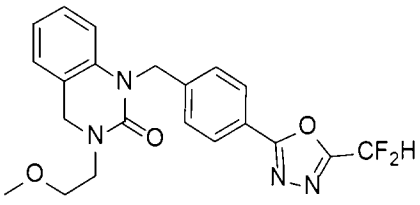
【0062】 若不彼此矛盾，則本發明之用途、組合物及治療性方法中所提及之事項同樣適用。

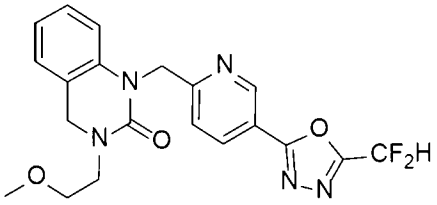
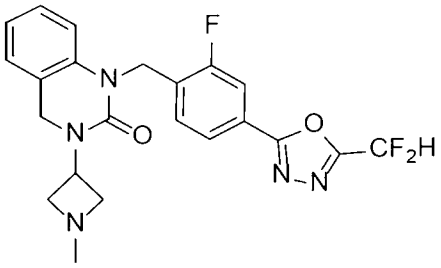
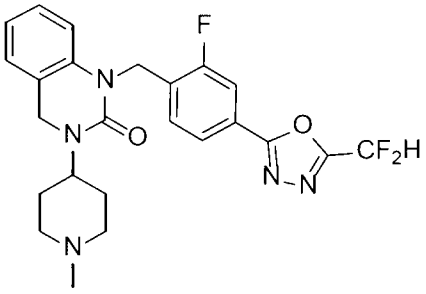
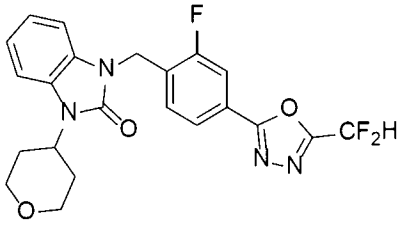
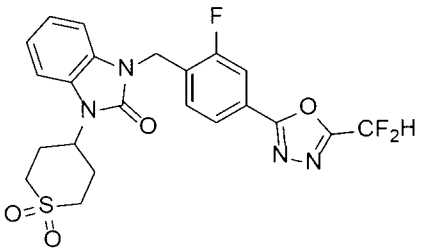
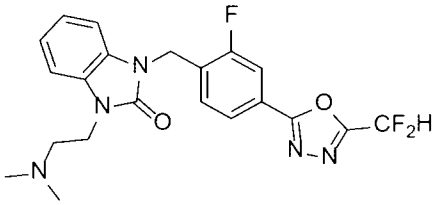
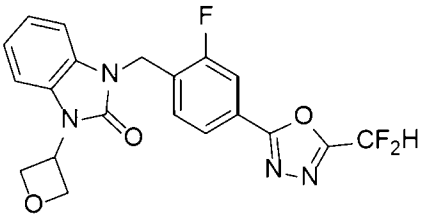
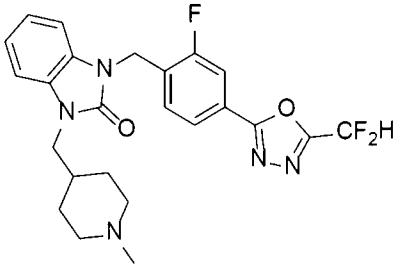
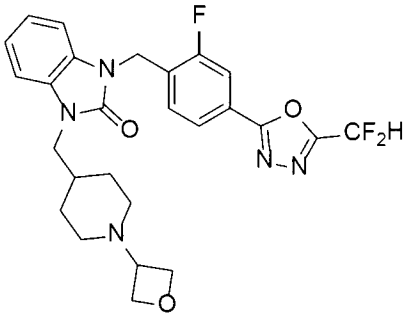
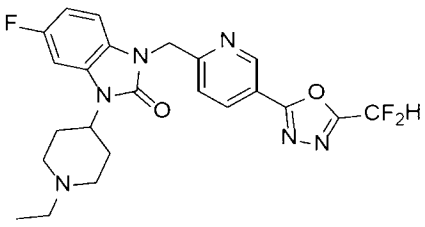
【0063】 在一個實施例中，由本發明之化學式I表示的1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽包括如以下表1中所示之化合物。

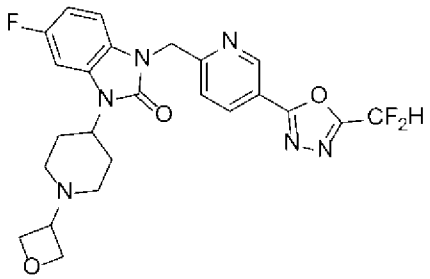
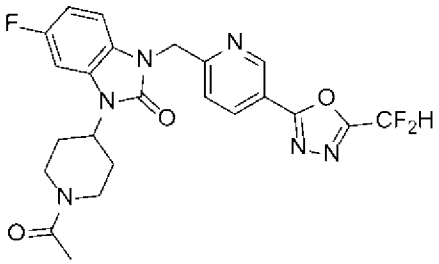
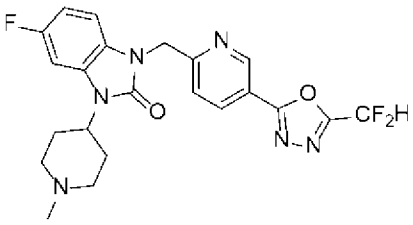
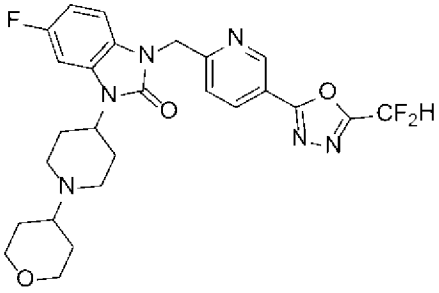
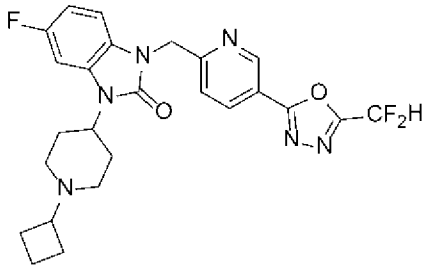
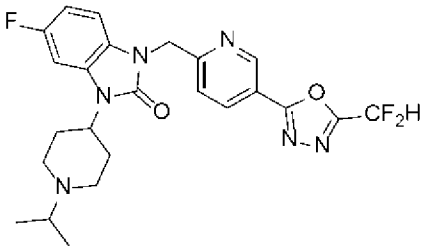
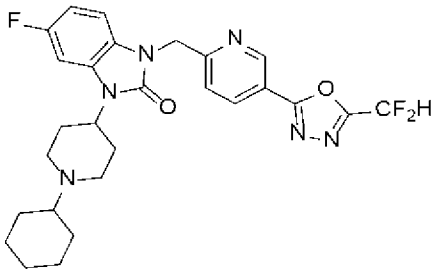
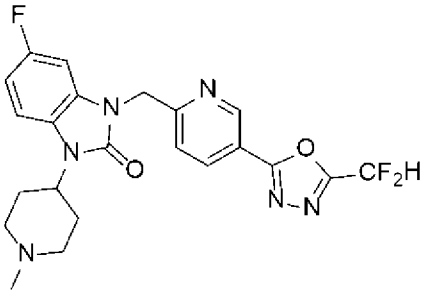
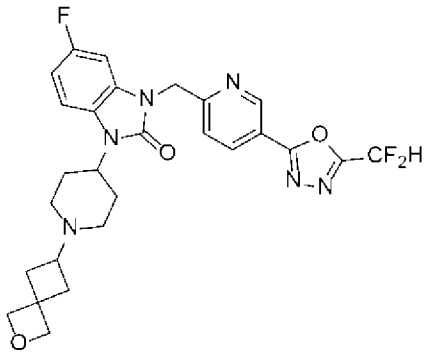
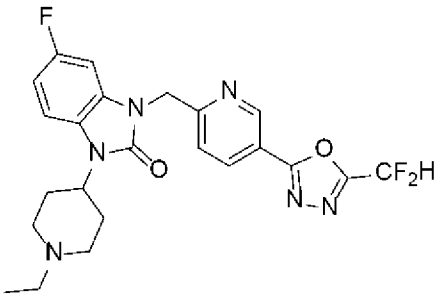
[表1]

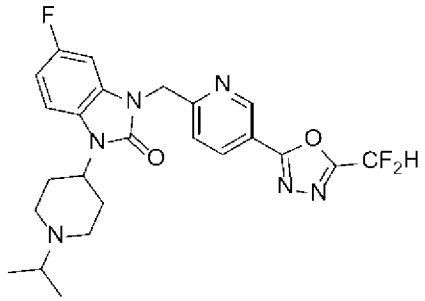
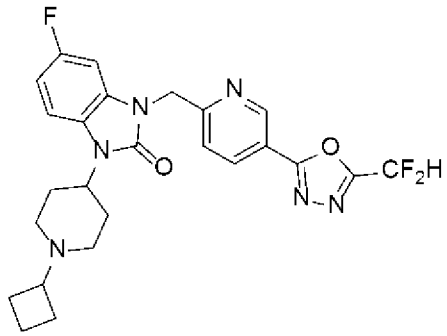
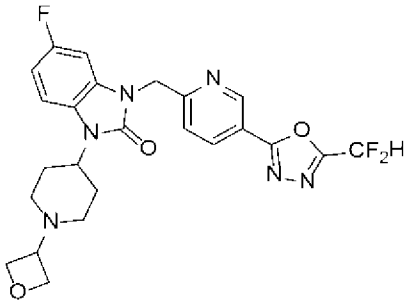
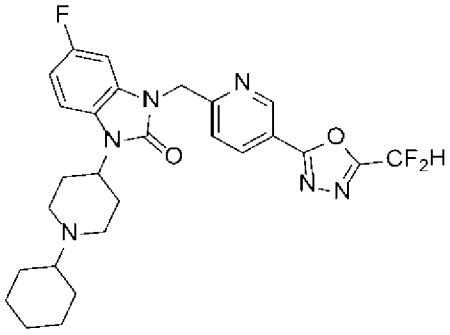
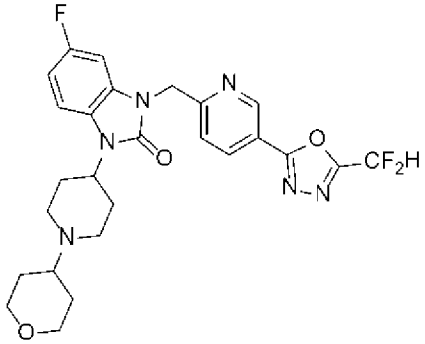
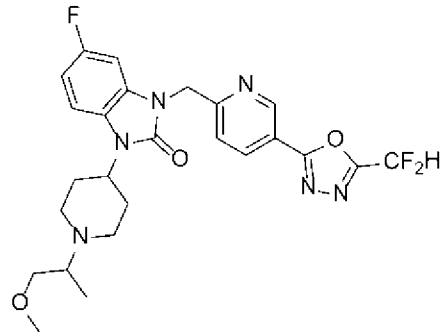
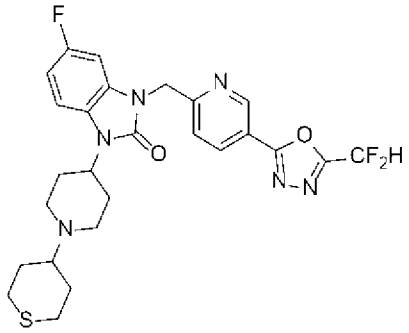
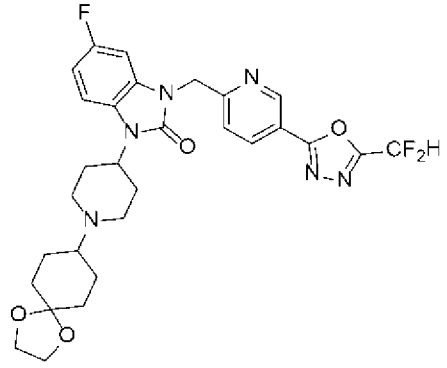
化合物	結構	化合物	結構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

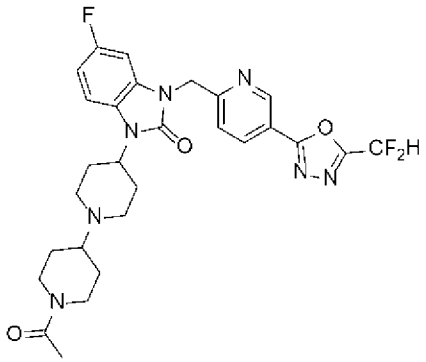
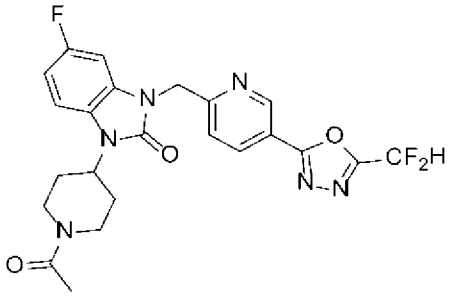
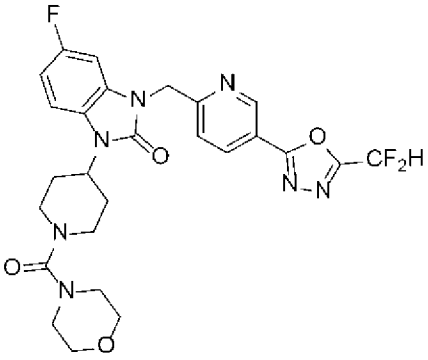
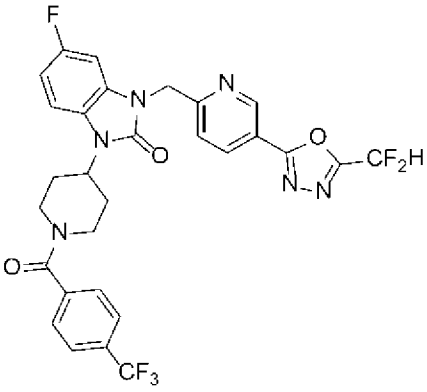
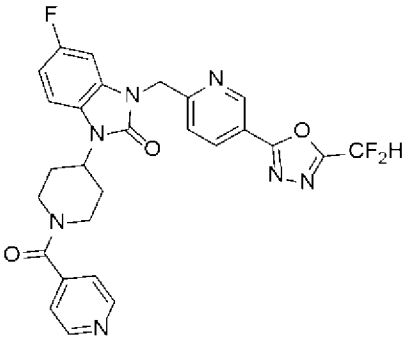
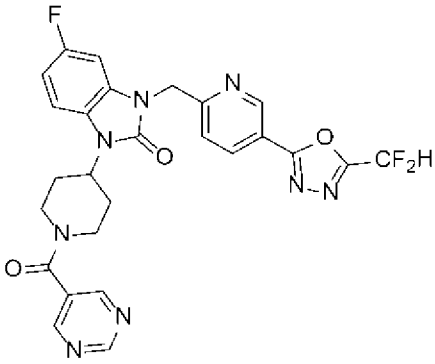
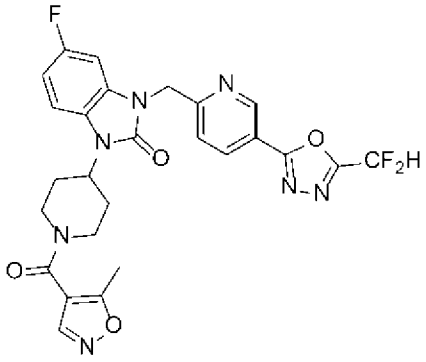
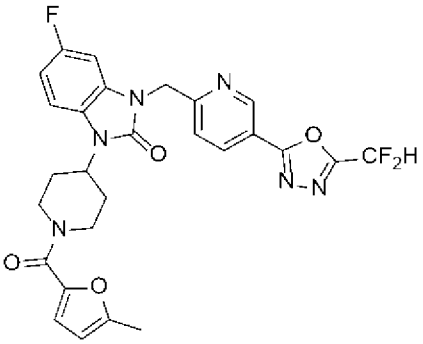
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

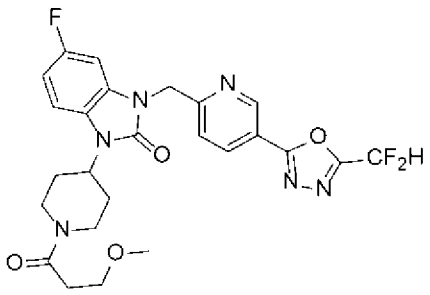
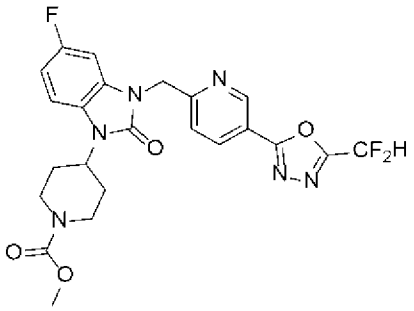
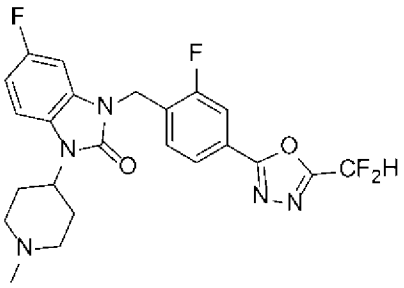
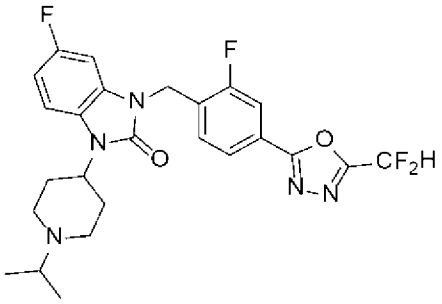
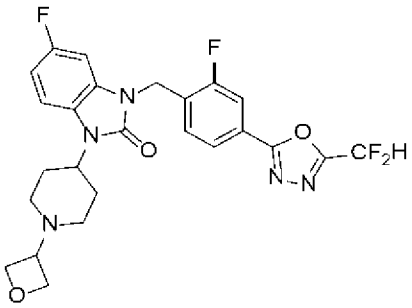
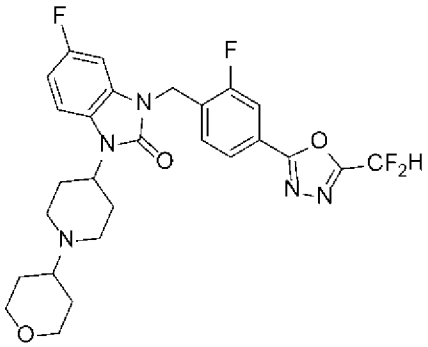
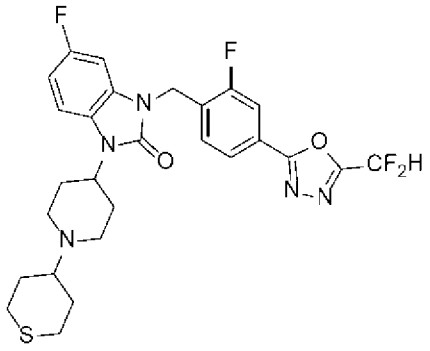
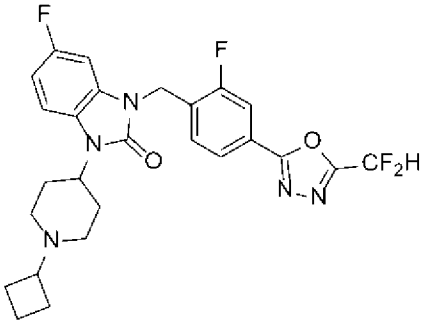
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

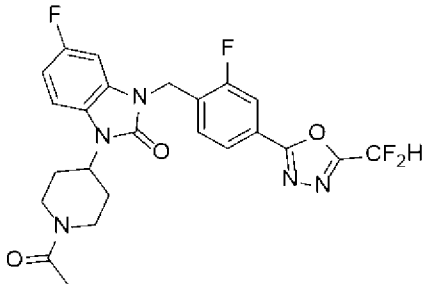
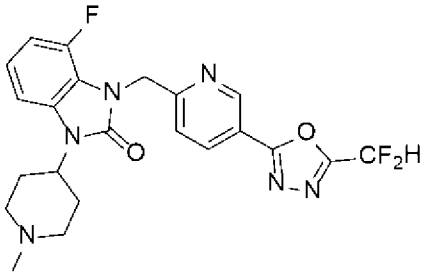
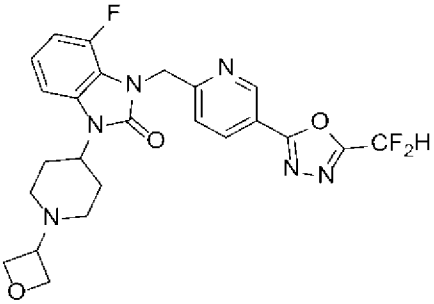
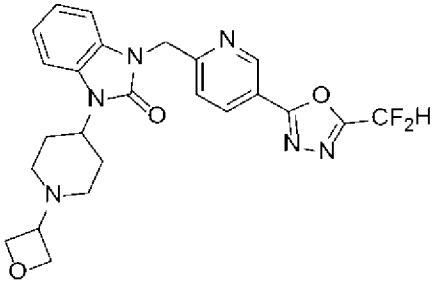
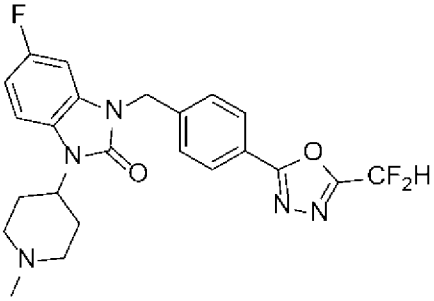
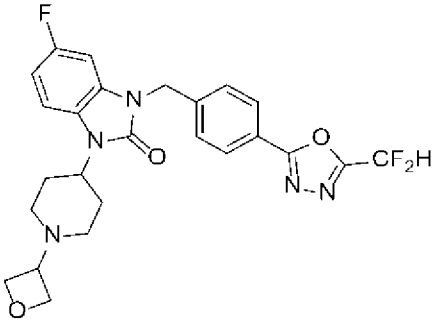
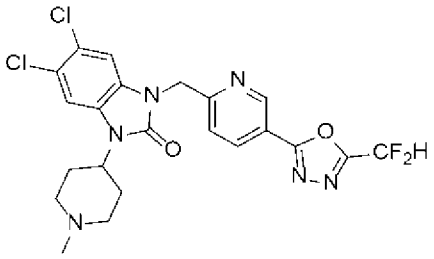
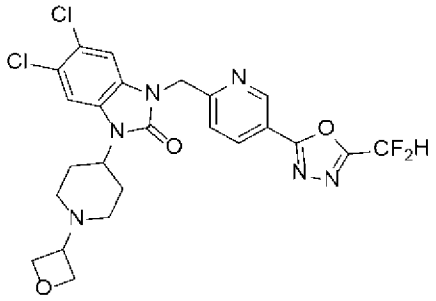
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

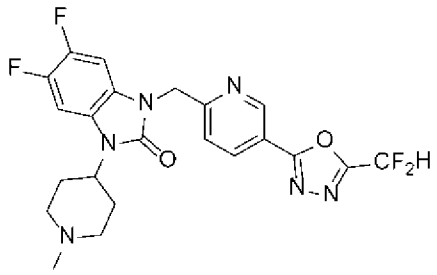
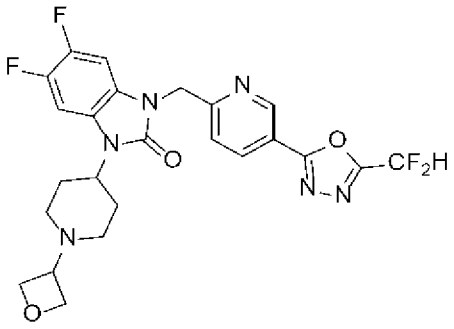
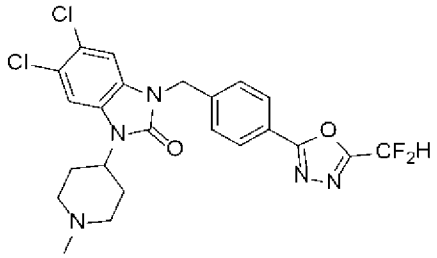
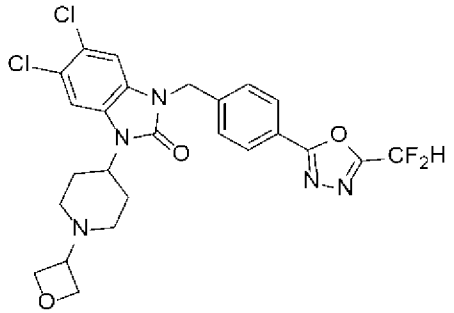
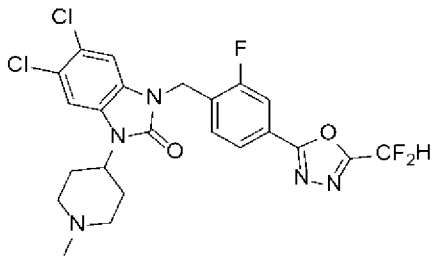
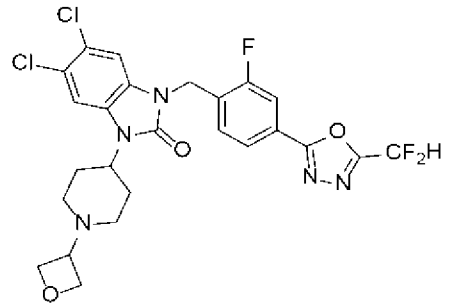
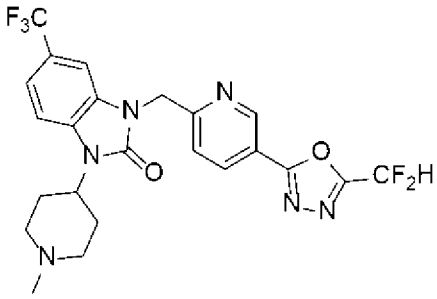
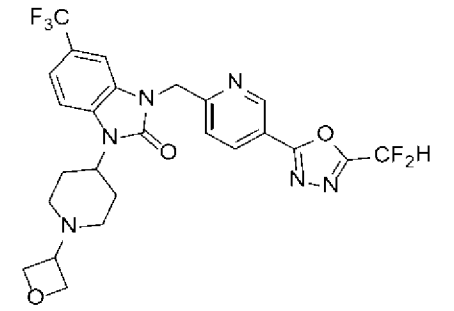
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

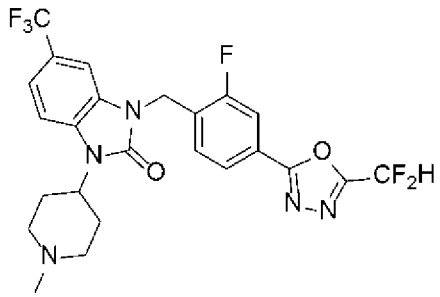
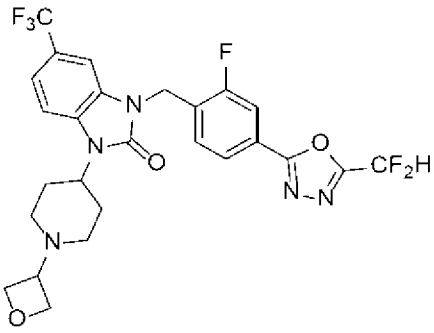
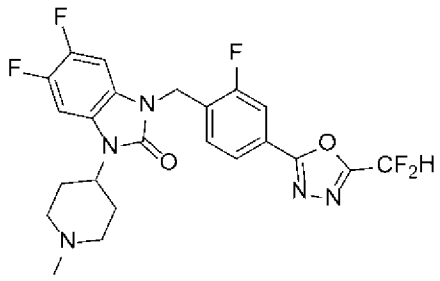
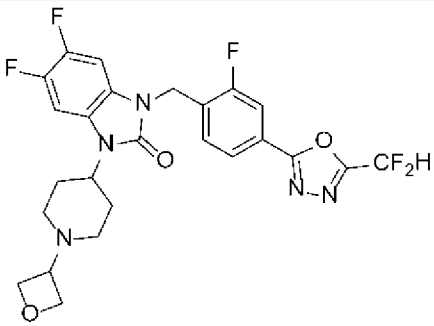
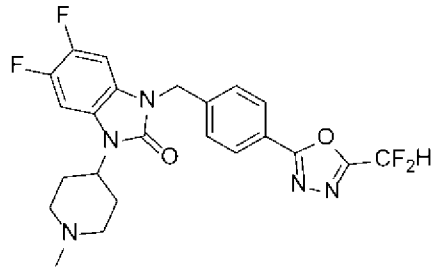
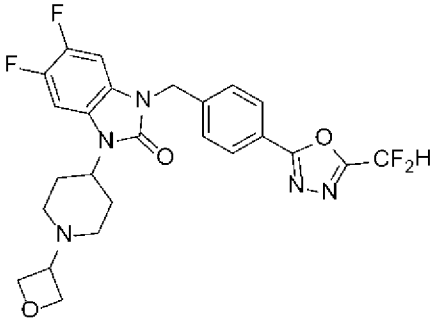
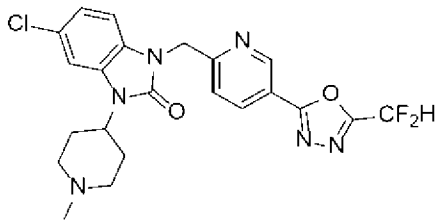
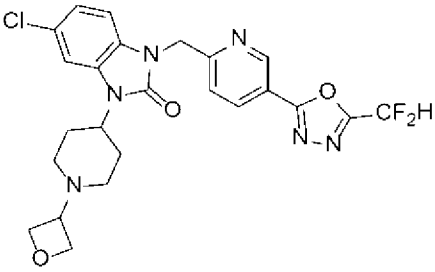
51 	52 
53 	54 
55 	56 
57 	58 

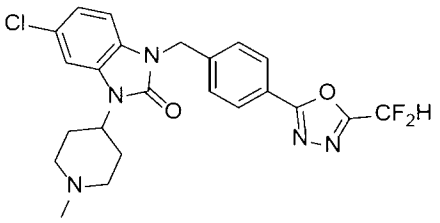
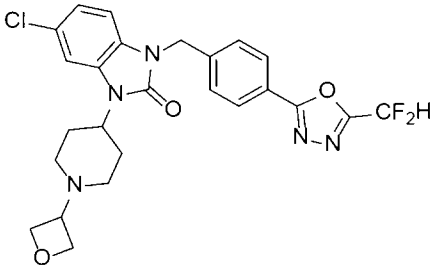
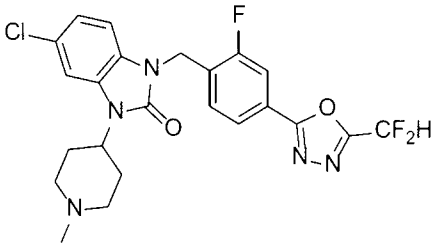
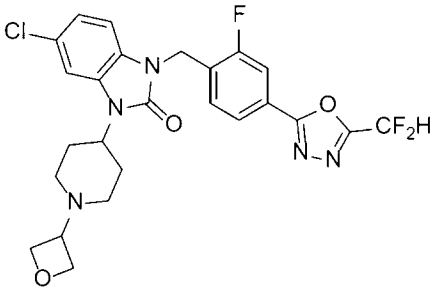
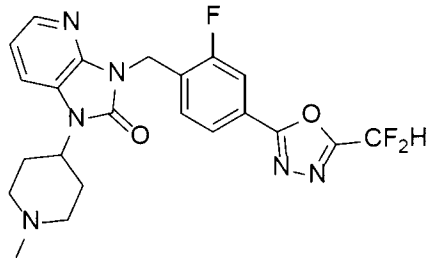
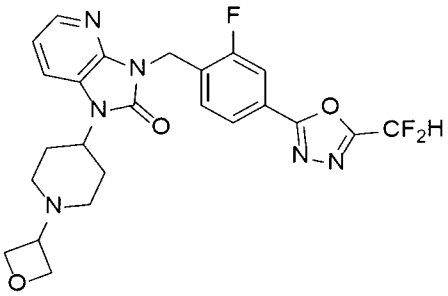
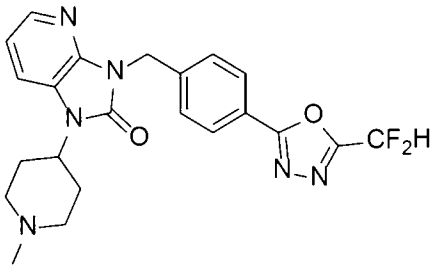
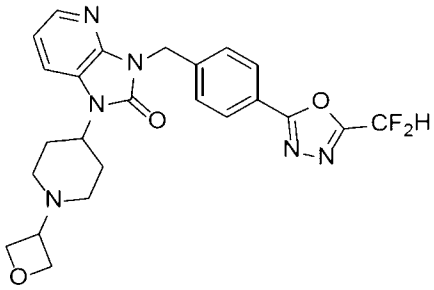
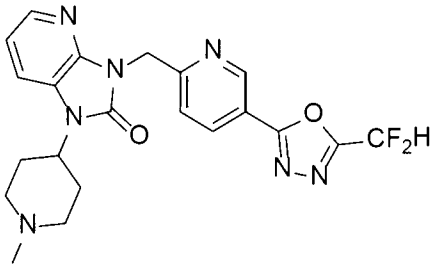
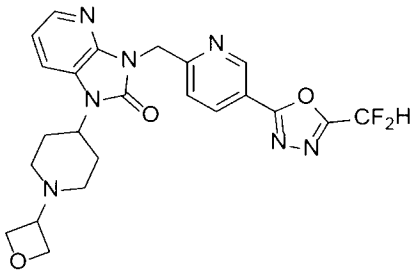
59 	60 
61 	62 
63 	64 
65 	66 

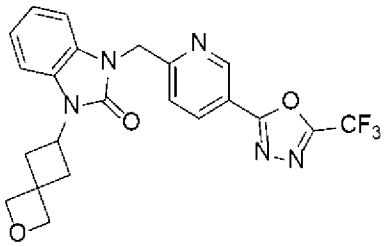
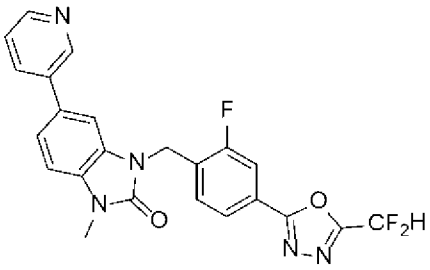
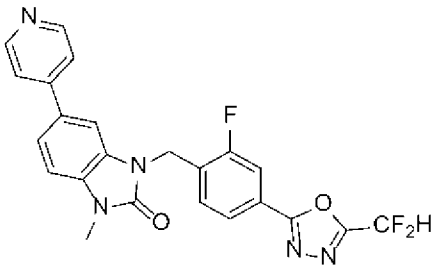
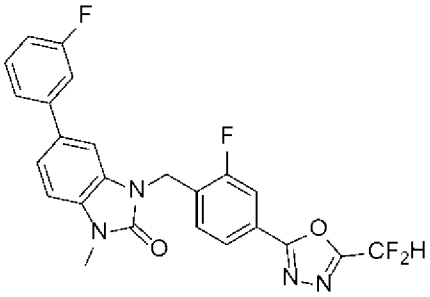
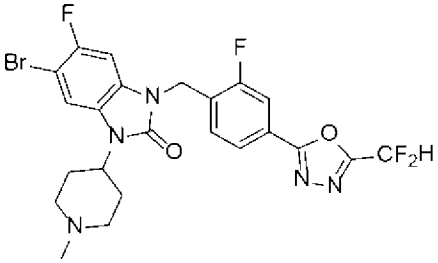
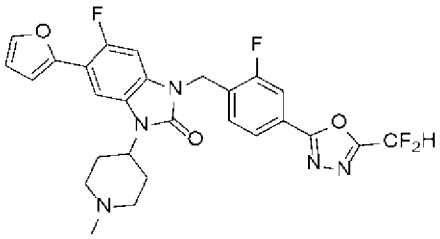
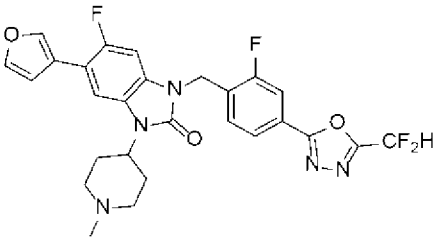
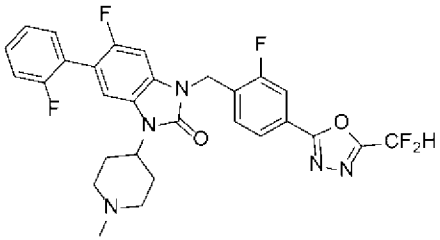
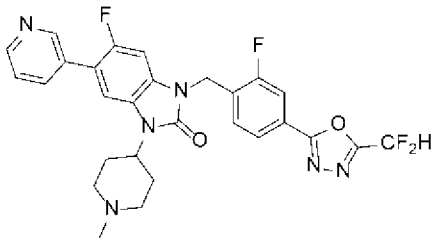
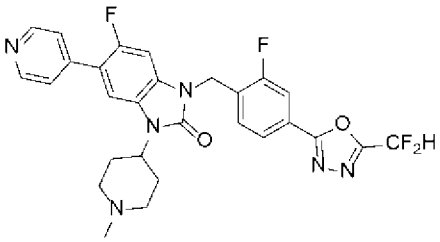
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

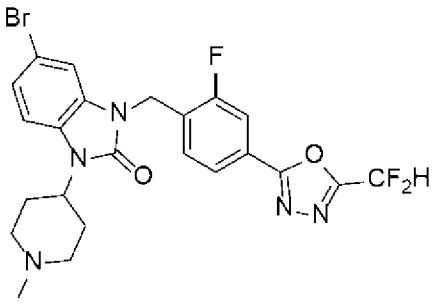
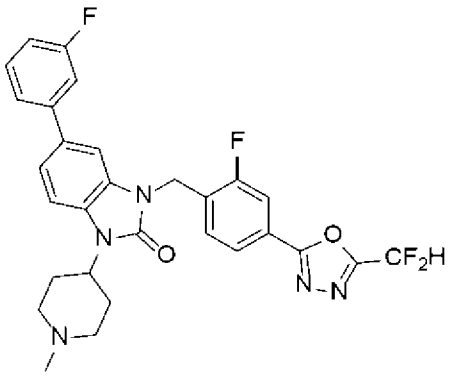
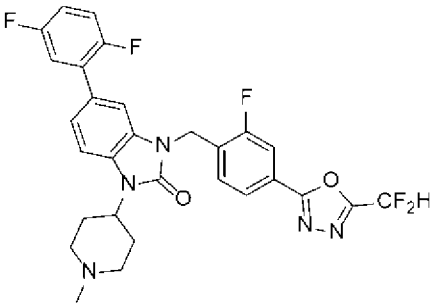
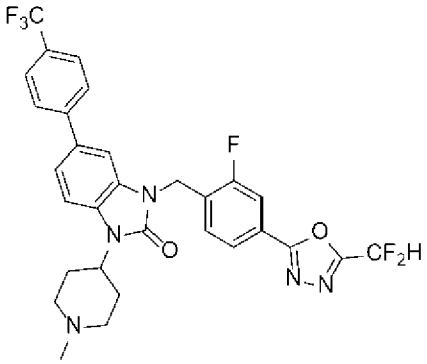
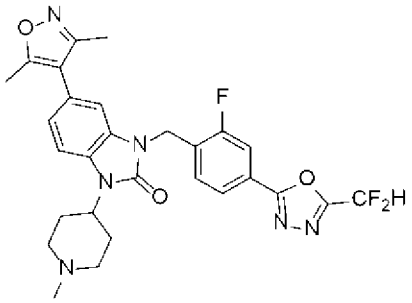
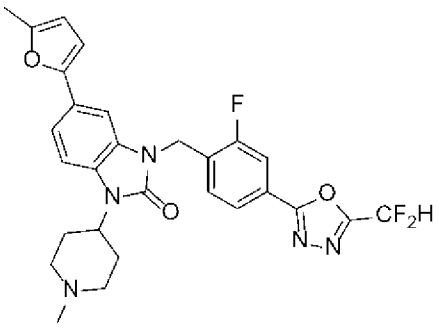
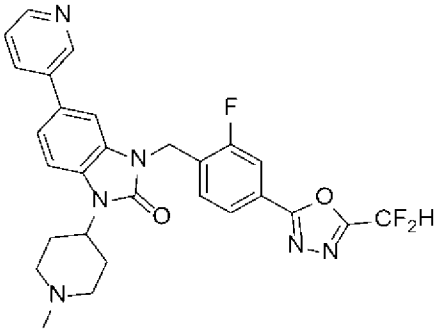
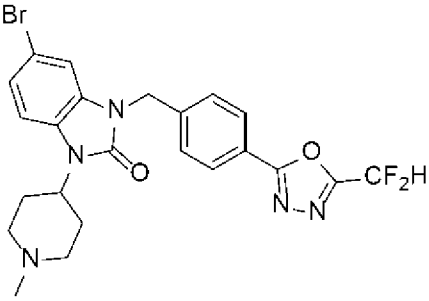
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

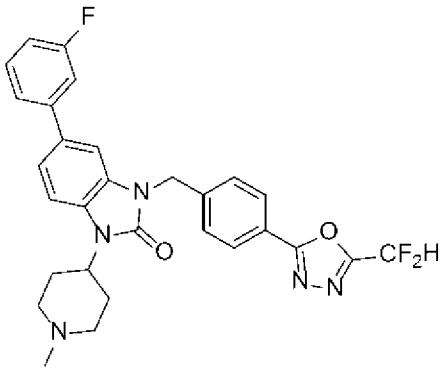
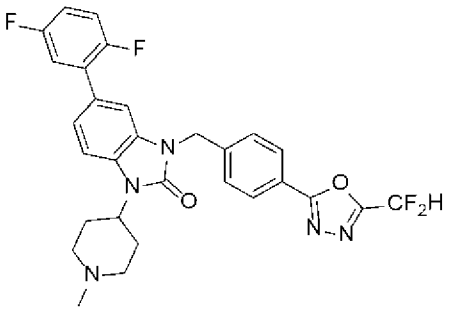
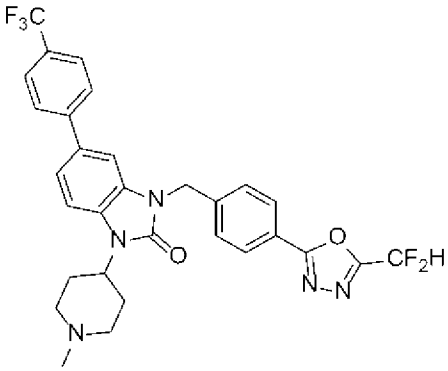
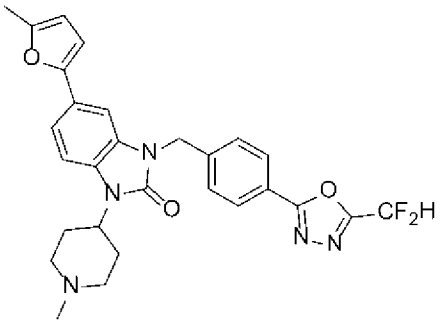
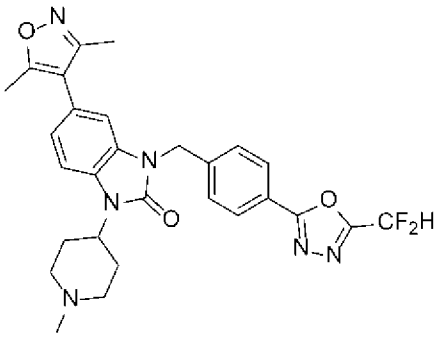
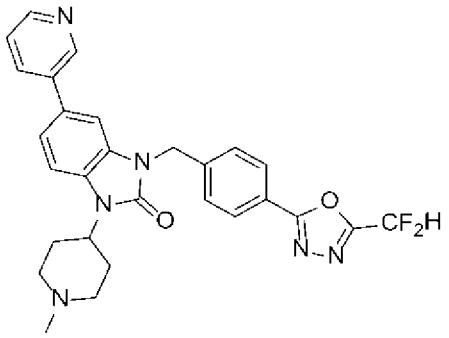
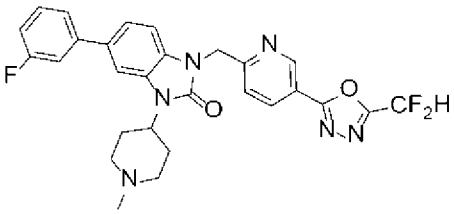
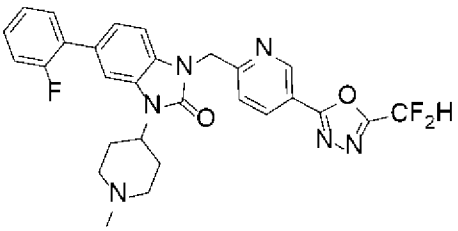
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

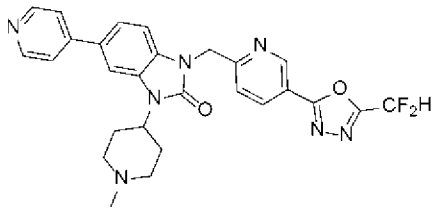
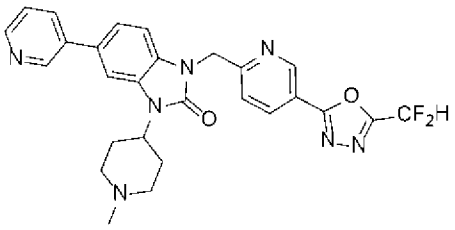
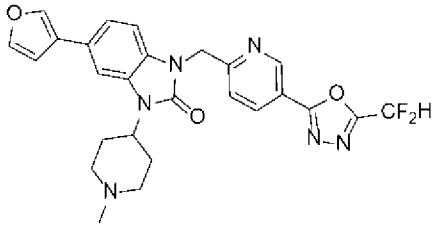
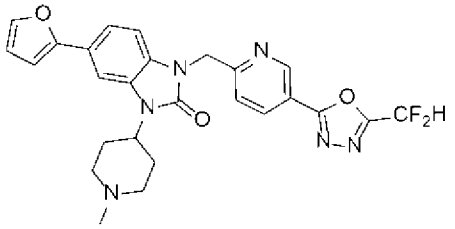
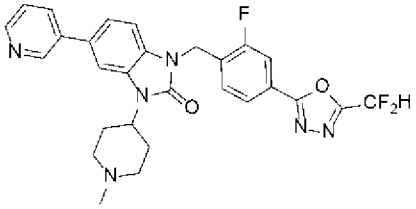
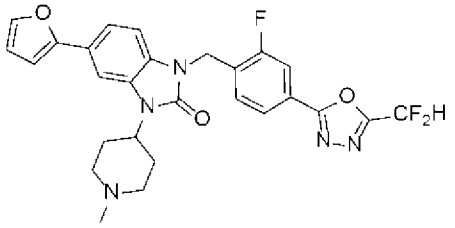
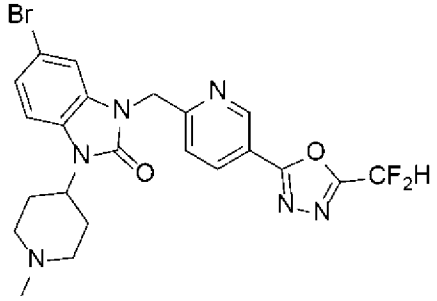
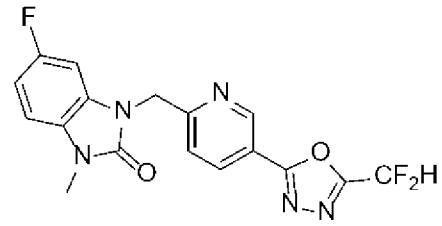
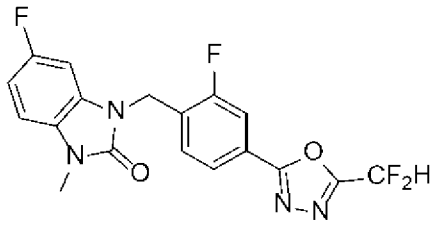
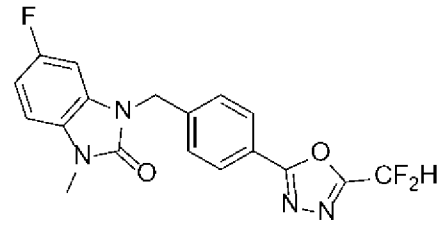
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

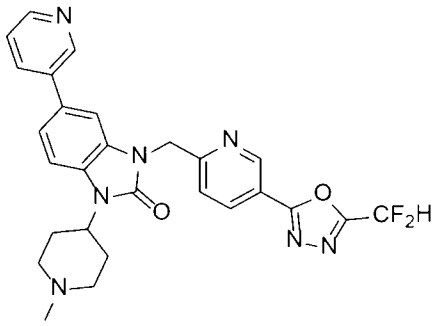
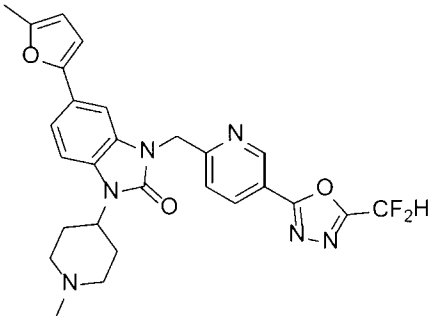
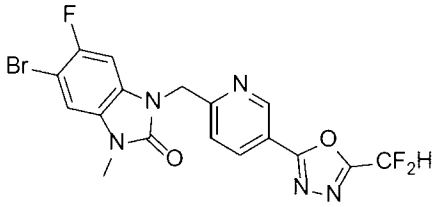
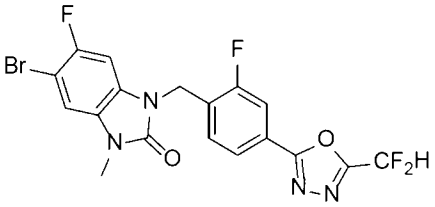
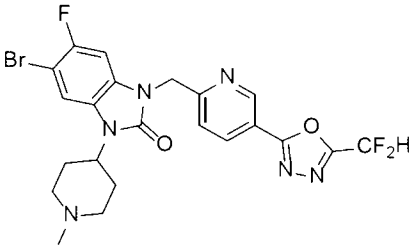
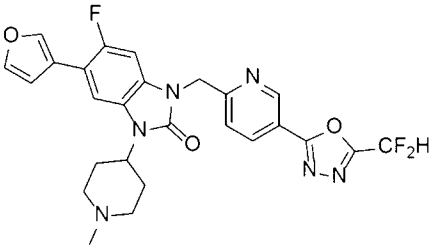
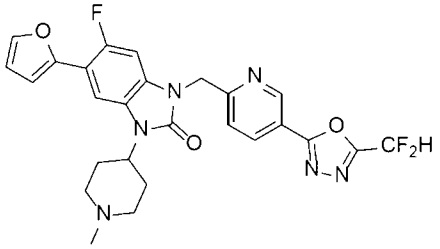
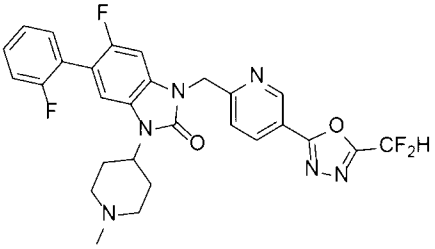
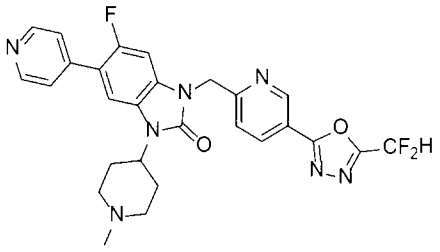
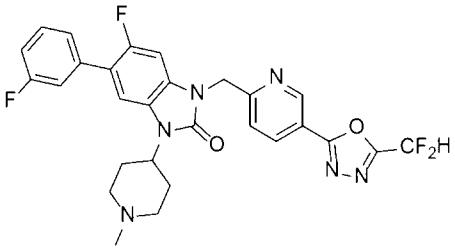
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

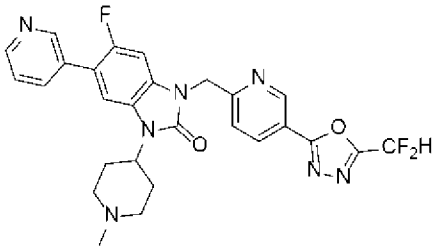
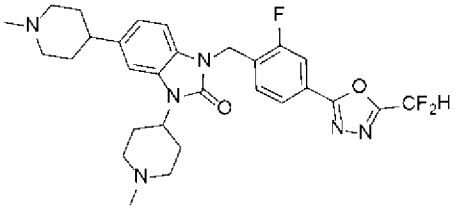
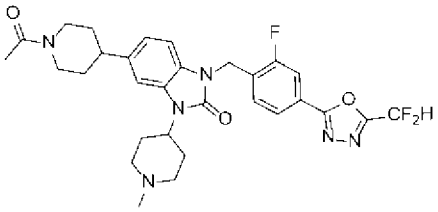
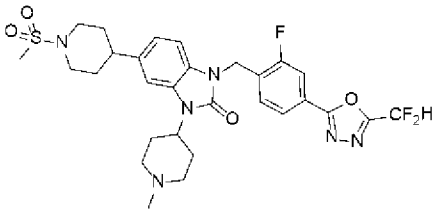
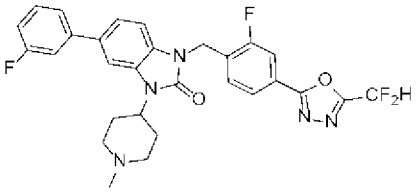
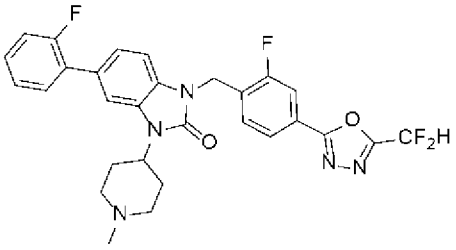
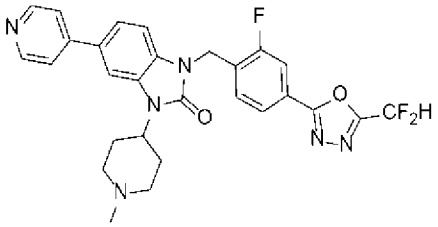
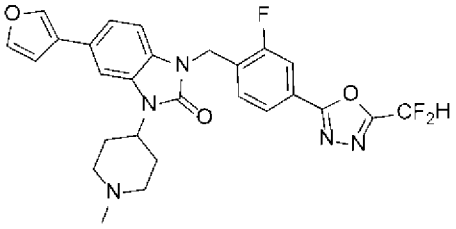
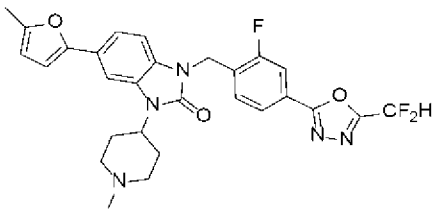
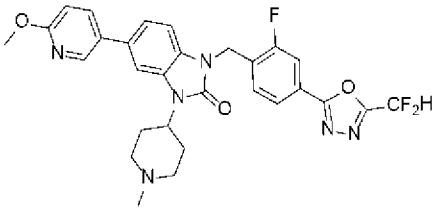
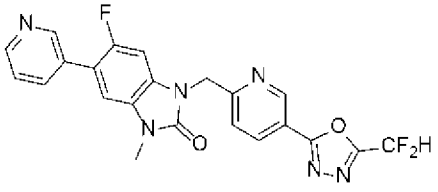
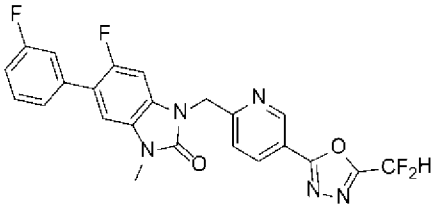
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

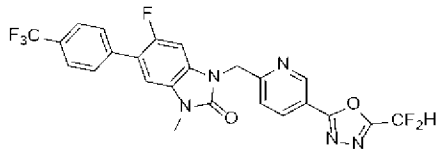
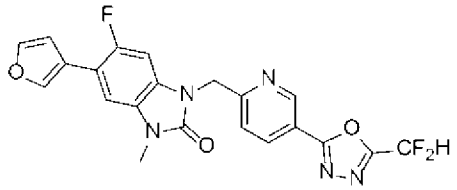
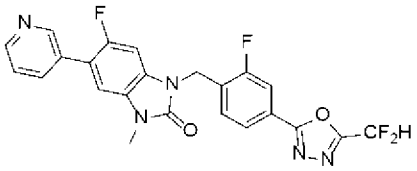
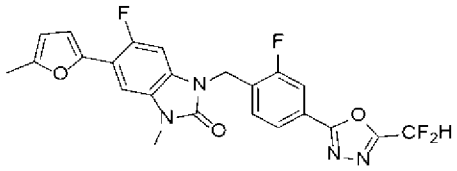
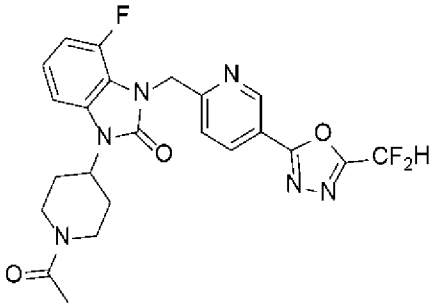
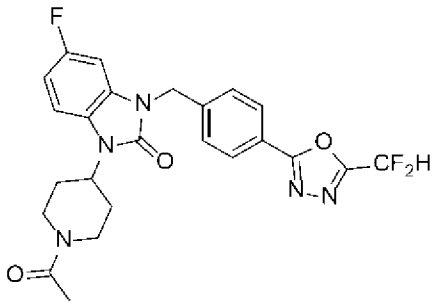
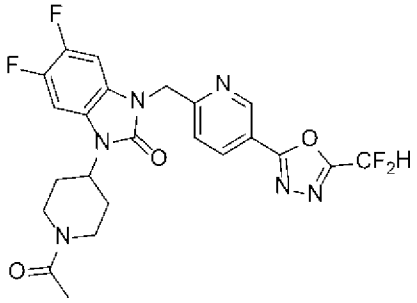
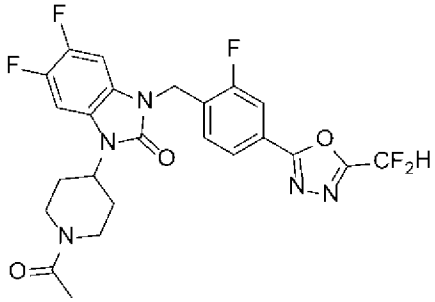
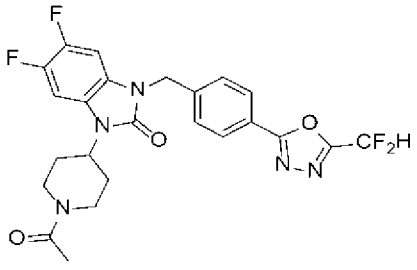
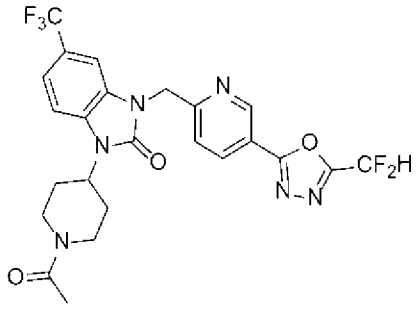
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

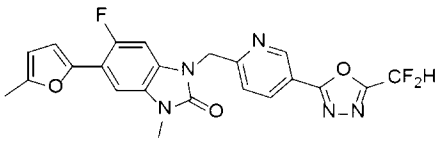
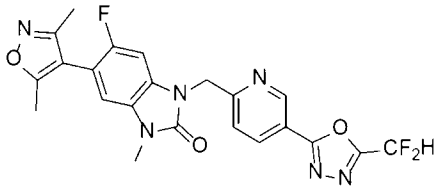
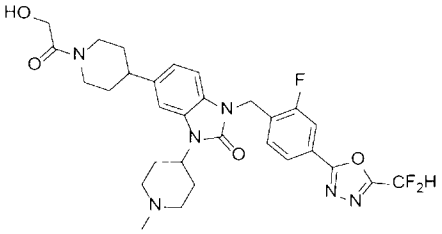
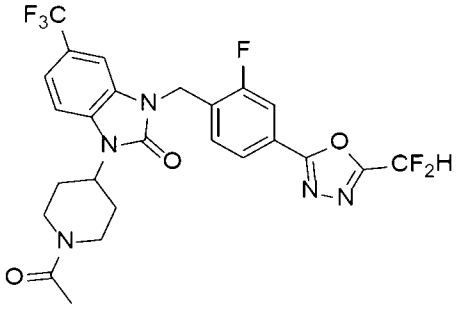
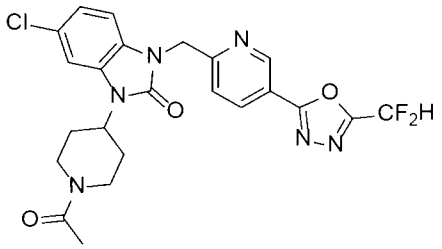
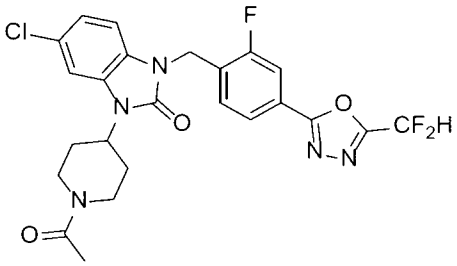
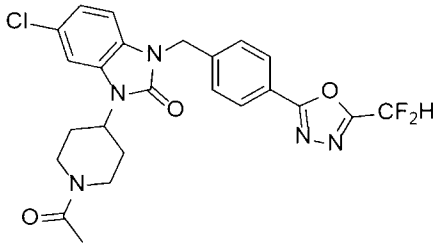
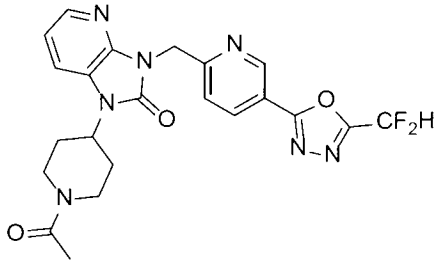
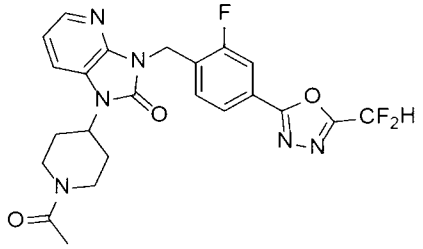
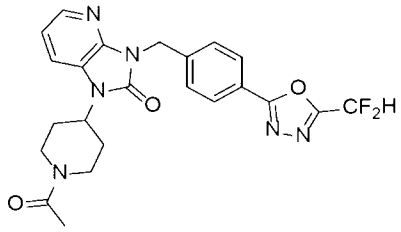
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	

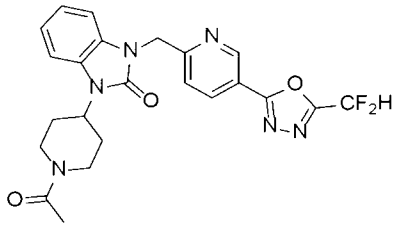
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

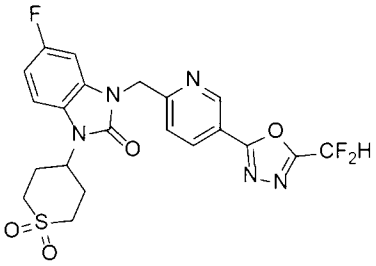
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	

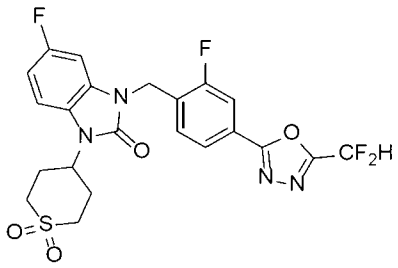
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

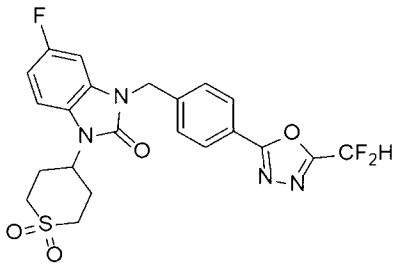
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

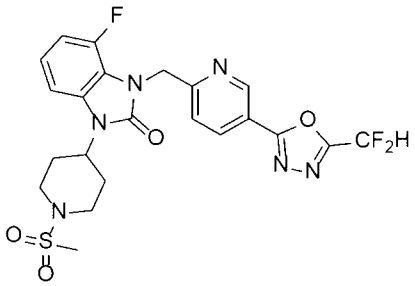
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	

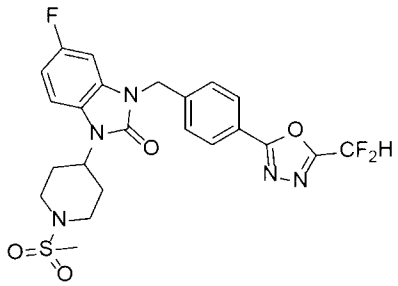
187 

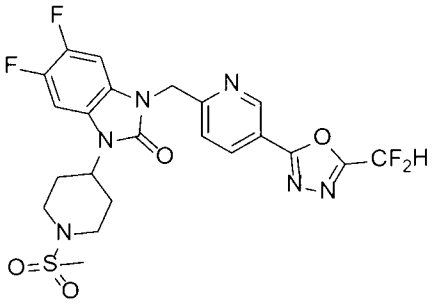
188 

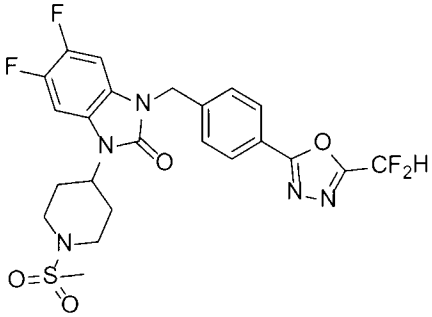
189 

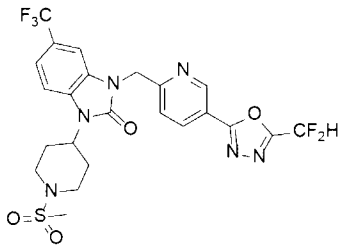
190 

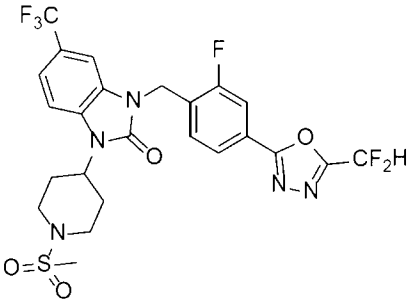
191 

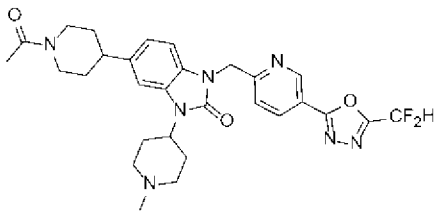
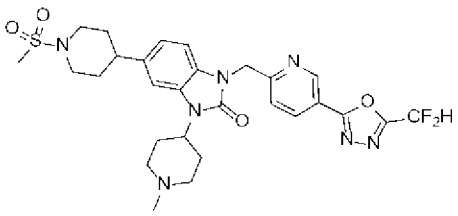
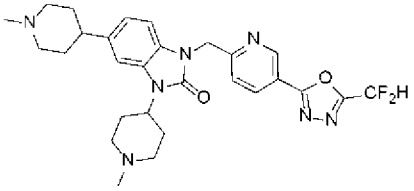
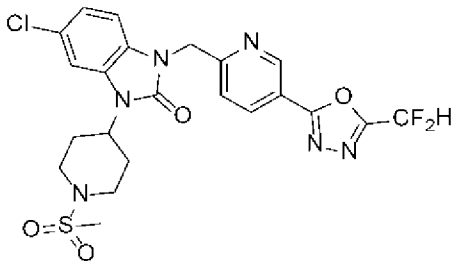
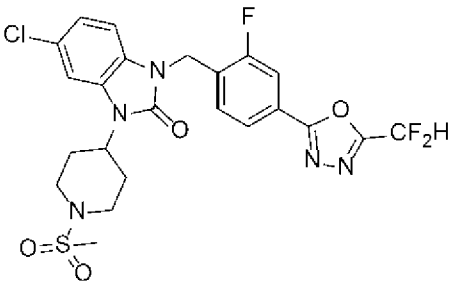
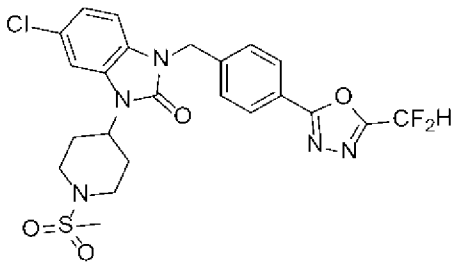
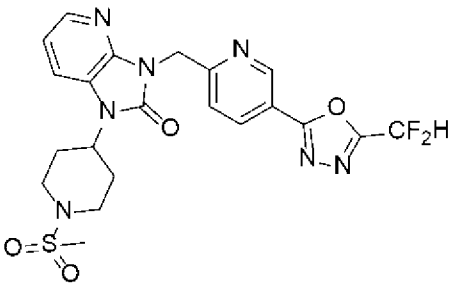
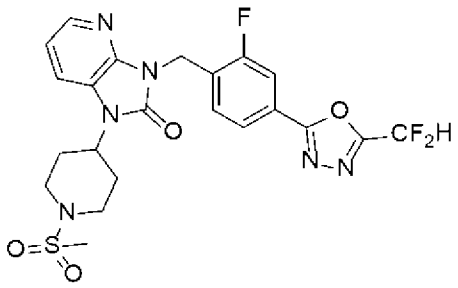
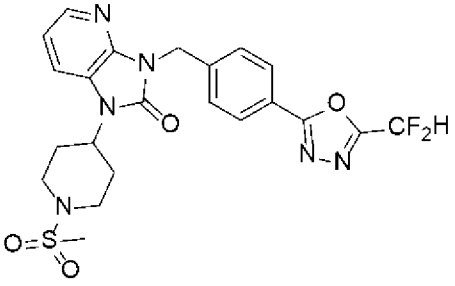
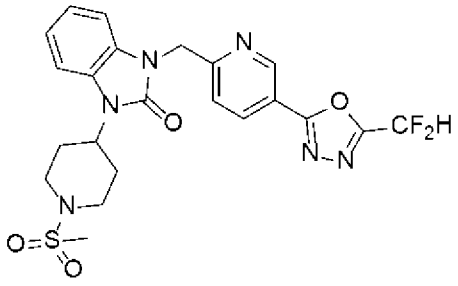
192 

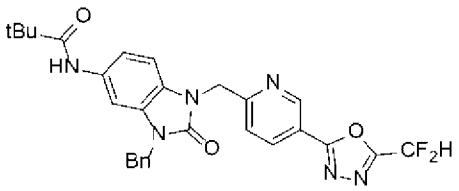
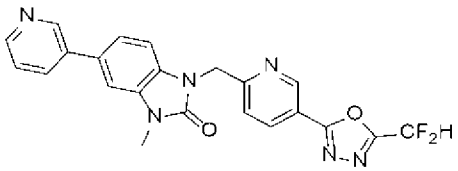
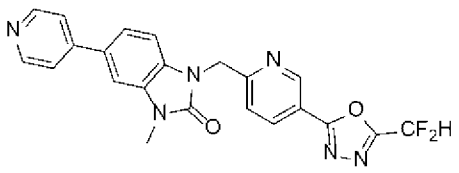
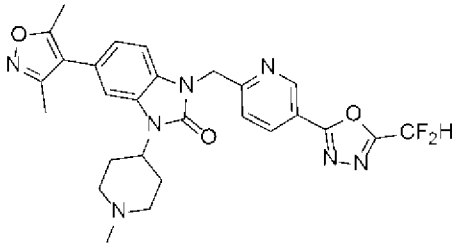
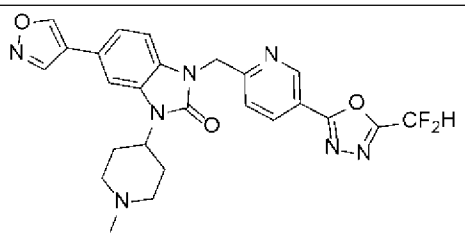
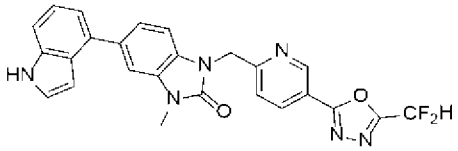
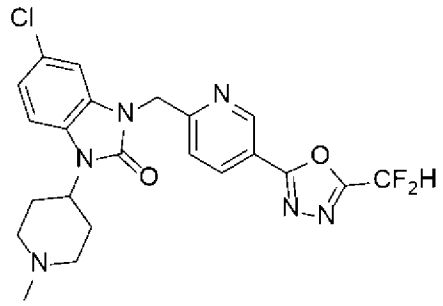
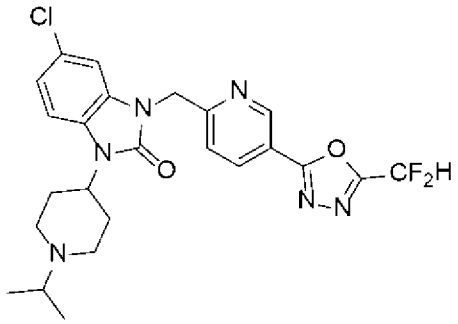
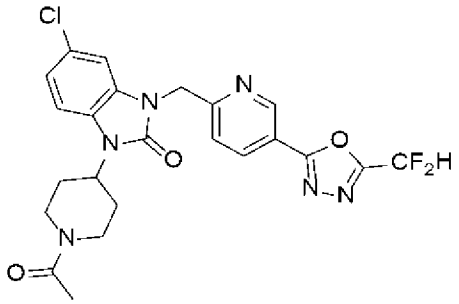
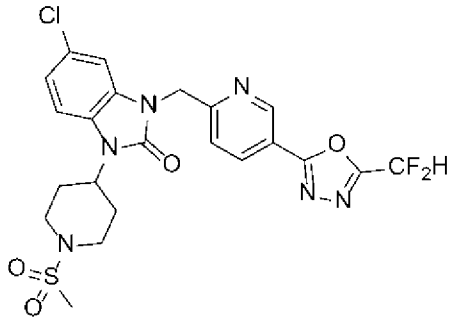
193 

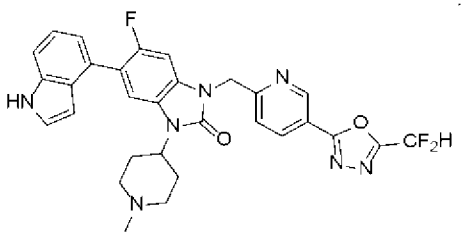
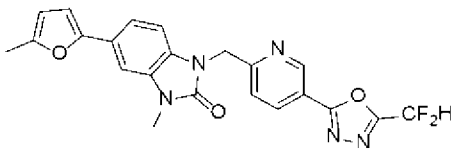
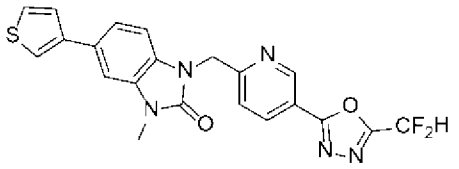
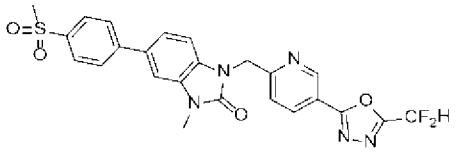
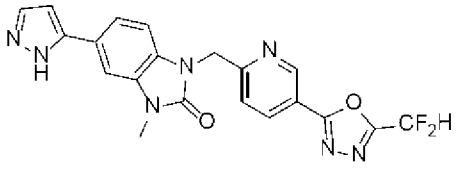
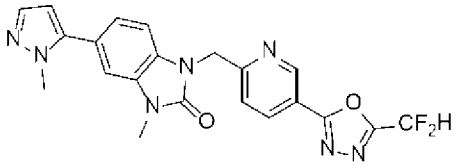
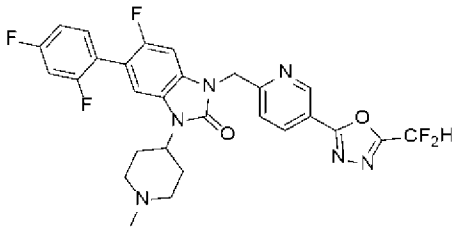
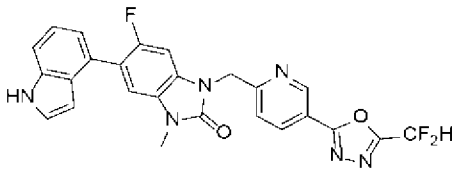
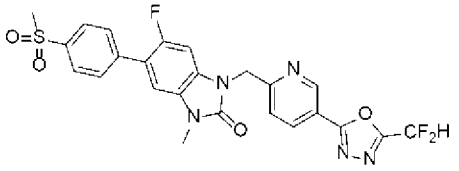
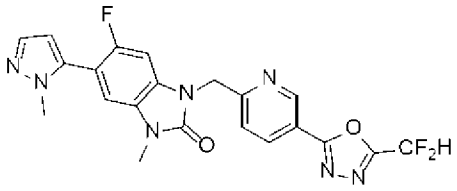
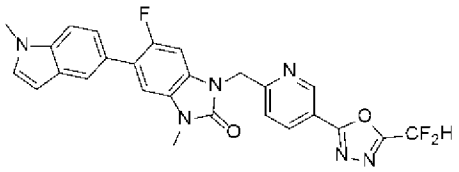
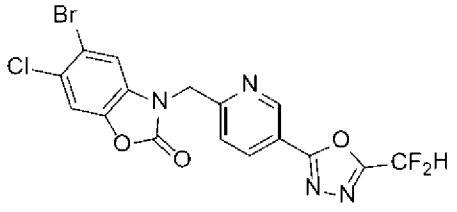
194 

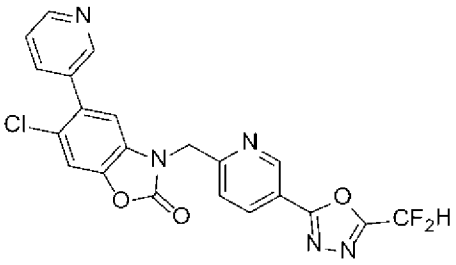
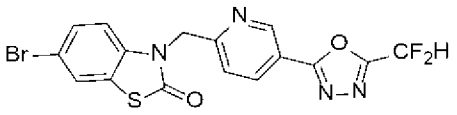
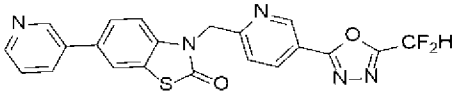
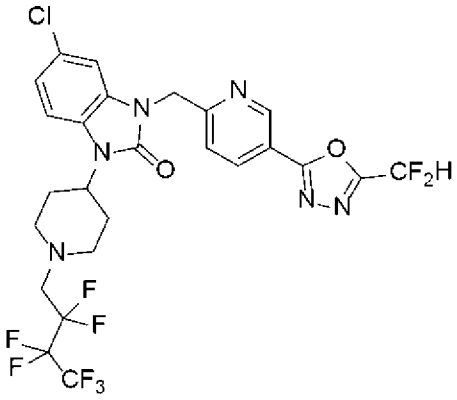
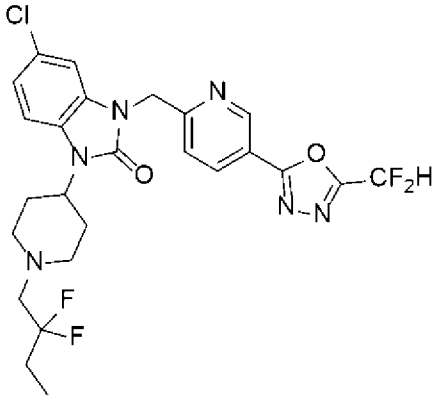
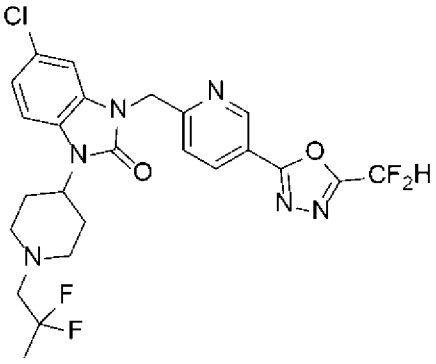
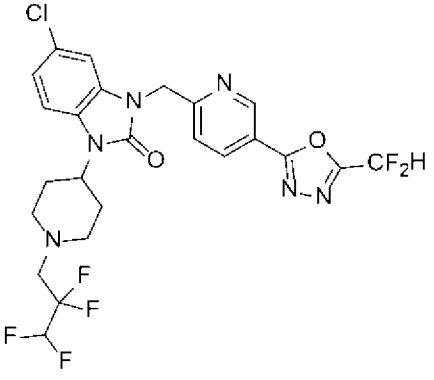
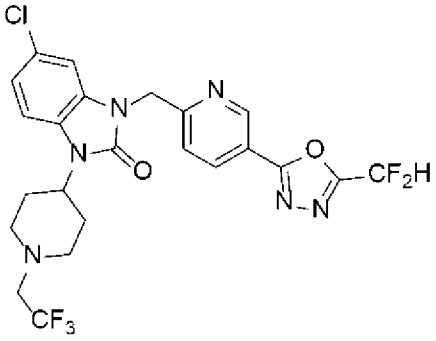
195 

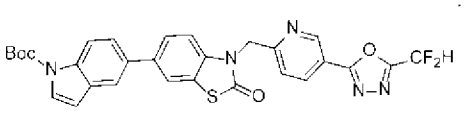
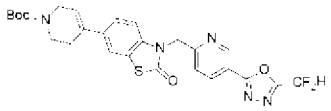
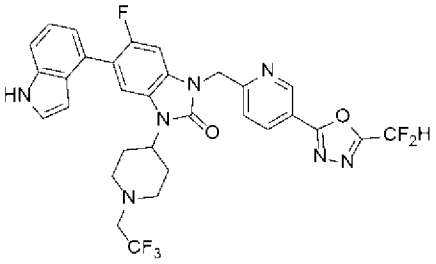
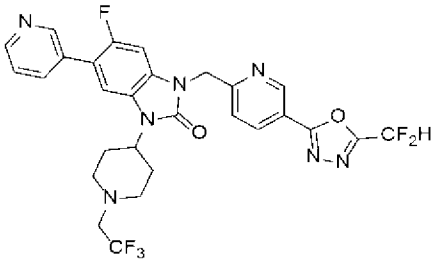
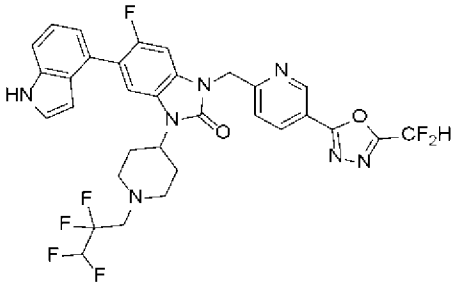
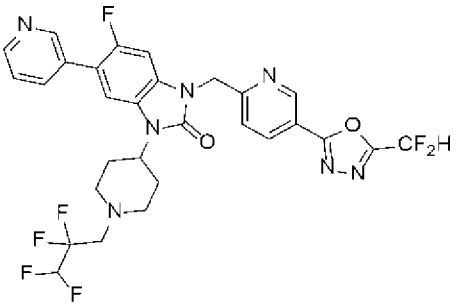
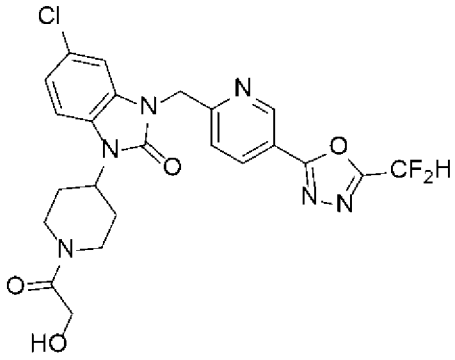
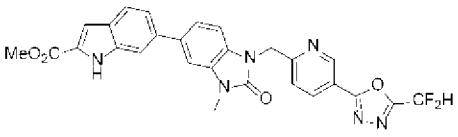
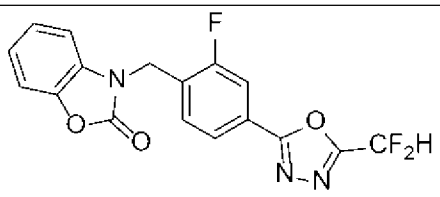
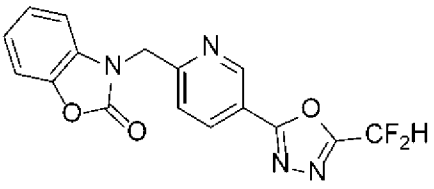
196 

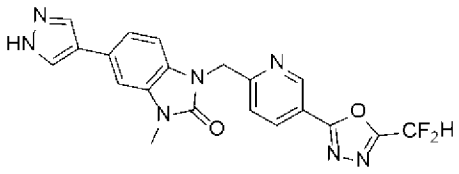
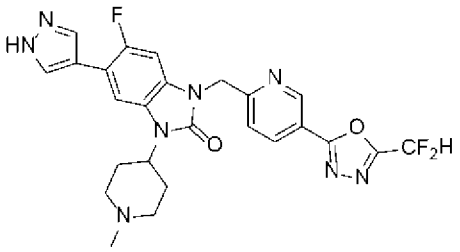
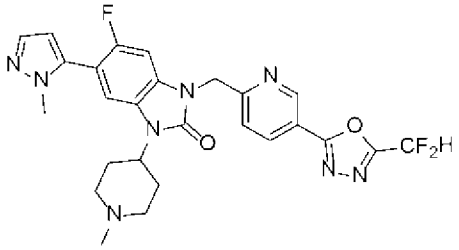
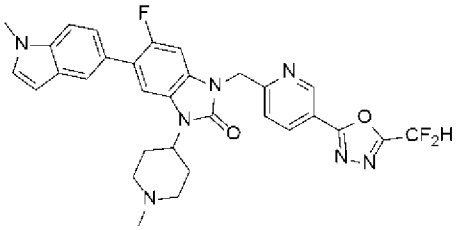
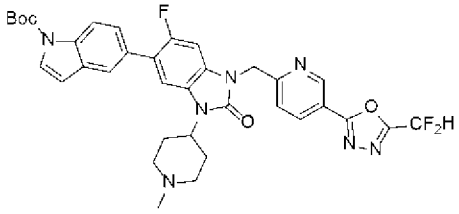
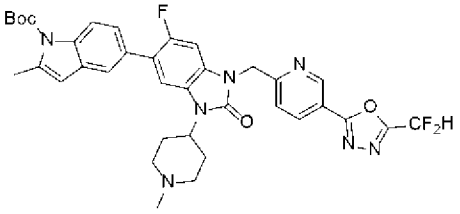
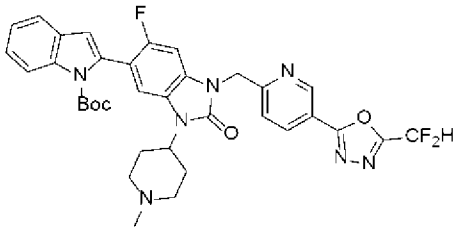
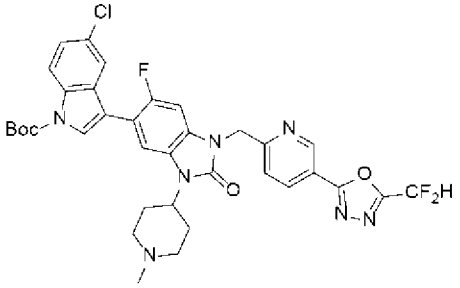
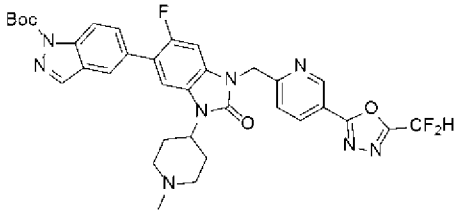
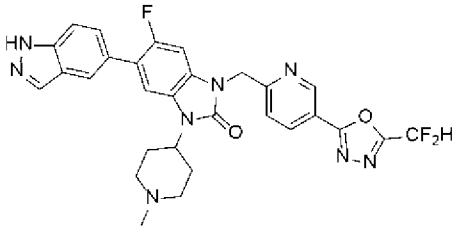
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	

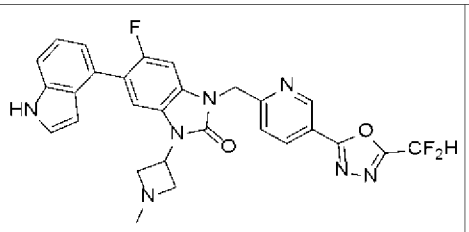
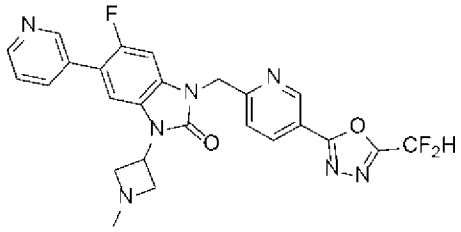
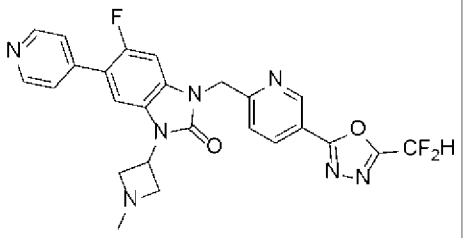
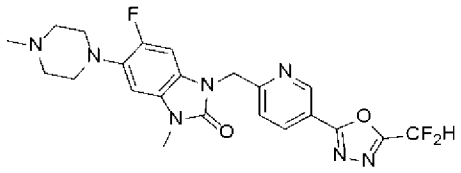
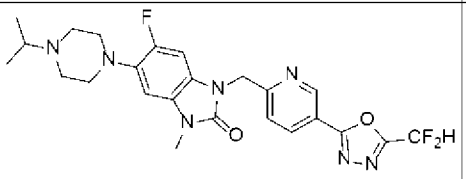
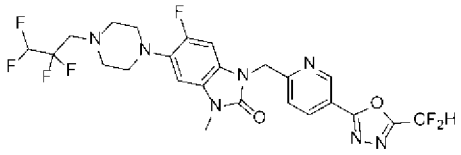
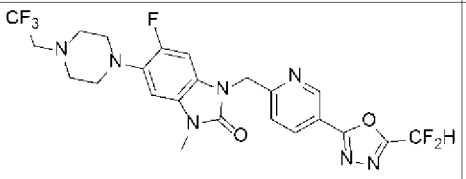
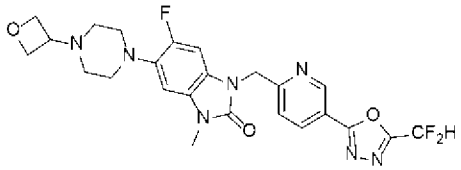
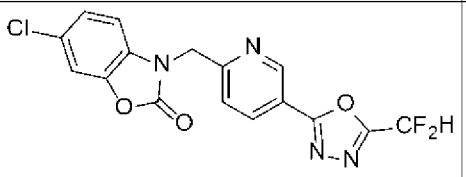
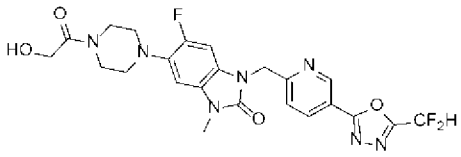
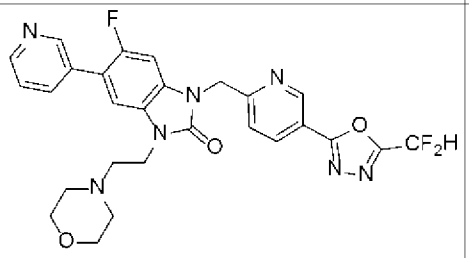
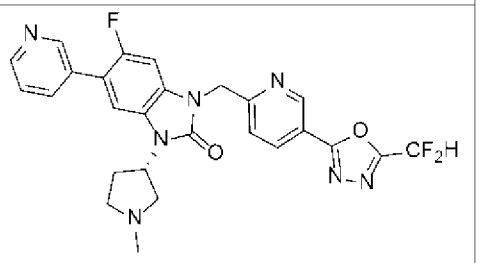
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	

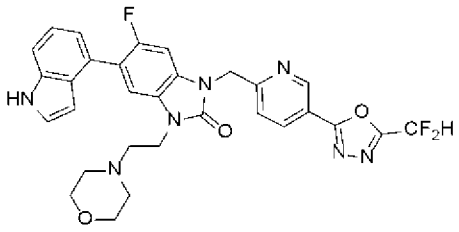
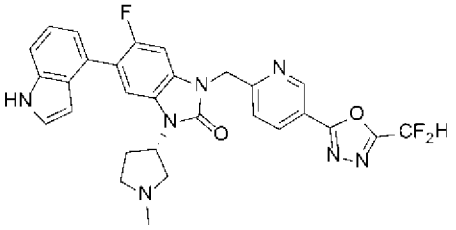
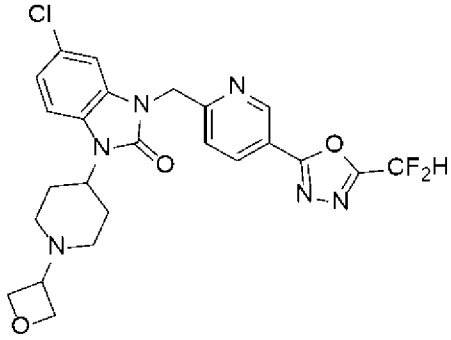
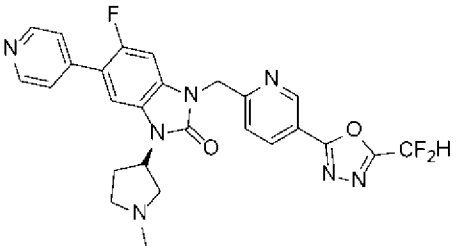
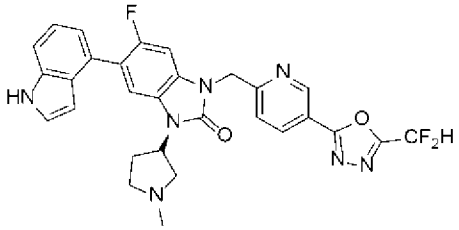
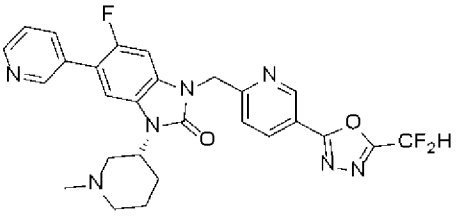
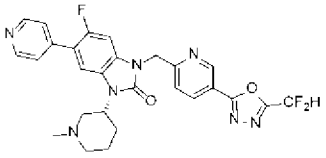
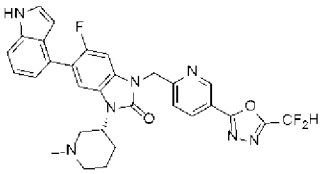
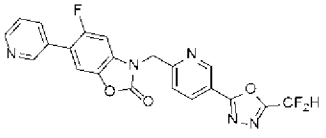
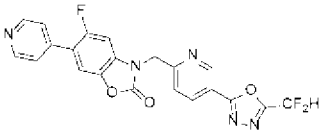
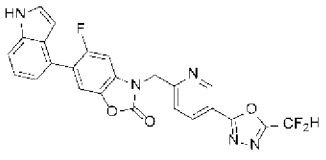
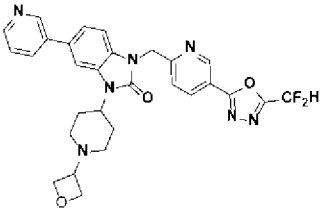
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

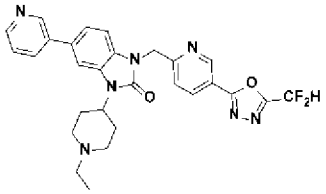
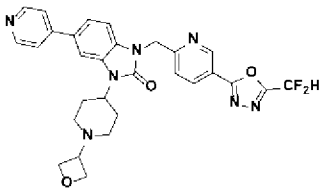
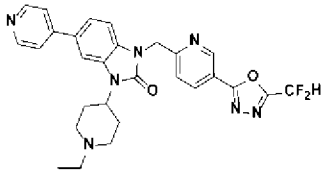
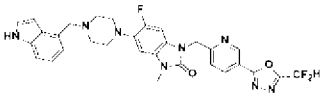
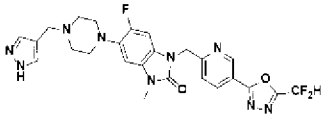
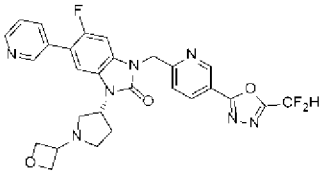
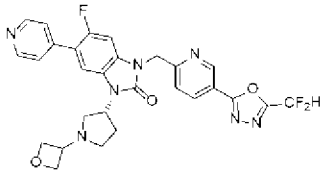
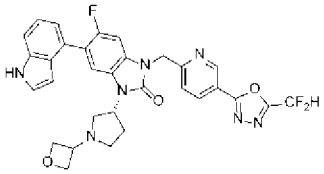
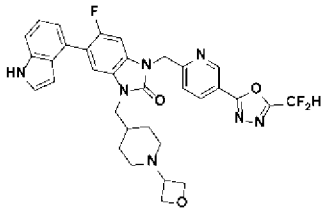
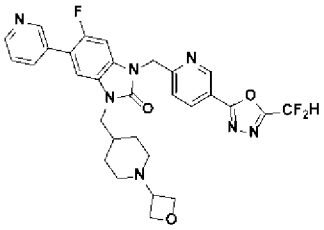
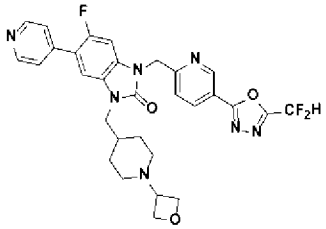
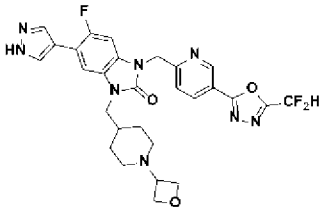
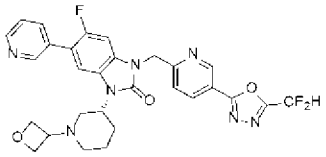
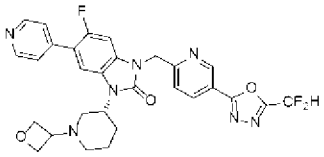
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

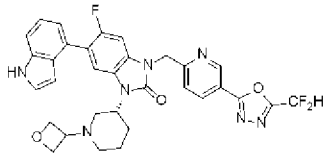
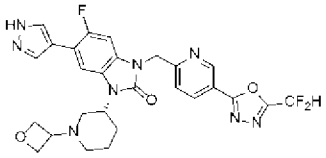
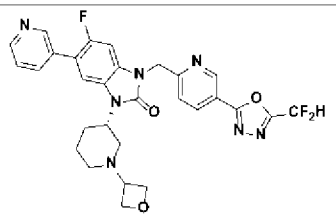
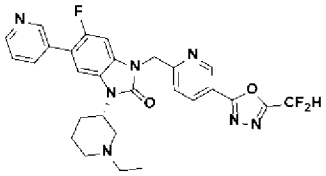
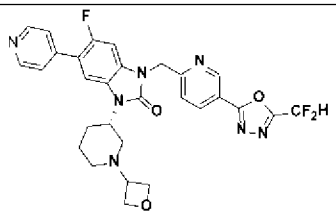
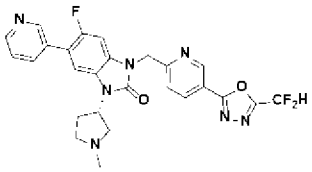
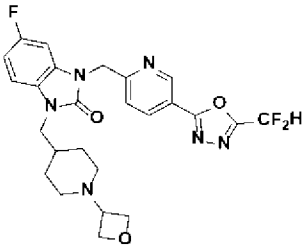
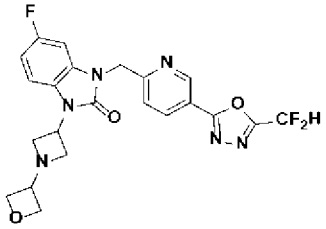
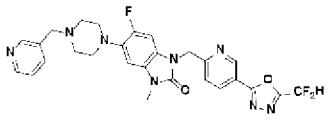
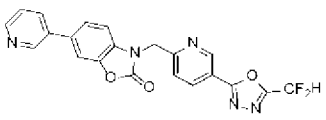
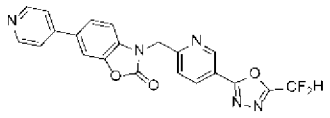
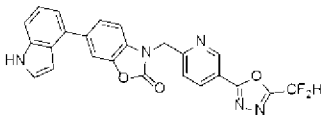
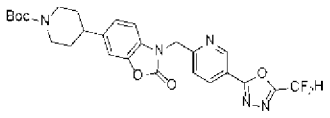
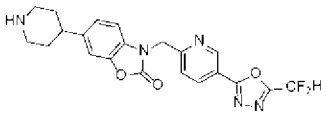
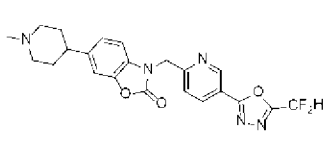
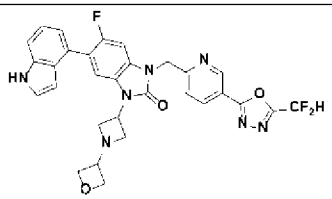
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	

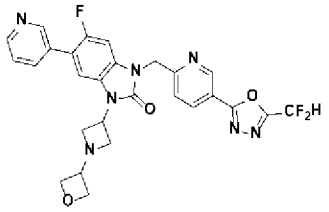
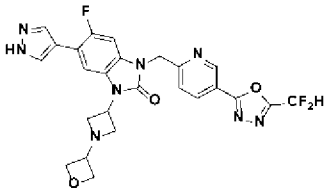
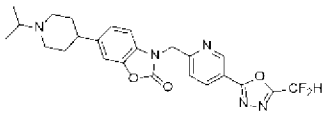
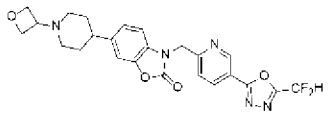
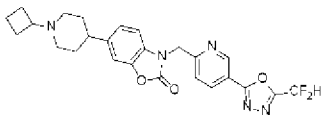
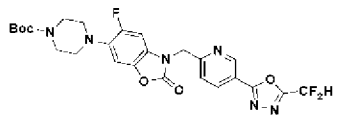
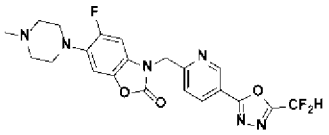
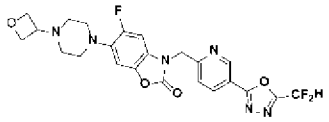
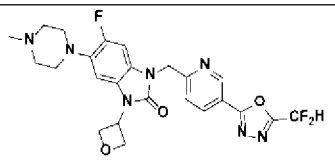
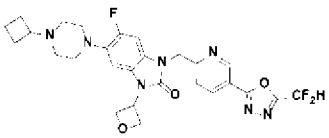
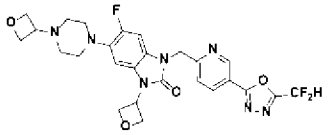
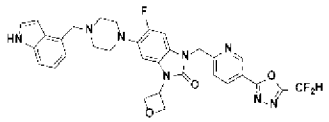
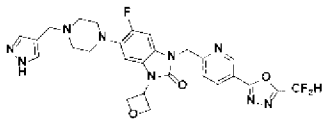
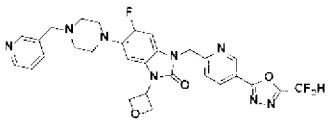
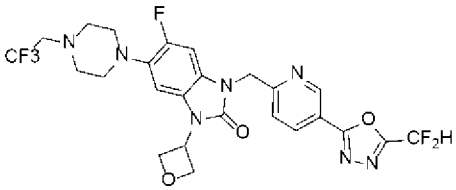
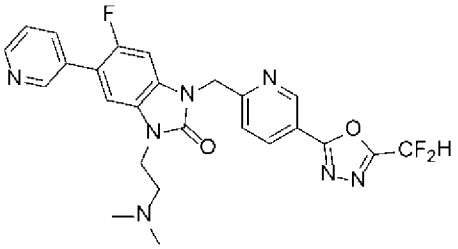
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	

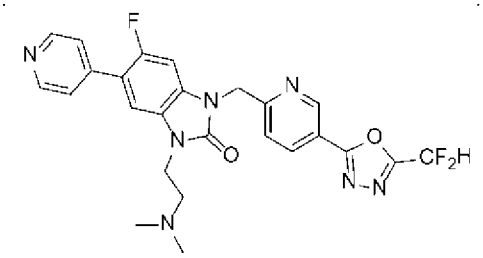
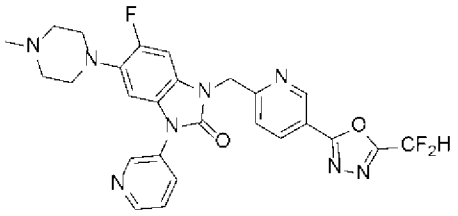
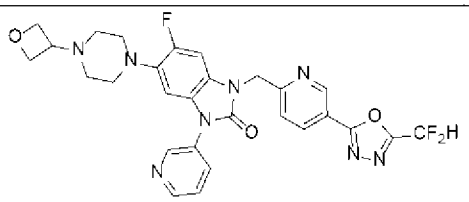
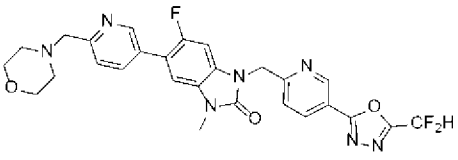
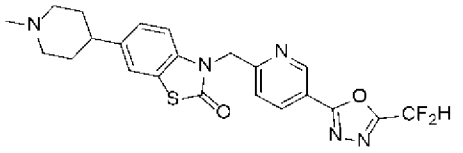
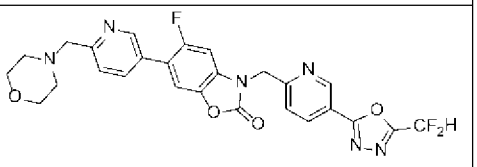
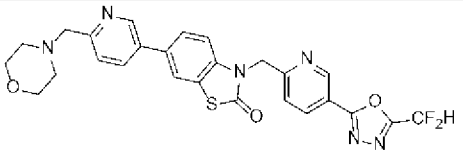
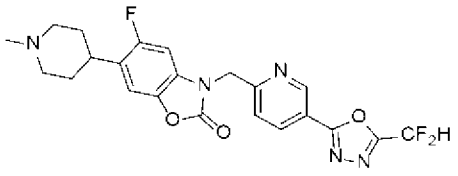
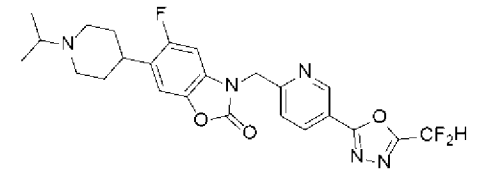
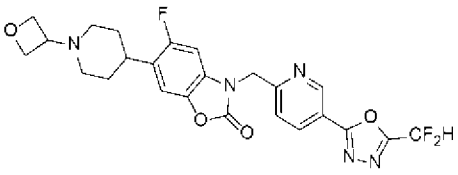
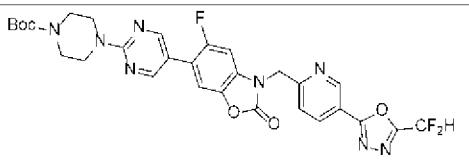
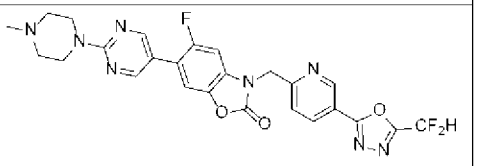
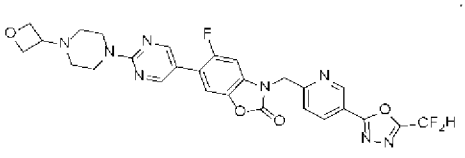
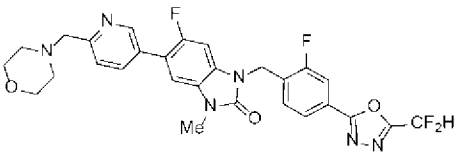
257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	

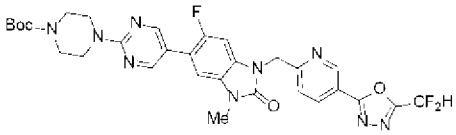
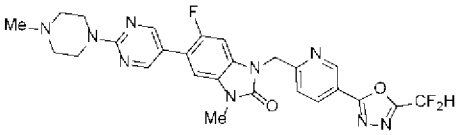
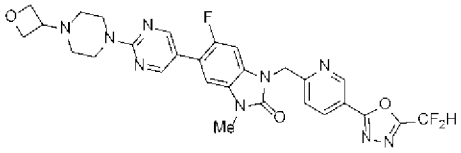
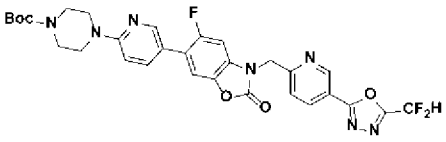
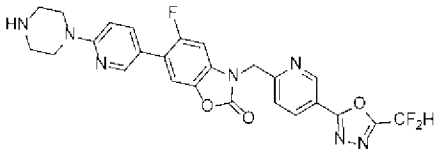
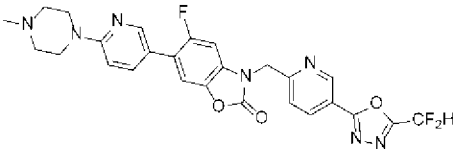
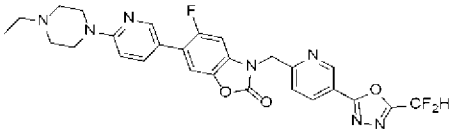
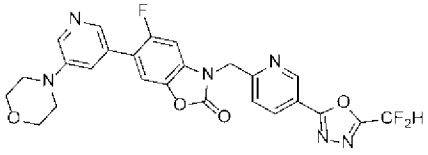
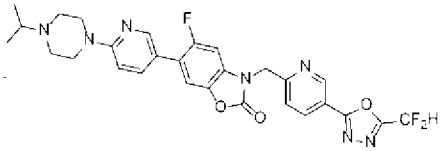
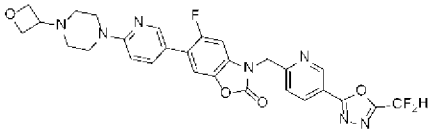
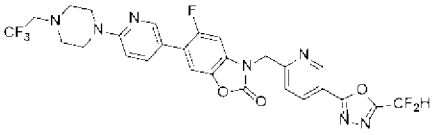
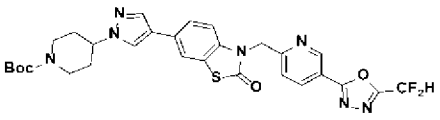
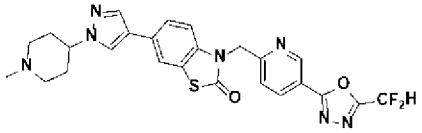
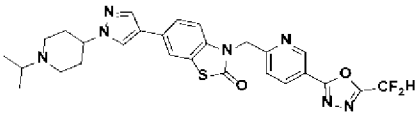
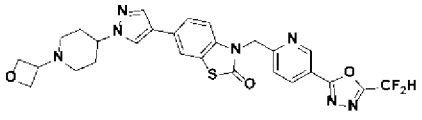
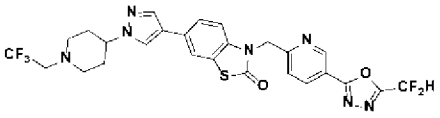
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	

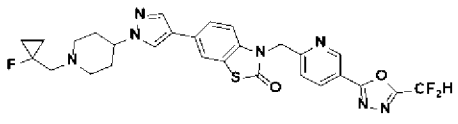
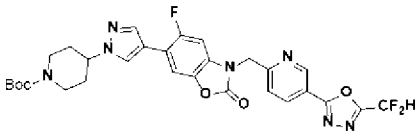
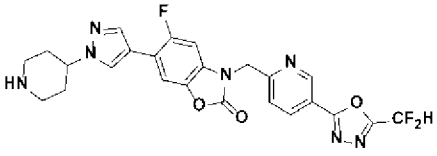
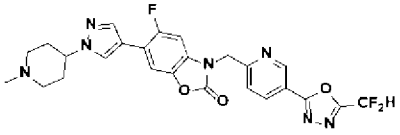
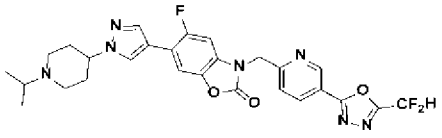
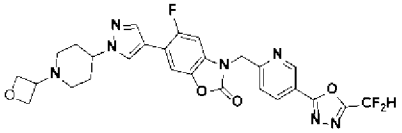
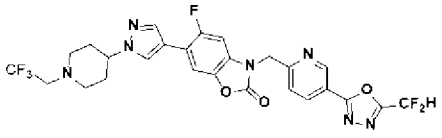
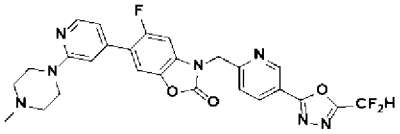
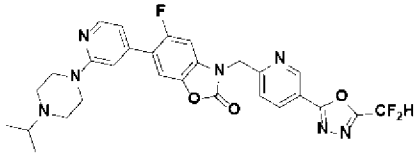
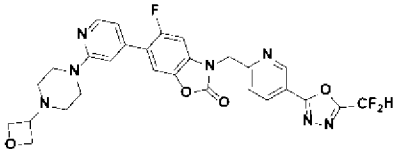
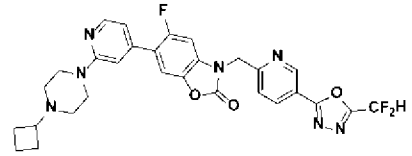
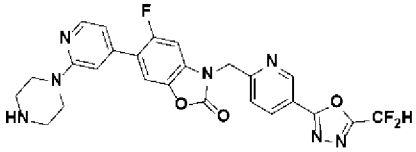
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	
291		292	
293		294	

295		296	
297		298	
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	

311		312	
313		314	
315		316	
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	

327		328	
329		330	
331		332	
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	

341		342	
343		344	
345		346	
347		348	
349		350	
351		352	
353		354	
355		356	

357		358	
359		360	
361		362	
363		364	
365		366	
367		368	

【0064】

用於製備1,3,4-噁二唑衍生物之方法

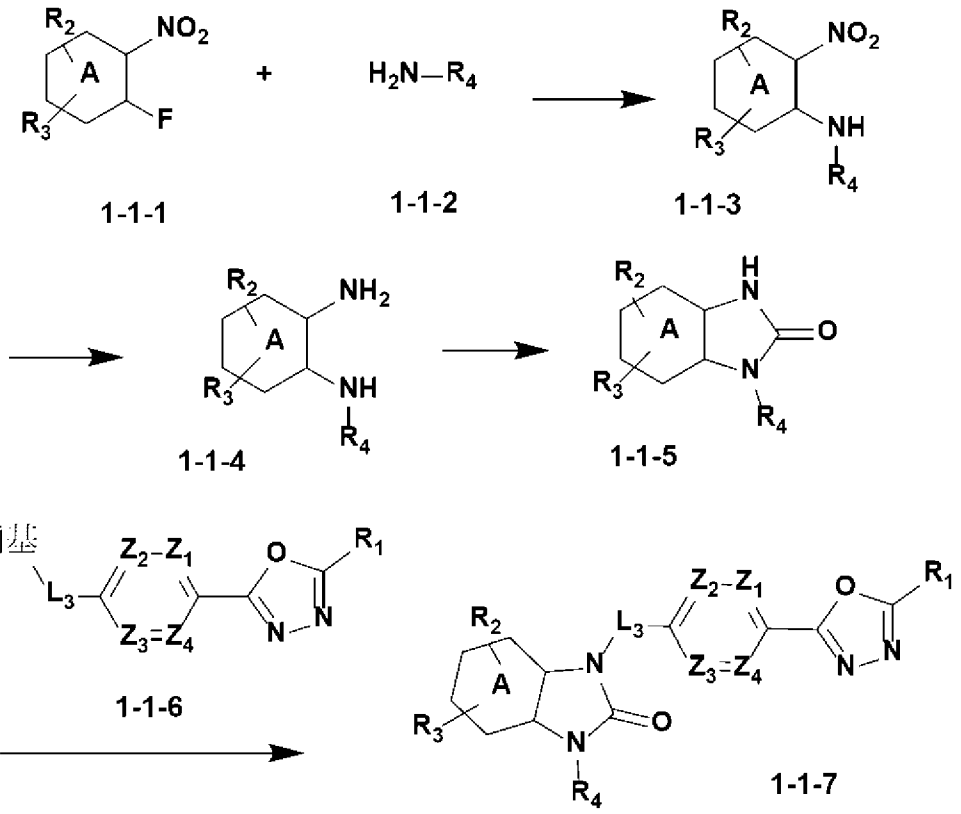
本發明提供一種製備由化學式I表示之1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽的方法。

【0065】 用於製備由化學式I表示之1,3,4-噁二唑衍生物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽的較佳方法與以下反應式1至17中所示相同，且甚至其中亦包括在熟習此項技術者顯而易知之水準下修改的製備方法。

【0066】 在[反應式1]至[反應式17]中之每一者中，「A」可為伸苯基作為伸芳基，但不特定限於此。「A」可為伸雜芳基。另外，在[反應式1]

至[反應式17]中，R_1至R_5、Z_1至Z_4、a、b及X各自與化學式I中所定義實質上相同，且L_3表示C_{1-4}伸烷基。在[反應式1]至[反應式17]中，「鹵基」意謂F、Cl、Br或I之鹵素原子。此外，在[反應式1]至[反應式17]中，「PG」意謂「保護基」且可包括第三丁氧基羰基(Boc)、苯甲氧羰基(Cbz)或類似基團。此外，在[反應式1]至[反應式17]中，「X_1」意謂O或S。

[反應式1]

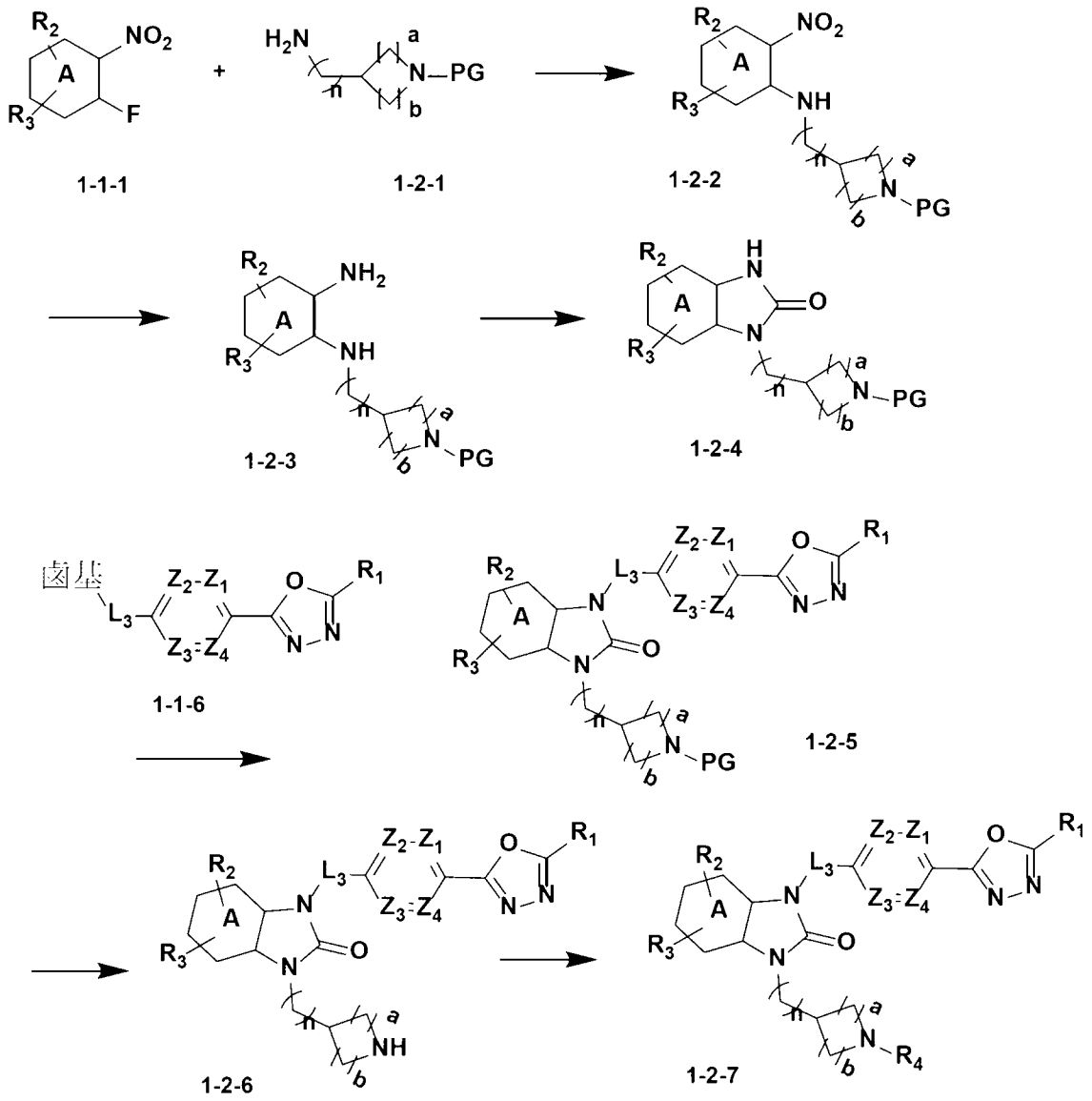


【0067】 以上[反應式1]表示具有苯并咪唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-1-1之化合物與化學式1-1-2之化合物反應以便製備化學式1-1-3之化合物。隨後，所得化合物用於製備化學式1-1-4之化合物。此後，使化學式1-1-4之化合物進行環化反應以便製備化學式1-1-5之化合物。此後，使所得化合物與化學式1-1-6之化合物進行取代反應以便製備化學式1-1-7之化合物。

【0068】 在本發明中，根據如上文反應式1所示之方法製備之化合

物的實例包括化合物**2**、**3**、**11**至**13**、**24**至**26**、**34**至**37**、**142**至**144**、**147**、**148**及其類似者。

[反應式2]

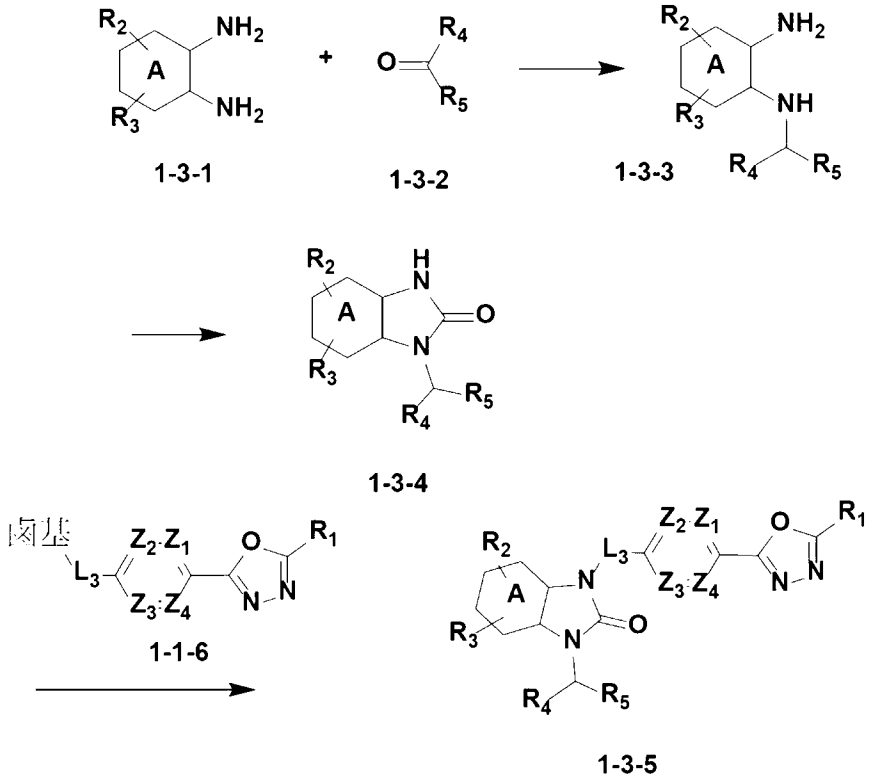


【0069】以上[反應式2]表示具有苯并咪唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-1-1之化合物與化學式1-2-1之化合物進行取代反應以便製備化學式1-2-2之化合物，且隨後進行還原反應以便製備化學式1-2-3之化合物。此後，使化學式1-2-3之化合物進行環化反應以便製備化學式1-2-4之化合物，且隨後與化學式1-1-6之化合物進行取代反應以便製備化學式1-2-5之化合物。自化學式1-2-5之化合物移除保護基以便

製備化學式1-2-6之化合物，且隨後進行取代反應、還原胺化反應及醯化反應以製備化學式1-2-7之化合物。

【0070】 在本發明中，根據如上文反應式2所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**40至77、79至108、113、125、132、141、149、172至176、180至186、191至196、200至206、213至216、232至236、243、271、301、302**及其類似者。

[反應式3]

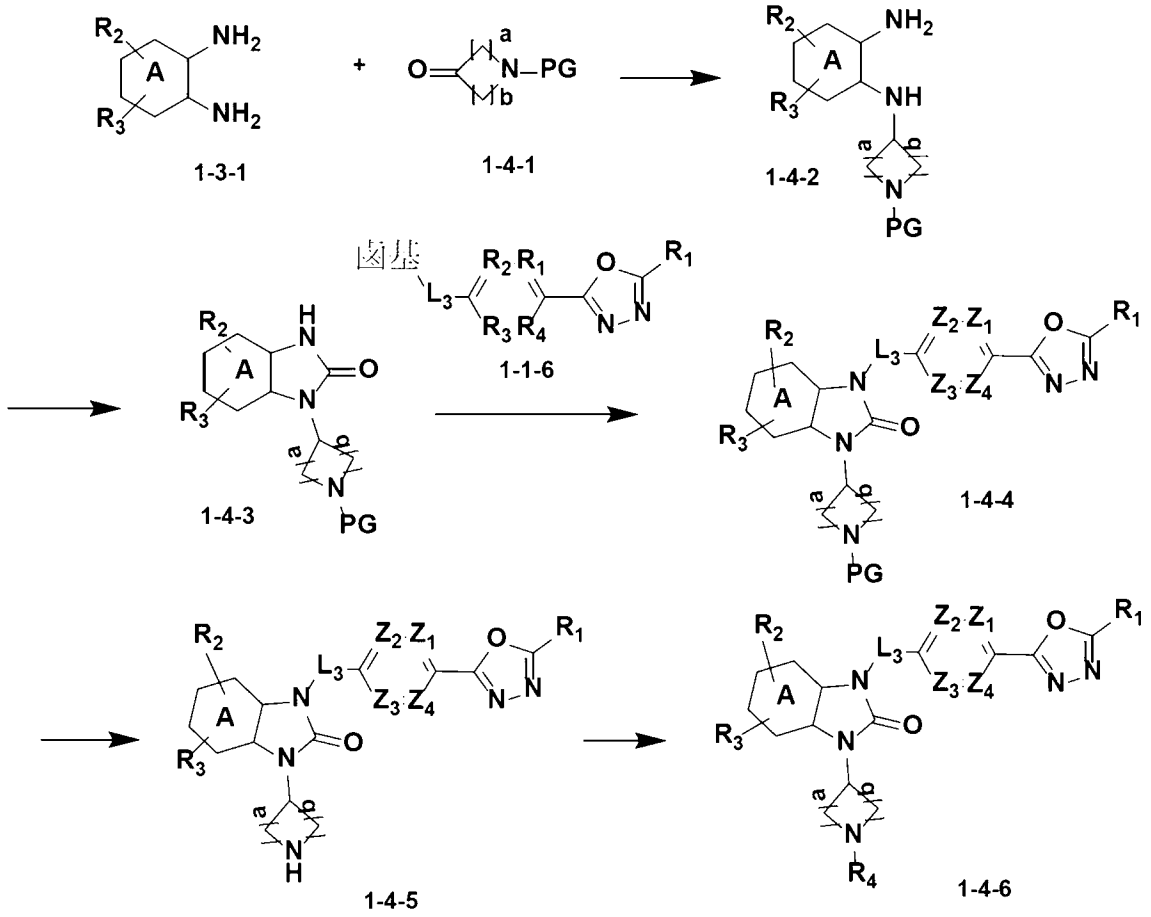


【0071】 以上[反應式3]表示具有苯并咪唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-3-1之化合物與化學式1-3-2之化合物進行還原胺化反應以便製備化學式1-3-3之化合物，且隨後進行環化反應以便製備化學式1-3-4之化合物。此後，使化學式1-3-4之化合物與化學式1-1-6之化合物進行取代反應以便製備化學式1-3-5之化合物。

【0072】 在本發明中，根據如上文反應式3所示之方法製備之化合

物的實例包括化合物**27**、**28**、**29**、**109**、**188**、**189**、**190**及其類似者。

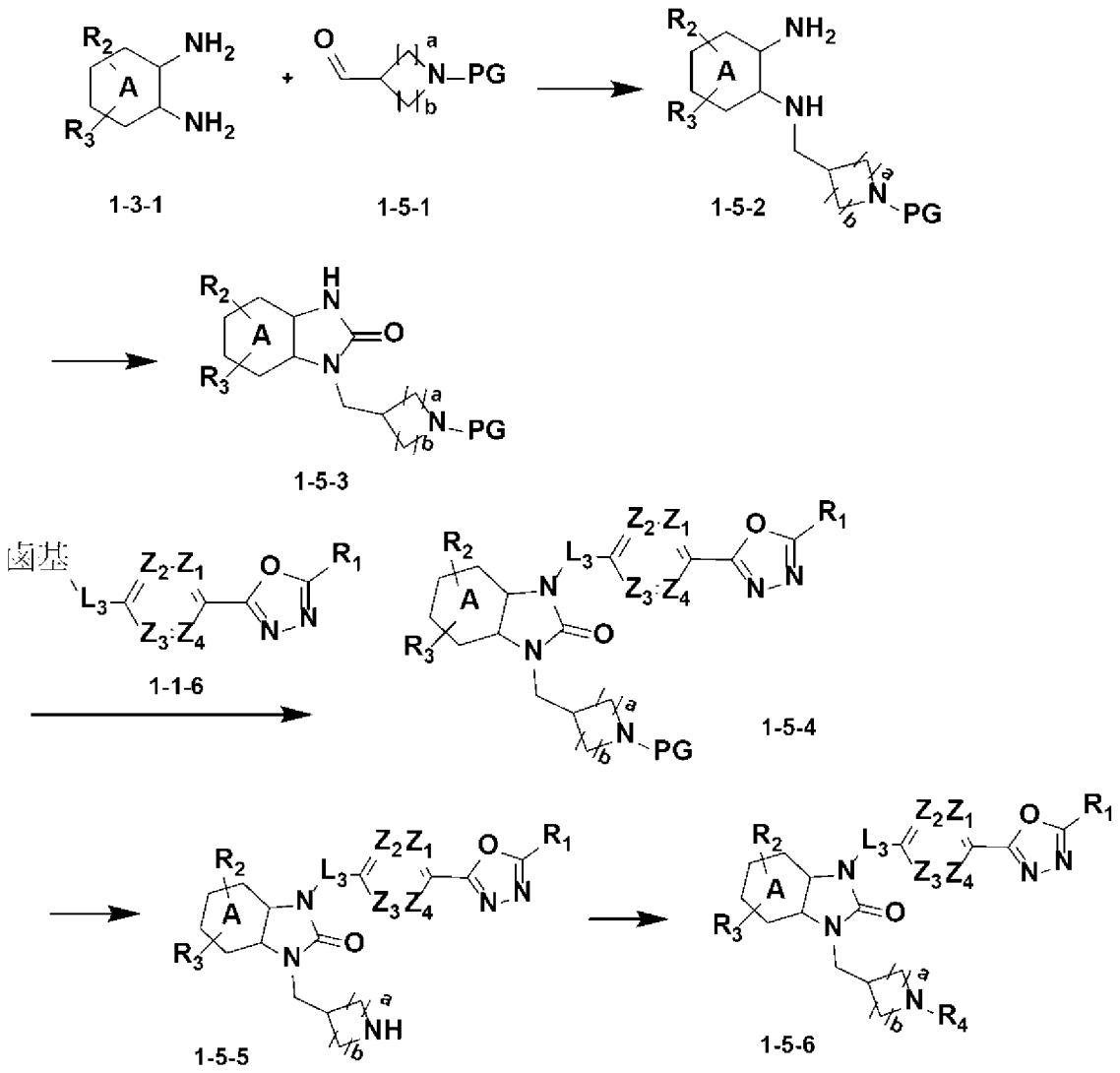
[反應式4]



【0073】 以上[反應式4]表示具有苯并咪唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-3-1之化合物與化學式1-4-1之化合物進行還原胺化反應以便製備化學式1-4-2之化合物，且隨後進行環化反應以便製備化學式1-4-3之化合物。此後，使化學式1-4-3之化合物與化學式1-1-6之化合物進行取代反應以便製備化學式1-4-4之化合物。自化學式1-4-4之化合物移除保護基以便製備化學式1-4-5之化合物，且隨後進行取代反應、還原胺化反應及醯化反應以製備化學式1-4-6之化合物。

【0074】 在本發明中，根據如上文反應式4所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**1**、**4至7**、**14至23**、**78**、**187**及其類似者。

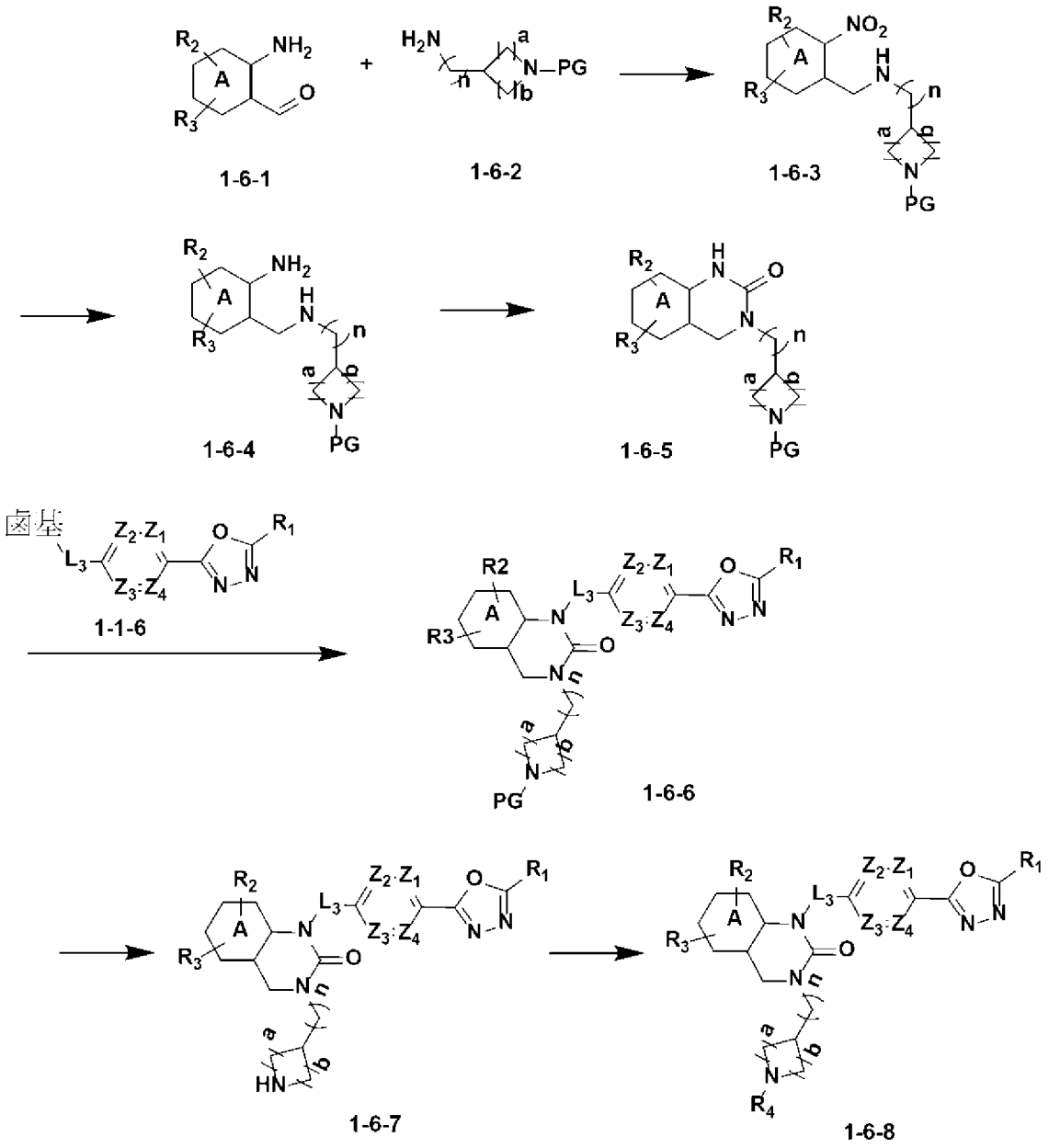
[反應式5]



【0075】 以上[反應式5]表示具有苯并咪唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-3-1之化合物與化學式1-5-1之化合物進行還原胺化反應以便製備化學式1-5-2之化合物，且隨後進行環化反應以便製備化學式1-5-3之化合物。此後，使化學式1-5-3之化合物與化學式1-1-6之化合物進行取代反應以便製備化學式1-5-4之化合物。自化學式1-5-4之化合物移除保護基以便製備化學式1-5-5之化合物，且隨後進行取代反應、還原胺化反應及醯化反應以製備化學式1-5-6之化合物。

【0076】 在本發明中，根據如上文反應式5所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**10**、**38**、**39**及其類似者。

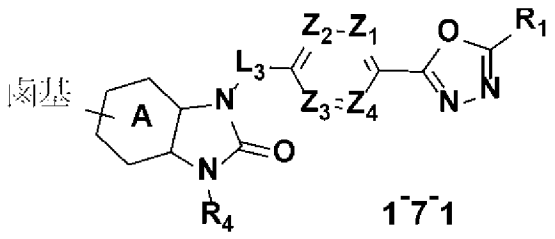
[反應式6]



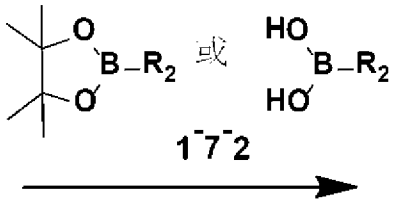
【0077】 以上[反應式6]表示具有3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-6-1之化合物與化學式1-6-2之化合物進行還原胺化反應以便製備化學式1-6-3之化合物，且隨後進行還原反應以便製備化學式1-6-4之化合物。此後，進行環化反應以製備化學式1-6-5之化合物，其後使化學式1-6-5之化合物與化學式1-1-6之化合物進行取代反應以便製備化學式1-6-6之化合物。自化學式1-6-6之化合物移除保護基以便製備化學式1-6-7之化合物，且隨後進行取代反應、還原胺化反應及醯化反應以製備化學式1-6-8之化合物。

【0078】 在本發明中，根據如上文反應式6所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**8**、**9**、**32**、**33**及其類似者。

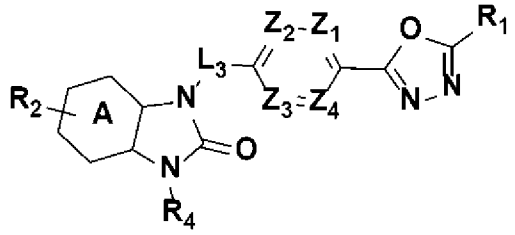
[反應式7]



1-7-1



1-7-2

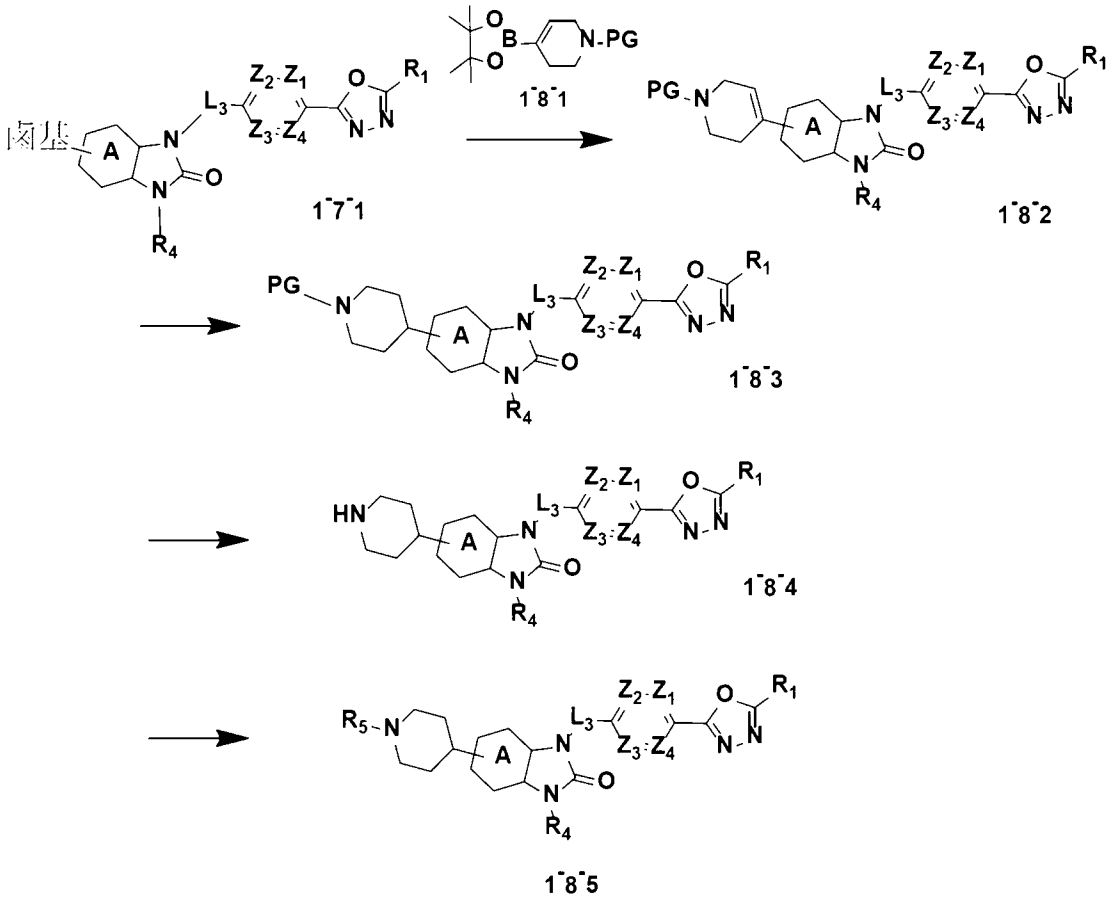


1-7-3

【0079】 以上[反應式7]表示具有苯并咪唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-7-1之化合物與化學式1-7-2之化合物進行C-C偶合(鈴木反應)以便製備化學式1-7-3之化合物。

【0080】 在本發明中，根據如上文反應式7所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**110至124**、**126至131**、**133至140**、**145**、**146**、**150至155**、**159至170**、**177**、**178**、**208至212**、**217至227**、**239至244**、**247至259**、**267至270**、**272至283**、**286至300**、**304至306**、**310至312**、**326**、**327**、**332**、**333**、**340**、**341**及其類似者。

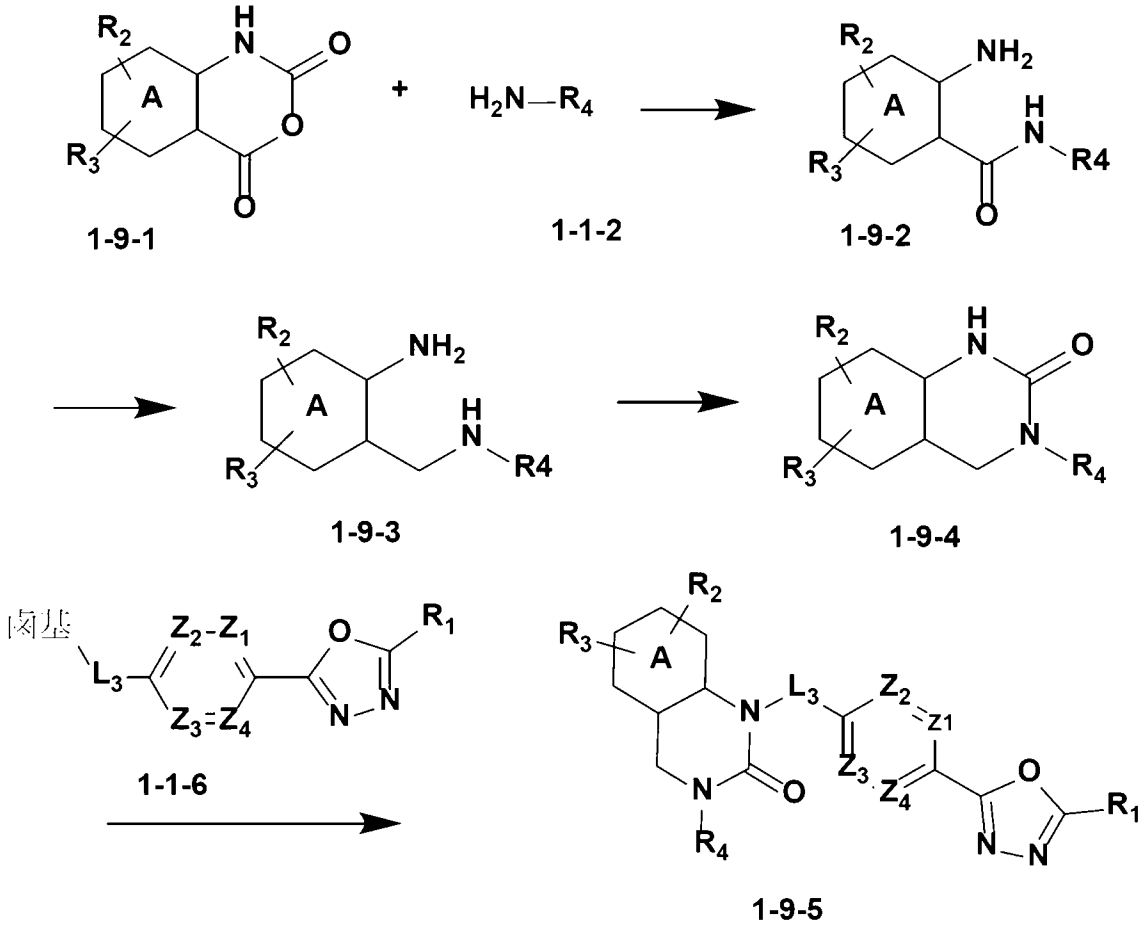
[反應式8]



【0081】 以上[反應式8]表示具有苯并咪唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-7-1之化合物與化學式1-8-1之化合物進行C-C偶合(鈴木反應)以便製備化學式1-8-2之化合物，其後進行還原反應以便製備化學式1-8-3之化合物。此後，自化學式1-8-3之化合物移除保護基以便製備化學式1-8-4之化合物，且隨後進行取代反應、還原胺化反應及醯化反應以製備化學式1-8-5之化合物。

【0082】 在本發明中，根據如上文反應式8所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**156、157、158、179、197、198、199、307至309、313至315、331、334至336**及其類似者。

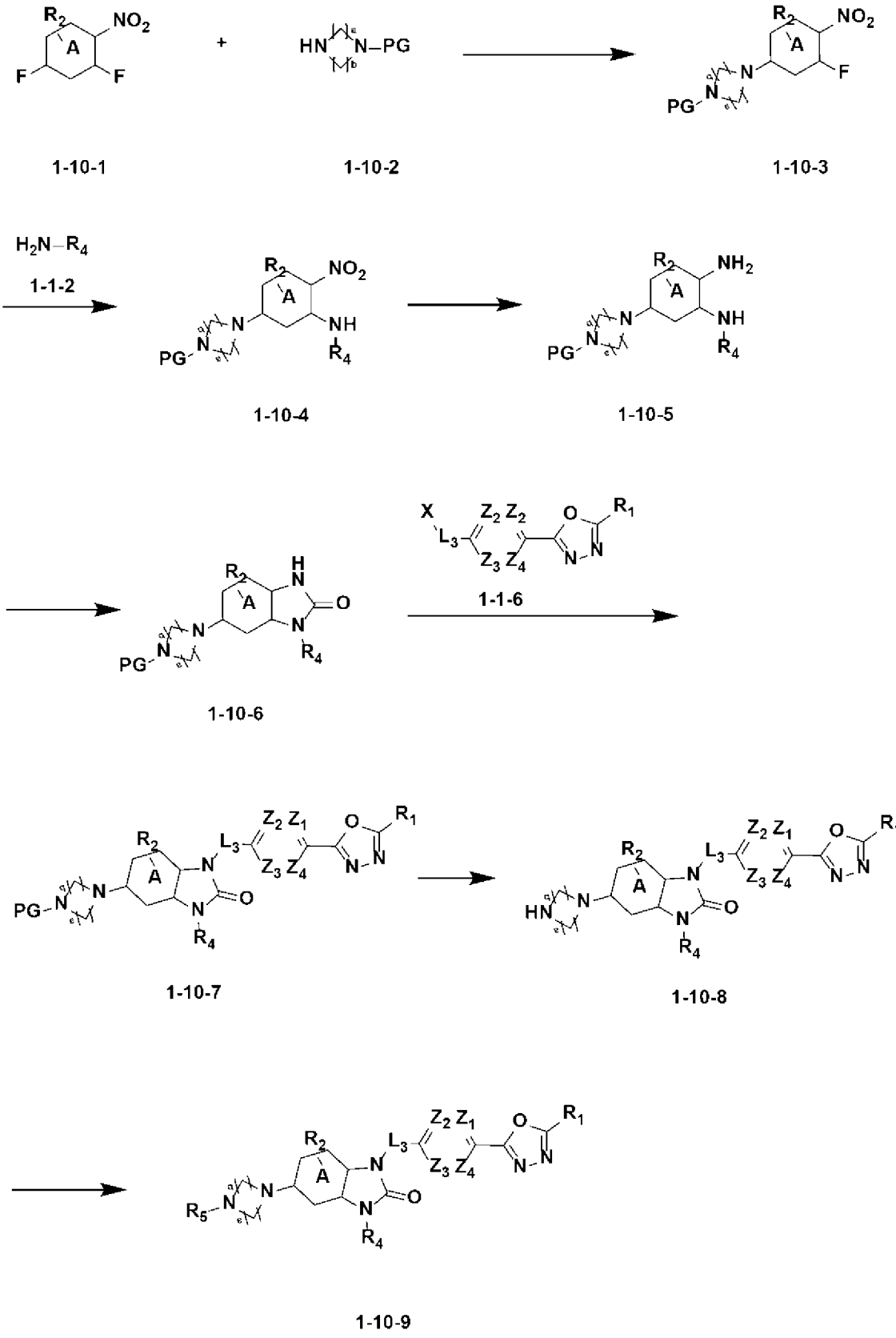
[反應式9]



【0083】 以上[反應式9]表示具有3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-9-1之化合物與化學式1-1-2之化合物反應以便製備化學式1-9-2之化合物，且隨後進行還原反應以便製備化學式1-9-3之化合物。此後，使化學式1-9-3之化合物進行環化反應以便製備化學式1-9-4之化合物，且隨後與化學式1-1-6之化合物進行取代反應以便製備化學式1-9-5之化合物。

【0084】 在本發明中，根據如上文反應式9所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**30**、**31**及其類似者。

[反應式10]

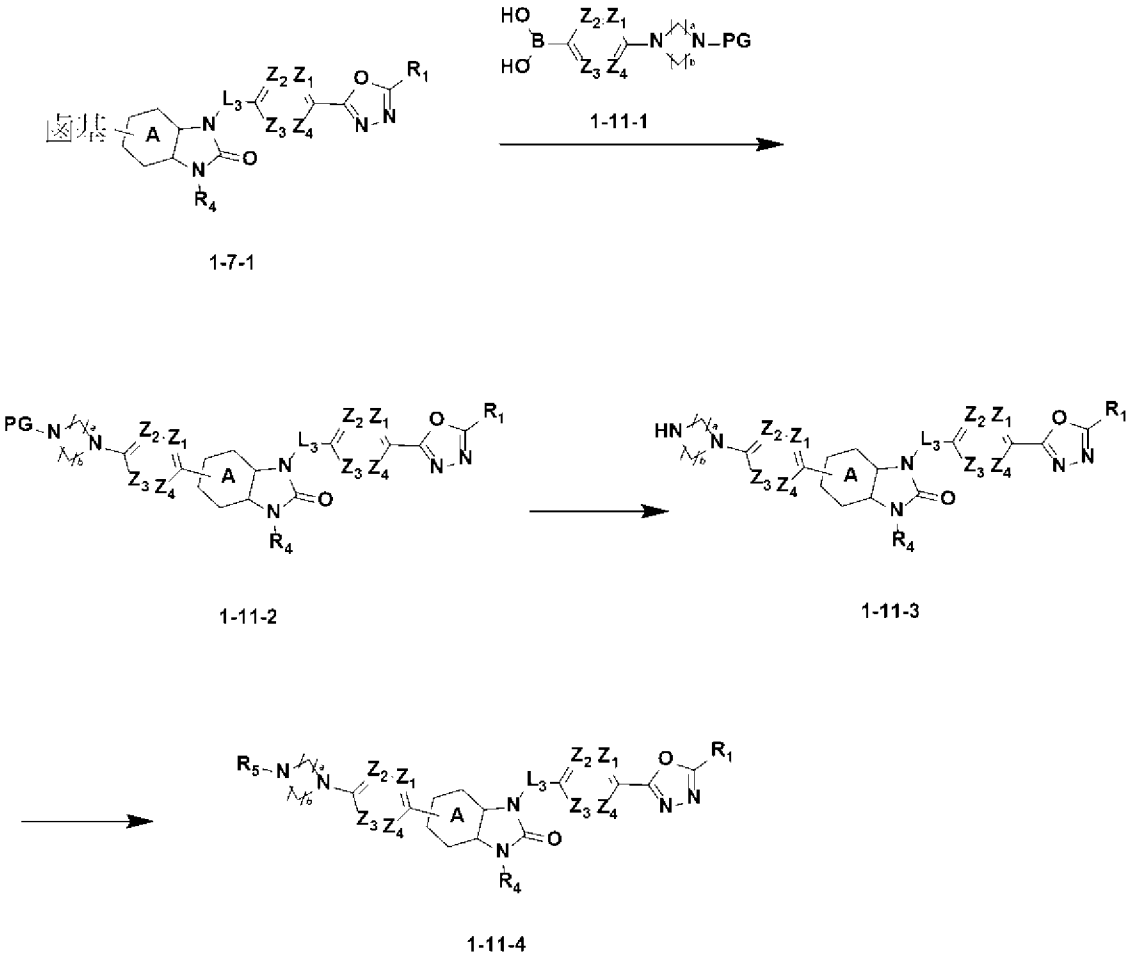


【0085】 以上[反應式10]表示具有苯并咪唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-10-1之化合物與化學式1-10-2之化合物反

應以便製備化學式1-10-3之化合物，且隨後與化學式1-1-2之化合物進行取代反應以便製備化學式1-10-4之化合物。隨後，使化學式1-10-4之化合物進行還原反應以便製備化學式1-10-5之化合物，且隨後進行環化反應以製備化學式1-10-6之化合物。此後，使化學式1-10-6之化合物與化學式1-1-6之化合物進行取代反應以便製備化學式1-10-7之化合物。自化學式1-10-7之化合物移除保護基以便製備化學式1-10-8之化合物，且隨後進行還原胺化反應、烷基化反應及醯化反應以製備化學式1-10-9之化合物。

【0086】在本發明中，根據如上文反應式10所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**260至264、266、284、285、303、319至325、328、329、330**及其類似者。

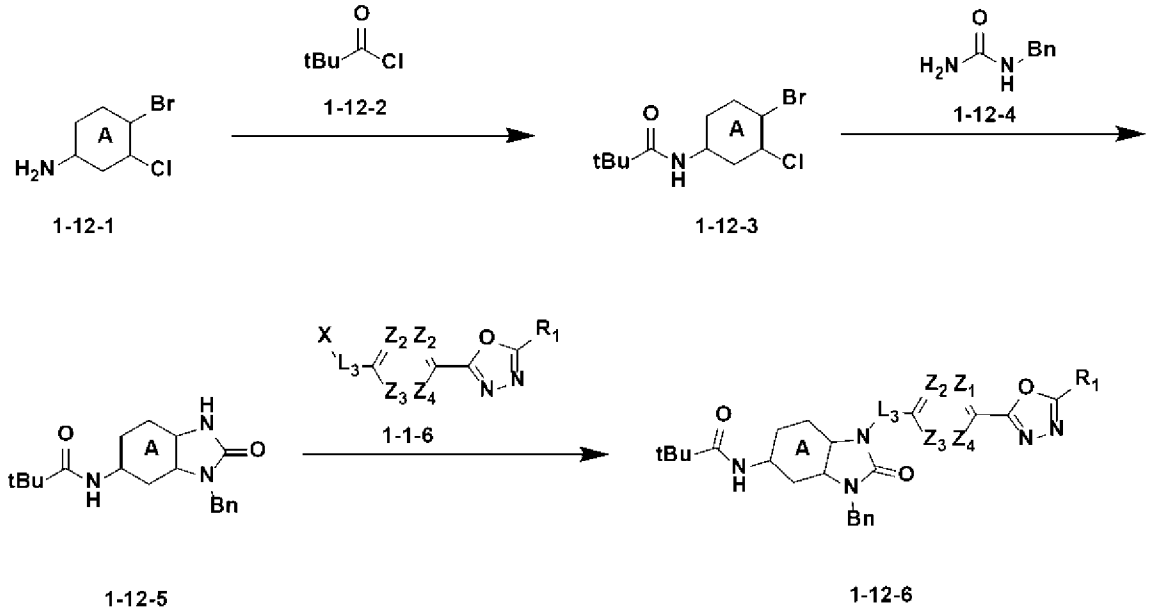
[反應式11]



【0087】 以上[反應式11]表示具有苯并咪唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-7-1之化合物與化學式1-11-1之化合物進行C-C偶合(鈴木反應)以便製備化學式1-11-2之化合物。自化學式1-11-2之化合物移除保護基以便製備化學式1-11-3之化合物，且隨後進行還原胺化反應、烷基化反應及醯化反應以製備化學式1-11-4之化合物。

【0088】 在本發明中，根據如上文反應式11所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**337至339**、**342至344**、**358至368**等。

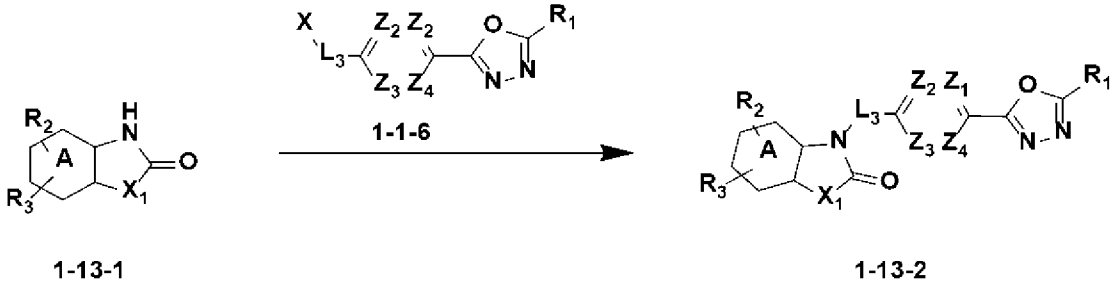
[反應式12]



【0089】 以上[反應式12]表示具有苯并咪唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-12-1之化合物與化學式1-12-2之化合物反應以便製備化學式1-12-3之化合物。隨後，使所得化合物與化學式1-12-4之化合物進行反應，以便製備化學式1-12-5之環化化合物。此後，使化學式1-12-5之化合物與化學式1-1-6之化合物進行取代反應以便製備化學式1-12-6之化合物。

【0090】 在本發明中，根據如上文反應式12所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**207**及其類似者。

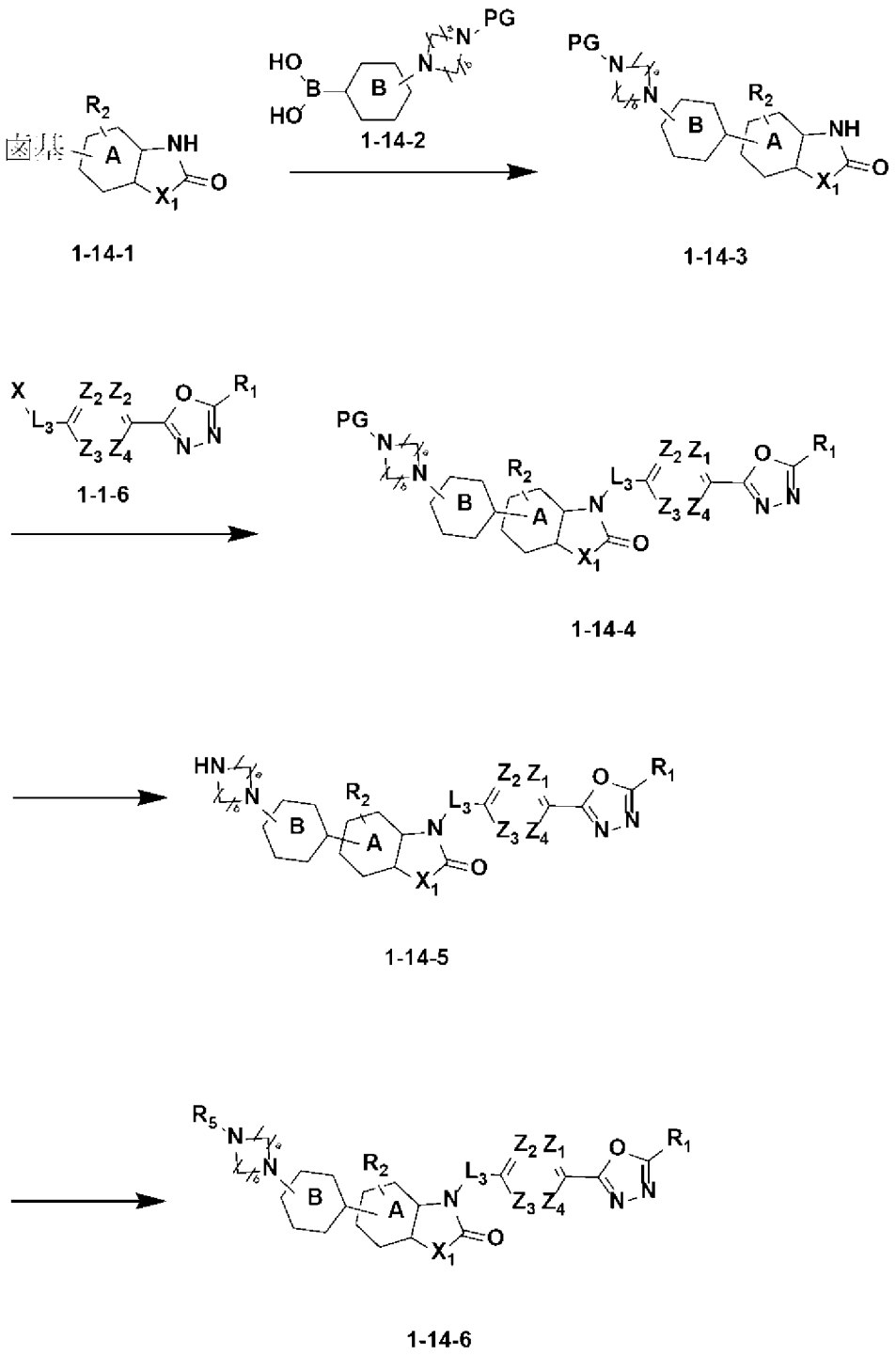
[反應式13]



【0091】 以上[反應式13]表示具有苯并噁唑酮或苯并噻唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-13-1之化合物與化學式1-1-6之化合物反應以便製備化學式1-13-2之化合物。

【0092】 在本發明中，根據如上文反應式13所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**228**、**230**、**245**、**246**、**265**及其類似者。

[反應式14]

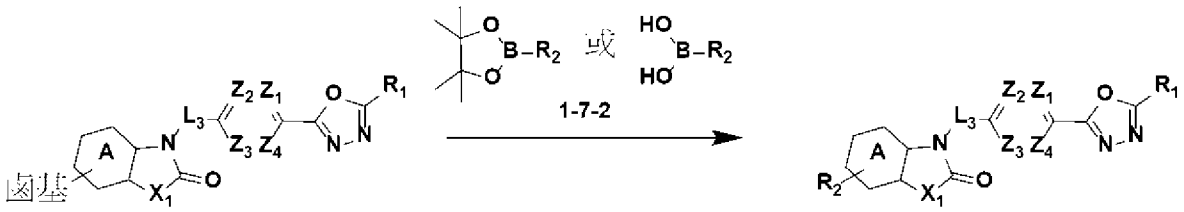


【0093】 以上[反應式14]表示具有苯并噁唑酮或苯并噻唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-14-1之化合物與化學式1-14-2之化合物進行C-C偶合(鈴木反應)以便製備化學式1-14-3之化合物。此後，使化學式1-14-3之化合物與化學式1-1-6之化合物進行取代反應以便製備化學式1-14-4之化合物。自化學式1-14-4之化合物移除保護基以便

製備化學式1-14-5之化合物，且隨後進行還原胺化反應、烷基化反應及醯化反應以製備化學式1-14-6之化合物。

【0094】 在本發明中，根據如上文反應式14所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**345至351**及其類似者。

[反應式15]

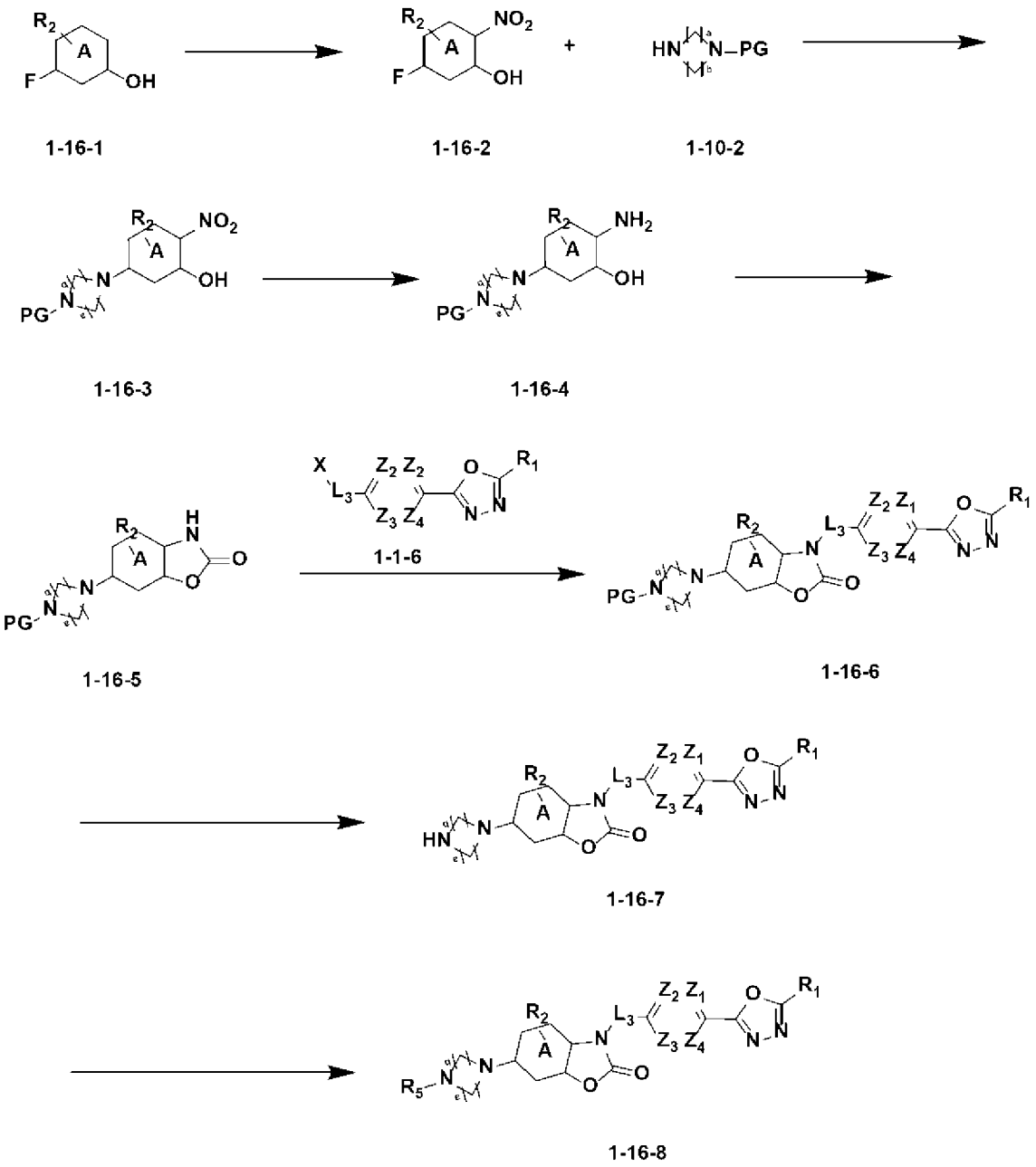


1-15-1　　1-15-2

【0095】 以上[反應式15]表示具有苯并噁唑酮或苯并噻唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-15-1之化合物與化學式1-7-2之化合物進行C-C偶合(鈴木反應)以便製備化學式1-15-2之化合物。

【0096】 在本發明中，根據如上文反應式15所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**229**、**231**、**237**、**238**及其類似者。

[反應式16]

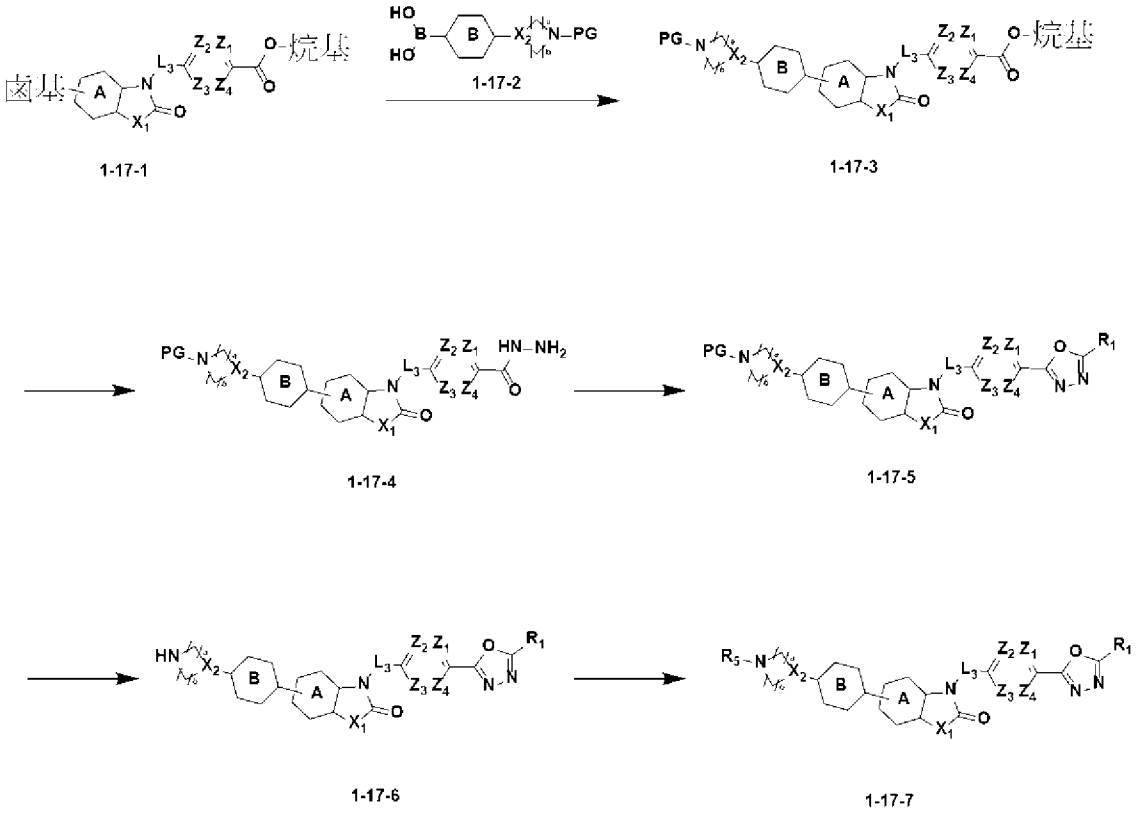


【0097】 以上[反應式16]表示具有苯并噁唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-16-1之化合物進行硝化反應以便製備化學式1-16-2之化合物，且隨後與化學式1-10-2之化合物進行反應以便製備化學式1-16-3之化合物。此後，使所得化合物與化學式1-16-3之化合物進行還原反應以便製備化學式1-16-4之化合物，且隨後進行環化反應以製備化學式1-16-5之化合物。此後，使化學式1-16-5之化合物與化學式1-1-6之化合物進行取代反應以便製備化學式1-16-6之化合物。自化學式1-16-6之

化合物移除保護基以便製備化學式1-16-7之化合物，且隨後進行還原胺化反應、烷基化反應及醯化反應以製備化學式1-16-8之化合物。

【0098】 在本發明中，根據如上文反應式16所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**316至318**及其類似者。

[反應式17]



【0099】 以上[反應式17]表示具有苯并噁唑酮或苯并噻唑酮結構之1,3,4-噁二唑化合物的合成方法，且使化學式1-17-1之化合物與化學式1-17-2之化合物(其中添加有保護基)進行C-C偶合(鈴木反應)以便製備化學式1-17-3之化合物，隨後與肼進行反應以便製備化學式1-17-4之化合物，且隨後與二氟乙酸酐進行反應以便製備化學式1-17-5之化合物。此後，自化學式1-17-5之化合物移除保護基以便製備化學式1-17-6之化合物，且隨後進行還原胺化反應、烷基化反應及醯化反應以製備化學式1-17-7之化合物。

【0100】 在本發明中，根據如上文反應式17所示之方法製備之化合物的實例包括化合物**352至357**及其類似者。

【0101】

在下文中，將經由以下實例及實驗實例更詳細地描述本發明。然而，僅出於說明本發明之目的而提供以下實例及其類似者，且因此本發明之範疇不限於此。

【0102】

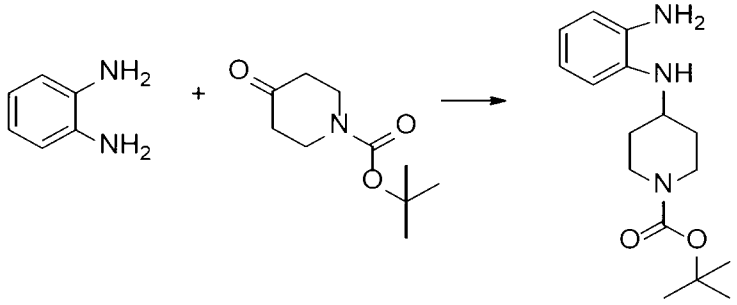
製備1,3,4-噁二唑衍生物

用於製備由化學式I表示之化合物的特定方法與以下相同。

【0103】

實例1：合成化合物1：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-((2-胺基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

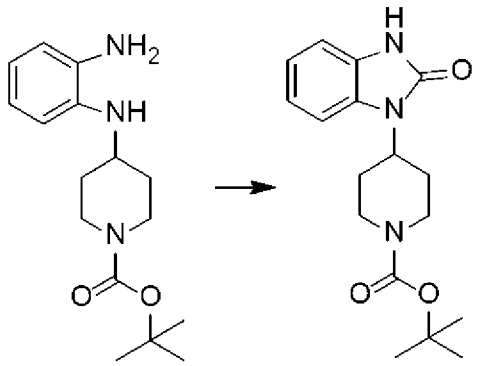


在室溫下將4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.000 g，15.056 mmol)、苯-1,2-二胺(4.885 g，45.169 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(6.382 g，30.113 mmol)及乙酸(1.724 mL，30.113 mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)中，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱

層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷=0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(3.500 g，79.8%)。

【0104】

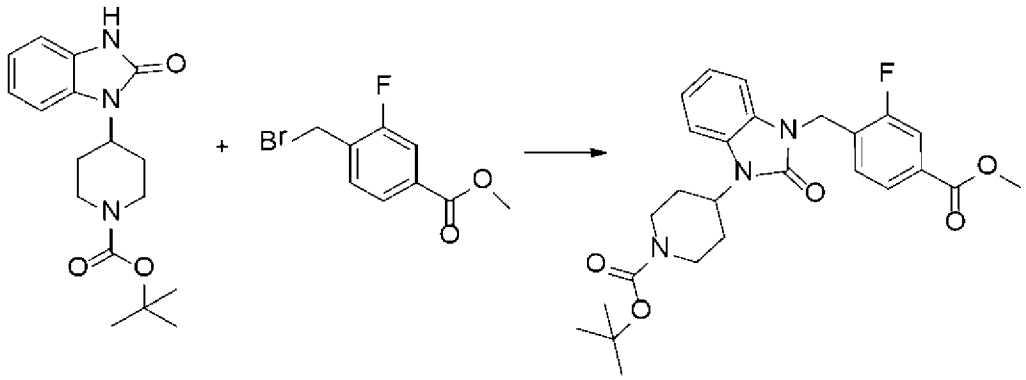
[步驟2]合成4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將步驟1中製備的4-((2-胺基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.500 g，12.011 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，其後在0℃下向其中添加三甲胺(1.674 mL，12.011 mmol)及三光氣(14.257 g，48.044 mmol)，隨後在相同溫度下攪拌30分鐘，且隨後在室溫下再攪拌2小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷=0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(1.000 g，26.2%)。

【0105】

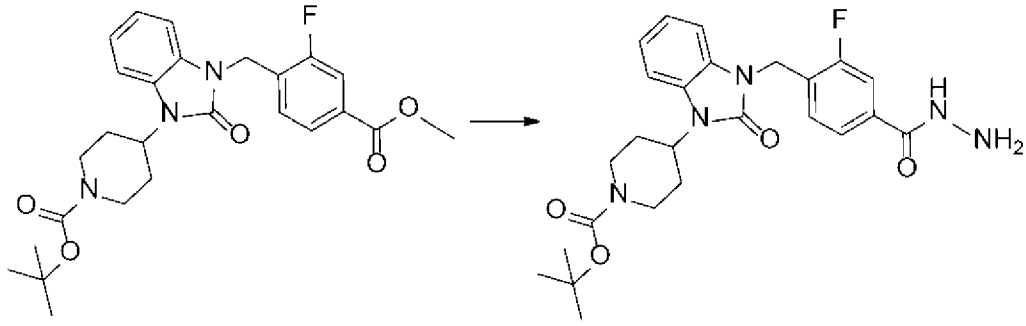
[步驟3]合成4-(3-(2-氟-4-(甲氧羰基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將步驟2中製備的4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.000 g，3.151 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.189 g，4.726 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(0.778 g，3.151 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌12小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.670 g，44.0%)。

【0106】

[步驟4]合成4-(3-(2-氟-4-(肼羰基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

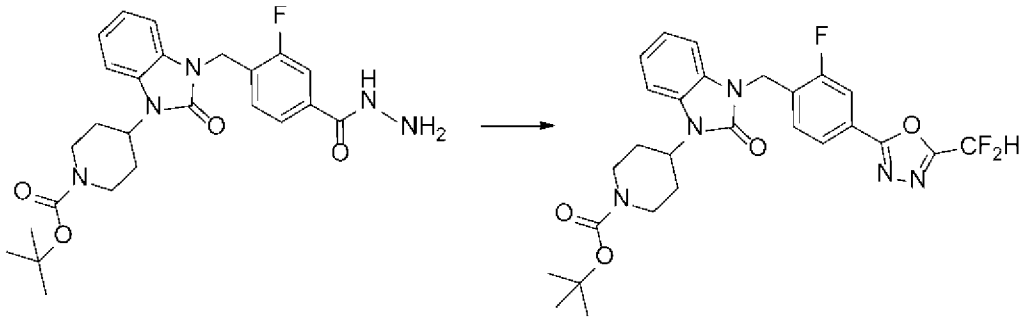


在90℃下將步驟3中製備的4-(3-(2-氟-4-(甲氧羰基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.670 g，1.386

mmol)及單水合肼(1.347 mL，27.712 mmol)溶解於乙醇(10 mL)中，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.670 g，100.0%，無色油狀物)。

【0107】

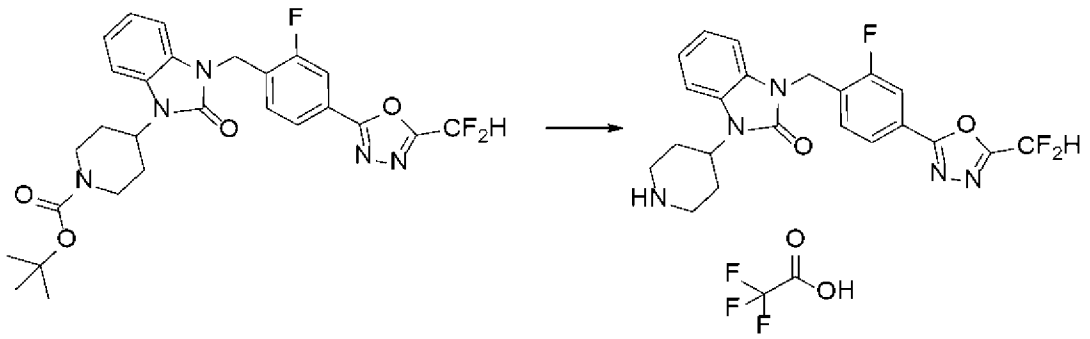
[步驟5]合成4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在45℃下將步驟4中製備的4-(3-(2-氟-4-(肼羰基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.670 g，1.386 mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.517 mL，4.157 mmol)及咪唑(0.283 g，4.157 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(0.600 g，79.7%)。

【0108】

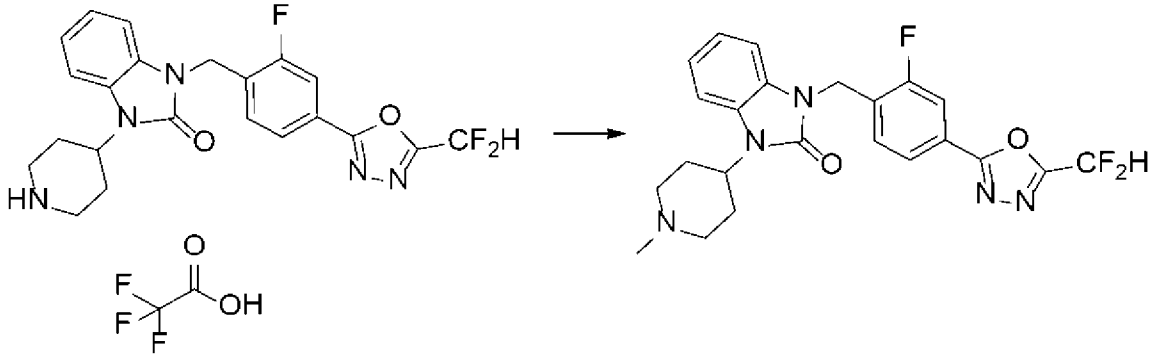
[步驟6]合成1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯



在室溫下將步驟5中製備的4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.300 g，0.552 mmol)及三氟乙酸(0.845 mL，11.039 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中，其後在相同溫度下攪拌所得溶液3小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.290 g，94.3%，棕色油狀物)。

【0109】

[步驟7]合成化合物1



在室溫下將步驟6中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.289 g，0.518 mmol)、甲醛(0.031 g，1.037 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.090 mL，0.518 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.220 g，1.037 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使

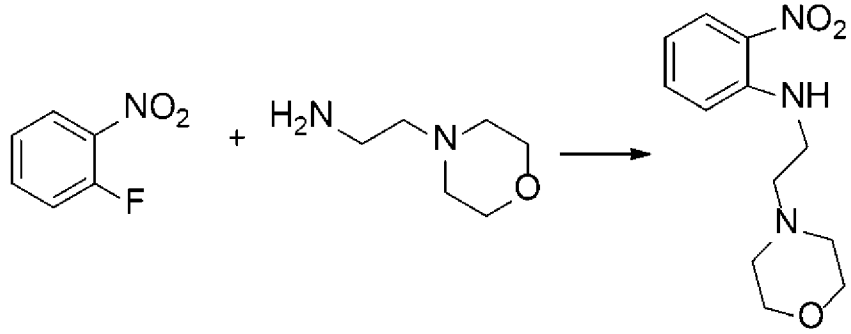
所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至12%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.220 g，92.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 7.06 (s, 0.25H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.93 (s, 0.5H), 6.80 (s, 0.25H), 5.21 (s, 2H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 3.22 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 1.91 - 1.87 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 458.0 (M^+ + 1)。

【0110】

實例2：合成化合物2：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(2-嗎啉基乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

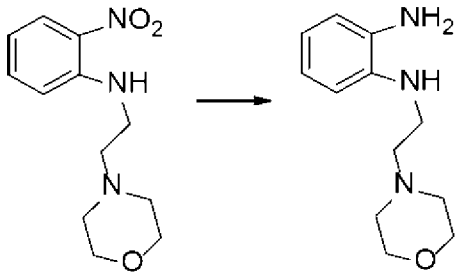
[步驟1]合成N-(2-嗎啉基乙基)-2-硝基苯胺



在室溫下將1-氟-2-硝基苯(6.000 g，42.523 mmol)、2-嗎啉基乙烷-1-胺(6.090 g，46.775 mmol)及碳酸鉀(11.754 g，85.046 mmol)溶解於四氫呋喃(50 mL)中，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(5.500 g，51.5%)。

【0111】

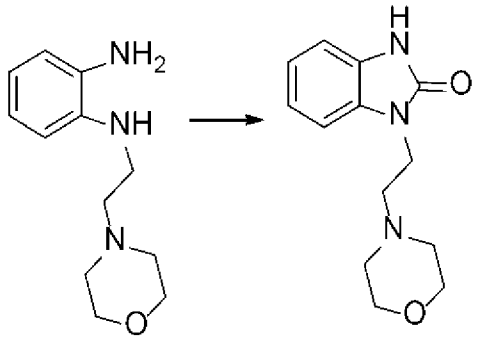
[步驟2]合成N^1-(2-嗎啉基乙基)苯-1,2-二胺



在室溫下將步驟1中製備的N-(2-嗎啉基乙基)-2-硝基苯胺(4.500 g，17.908 mmol)溶解於甲醇(30 mL)中，其後向其中緩慢添加10%-Pd/C (450 mg)且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌12小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(3.500 g，88.3%，棕色油狀物)。

【0112】

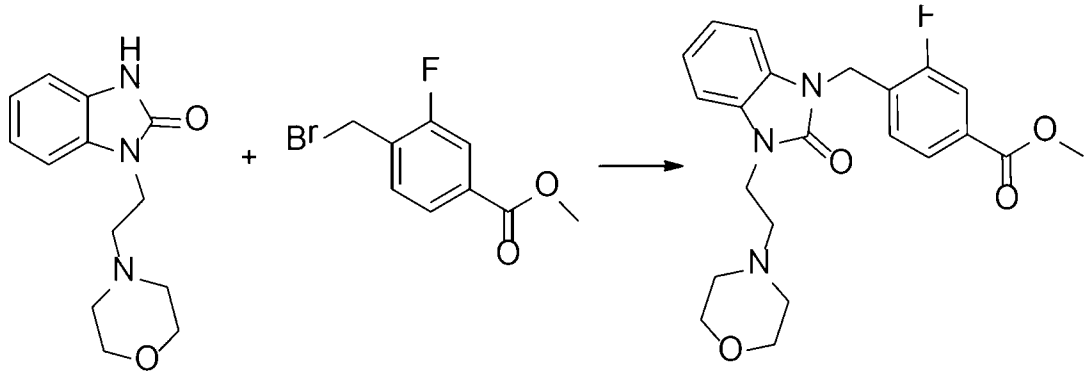
[步驟3]合成1-(2-嗎啉基乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟2中製備的N^1-(2-嗎啉基乙基)苯-1,2-二胺(2.770 g，12.517 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，2.030 g，12.517 mmol)溶解於四氫呋喃(30 mL)中，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(2.240 g，72.4%)。

【0113】

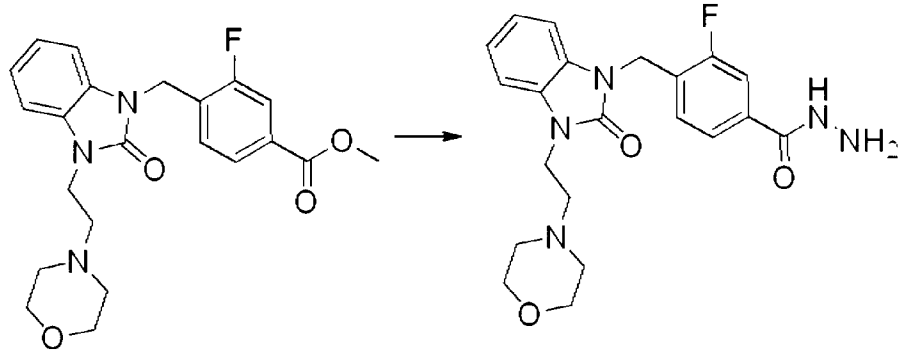
[步驟4]合成3-氟-4-((3-(2-嗎啉基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



在0℃下將步驟3中製備的1-(2-嗎啉基乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(3.000 g，12.131 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.728 g，18.197 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(2.997 g，12.131 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌18小時。過濾沈澱固體，隨後用己烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈無色油狀形式之標題化合物(2.200 g，43.9%)。

【0114】

[步驟5]合成3-氟-4-((3-(2-嗎啉基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯并醯肼

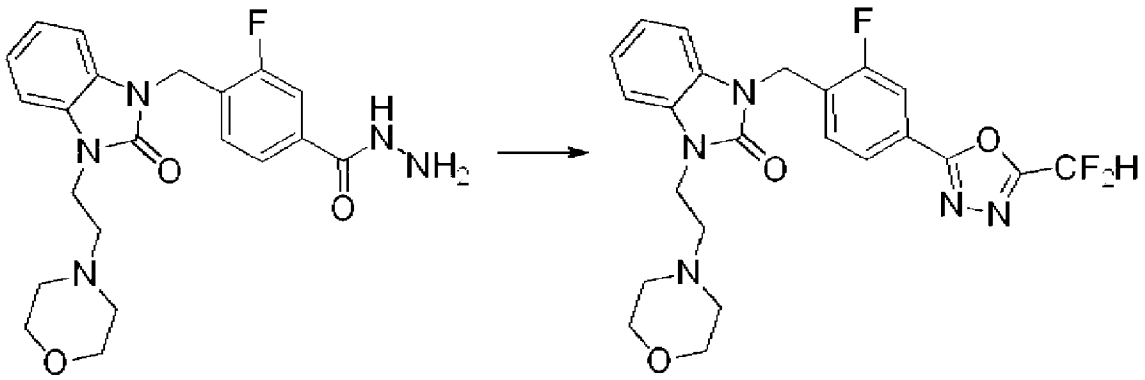


在90℃下將步驟4中製備的3-氟-4-((3-(2-嗎啉基乙基)-2-側氧基-2,3-

二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(2.200 g，5.321 mmol)及單水合肼(5.172 mL，106.422 mmol)溶解於乙醇(20 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(2.200 g，100.0%，無色油狀物)。

【0115】

[步驟6]合成化合物2



在45℃下將步驟5中製備的3-氟-4-((3-(2-嗎啉基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯并醯肼(2.150 g，5.200 mmol)、2,2-二氟乙酸酐(1.939 mL，15.600 mmol)及三乙胺(2.174 mL，15.600 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(1.550 g，63.0%)。

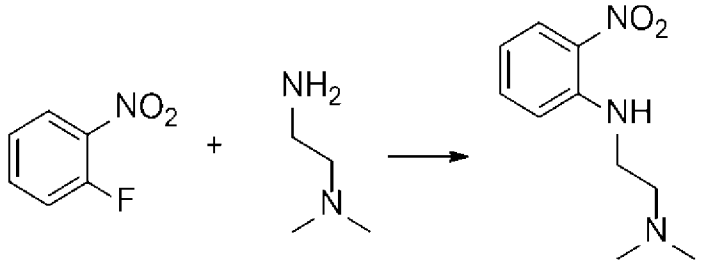
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 7.06 (s, 0.25H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 0.5H), 6.80 (s, 0.25H), 5.21 (s,

2H), 4.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.51 - 3.24 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 474.3 (M^+ + 1)。

【0116】

實例3：合成化合物3：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(2-(二甲胺基)乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

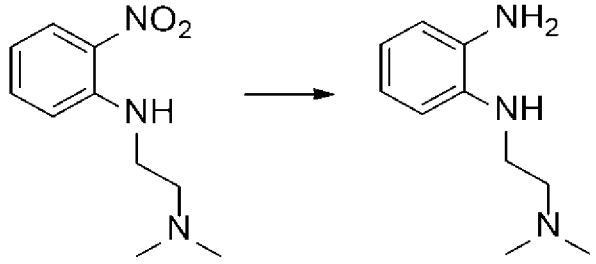
[步驟1]合成N^1,N^1-二甲基-N^2-(2-硝基苯基)乙烷-1,2-二胺



在70℃下將1-氟-2-硝基苯(2.000 g，14.174 mmol)、N^1,N^1-二甲基乙烷-1,2-二胺(1.548 mL，14.174 mmol)及碳酸鉀(3.918 g，28.349 mmol)溶解於四氫呋喃(30 mL)中，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈紅色油狀形式之標題化合物(2.500 g，84.3%)。

【0117】

[步驟2]合成N^1-(2-(二甲胺基)乙基)苯-1,2-二胺

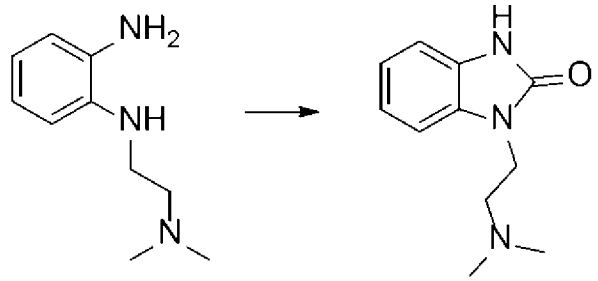


在室溫下將步驟1中製備的N^1,N^1-二甲基-N^2-(2-硝基苯基)乙烷-1,2-

二胺(2.500 g，11.947 mmol)溶解於甲醇(30 mL)中，其後向其中緩慢添加10%-Pd/C (250 mg)且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌12小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(2.100 g，98.0%，黑色油狀物)。

【0118】

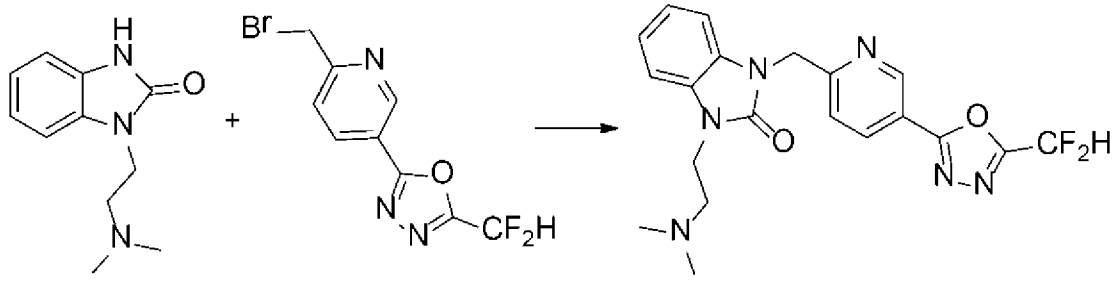
[步驟3]合成1-(2-(二甲胺基)乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟2中製備的N^1-(2-(二甲胺基)乙基)苯-1,2-二胺(2.100 g，11.714 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，2.089 g，12.886 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)中，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈黑色油狀形式之標題化合物(1.700 g，70.7%)。

【0119】

[步驟4]合成化合物3



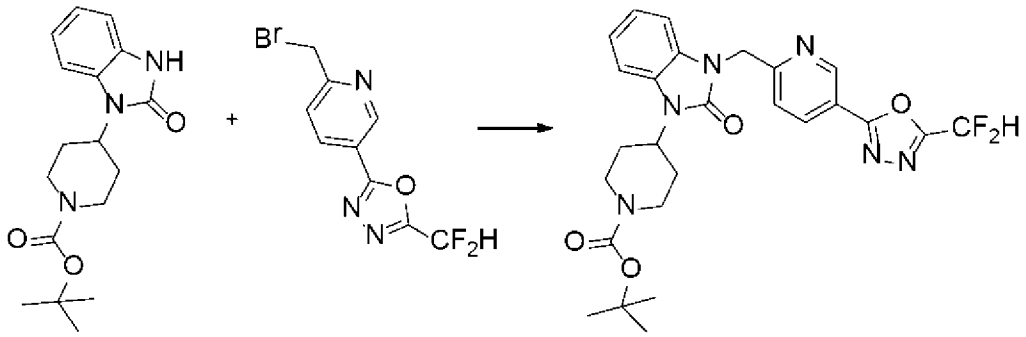
在0℃下將步驟3中製備的1-(2-(二甲胺基)乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.300 g，1.462 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.088 g，2.192 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.466 g，1.608 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.300 g，49.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 3H), 7.06 (s, 0.25H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.93 (s, 0.5H), 6.80 (s, 0.25H), 5.29 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H); **LRMS** (ES) m/z 415.4 (M^+ + 1)。

【0120】

實例4：合成化合物4：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

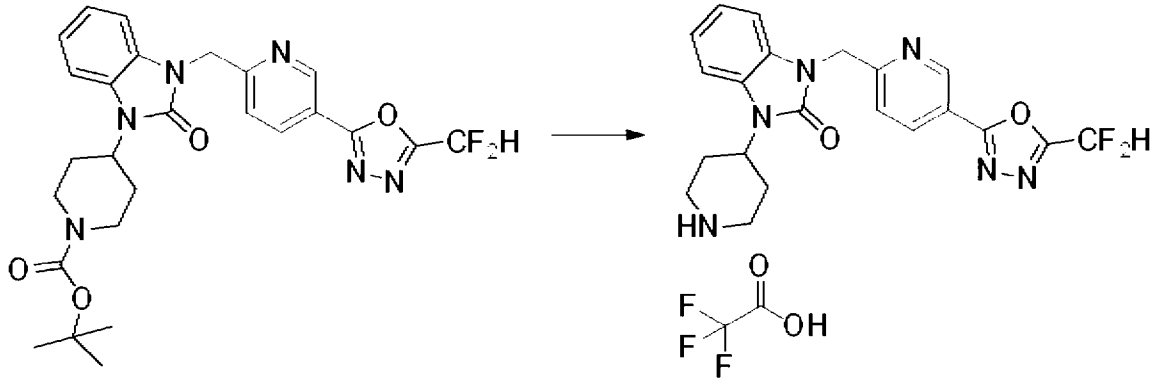
[步驟1]合成4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.200 g，0.630 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.038 g，0.945 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.201 g，0.693 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.210 g，63.3%)。

【0121】

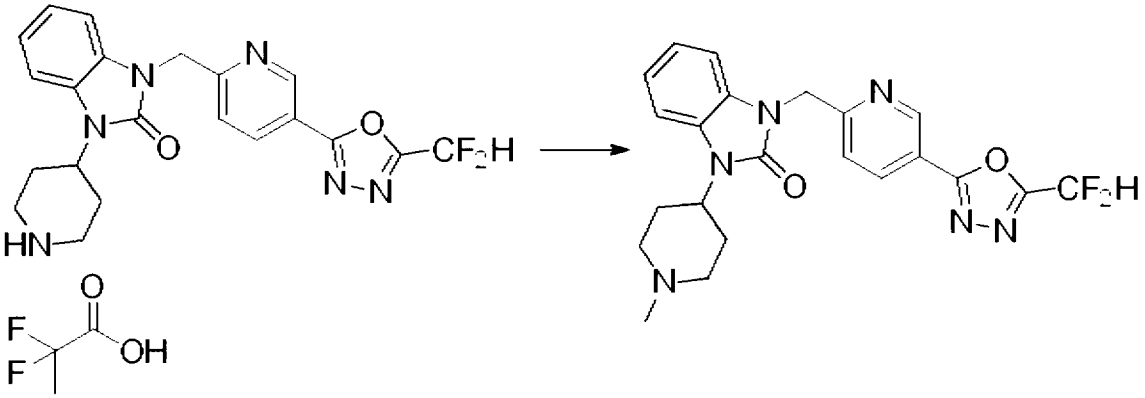
[步驟2]合成1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯



在室溫下將步驟1中製備的4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.250 g，0.475 mmol)及三氟乙酸(0.727 mL，9.496 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液2小時。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.250 g，97.4%，黃色油狀物)。

【0122】

[步驟3]合成化合物4



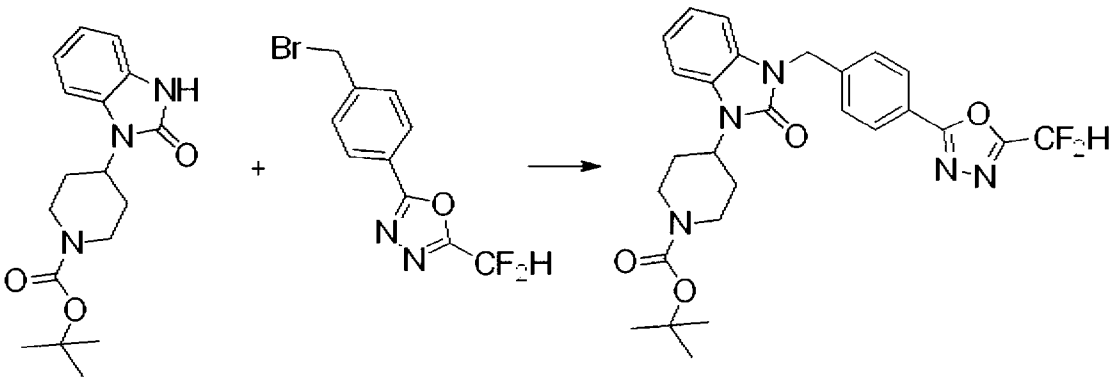
將步驟2中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.141 g，0.261 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.045 mL，0.261 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，且隨後向其中添加甲醛(37.00%溶液，0.039 mL，0.522 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.111 g，0.522 mmol)且在相同溫度下再攪拌12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.080 g，69.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 7.07 (s, 0.25H), 6.97 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 5.30 (s, 2H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 2H), 1.45 - 1.41 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 441.5 (M^+ + 1)。

【0123】

實例5：合成化合物5：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

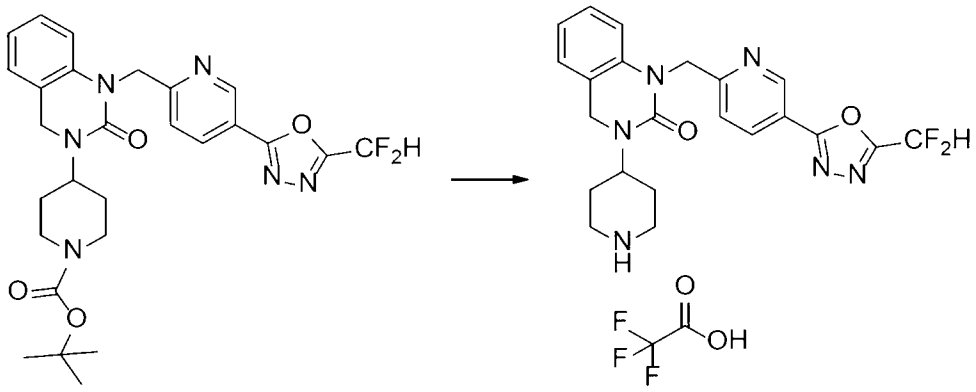
[步驟1]合成4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.200 g，0.630 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.038 g，0.945 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.200 g，0.693 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.150 g，45.3%)。

【0124】

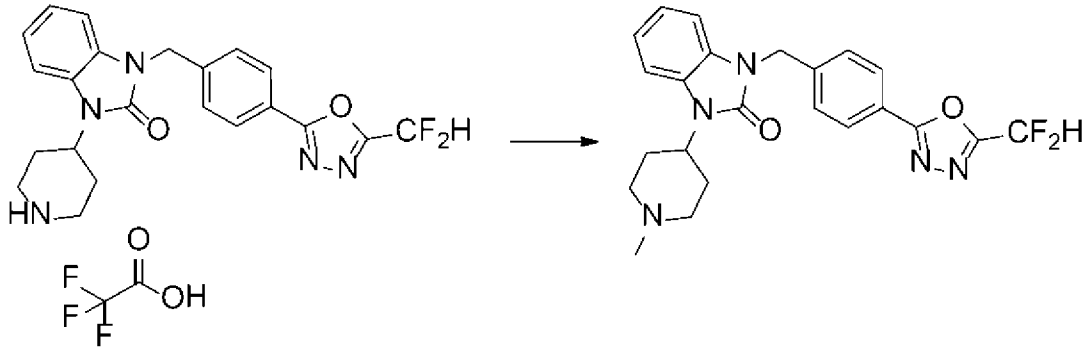
[步驟2]合成1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯



在室溫下將步驟1中製備的4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.150 g，0.285 mmol)及三氟乙酸(0.437 mL，5.708 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液2小時。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.150 g，97.4%，黃色油狀物)。

【0125】

[步驟3]合成化合物5



將步驟2中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.150 g，0.278 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.048 mL，0.278 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，且隨後向其中添加甲醛(37.00%溶液，0.041 mL，0.556 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.118 g，0.556 mmol)且在相同溫度下再攪拌12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉

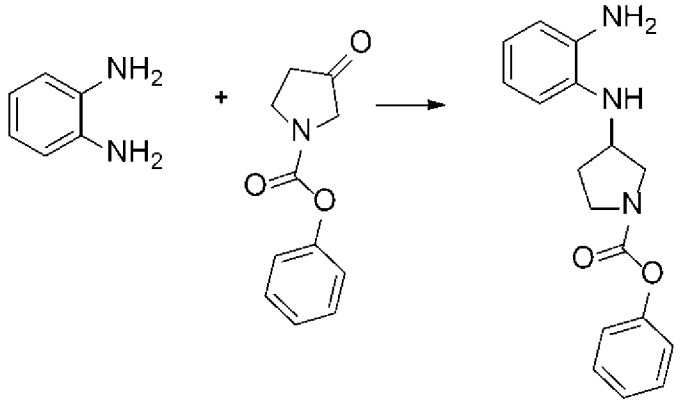
脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.090 g，73.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 7.06 (s, 0.25H), 6.91 (s, 0.5H), 6.86 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 0.25H), 5.13 (s, 2H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 5H), 1.97 (dd, *J* = 12.6, 2.5 Hz, 2H), 1.44 - 1.39 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 440.3 (M^+ + 1)。

【0126】

實例6：合成化合物6：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成3-((2-胺基苯基)胺基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯

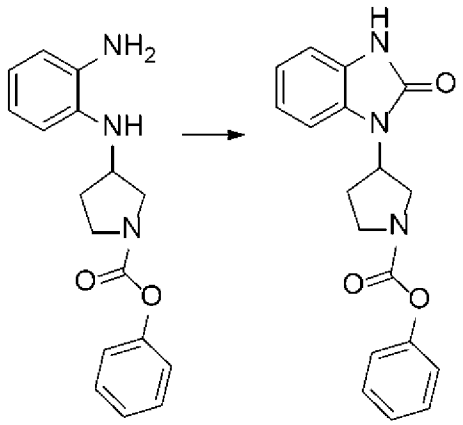


在室溫下將3-側氧基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(2.000 g，9.122 mmol)、苯-1,2-二胺(2.959 g，27.367 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(3.867 g，18.245 mmol)及乙酸(1.044 mL，18.245 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(20 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析

(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(1.620 g，57.0%)。

【0127】

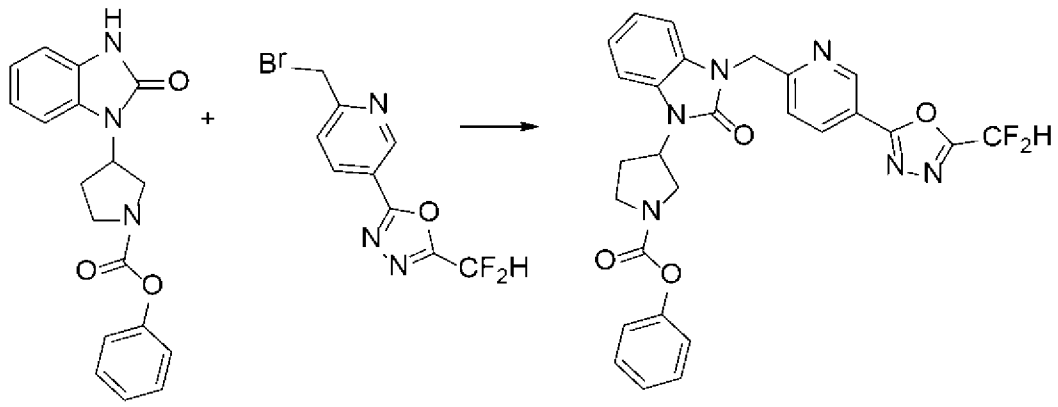
[步驟2]合成3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯



在室溫下將步驟1中製備的3-側氧基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(1.620 g，7.389 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，1.198 g，7.389 mmol)溶解於四氫呋喃(20 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈棕色泡沫固體形式之標題化合物(0.900 g，36.1%)。

【0128】

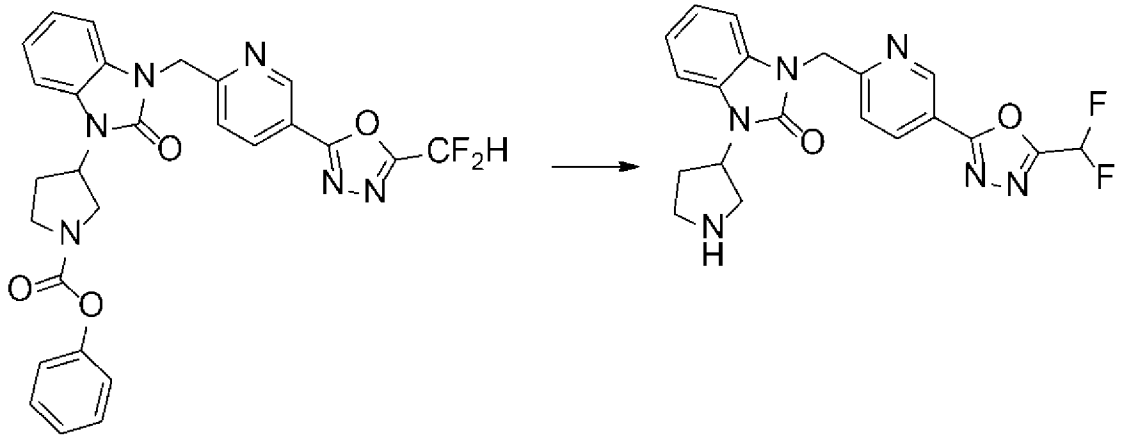
[步驟3]合成3-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯



在0℃下將步驟2中製備的3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(0.200 g，0.593 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.036 g，0.889 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.189 g，0.652 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.180 g，55.6%)。

【0129】

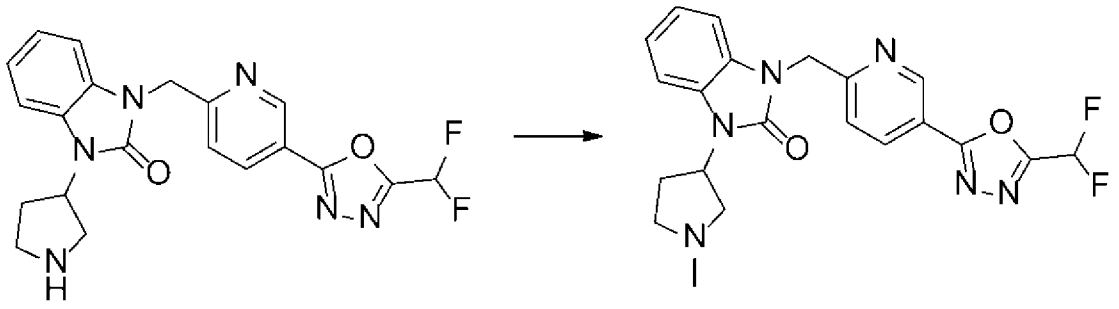
[步驟4]合成1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟3中製備的3-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(0.180 g，0.329 mmol)溶解於甲醇(10 mL)，其後向其中緩慢添加10%-Pd/C (18 mg)且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌12小時。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.070 g，51.5%，白色固體)。

【0130】

[步驟5]合成化合物6



在室溫下將步驟4中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.070 g，0.170 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.072 g，0.339 mmol)及甲醛(37.00%溶液，0.025 mL，0.339 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液30分鐘。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.040 g，55.3%)。

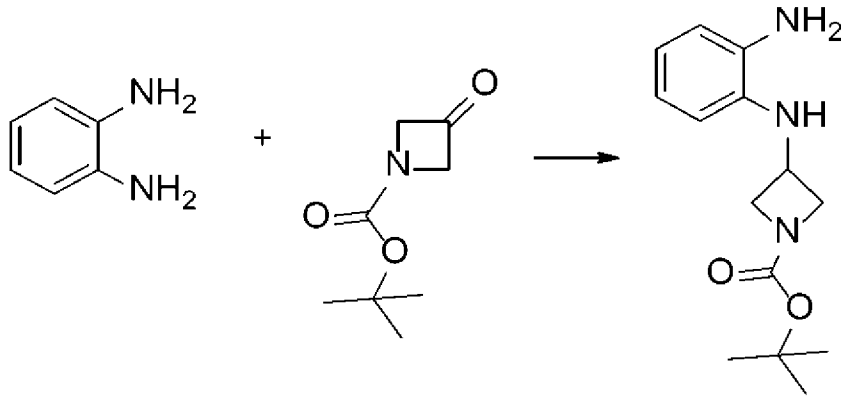
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.53 (m, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.16

- 7.10 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 7.06 (s, 0.25H), 6.97 - 6.95 (m, 1H), 6.93 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 5.31 - 5.23 (m, 3H), 3.23 - 3.21 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45 - 2.34 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 427.4 (M^+ + 1)。

【0131】

實例7：合成化合物7：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成3-((2-胺基苯基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

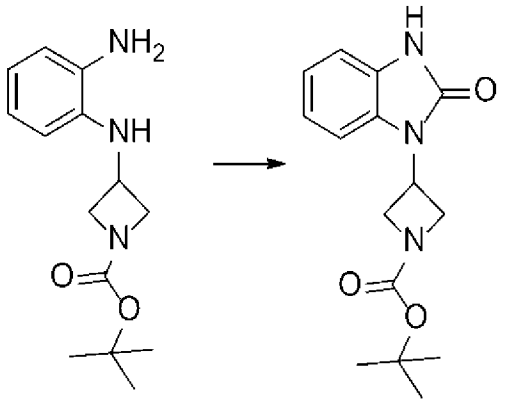


在室溫下將3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.000 g，11.682 mmol)、苯-1,2-二胺(3.790 g，35.047 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(4.952 g，23.364 mmol)及乙酸(1.337 mL，23.364 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(1.900 g，61.8%)。

【0132】

[步驟2]合成3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲

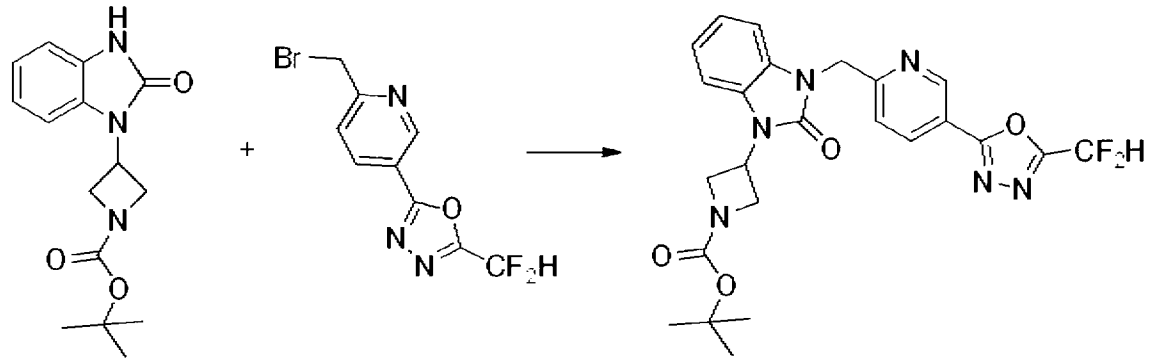
酸第三丁酯



將步驟1中製備的3-((2-胺基苯基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.900 g，7.215 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，1.170 g，7.215 mmol)溶解於四氫呋喃(20 mL)在室溫下，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈棕色泡沫固體形式之標題化合物(0.900 g，43.1%)。

【0133】

[步驟3]合成3-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

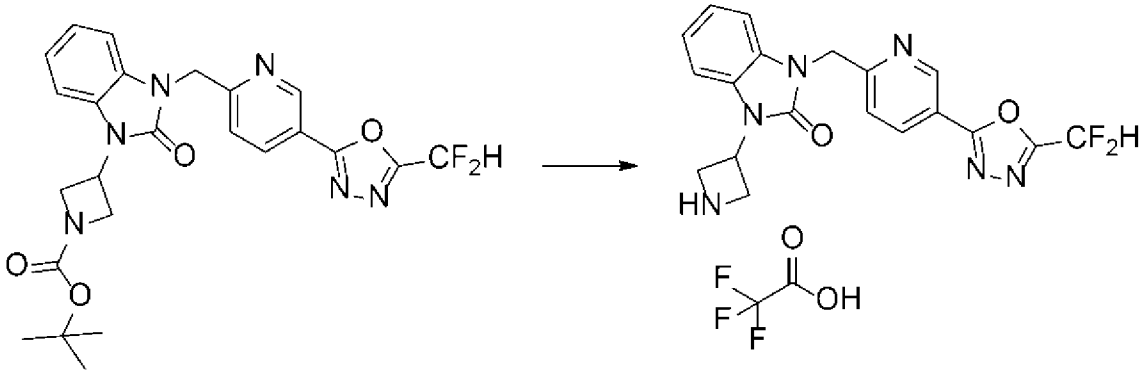


在0℃下將步驟2中製備的3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.200 g，0.691 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.041 g，1.037 mmol)添加至

所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.221 g，0.760 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.100 g，29.0%)。

【0134】

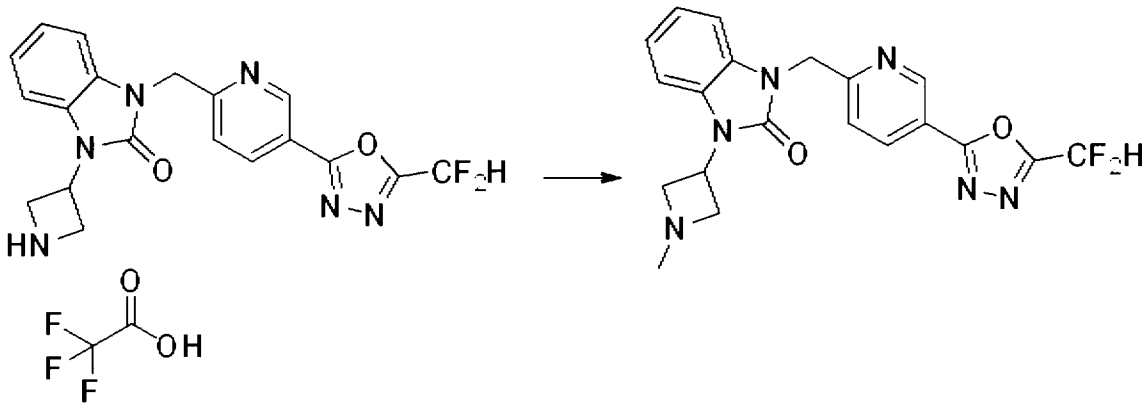
[步驟4]合成1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯



在室溫下將步驟3中製備的3-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.100 g，0.201 mmol)及三氟乙酸(0.307 mL，4.012 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液2小時。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.100 g，97.3%，黃色油狀物)。

【0135】

[步驟5]合成化合物7



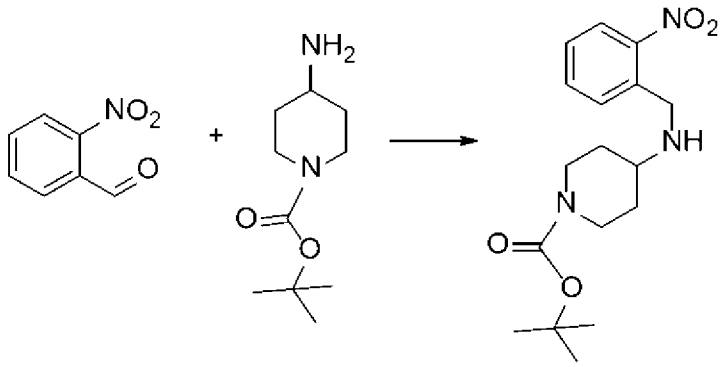
將步驟4中製備的1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.100 g，0.195 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.034 mL，0.195 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，且隨後向其中添加甲醛(37.00%溶液，0.029 mL，0.390 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.083 g，0.390 mmol)且在相同溫度下再攪拌12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.050 g，62.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.01 (m, 3H), 7.07 (s, 0.25H), 6.97 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 5.40 - 5.36 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.79 - 4.65 (m, 4H), 3.10 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 413.4 (M^+ + 1)。

【0136】

實例8：合成化合物8：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮

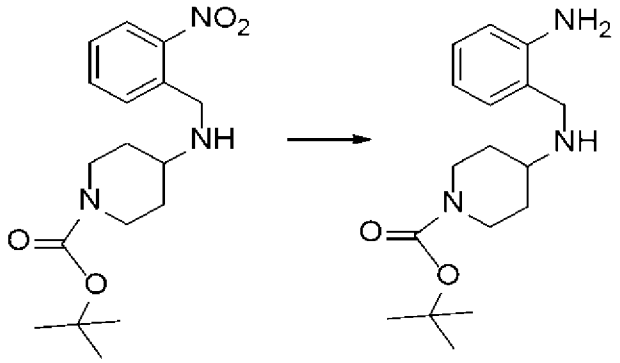
[步驟1]合成4-((2-硝基苯甲基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將2-硝基苯甲醛(3.000 g，19.852 mmol)、4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.976 g，19.852 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(8.415 g，39.704 mmol)及乙酸(2.273 mL，39.704 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(2.500 g，37.5%)。

【0137】

[步驟2]合成4-((2-胺基苯甲基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

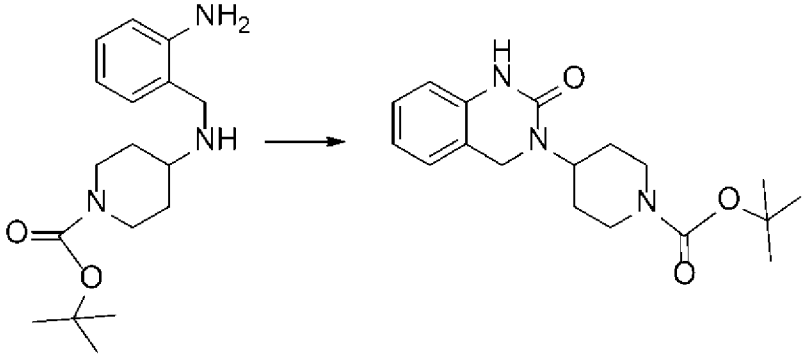


在室溫下將步驟1中製備的4-((2-硝基苯甲基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.500 g，7.454 mmol)溶解於甲醇(30 mL)，其後向其中緩慢添加10%-Pd/C (250 mg)且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌12小

時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(2.000 g，87.9%，無色油狀物)。

【0138】

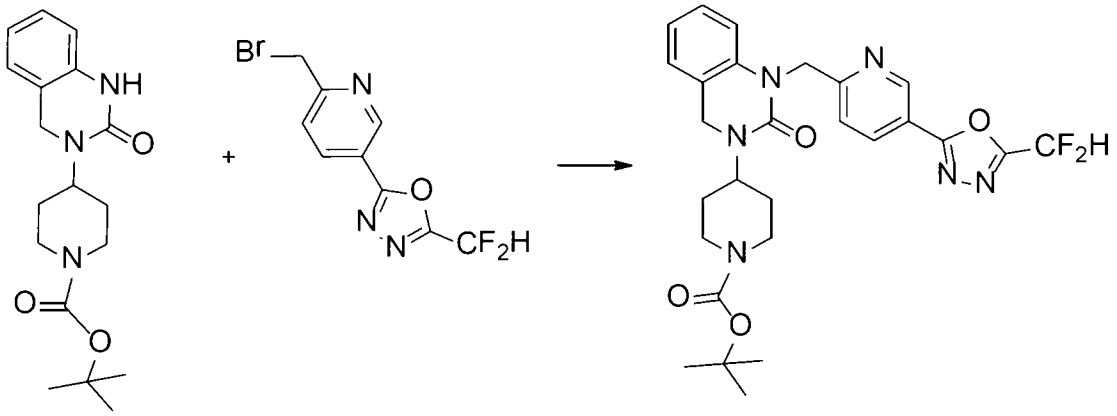
[步驟3]合成4-(2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟2中製備的4-((2-胺基苯甲基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.000 g，6.548 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，1.168 g，7.203 mmol)溶解於四氫呋喃(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.900 g，41.5%)。

【0139】

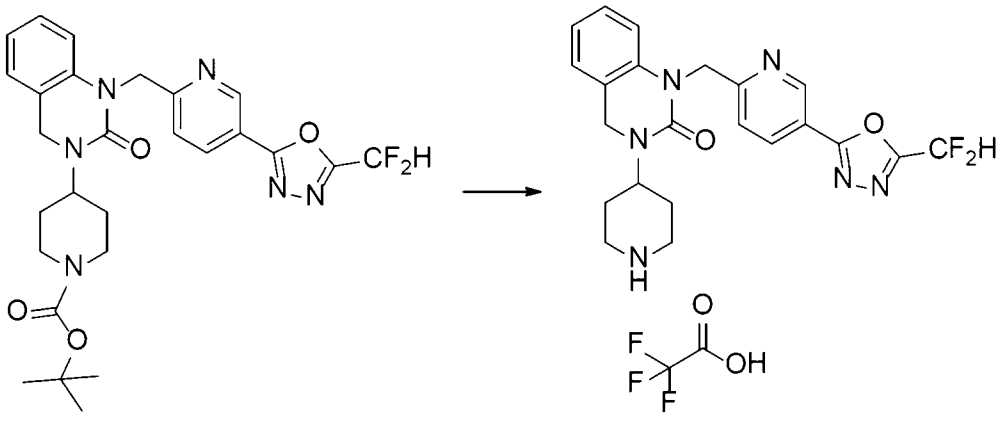
[步驟4]合成4-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將步驟3中製備的4-(2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.200 g，0.603 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.036 g，0.905 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.193 g，0.664 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.160 g，49.0%)。

【0140】

[步驟5]合成1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮2,2,2-三氟乙酸酯

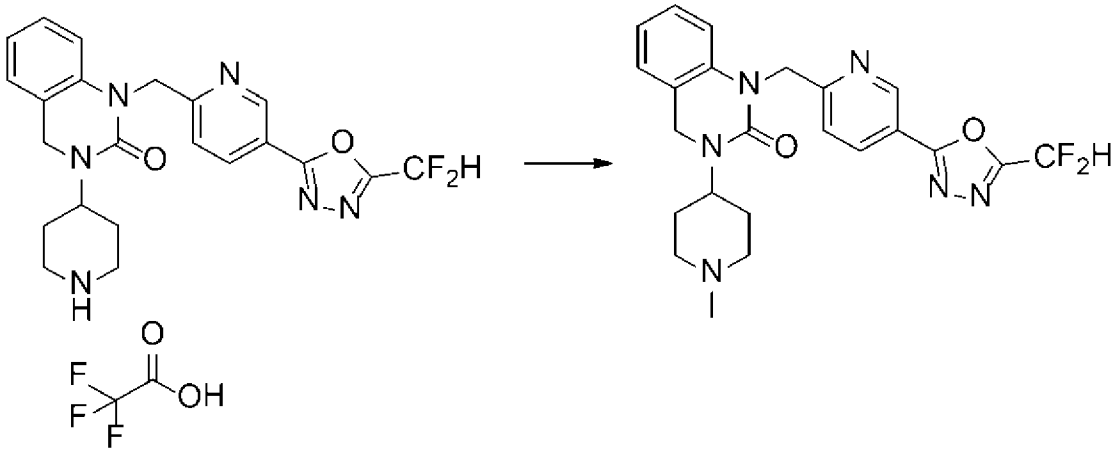


在室溫下將步驟4中製備的4-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-

基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.160 g，0.296 mmol)及三氟乙酸(0.453 mL，5.920 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液2小時。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.160 g，97.5%，黃色油狀物)。

【0141】

[步驟6]合成化合物8



將步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.160 g，0.289 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.050 mL，0.289 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，且隨後向其中添加甲醛(37.00%溶液，0.043 mL，0.577 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.122 g，0.577 mmol)且在相同溫度下再攪拌12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.110 g，83.9%)。

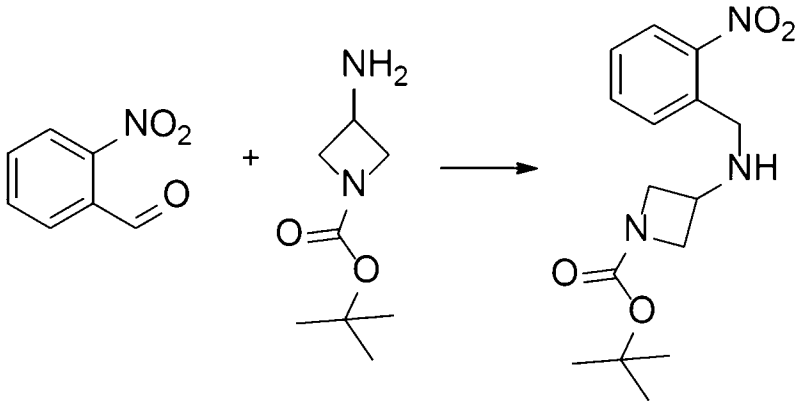
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 - 9.30 (m, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 7.07 (s,

0.25H), 7.02 - 7.01 (m, 1H), 6.94 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 6.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 5H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 1.91 - 1.88 (m, 2H), 1.47 - 1.44 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 455.4 (M^+ + 1)。

【0142】

實例9：合成化合物9：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮

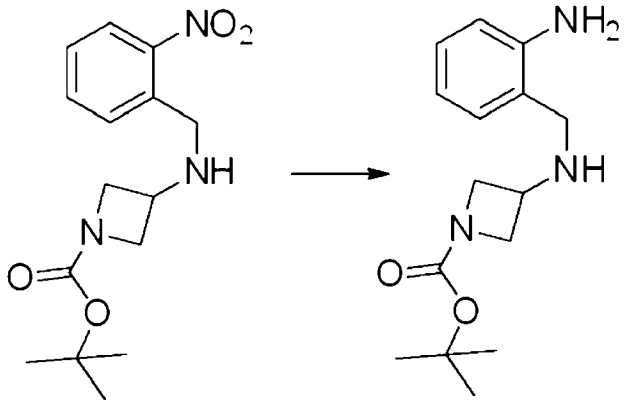
[步驟1]合成3-((2-硝基苯甲基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將2-硝基苯甲醛(3.000 g，19.852 mmol)、3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(3.419 g，19.852 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(8.415 g，39.704 mmol)及乙酸(2.273 mL，39.704 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(3.600 g，59.0%)。

【0143】

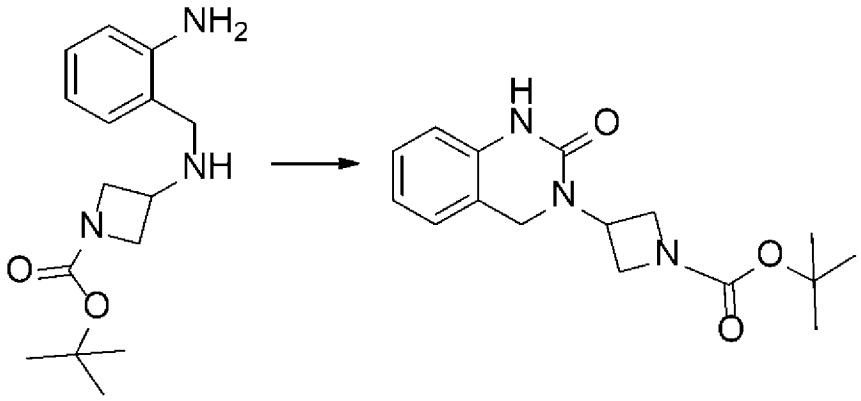
[步驟2]合成3-((2-胺基苯甲基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟1中製備的3-((2-硝基苯甲基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(3.600 g，11.713 mmol)溶解於甲醇(30 mL)，其後向其中緩慢添加10%-Pd/C (360 mg)且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌12小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(3.000 g，92.3%，無色油狀物)。

【0144】

[步驟3]合成3-(2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

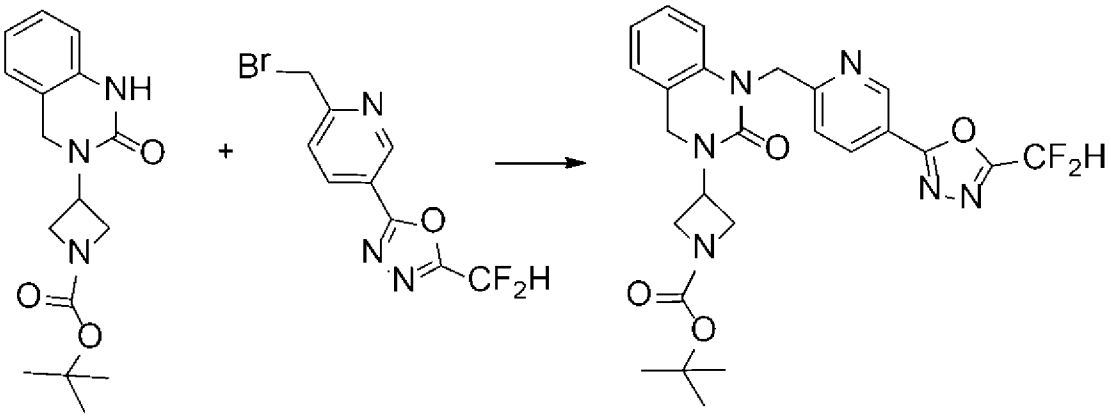


在室溫下將步驟2中製備的3-((2-胺基苯甲基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(3.000 g，10.816 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，1.929 g，11.897 mmol)溶解於四氫呋喃(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水

溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(1.300 g，39.6%)。

【0145】

[步驟4]合成3-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

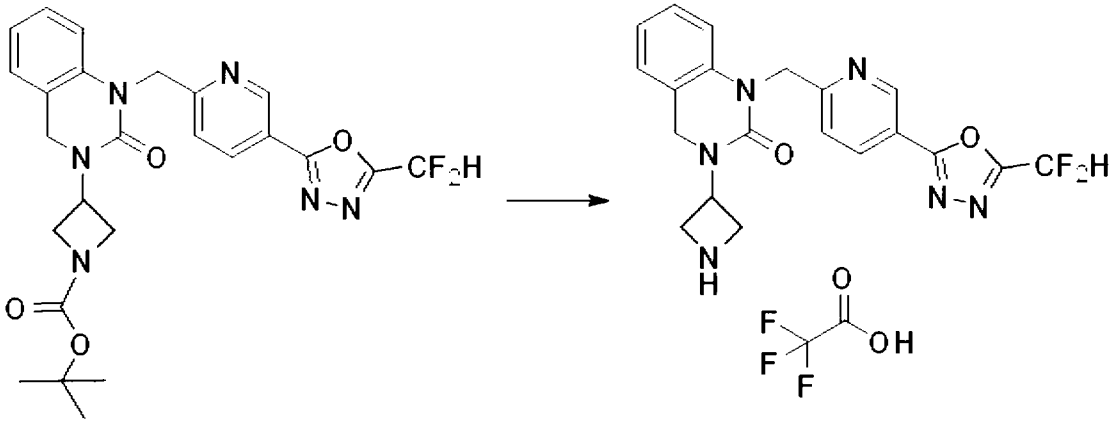


在0℃下將步驟3中製備的3-(2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.200 g，0.659 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.040 g，0.989 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.210 g，0.725 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.150 g，44.4%)。

【0146】

[步驟5]合成3-(氮雜環丁烷-3-基)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)

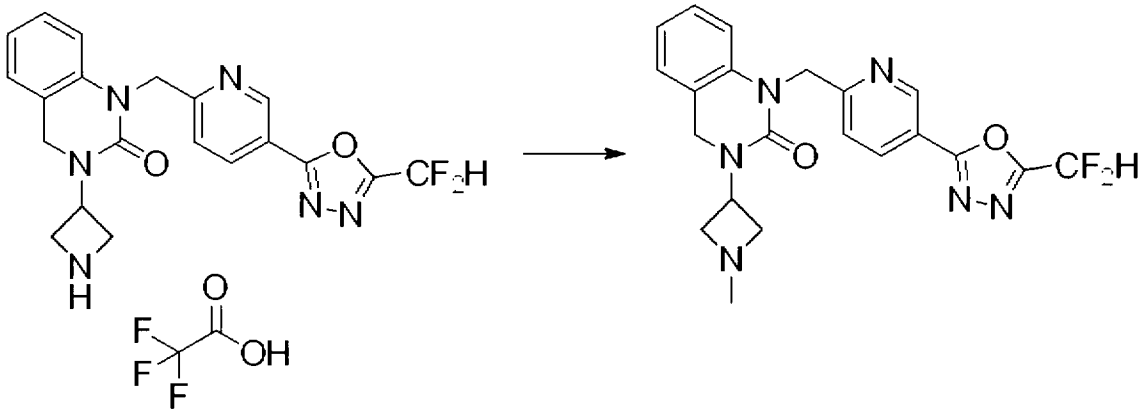
吡啶-2-基)甲基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮2,2,2-三氟乙酸酯



在室溫下將步驟4中製備的3-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.150 g，0.293 mmol)及三氟乙酸(0.448 mL，5.853 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液2小時。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.150 g，97.4%，黃色油狀物)。

【0147】

[步驟6]合成化合物9



將步驟5中製備的3-(氮雜環丁烷-3-基)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.150 g，0.285 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.050 mL，0.285 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，且隨後向其中添加甲醛(37.00%溶液，0.042 mL，0.570 mmol)及三乙醯氧基硼氫化

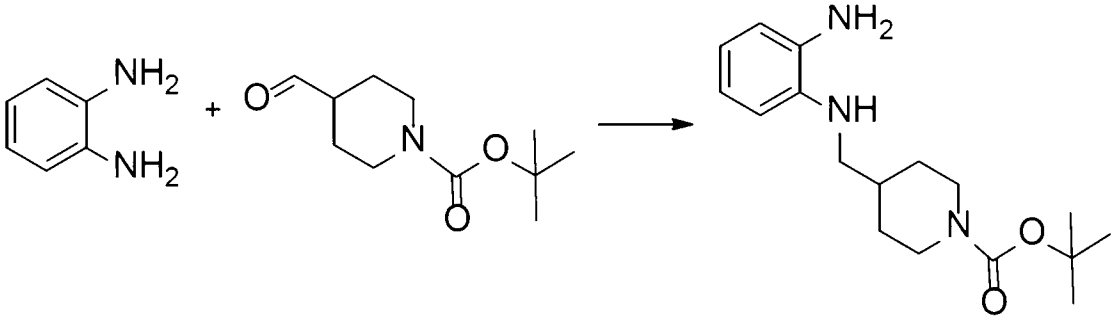
鈉(0.121 g，0.570 mmol)且在相同溫度下再攪拌12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.100 g，82.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (s, 0.25H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 7.01 (s, 0.5H), 6.95 (s, 0.25H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.71 - 4.67 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 2H), 4.19 - 4.15 (m, 2H), 2.83 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 427.3 (M^+ + 1)。

【0148】

實例10：合成化合物10：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-(((2-胺基苯基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

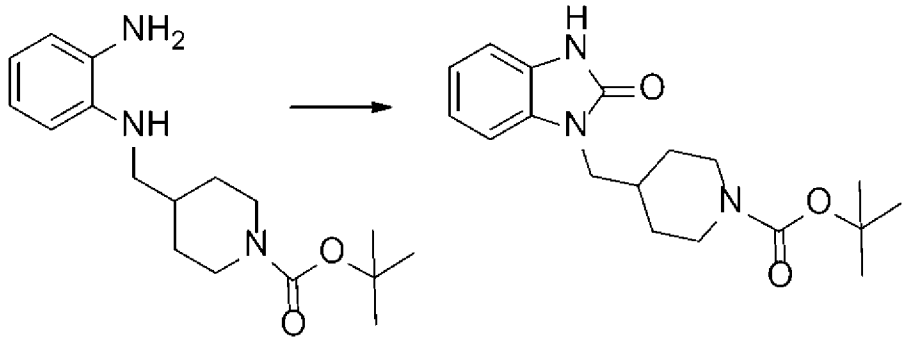


在室溫下將苯-1,2-二胺(1.700 g，15.720 mmol)、4-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(10.059 g，47.161 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(6.664 g，31.441 mmol)及乙酸(1.800 mL，31.441 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且

用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(1.350 g，28.1%)。

【0149】

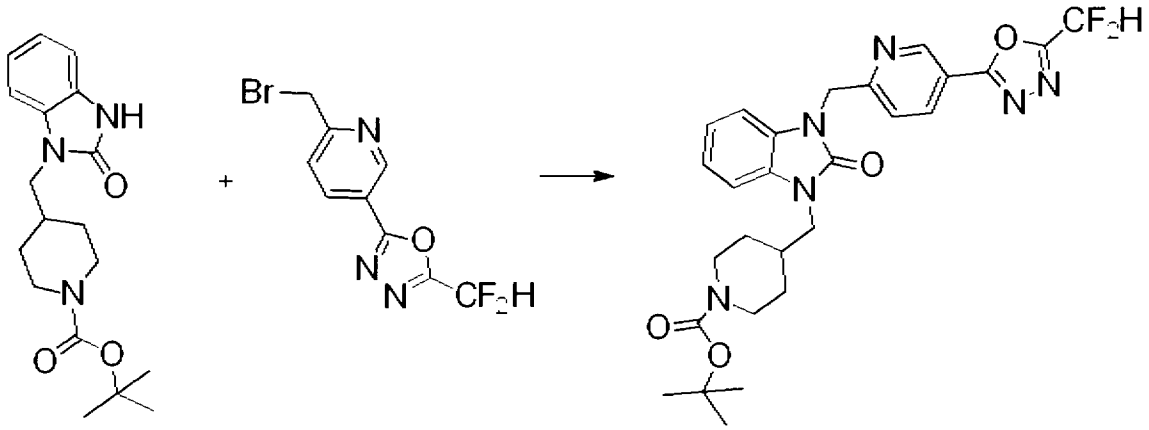
[步驟2]合成4-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟1中製備的4-(((2-胺基苯基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.350 g，4.420 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，0.788 g，4.862 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(1 g，68.3%)。

【0150】

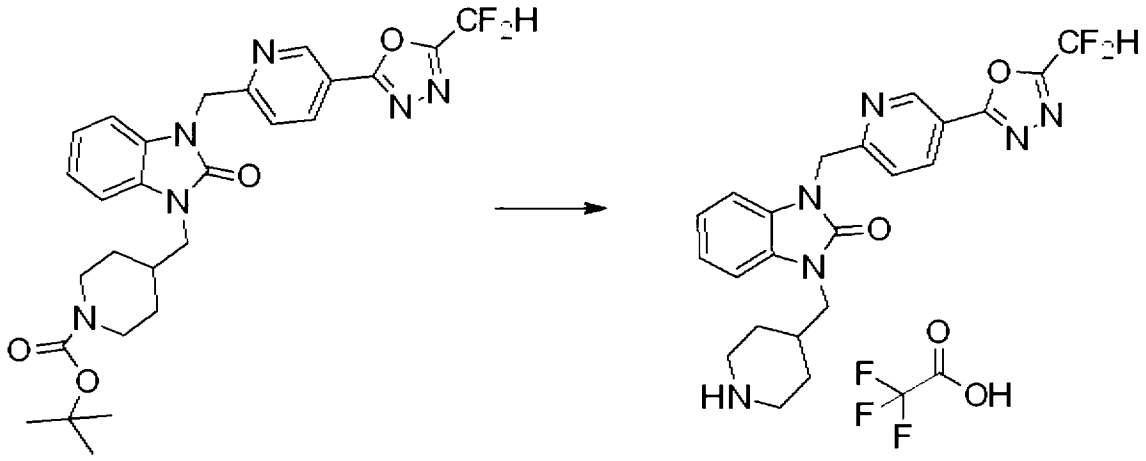
[步驟3]合成4-((3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將步驟2中製備的4-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.200 g，0.603 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.036 g，0.905 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.193 g，0.664 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.150 g，46.0%)。

【0151】

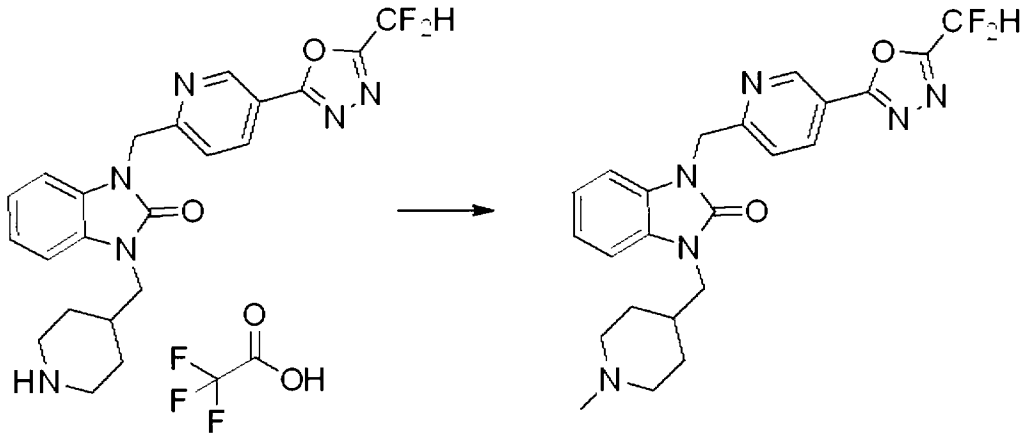
[步驟4]合成1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯



在室溫下將步驟3中製備的4-((3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.150 g，0.277 mmol)及三氟乙酸(0.425 mL，5.550 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液2小時。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.150 g，97.5%，黃色油狀物)。

【0152】

[步驟5]合成化合物10



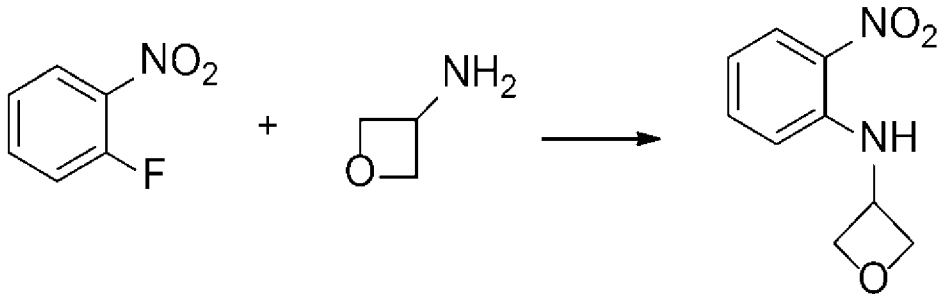
將步驟4中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(哌啶-4-基甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.150 g，0.271 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.047 mL，0.271 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，且隨後向其中添加甲醛(37.00%溶液，0.040 mL，0.542 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.115 g，0.542 mmol)且在相同溫度下再攪拌12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.080 g，65.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 6.69 (m, 4H), 7.07 (s, 0.25H), 6.96 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 5.31 (s, 2H), 3.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.55 - 2.50 (m, 2H), 2.05 - 2.04 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 455.4 (M^+ + 1)。

【0153】

實例11：合成化合物11：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

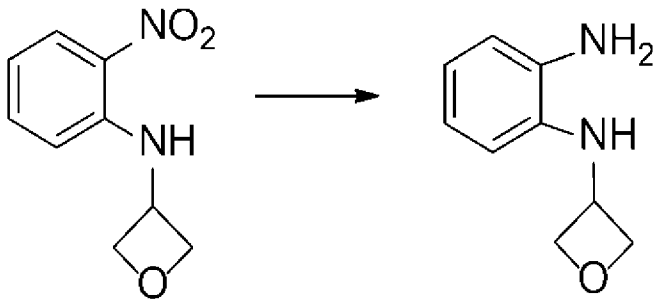
[步驟1]合成N-(2-硝基苯基)氧雜環丁-3-胺



在70℃下將1-氟-2-硝基苯(2.000 g，14.174 mmol)、氧雜環丁-3-胺(1.140 g，15.592 mmol)及碳酸鉀(3.918 g，28.349 mmol)溶解於四氫呋喃(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(1.750 g，63.6%)。

【0154】

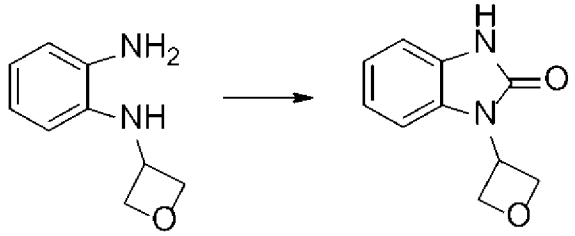
[步驟2]合成N^1-(氧雜環丁-3-基)苯-1,2-二胺



在室溫下將步驟1中製備的N-(2-硝基苯基)氧雜環丁-3-胺(1.750 g，9.012 mmol)溶解於甲醇(30 mL)，其後向其中緩慢添加10%-Pd/C (170 mg)且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌12小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(1.000 g，67.6%，黃色油狀物)。

【0155】

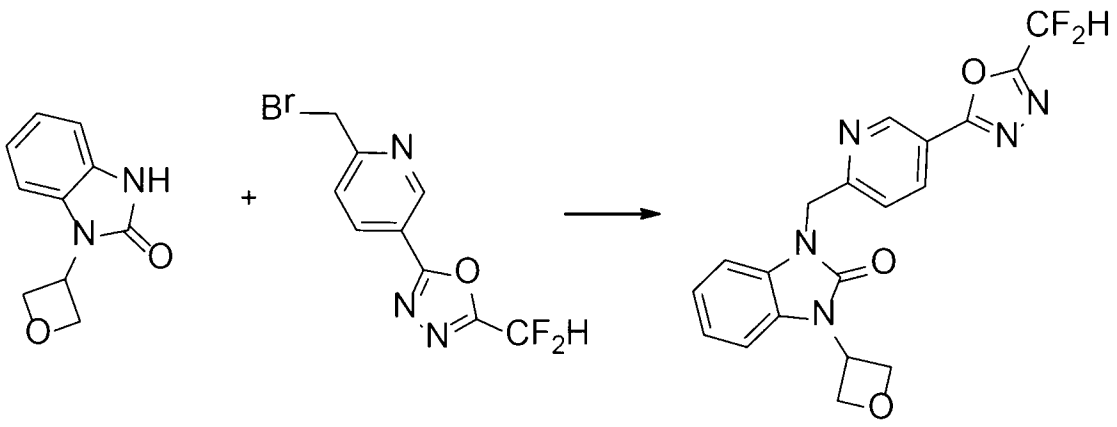
[步驟3]合成1-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟2中製備的N^1-(氧雜環丁-3-基)苯-1,2-二胺(1.000 g，6.090 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，1.086 g，6.699 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.400 g，34.5%)。

【0156】

[步驟4]合成化合物11



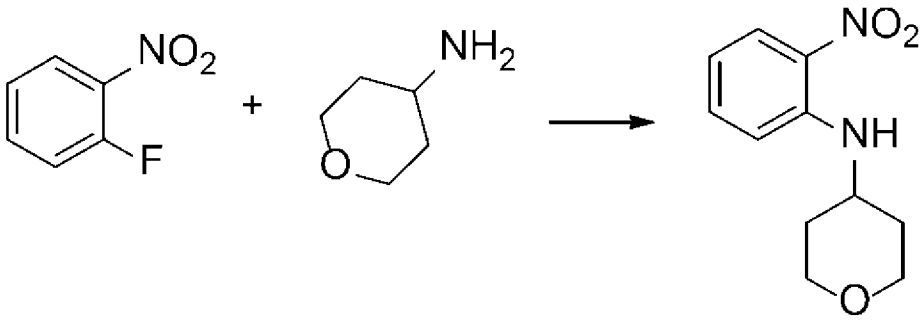
在0℃下將步驟3中製備的1-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.526 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.032 g，0.789 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.168 g，0.578 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.110 g，52.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 - 9.30 (m, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.14 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.94 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 5.77 - 5.70 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.26 - 5.23 (m, 2H), 5.18 - 5.15 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 400.3 (M^+ + 1)。

【0157】

實例12：合成化合物12：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

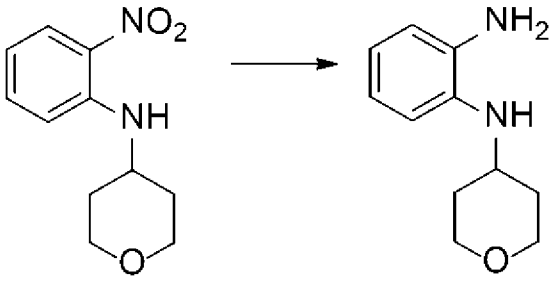
[步驟1]合成N-(2-硝基苯基)四氫-2H-哌喃-4-胺



在70℃下將1-氟-2-硝基苯(2.000 g，14.174 mmol)、四氫-2H-哌喃-4-胺(1.577 g，15.592 mmol)及碳酸鉀(3.918 g，28.349 mmol)溶解於四氫呋喃(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈黃色油狀形式之標題化合物(1.800 g，57.1%)。

【0158】

[步驟2]合成N^1-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯-1,2-二胺

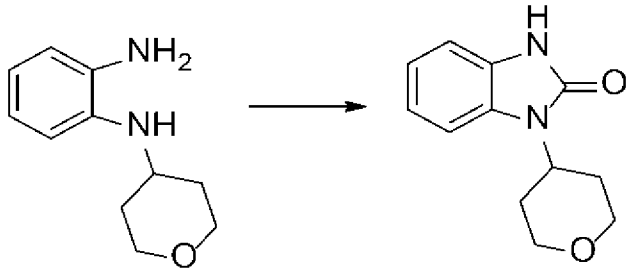


在室溫下將步驟1中製備的N-(2-硝基苯基)四氫-2H-哌喃-4-胺(1.800 g，8.099 mmol)溶解於甲醇(30 mL)，其後向其中緩慢添加0.1%-Pd/C(180 mg)且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌12小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(1.710 g，

109.8%，黃色油狀物)。

【0159】

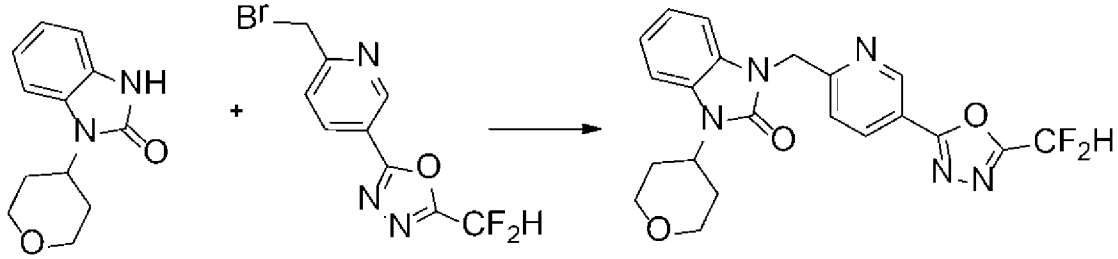
[步驟3]合成1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟2中製備的N^1-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯-1,2-二胺(1.710 g，8.894 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，1.586 g，9.784 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈黑色固體形式之標題化合物(0.900 g，46.4%)。

【0160】

[步驟4]合成化合物12



在0℃下將步驟3中製備的1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.458 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.027 g，0.687 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.146 g，0.504 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪

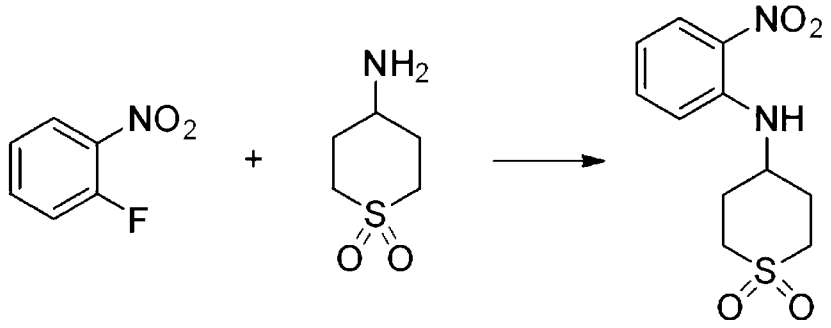
拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.080 g，40.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 3H), 7.07 (s, 0.25H), 6.94 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 5.30 (s, 2H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 428.3 (M^+ + 1)。

【0161】

實例13：合成化合物13：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1,1-二氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-((2-硝基苯基)胺基)四氫-2H-硫代哌喃1,1-二氧化物

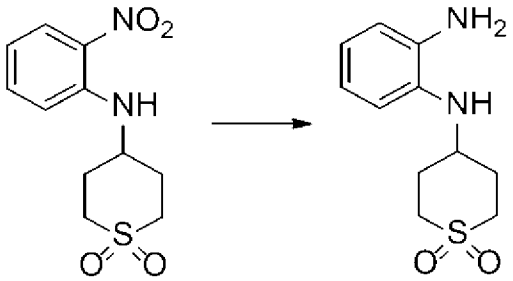


在90℃下將1-氟-2-硝基苯(1.710 g，12.119 mmol)、4-胺基四氫-2H-硫代哌喃1,1-二氧化物(1.808 g，12.119 mmol)及三乙胺(3.378 mL，24.238 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液24小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接

著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯(20 mL)及己烷(10 mL)插入所得濃縮物中且攪拌以濾出沈澱固體，隨後用己烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈黃色固體形式之標題化合物(1.730 g，52.8%)。

【0162】

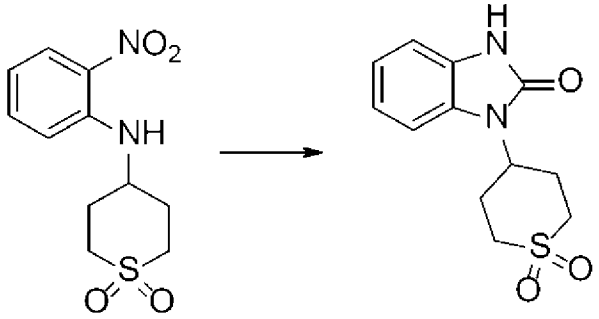
[步驟2]合成4-((2-胺基苯基)胺基)四氫-2H-硫代哌喃1,1-二氧化物



在室溫下將步驟1中製備的4-((2-硝基苯基)胺基)四氫-2H-硫代哌喃1,1-二氧化物(1.730 g，8.268 mmol)溶解於甲醇(30 mL)，其後向其中緩慢添加10%-Pd/C (170 mg)且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌12小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.310 g，15.6%，白色固體)。

【0163】

[步驟3]合成1-(1,1-二氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

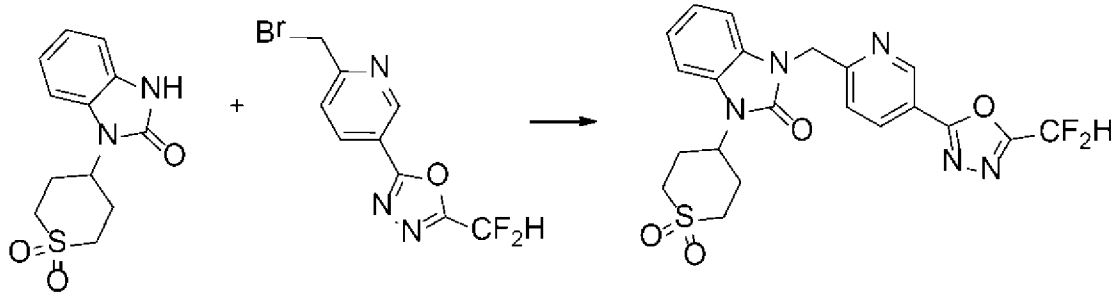


在室溫下將步驟2中製備的4-((2-胺基苯基)胺基)四氫-2H-硫代哌喃

1,1-二氧化物(0.310 g，1.290 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，0.230 g，1.419 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.220 g，64.0%)。

【0164】

[步驟4]合成化合物13



在0℃下將步驟3中製備的1-(1,1-二氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.375 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.023 g，0.563 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.120 g，0.413 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.100 g，56.0%)。

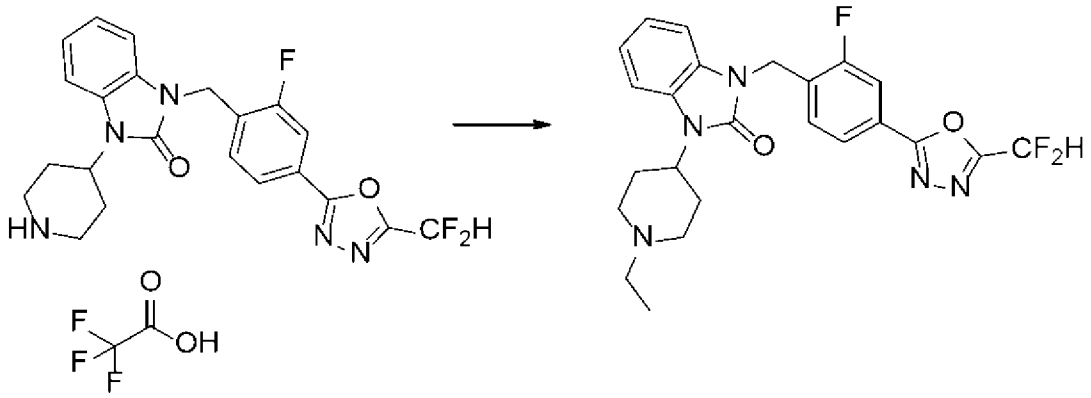
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m,

1H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.32 - 3.08 (m, 6H), 2.28 - 2.24 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 476.4 ($M^+ + 1$)。

【0165】

實例14：合成化合物14：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物14



在室溫下將1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.323 g，0.579 mmol)、乙醛(0.051 g，1.159 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.101 mL，0.579 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.246 g，1.159 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液8小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.180 g，65.9%)。

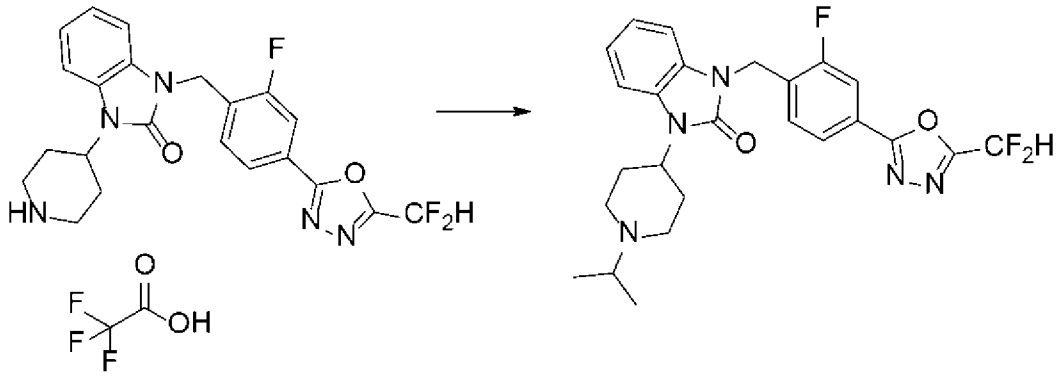
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 7.07

(s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 3.17 - 3.14 (m, 2H), 2.52 - 2.49 (m, 4H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 1.90 - 1.87 (m, 2H), 1.17 - 1.14 (m, 3H)。

【0166】

實例15：合成化合物15：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-異丙基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物15



在室溫下將1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.300 g，0.538 mmol)、丙酮(0.080 mL，1.076 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.094 mL，0.538 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.228 g，1.076 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液8小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.200 g，76.5%)。

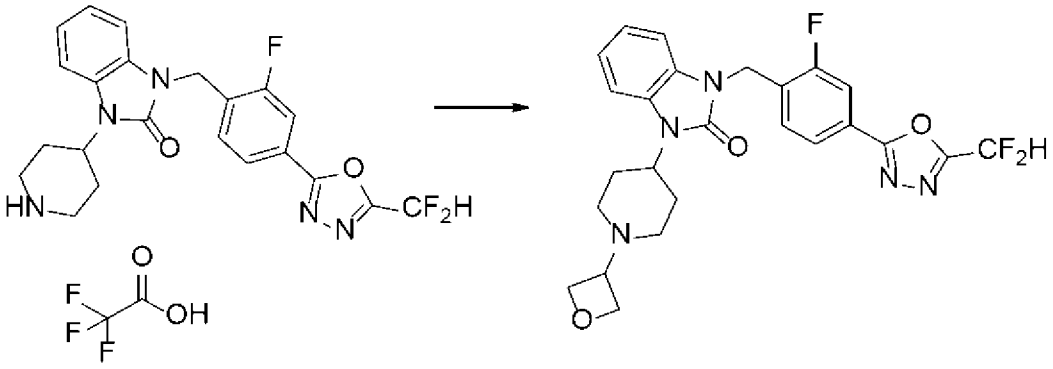
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.21 (s, 2H), 4.60 - 4.58 (m, 1H), 3.32 - 3.29 (m,

3H), 2.70 - 2.62 (m, 4H), 1.96 - 1.93 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 486.3 (M^+ + 1)。

【0167】

實例16：合成化合物16：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物16



在室溫下將1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.300 g，0.538 mmol)、氧雜環丁-3-酮(0.078 g，1.076 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.094 mL，0.538 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.228 g，1.076 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液8小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.180 g，67.0%)。

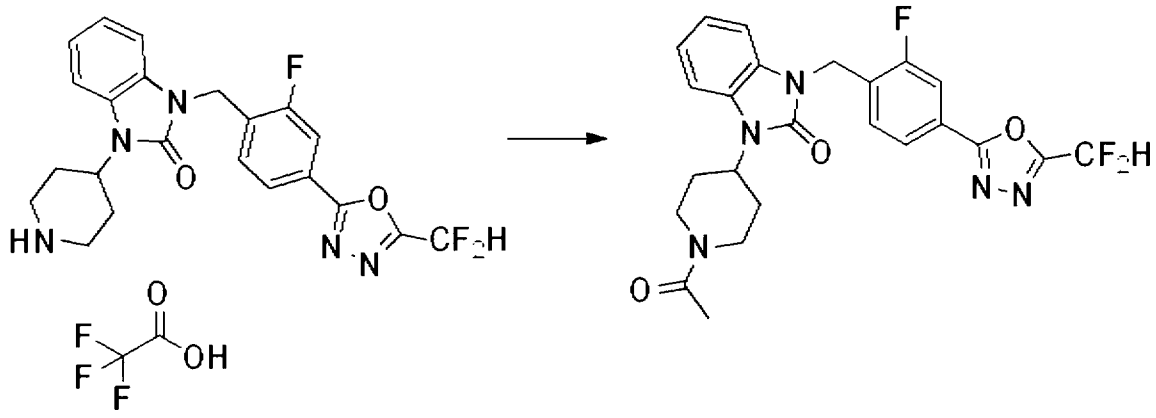
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.91 (s, 0.5H), 6.78 (s, 0.25H), 5.20 (s, 2H), 4.71 - 4.64 (m, 4H), 4.50 - 4.46 (m, 1H), 3.57 - 3.54 (m, 1H), 2.95 - 2.92 (m, 2H), 2.54 -

2.49 (m, 2H), 2.05 - 2.02 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 500.4 ($M^+ + 1$)。

【0168】

實例17：合成化合物17：1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物17



在室溫下將1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.300 g，0.538 mmol)、乙醯氯(0.077 mL，1.076 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.187 mL，1.076 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液8小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.110 g，42.1%)。

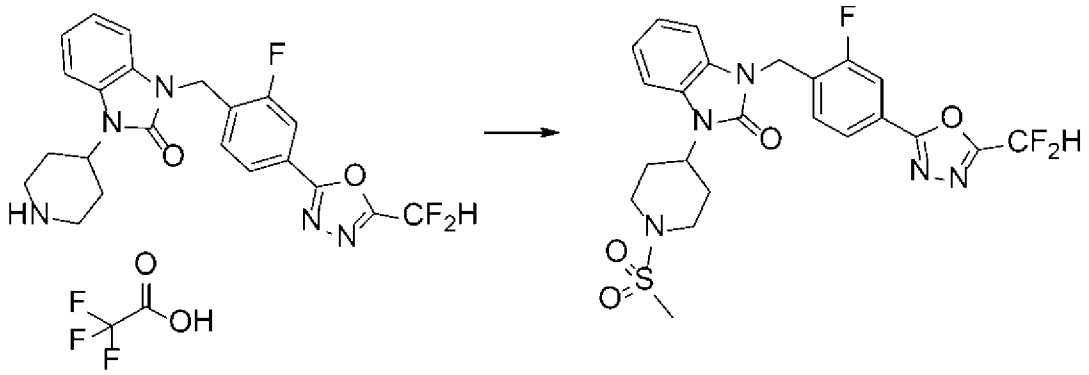
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 3H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.91 - 4.87 (m, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 4.15

- 4.11 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 2.73 - 2.69 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.98 - 1.94 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 486.3 (M^+ + 1)。

【0169】

實例18：合成化合物18：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物18



在室溫下將1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.300 g，0.538 mmol)、甲磺醯氯(0.083 mL，1.076 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.187 mL，1.076 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液8小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.150 g，53.4%)。

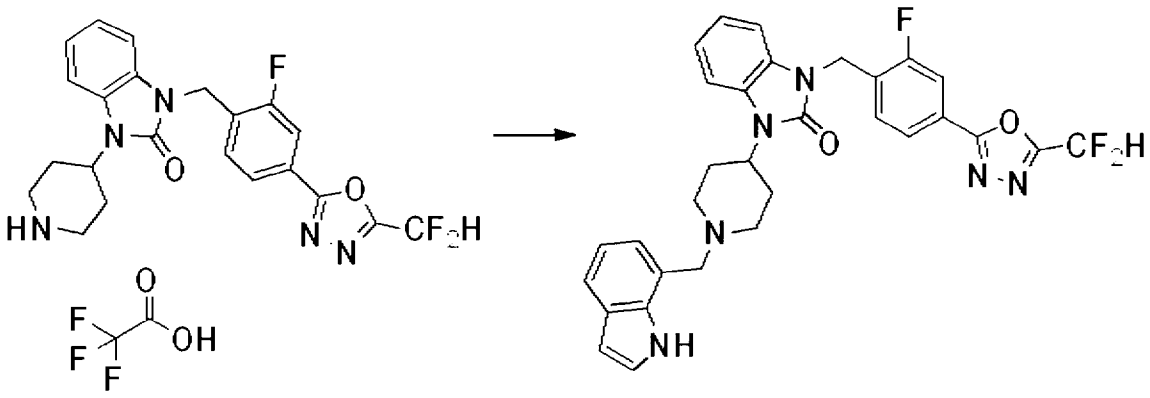
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.07 (s, 0.25H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.91 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.22 (s, 2H), 4.60 - 4.56 (m, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 5H), 2.61 - 2.56 (m, 2H),

2.06 - 1.98 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 507.2 (M^+ + 1)。

【0170】

實例19：合成化合物19：1-(1-((1H-吲哚-7-基)甲基)哌啶-4-基)-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物19



在室溫下將1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.200 g，0.359 mmol)、1H-吲哚-7-甲醛(0.078 g，0.538 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.062 mL，0.359 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.152 g，0.718 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液8小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.110 g，53.5%)。

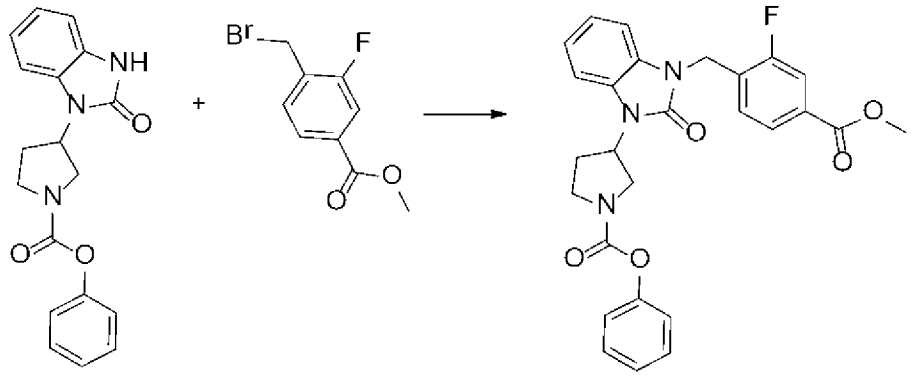
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (br s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.33 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.16 - 6.98 (m, 5H), 7.07 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79

(s, 0.25H), 6.59 - 6.57 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.39 - 4.37 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.19 - 3.17 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.91 - 1.88 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 574.4 (M^+ + 1)。

【0171】

實例20：合成化合物20：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成3-(3-(2-氟-4-(甲氧羰基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯

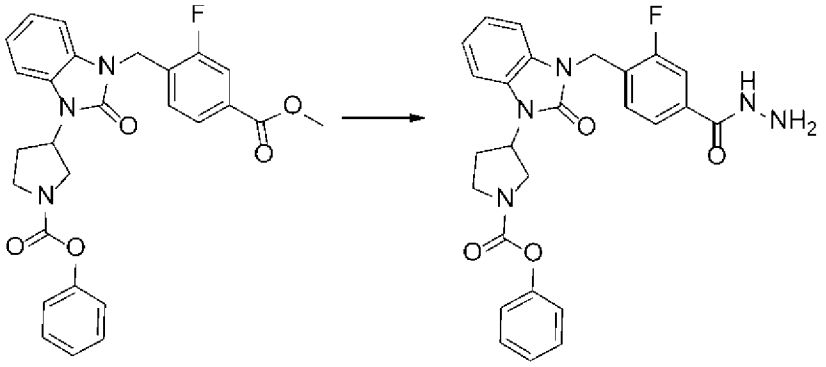


在0℃下將3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(0.580 g，1.719 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.103 g，2.579 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(0.425 g，1.719 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.780 g，90.1%)。

【0172】

[步驟2]合成3-(3-(2-氟-4-(肼羰基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]

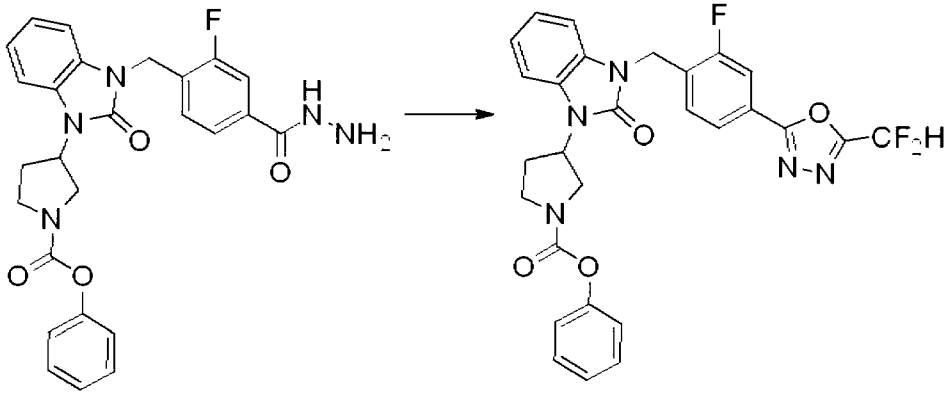
咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯



在80℃下將步驟1中製備的3-(3-(2-氟-4-(甲氧羰基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(0.780 g，1.549 mmol)及單水合肼(1.506 mL，30.981 mmol)溶解於乙醇(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.780 g，100.0%，無色油狀物)。

【0173】

[步驟3]合成3-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯

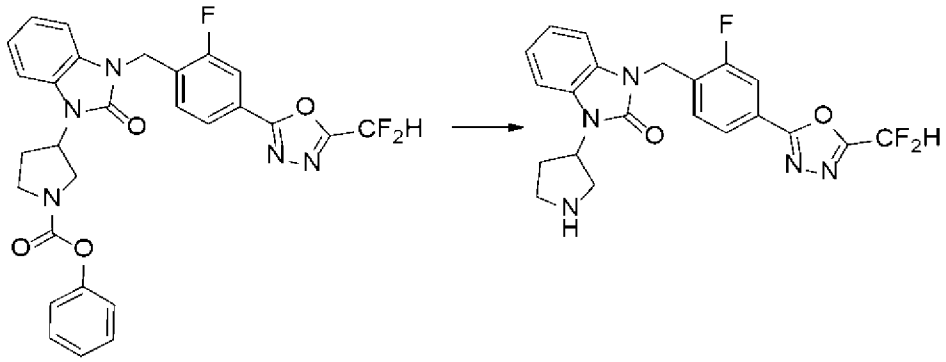


在45℃下將步驟2中製備的3-(3-(2-氟-4-(肼羰基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(0.780 g，1.549 mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.578 mL，4.647 mmol)及咪唑(0.316 g，4.647 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小

時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.700 g，80.2%)。

【0174】

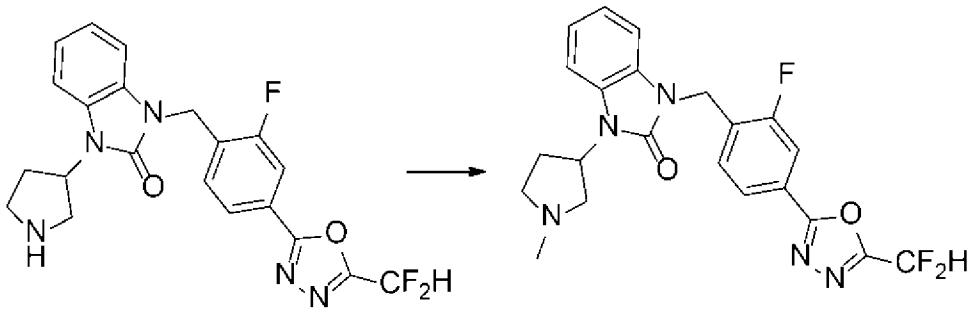
[步驟4]合成1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟3中製備的3-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(0.700 g，1.242 mmol)溶解於甲醇(20 mL)，其後向其中緩慢添加10%-Pd/C (70 mg)且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌12小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.500 g，93.7%，白色固體)。

【0175】

[步驟5]合成化合物20



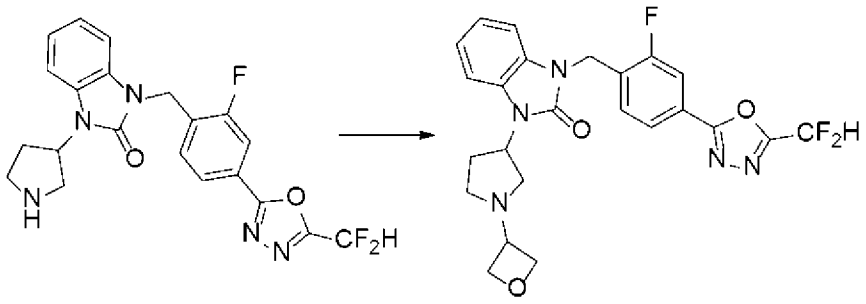
在室溫下將步驟4中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.190 g，0.442 mmol)、甲醛(0.027 g，0.885 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.188 g，0.885 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.110 g，56.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.26 - 5.23 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 444.4 (M^+ + 1)。

【0176】

實例21：合成化合物21：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物21



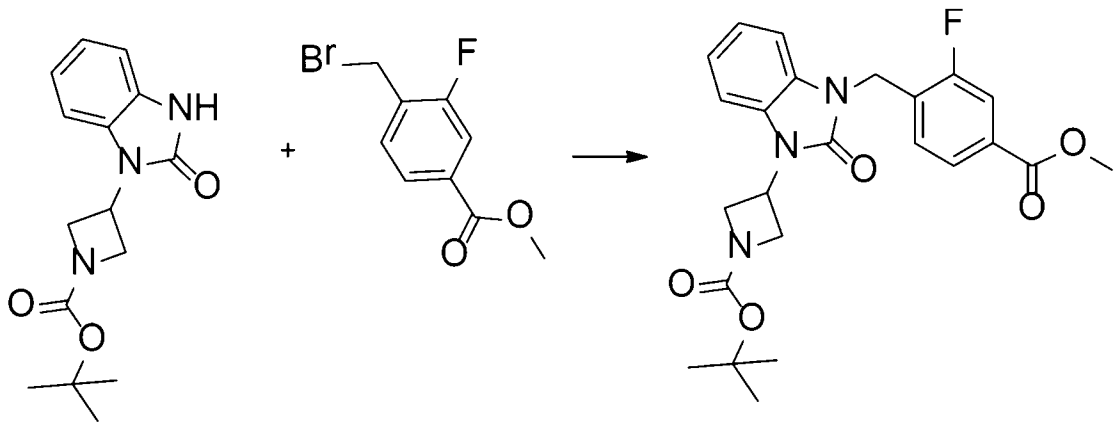
在室溫下將1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.210 g，0.489 mmol)、氧雜環丁-3-酮(0.070 g，0.978 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.207 g，0.978 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.100 g，42.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 - 7.77 (m, 3H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.30 - 5.28 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.78 - 4.65 (m, 4H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.12 - 3.08 (m, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 3H); **LRMS** (ES) m/z 486.4 (M^+ + 1)。

【0177】

實例22：合成化合物22：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

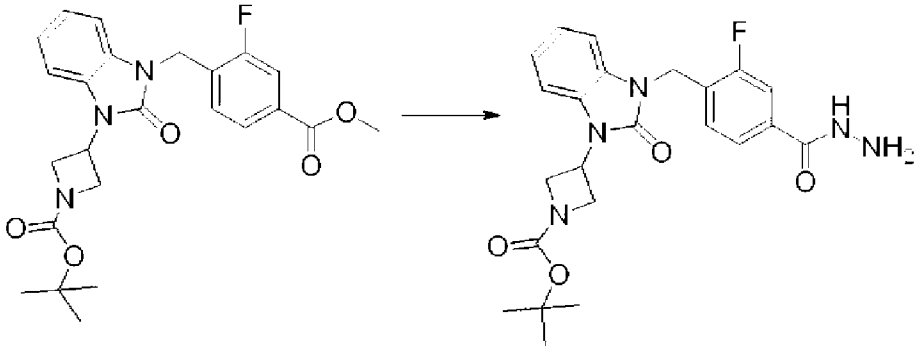
[步驟1]合成3-(3-(2-氟-4-(甲氧羰基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將3-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.570 g，1.970 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.118 g，2.955 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(0.487 g，1.970 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.610 g，68.0%)。

【0178】

[步驟2]合成3-(3-(2-氟-4-(肼羰基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

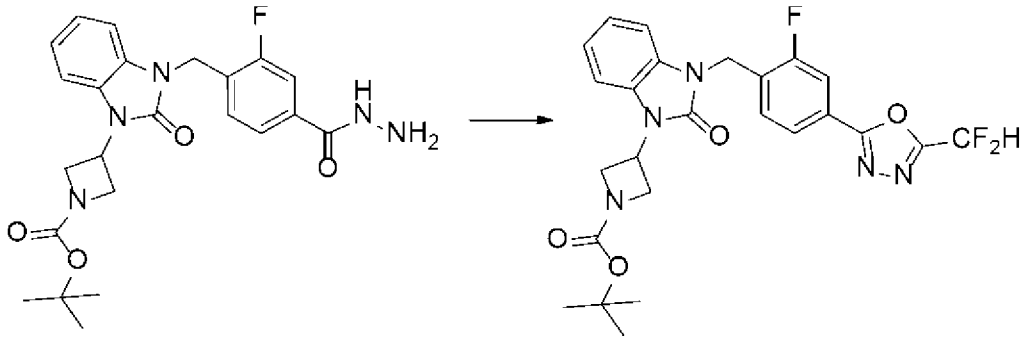


在80℃下將步驟1中製備的3-(3-(2-氟-4-(甲氧羰基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.610 g，

1.339 mmol)及單水合肼(1.302 mL，26.784 mmol)溶解於乙醇(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.610 g，100.0%，無色油狀物)。

【0179】

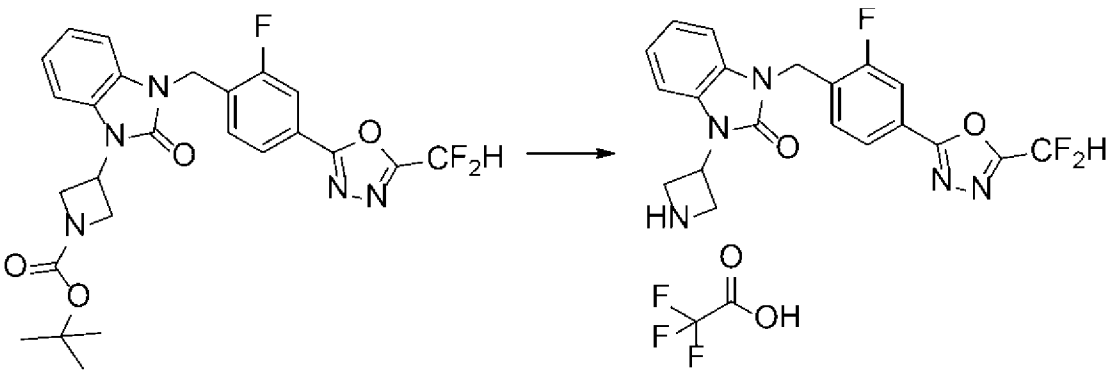
[步驟3]合成3-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在45℃下將步驟2中製備的3-(3-(2-氟-4-(肼羰基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.610 g，1.339 mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.499 mL，4.018 mmol)及咪唑(0.274 g，4.018 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.600 g，86.9%)。

【0180】

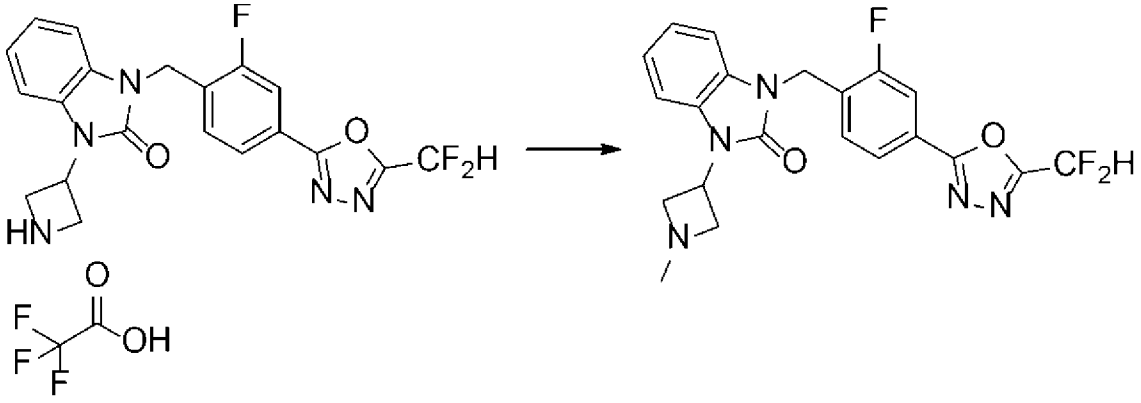
[步驟4]合成1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯



在室溫下將步驟3中製備的3-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.600 g，1.164 mmol)及三氟乙酸(1.783 mL，23.279 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.600 g，97.4%，黃色油狀物)。

【0181】

[步驟5]合成化合物22



將步驟4中製備的1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.300 g，0.567 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.099 mL，0.567 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，且隨後向其中添加甲醛(0.034 g，1.133 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.240 g，1.133 mmol)且在相同溫度下再攪拌12小時。將水倒入反應混合物中且用

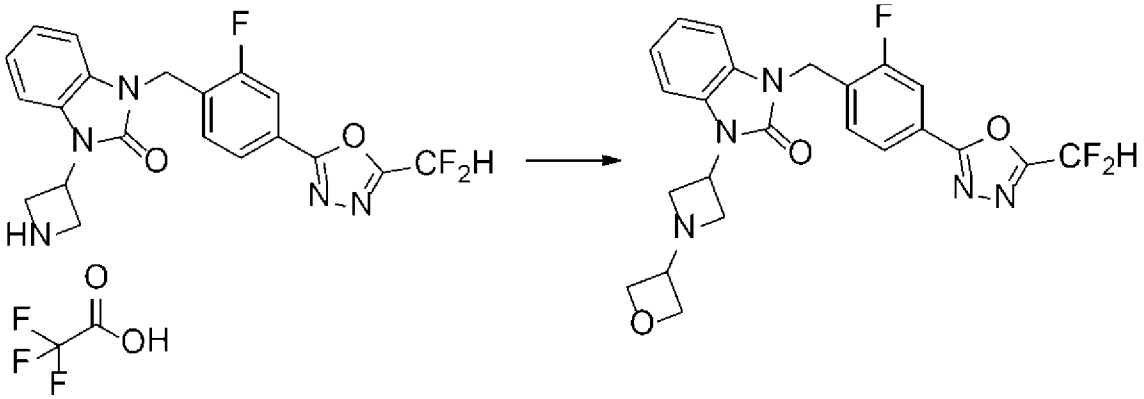
二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.160 g，65.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.84 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 7.05 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 5.21 - 5.15 (m, 3H), 4.24 - 4.16 (m, 4H), 2.75 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 430.4 (M^+ + 1)。

【0182】

實例23：合成化合物23：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁烷-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物23



將1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.300 g，0.567 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.099 mL，0.567 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，且隨後向其中添加氧雜環丁-3-酮(0.082 g，1.133 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.240 g，1.133

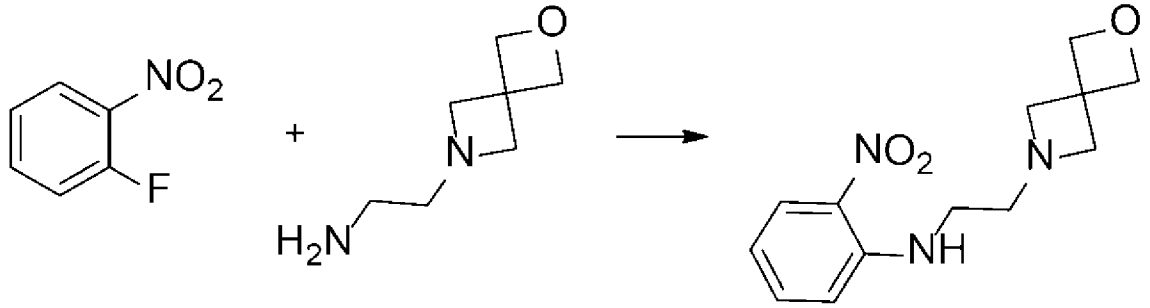
mmol)且在相同溫度下再攪拌12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.100 g，37.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.19 (s, 2H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 2H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 3.99 - 3.96 (m, 3H), 3.87 - 3.83 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 472.3 (M^+ + 1)。

【0183】

實例24：合成化合物24：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(2-氧螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成N-(2-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)-2-硝基苯胺

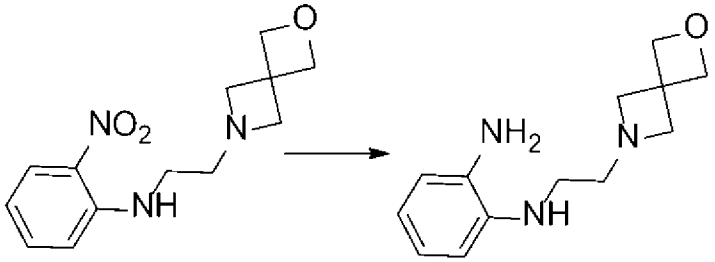


在室溫下將1-氟-2-硝基苯(0.400 g，2.835 mmol)、2-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷-6-基)乙烷-1-胺(0.403 g，2.835 mmol)及碳酸鉀(0.784 g，5.670 mmol)溶解於四氫呋喃(20 mL)，其後在回流下加熱所得溶液2小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機

層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色油狀形式之標題化合物(0.388 g，52.0%)。

【0184】

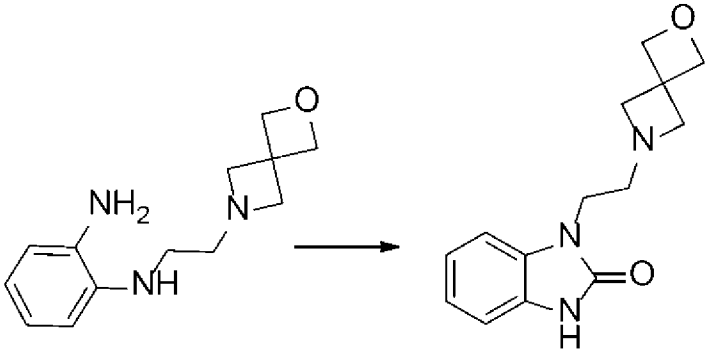
[步驟2]合成N^1-(2-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯-1,2-二胺



將步驟1中製備的N-(2-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)-2-硝基苯胺(0.388 g，1.474 mmol)溶解於乙醇(15 mL)中且在室溫下攪拌，其後在相同溫度下向其中緩慢添加10%-Pd/C (40 mg)且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌3小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.366 g，106.5%，棕色油狀物)。

【0185】

[步驟3]合成1-(2-嗎啉基乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

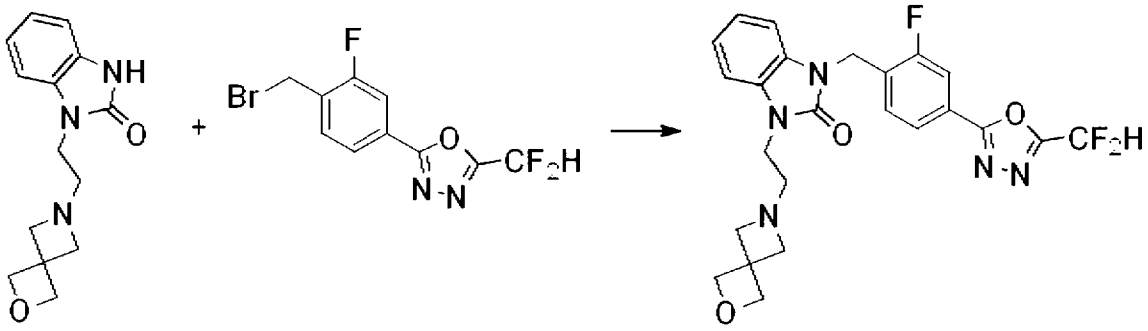


在室溫下將步驟2中製備的N^1-(2-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)苯-1,2-二胺(0.366 g，1.569 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(0.254 g，1.569 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小

時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.330 g，81.1%)。

【0186】

[步驟4]合成化合物24



在0℃下將步驟3中製備的1-(2-嗎啉基乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.386 mmol)及氫化鈉(60.00%，0.017 g，0.424 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)，其後將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.130 g，0.424 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下攪拌1小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將碳酸氫鈉飽和水溶液倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其中移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.027 g，14.4%)。

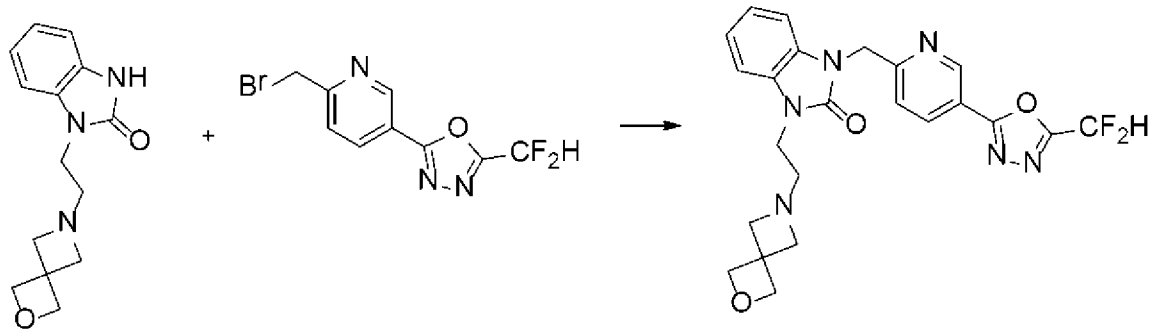
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 MHz- 7.82 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 6.79 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 4.72 (s, 4H), 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (s, 4H), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z

486.4 (M^+ + H)。

【0187】

實例25：合成化合物25：1-(2-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物25



在0℃下將化合物24之步驟3中製備的1-(2-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.115 g，0.443 mmol)及氫化鈉(60.00%，0.020 g，0.488 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)，其後將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.142 g，0.488 mmol)添加至所得溶液中，且隨後在室溫下攪拌1小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將碳酸氫鈉飽和水溶液倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其中移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.083 g，40.0%)。

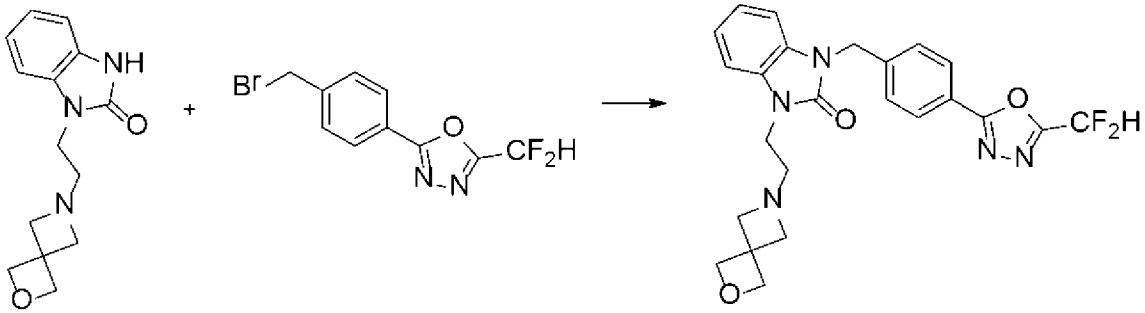
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 6.79 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 3.89 (t, *J* = 6.8 Hz,

2H), 3.40 (s, 4H), 2.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 469.4 (M^+ + H)。

【0188】

實例26：合成化合物26：1-(2-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物26



在0℃下將化合物24之步驟3中製備的1-(2-(2-氧雜-6-氮螺[3.3]庚烷-6-基)乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.115 g，0.443 mmol)及氫化鈉(60.00%，0.020 g，0.488 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)，其後將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.142 g，0.488 mmol)添加至所得溶液中，且隨後在室溫下攪拌1小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將碳酸氫鈉飽和水溶液倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其中移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.083 g，40.0%)。

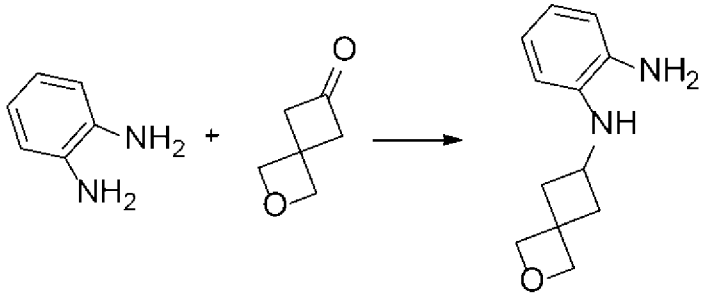
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 6.79 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 4.70 (s, 4H), 3.89 (t, *J* = 6.8 Hz,

2H), 3.40 (s, 4H), 2.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 469.4 (M^+ + H)。

【0189】

實例27：合成化合物27：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(2-氧螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

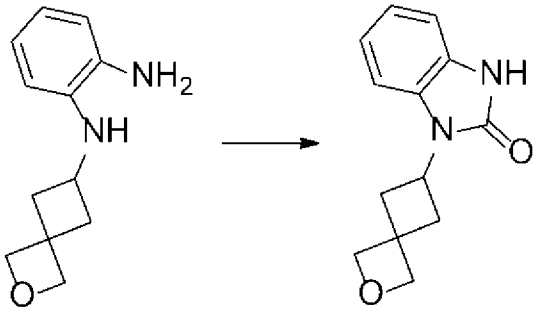
[步驟1]合成N^1-(2-氧螺[3.3]庚烷-6-基)苯-1,2-二胺



在室溫下將2-氧螺[3.3]庚烷-6-酮(1.000 g，9.247 mmol)及1,2-苯二胺(2.074 g，18.495 mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(2.352 g，11.097 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至50%)純化且濃縮，得到呈橙色固體形式之標題化合物(1.120 g，59.3%)。

【0190】

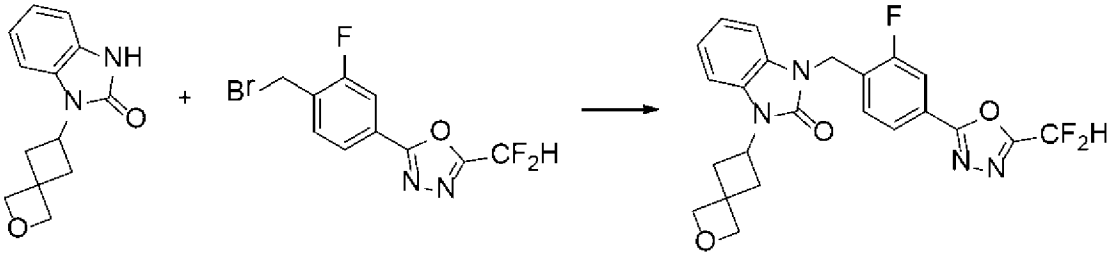
[步驟2]合成1-(2-氧螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟1中製備的N^1-(2-氧螺[3.3]庚烷-6-基)苯-1,2-二胺(1.120 g，5.483 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(0.889 g，5.483 mmol)溶解於四氫呋喃(20 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液3小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且接著用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯置於所得濃縮物中且攪拌，其後過濾沈澱固體，隨後用乙酸乙酯洗滌，且隨後乾燥，得到呈粉紅色固體形式之標題化合物(0.556 g，44.0%)。

【0191】

[步驟3]合成化合物27



在0℃下將步驟2中製備的1-(2-氧螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.434 mmol)及氫化鈉(60.00%，0.019 g，0.478 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，其後將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.147 g，0.478 mmol)添加至所得溶液中，且隨後在室溫下攪拌18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.136 g，68.6%)。

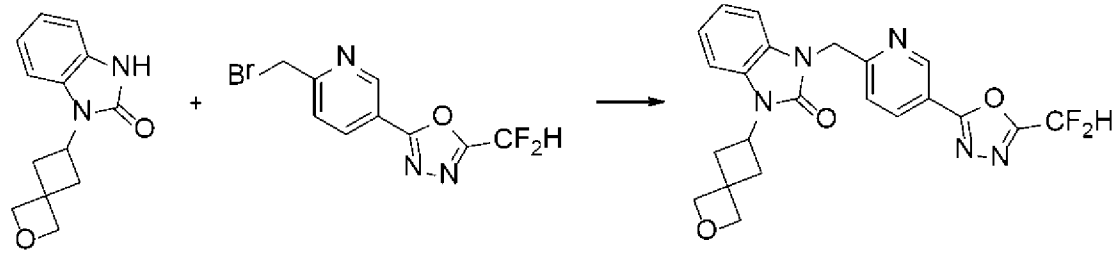
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.8

Hz, 1H), 7.14 - 6.79 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.85 - 2.79 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 457.4 (M^+ + H)。

【0192】

實例28：合成化合物28：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(2-氧螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物28



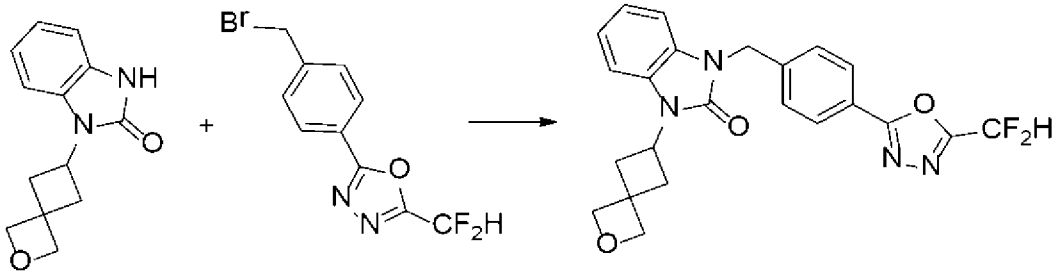
在0℃下將化合物27之步驟2中製備的1-(2-氧螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.434 mmol)及氫化鈉(60.00%，0.019 g，0.478 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，其後將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.139 g，0.478 mmol)添加至所得溶液中，且隨後在室溫下攪拌18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至50%)純化且濃縮，得到呈淺橙色固體形式之標題化合物(0.118 g，61.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10 - 6.81 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.74 - 4.70 (m, 1H), 3.19 - 3.16 (m, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 440.4 (M^+ + H)。

【0193】

實例29：合成化合物29：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(2-氧螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物29



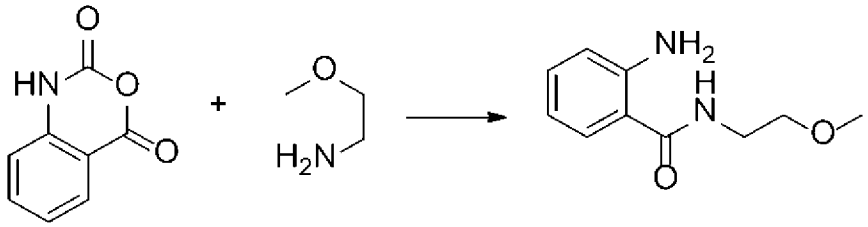
在0℃下將化合物27之步驟2中製備的1-(2-氧螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.434 mmol)及氫化鈉(60.00%，0.019 g，0.478 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，其後將2-(4-(溴甲基)苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.138 g，0.478 mmol)添加至所得溶液中，且隨後在室溫下攪拌18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.137 g，72.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.12 - 6.79 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.75 - 4.71 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 9.9 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 439.4 (M^+ + H)。

【0194】

實例30：合成化合物30：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮

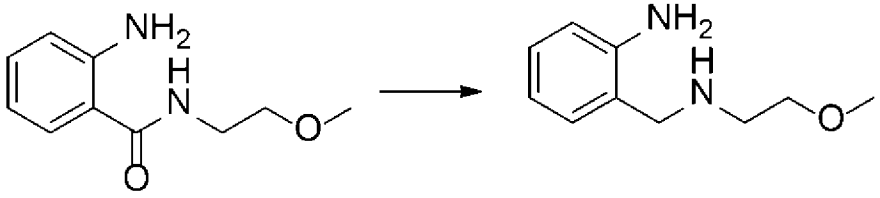
[步驟1]合成2-胺基-N-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺



在80℃下將2H-苯并[d][1,3]噁啡-2,4(1H)-二酮(10.000 g，61.301 mmol)、2-甲氧基乙烷-1-胺(4.604 g，61.301 mmol)及三乙胺(8.544 mL，61.301 mmol)溶解於乙醇(50 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(9.800 g，82.3%)。

【0195】

[步驟2]合成2-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯胺

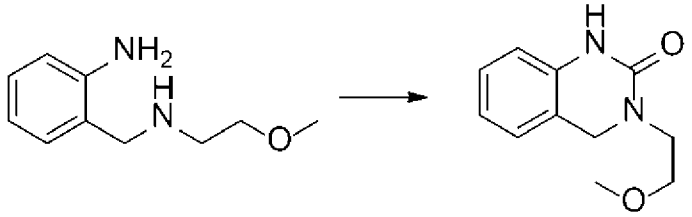


將步驟1中製備的2-胺基-N-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺(3.670 g，18.895 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在0℃下向其中添加氫化鋰鋁(2.00 M/THF溶液，25.508 mL，51.017 mmol)，隨後在相同溫度下攪拌30小時，隨後在60℃下再攪拌12小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(3.300

g，96.9%，無色油狀物)。

【0196】

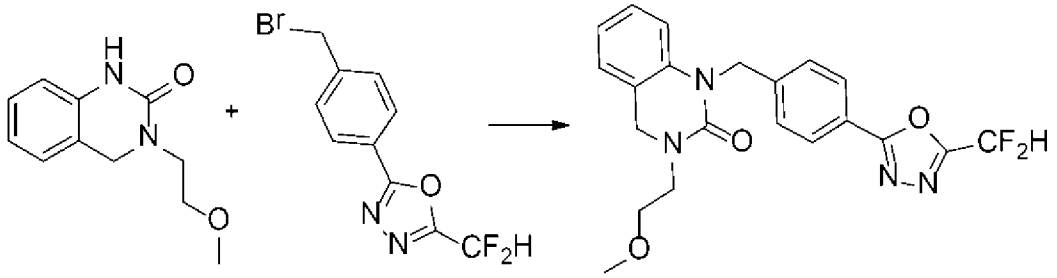
[步驟3]合成3-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮



在室溫下將步驟2中製備的2-(((2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯胺(2.700 g，14.979 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，2.429 g，14.979 mmol)溶解於四氫呋喃(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(2.000 g，64.7%)。

【0197】

[步驟4]合成化合物30



在0℃下將步驟3中製備的3-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮(0.100 g，0.485 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.029 g，0.727 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.140 g，0.485 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌2小時。將水倒入反應

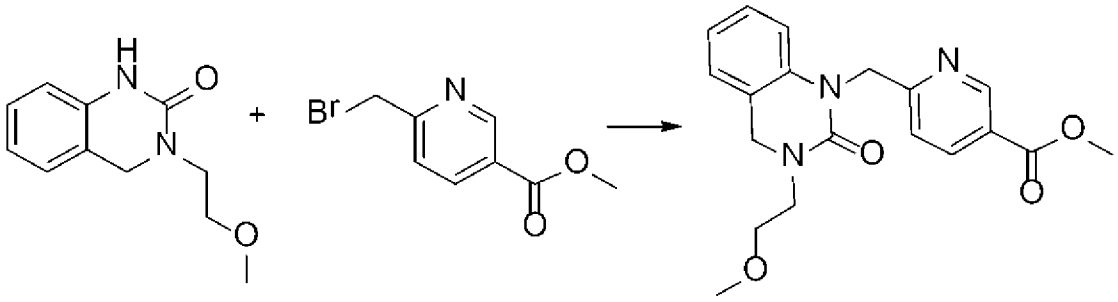
混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.060 g，29.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 - 8.05 (m, 2H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 7.10 - 7.08 (m, 2H), 7.04 (s, 0.25H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.91 (s, 0.5H), 6.78 (s, 0.25H), 6.62 - 6.59 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.71 - 3.70 (m, 4H), 3.41 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 415.3 (M^+ + 1)。

【0198】

實例31：合成化合物31：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮

[步驟1]合成1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮

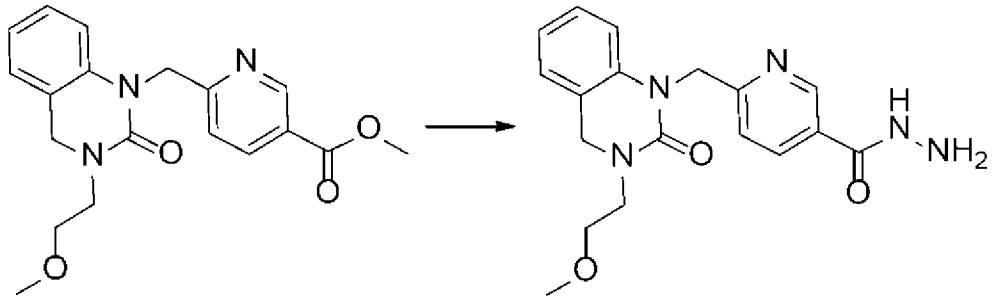


在0℃下將3-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮(0.100 g，0.485 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.029 g，0.727 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.141 g，0.485 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌2小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經

由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.080 g，39.7%)。

【0199】

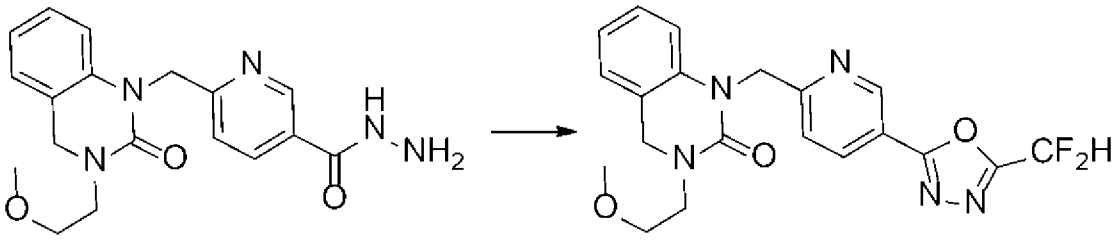
[步驟2]合成6-((3-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-1(2H)-基)甲基)菸鹼醯肼



在80℃下將步驟1中製備的6-((3-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-1(2H)-基)甲基)菸鹼酸甲酯(0.300 g，0.844 mmol)及單水合肼(0.821 mL，16.883 mmol)溶解於乙醇(20 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.300 g，100.0%，白色固體)。

【0200】

[步驟3]合成化合物31



在45℃下將步驟2中製備的6-((3-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-1(2H)-基)甲基)菸鹼醯肼(0.240 g，0.675 mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.252 mL，2.026 mmol)及咪唑(0.138 g，2.026 mmol)溶解於二氯甲烷

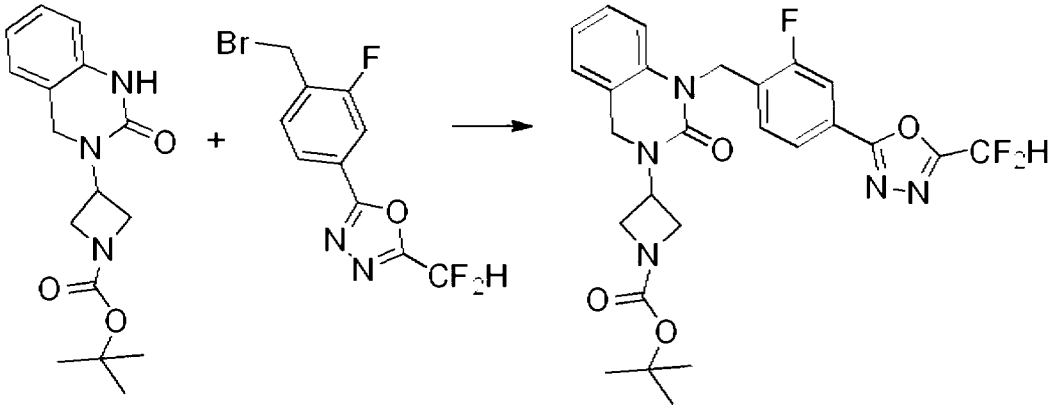
(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.150 g，53.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 7.07 (s, 0.25H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 6.94 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 6.69 - 6.67 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.72 - 3.69 (m, 4H), 3.40 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 416.4 (M^+ + 1)。

【0201】

實例32：合成化合物32：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮

[步驟1]合成3-(1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

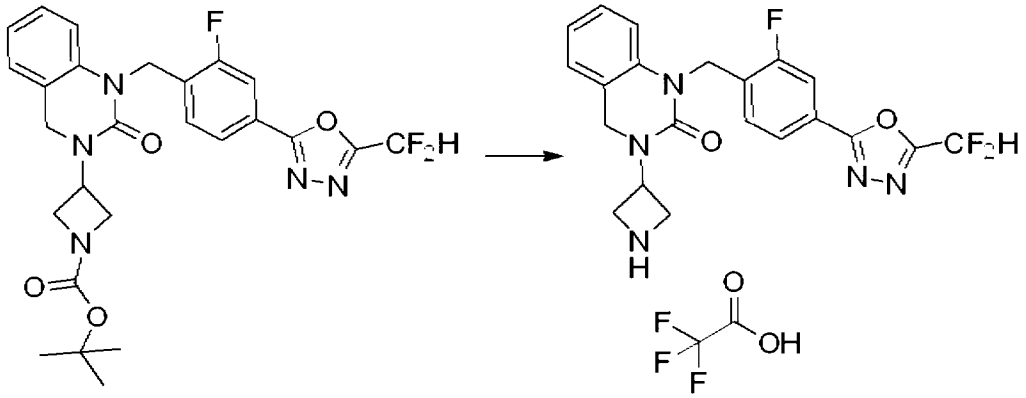


在0℃下將3-(2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.469 g，1.546 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，其

後將氫化鈉(60.00%，0.093 g，2.319 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.475 g，1.546 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌2小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.410 g，50.1%)。

【0202】

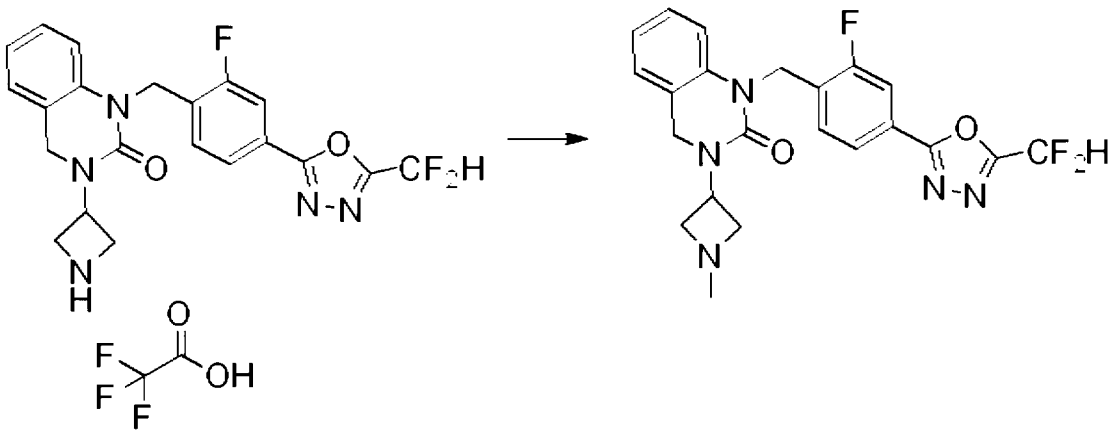
[步驟2]合成3-(氮雜環丁烷-3-基)-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮2,2,2-三氟乙酸酯



在室溫下將步驟1中製備的3-(1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.420 g，0.793 mmol)及三氟乙酸(0.607 mL，7.932 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液三小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.420 g，97.4%，棕色油狀物)。

【0203】

[步驟3]合成化合物32



在室溫下將步驟2中製備的3-(氮雜環丁烷-3-基)-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.200 g，0.368 mmol)、甲醛(0.022 g，0.736 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.064 mL，0.368 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.156 g，0.736 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.110 g，67.4%)。

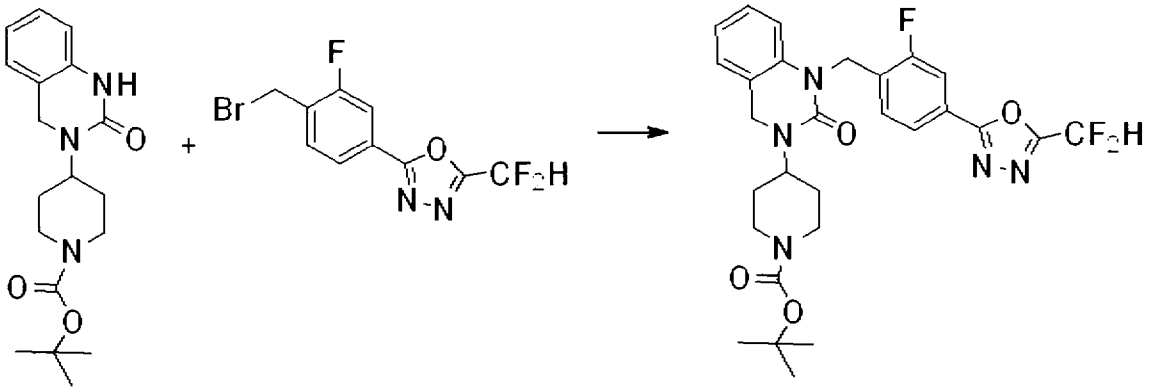
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 6.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 2.87 - 2.85 (m, 1H), 2.78 - 2.76 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 476.4 (M^+ + 1)。

【0204】

實例33：合成化合物33：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮

[步驟1]合成4-(1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側

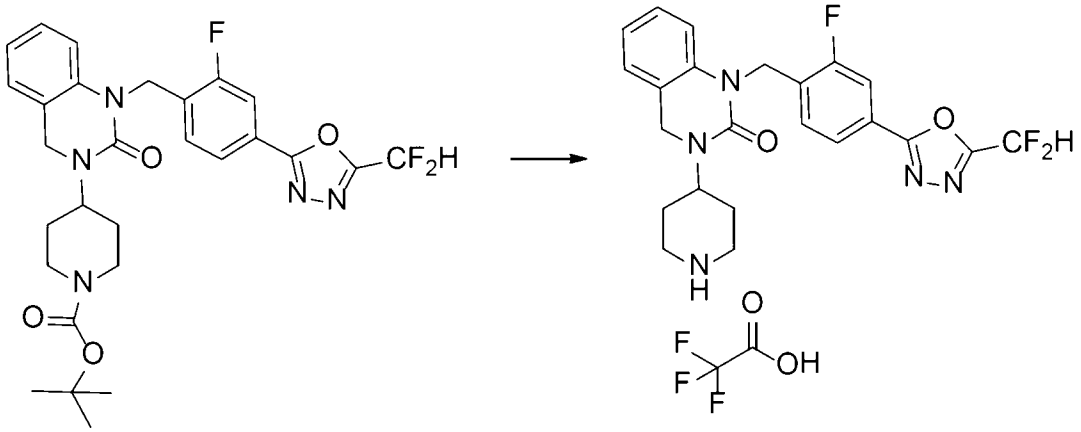
氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將4-(2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.685 g，2.067 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.124 g，3.100 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.635 g，2.067 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌2小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.530 g，46.0%)。

【0205】

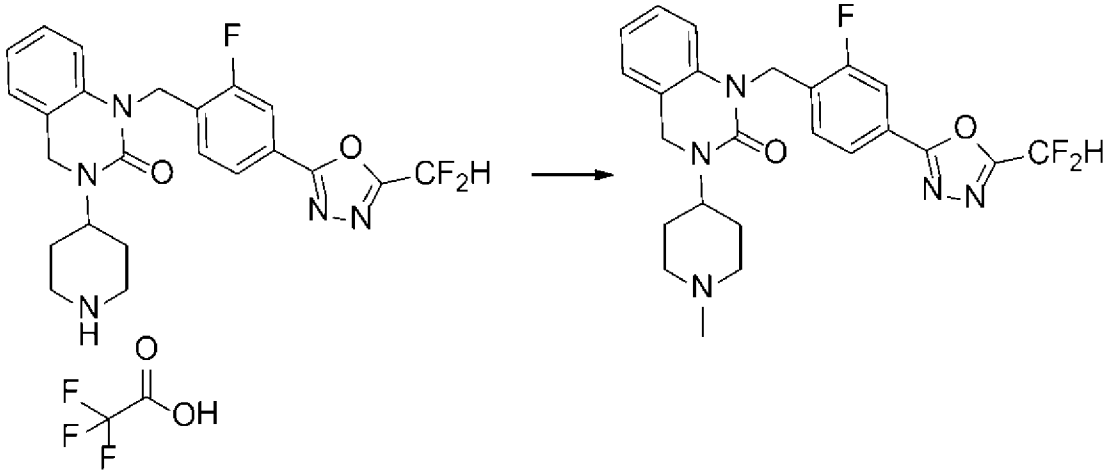
[步驟2]合成1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮2,2,2-三氟乙酸酯



在室溫下將步驟1中製備的4-(1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-1,4-二氫喹唑啉-3(2H)-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.530 g，0.951 mmol)及三氟乙酸(0.728 mL，9.506 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液3小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.530 g，97.6%，棕色油狀物)。

【0206】

[步驟3]合成化合物33



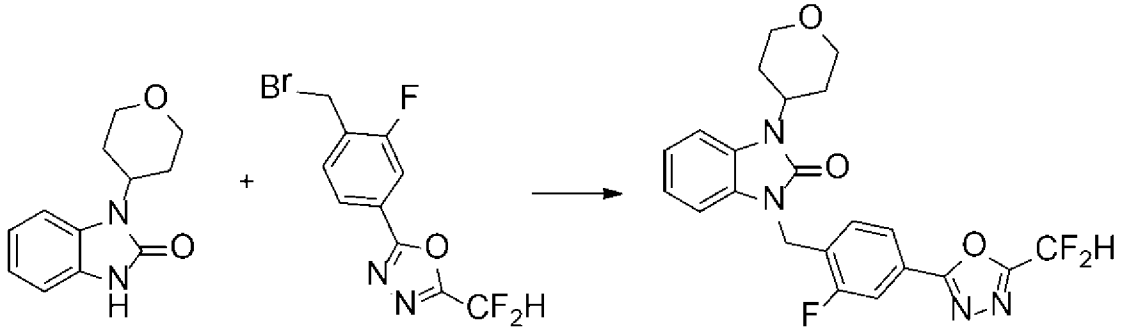
在室溫下將步驟2中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2(1H)-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.200 g，0.350 mmol)、甲醛(0.021 g，0.700 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.061 mL，0.350 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.148 g，0.700 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(0.100 g，60.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 6.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 5H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 1.95 - 1.91 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 472.4 (M^+ + 1)。

【0207】

實例34：合成化合物34：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物34



在0℃下將1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.458 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.027 g，0.687 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.141 g，0.458 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌2小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.070 g，34.4%)。

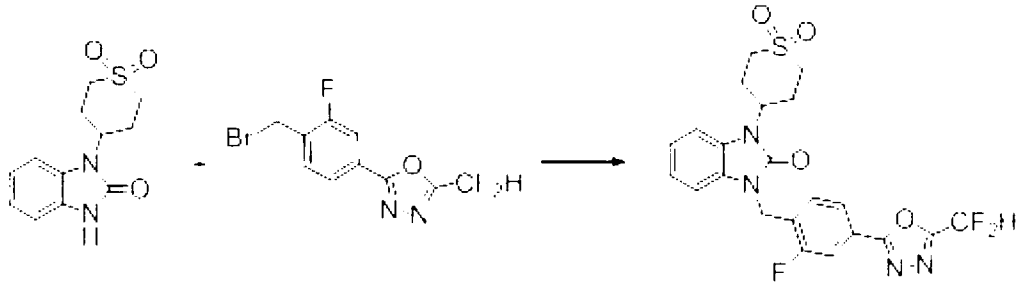
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.8

Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.22 (s, 2H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 2H), 1.85 - 1.81 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 445.3 ($M^+ + 1$)。

【0208】

實例35：合成化合物35：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1,1-二氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物35



在0℃下將1-(1,1-二氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.563 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.034 g，0.845 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.173 g，0.563 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌2小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.080 g，28.8%)。

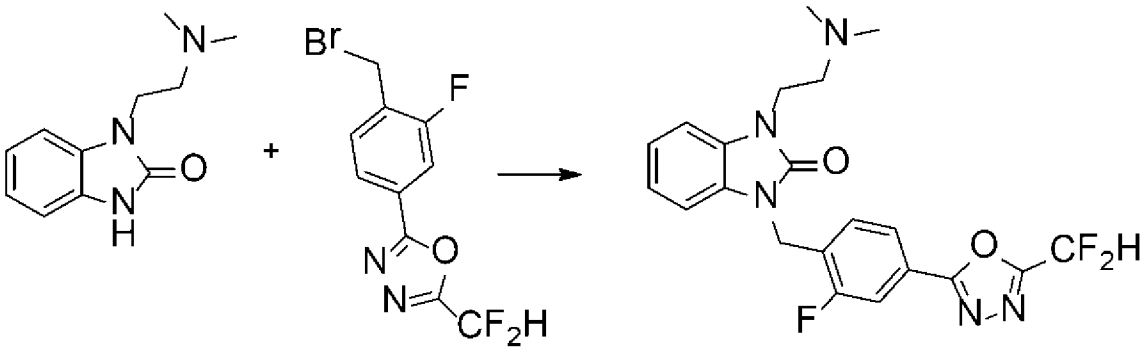
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 7.03 -

7.01 (m, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.21 (s, 2H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 3.30 - 2.97 (m, 6H), 2.29 - 2.24 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 493.3 ($M^+ + 1$)。

【0209】

實例36：合成化合物36：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(2-(二甲胺基)乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物36



在0℃下將1-(2-(二甲胺基)乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.731 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.044 g，1.096 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.224 g，0.731 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌2小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.110 g，34.9%)。

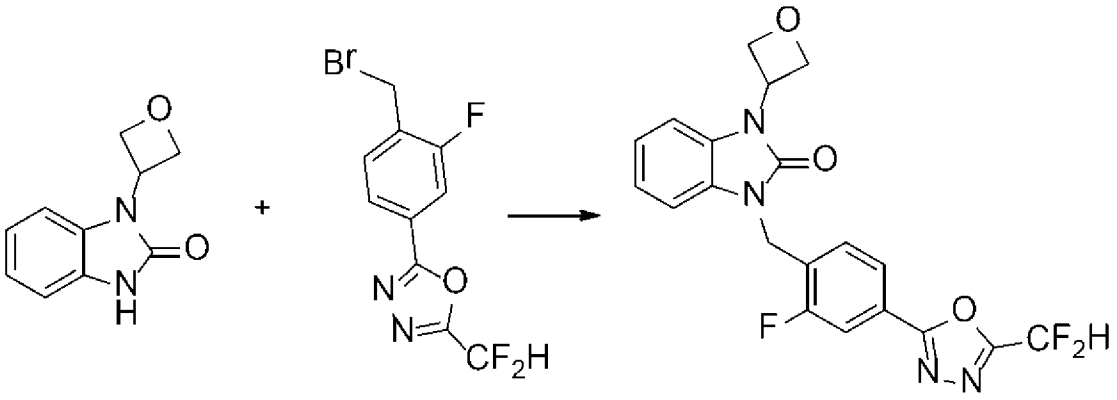
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 ~ 7.82 (m, 2H), 7.50 ~ 7.45 (m, 1H), 7.13 ~ 7.06 (m, 3H), 7.05 (s, 0.25H), 6.96 ~ 6.94 (m, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.21 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* =

7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H)。

【0210】

實例37：合成化合物37：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物37



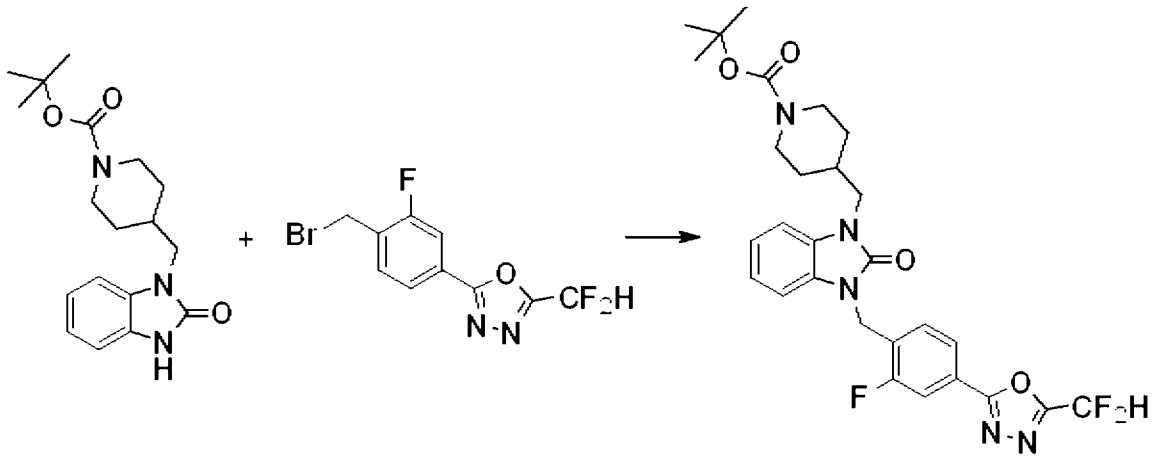
在0℃下將1-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.200 g，1.052 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.063 g，1.577 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.646 g，2.103 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌2小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和水溶液洗滌有機層，隨後用無水硫酸鈉脫水，隨後過濾，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.160 g，36.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.04 (s, 0.25H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 5.72 - 5.66 (m, 1H), 5.21 - 5.11 (m, 6H)。

【0211】

實例38：合成化合物38：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

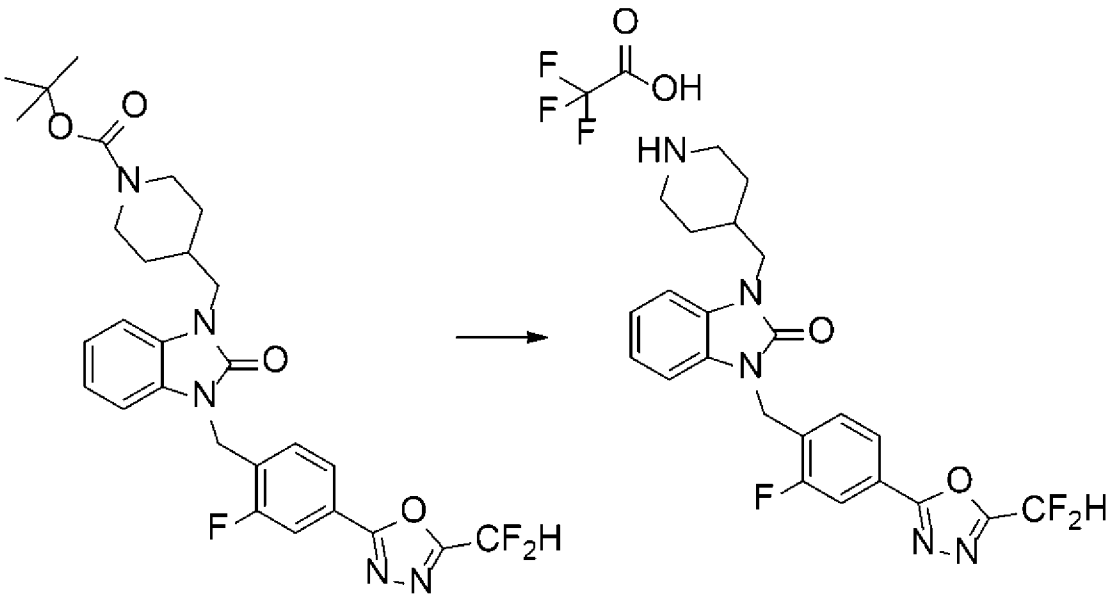
[步驟1]合成4-((3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將4-((2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.437 g，1.319 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.079 g，1.978 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.810 g，2.637 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌2小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和水溶液洗滌有機層，隨後用無水硫酸鈉脫水，隨後過濾，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.550 g，74.8%)。

【0212】

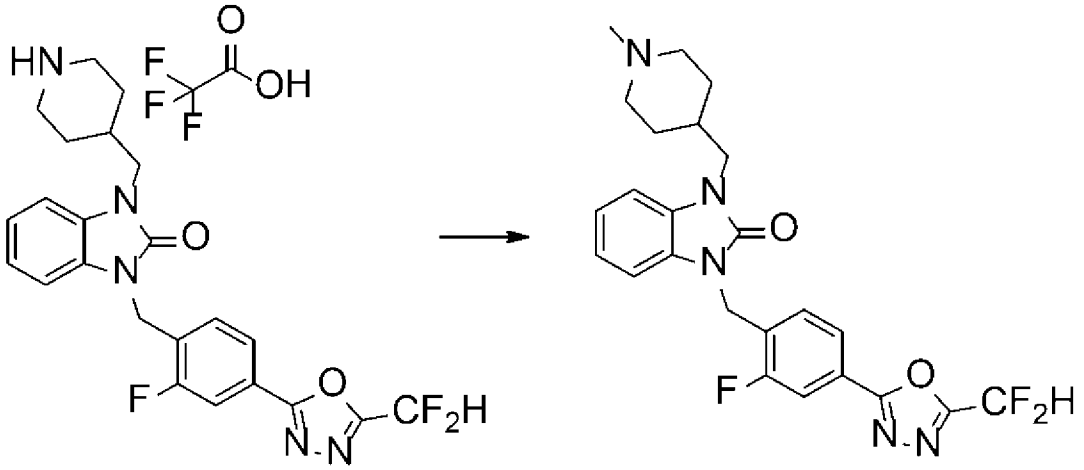
[步驟2]合成1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯



在室溫下將步驟1中製備的4-((3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.550 g，0.986 mmol)及三氟乙酸(1.511 mL，19.728 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液3小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.570 g，101.1%，棕色油狀物)。

【0213】

[步驟3]合成化合物38



將步驟2中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯

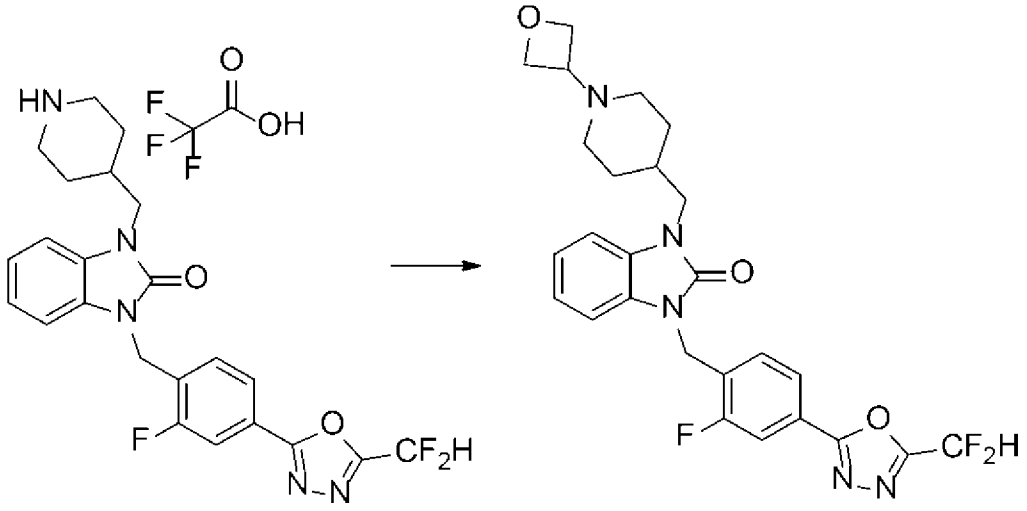
(0.200 g，0.350 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.061 mL，0.350 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，且隨後向其中添加甲醛(0.021 g，0.700 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(1.558 g，7.349 mmol)且在相同溫度下再攪拌12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.150 g，90.9%)。

LRMS (ES) m/z 558.4 (M^+ + 1)。

【0214】

實例39：合成化合物39：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-((1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物39



將1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯(0.200 g，0.350 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.061 mL，0.350 mmol)溶解於二氯甲烷(5

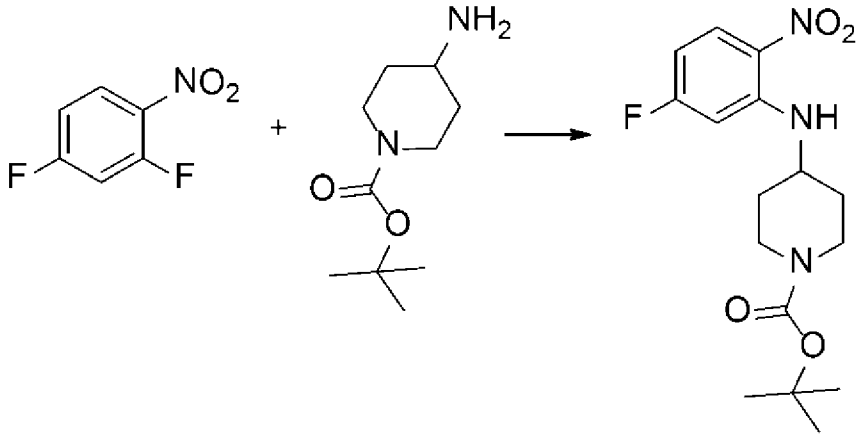
mL)，其後在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，且隨後向其中添加氧雜環丁-3-酮(0.050 g，0.700 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(1.558 g，7.349 mmol)且在相同溫度下再攪拌12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.100 g，55.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 ~ 7.81 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.13 ~ 7.01 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.96 ~ 6.94 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.65 ~ 4.58 (m, 4H), 3.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.47 ~ 3.43 (m, 1H), 2.77 ~ 2.74 (m, 2H), 2.00 ~ 1.90 (m, 1H), 1.84 ~ 1.72 (m, 4H), 1.51 ~ 1.47 (m, 2H)。

【0215】

實例40：合成化合物40：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-((5-氟-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

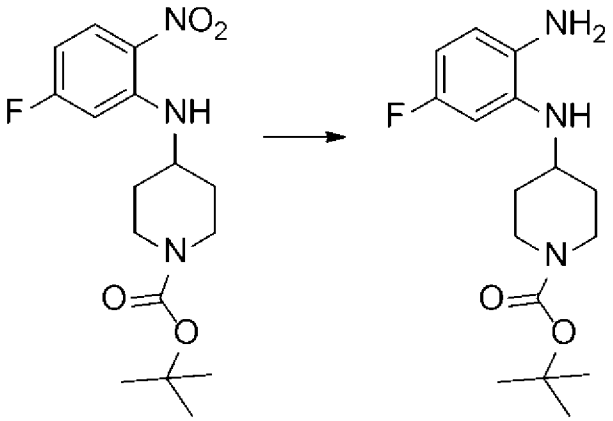


在80℃下將2,4-二氟-1-硝基苯(2.000 g，12.572 mmol)、4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.518 g，12.572 mmol)、碳酸鉀(2.085 g，15.086

mmol)及碘化鉀(0.021 g，0.126 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈黃色液體形式之標題化合物(3.550 g，83.2%)。

【0216】

[步驟2]合成4-((2-胺基-5-氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

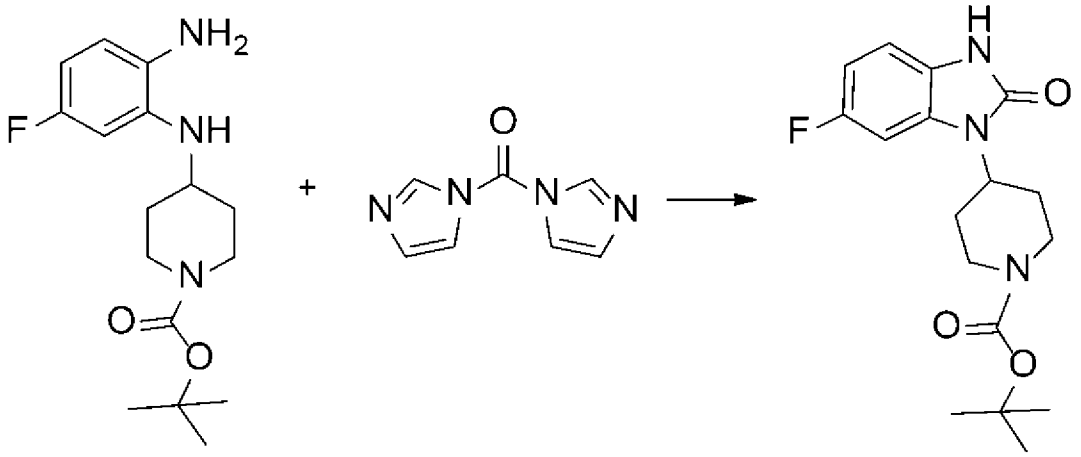


在室溫下將步驟1中製備的4-((5-氟-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.550 g，10.461 mmol)及Pd/C (45.00%，0.247 g，1.046 mmol)溶解於甲醇(45 mL)，其後在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌所得溶液18小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑。隨後，使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈紅色固體形式之標題化合物(2.460 g，76.0%)。

【0217】

[步驟3]合成4-(6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲

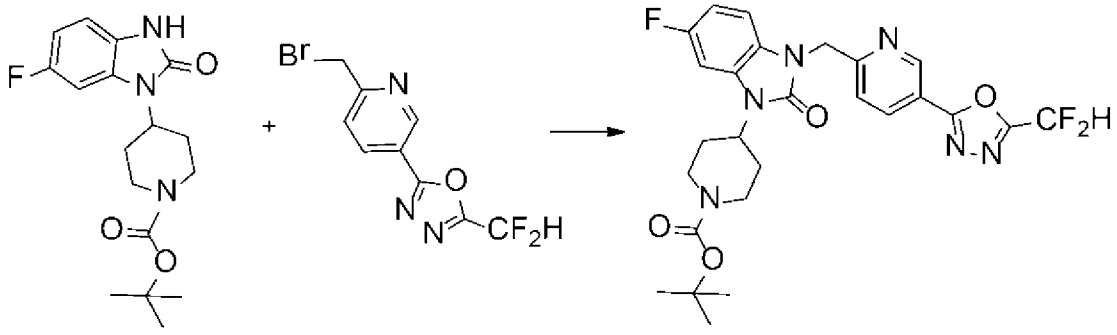
酸第三丁酯



在0℃下將步驟2中製備的4-((2-胺基-5-氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(6.520 g，21.074 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(210 mL)，其後將二(1H-咪唑-1-基)甲酮(4.101 g，25.288 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下攪拌18小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，120 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至80%)純化且濃縮，得到呈紫色固體形式之標題化合物。

【0218】

[步驟4]合成4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

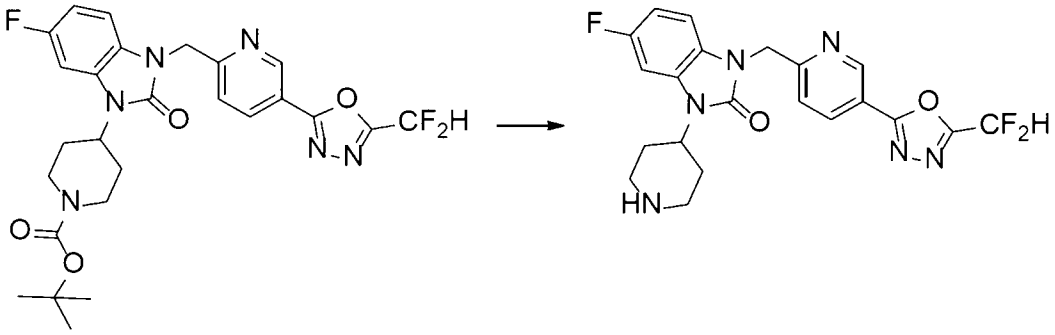


在0℃下將步驟3中製備的4-(6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.200 g，3.578 mmol)溶解於N,N-二甲基

甲醯胺(20 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.215 g，5.367 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌20分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.557 g，5.367 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將飽和氯化銨水溶液倒入反應混合物中，且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至60%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(1.400 g，71.9%)。

【0219】

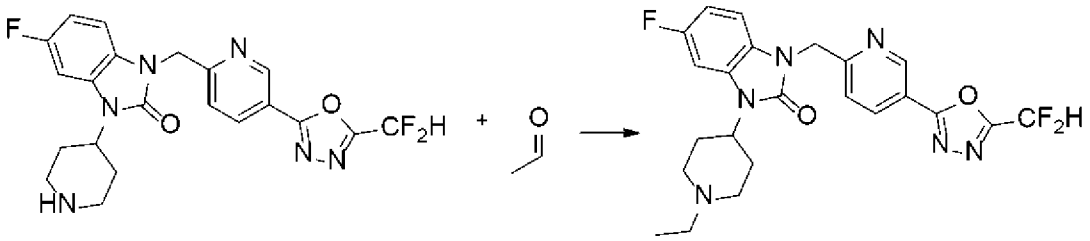
[步驟5]合成1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



將步驟4中製備的4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.400 g，2.571 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三氟乙酸(3.937 mL，51.420 mmol)在0℃下添加至所得溶液中且在室溫下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(1.100 g，96.3%，棕色固體)。

【0220】

[步驟6]合成化合物40



在室溫下將步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、乙醛(0.020 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(1.5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色液體形式之標題化合物(0.071 g，66.4%)。

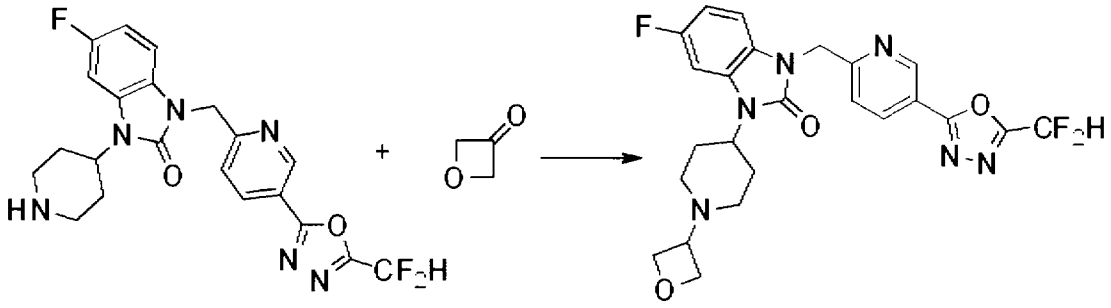
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (dd, *J* = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.71 (td, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 3.21 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.60 - 2.46 (m, 4H), 2.21 (td, *J* = 12.1, 2.0 Hz, 2H), 1.86 (dd, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 473.3 (M^+ + 1)。

【0221】

實例41：合成化合物41：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-

基)甲基)-5-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物41



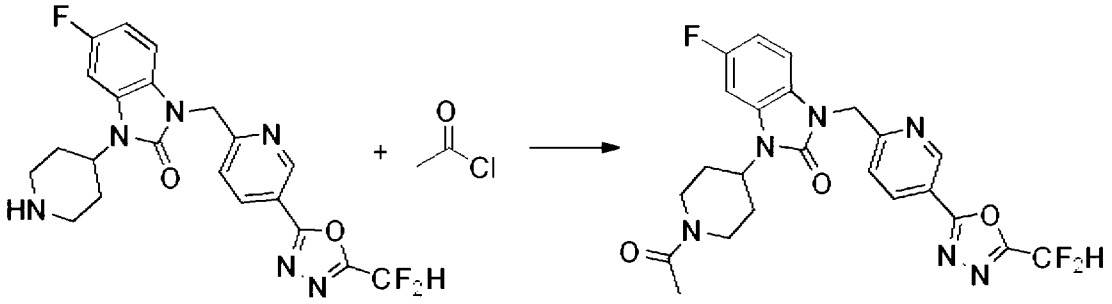
在室溫下將化合物40之步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、氧雜環丁-3-酮(0.032 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(1.5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色液體形式之標題化合物(0.084 g，74.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.72 (td, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.66 (dt, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 4H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 2.94 - 2.92 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.07 - 2.04 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 12.1, 2.4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 501.4 (M^+ + 1)。

【0222】

實例42：合成化合物42：3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物42



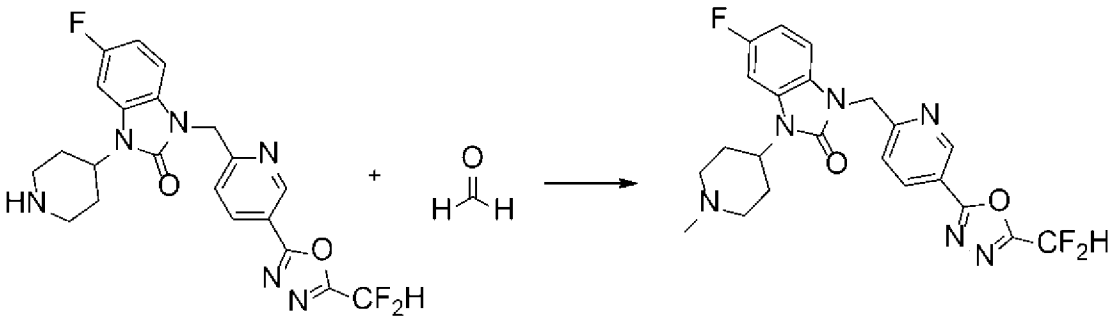
在室溫下將化合物40之步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、乙醯氯(0.032 mL，0.450 mmol)及三乙胺(0.063 mL，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(1.5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷 = 0至100%)純化且濃縮，得到呈棕色液體形式之標題化合物(0.030 g，27.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06 - 6.73 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.88 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.24 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.67 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.93 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 487.4 (M^+ + 1)。

【0223】

實例43：合成化合物43：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物43



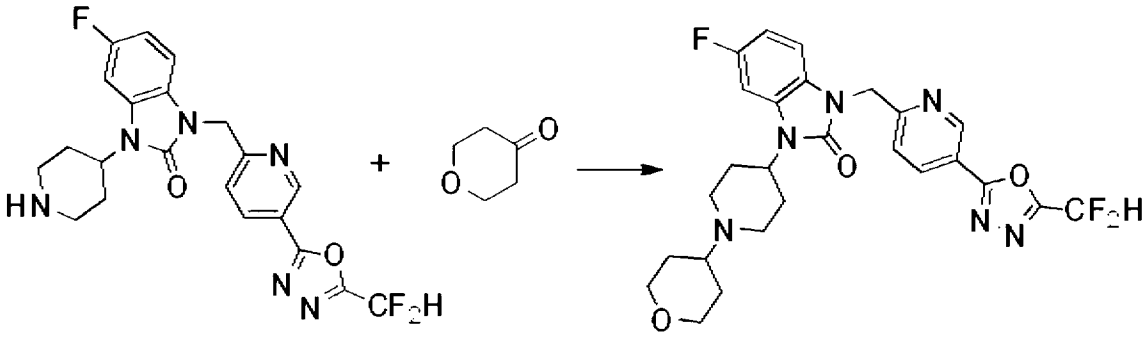
在室溫下將化合物40之步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)及甲醛(0.014 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(1.5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至15%)純化且濃縮，得到呈棕色液體形式之標題化合物(0.051 g，49.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.72 (td, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (td, *J* = 12.1, 1.9 Hz, 2H), 1.84 (dd, *J* = 12.3, 2.3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 459.3 (M^+ + 1)。

【0224】

實例44：合成化合物44：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物44



在室溫下將化合物40之步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、四氫-4H-哌喃-4-酮(0.045 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色液體形式之標題化合物(0.076 g，63.5%)。

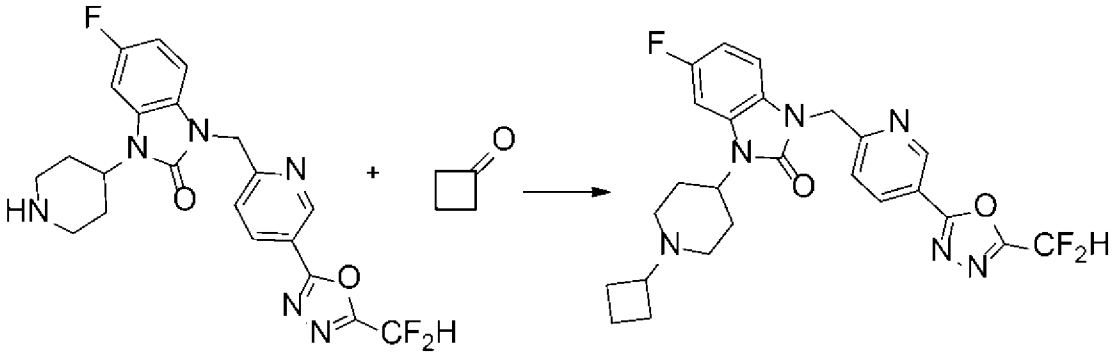
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.73 (td, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 11.3, 3.9 Hz, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.70 -

2.65 (m, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 539.6 (M^+ + 1)。

【0225】

實例45：合成化合物45：3-(1-環丁基哌啶-4-基)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物45



在室溫下將化合物40之合成步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、環丁酮(0.032 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色液體形式之標題化合物(0.097 g，86.5%)。

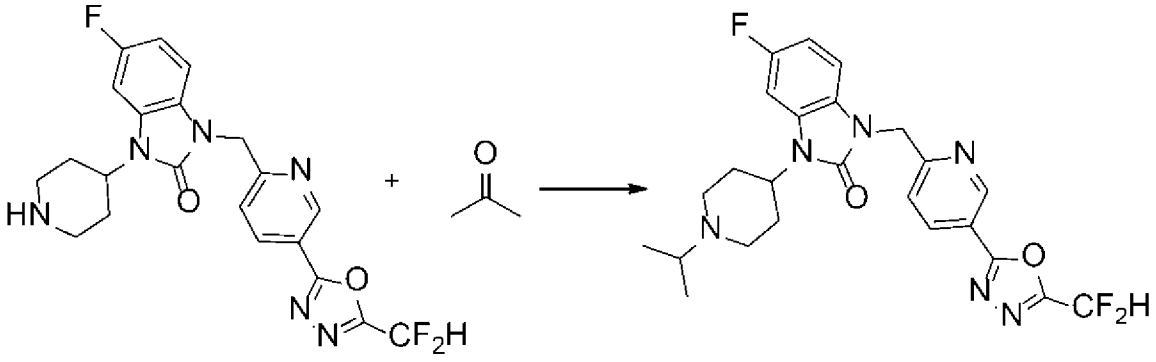
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 6.93 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.74 (td, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 11.7

Hz, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 6H), 1.86 (dd, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 499.4 ($M^+ + 1$)。

【0226】

實例46：合成化合物46：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(1-異丙基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物46



在室溫下將化合物40之步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、丙烷-2-酮(0.026 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色液體形式之標題化合物(0.076 g，69.6%)。

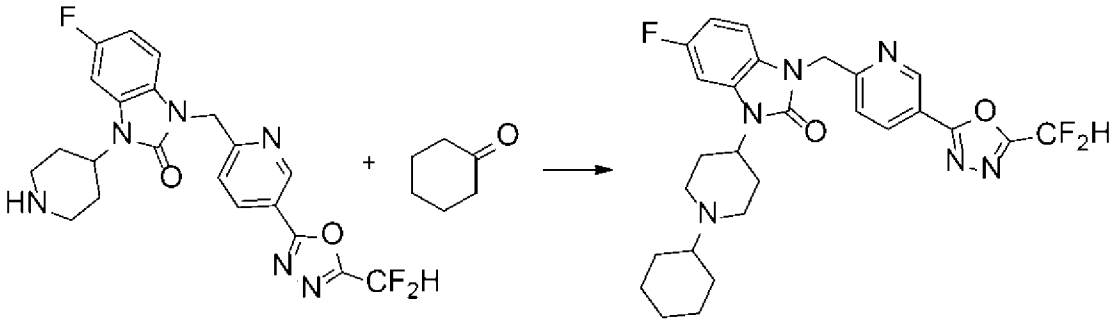
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.72

(td, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.26 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 4H), 1.90 (dd, *J* = 12.2, 2.8 Hz, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 487.5 (M^+ + 1)。

【0227】

實例47：合成化合物47：3-(1-環己基哌啶-4-基)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物47



在室溫下將化合物40之步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、環己酮(0.044 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.094 g，79.4%)。

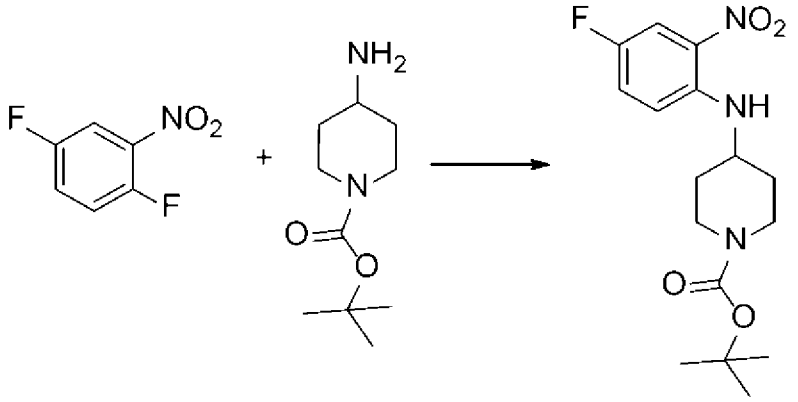
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H),

6.86 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.73 (td, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.90 - 2.68 (m, 5H), 2.06 - 2.04 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 4H), 1.70 - 1.67 (m, 1H), 1.41 - 1.26 (m, 4H), 1.18 - 1.08 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 527.5 (M^+ + 1)。

【0228】

實例48：合成化合物48：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

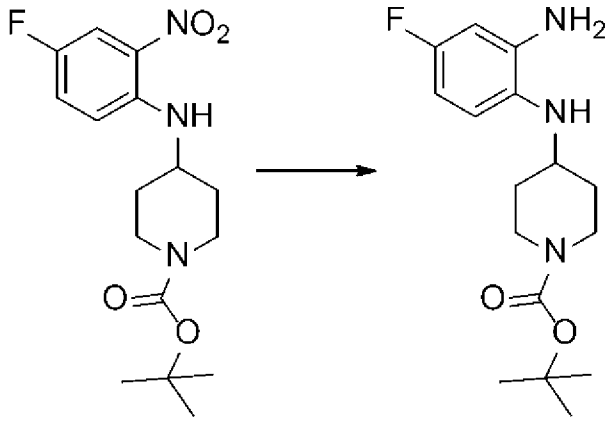
[步驟1]合成4-((4-氟-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在80℃下將1,4-二氟-2-硝基苯(2.000 g，12.572 mmol)、4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.518 g，12.572 mmol)、碳酸鉀(2.085 g，15.086 mmol)及碘化鉀(0.021 g，0.126 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷 = 0至30%)純化且濃縮，得到呈紅色固體形式之標題化合物(4.230 g，99.1%)。

【0229】

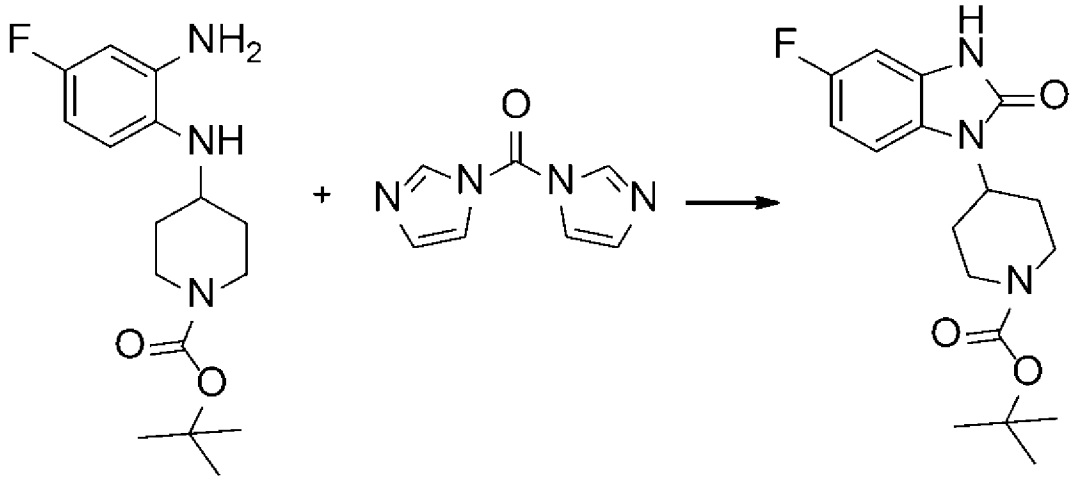
[步驟2]合成4-((2-胺基-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟1中製備的4-((4-氟-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.230 g，12.464 mmol)及Pd/C (10%，0.295 g，1.246 mmol)混合於甲醇(50 mL)中，其後在相同溫度下在氫氣球存在下攪拌所得懸浮溶液18小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑。隨後，使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈紅色固體形式之標題化合物(3.260 g，84.5%)。

【0230】

[步驟3]合成4-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

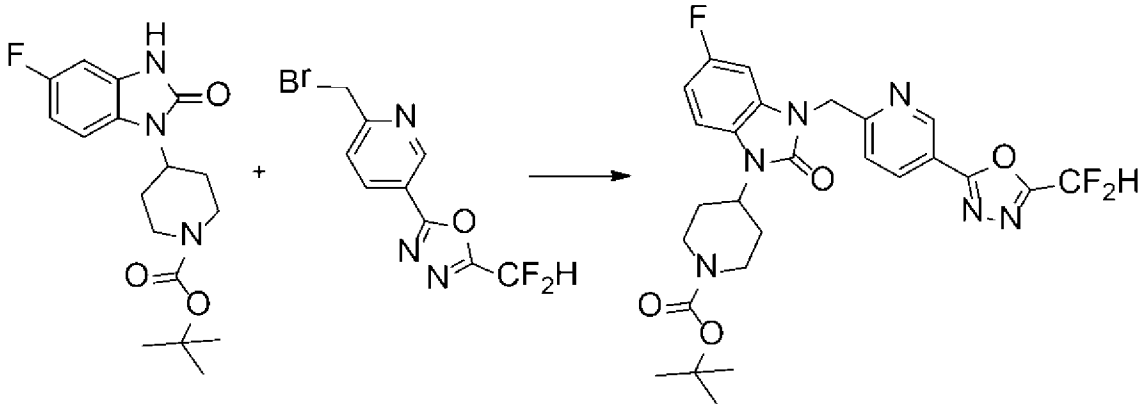


在0℃下將步驟2中製備的4-((2-胺基-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第

三丁酯(7.300 g，23.595 mmol)及二(1H-咪唑-1-基)甲酮(4.017 g，24.775 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)，其後在室溫下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將水倒入所得濃縮物中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(6.950 g，87.8%)。

【0231】

[步驟4]合成4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

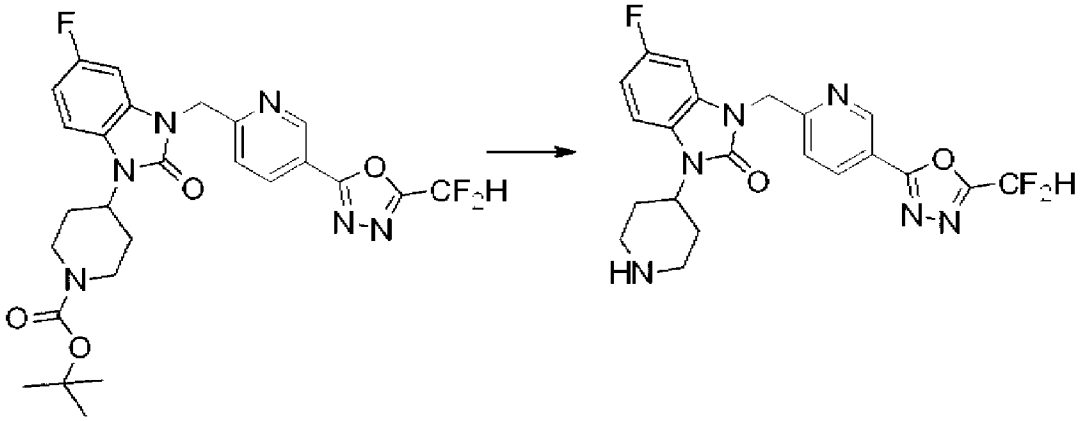


在0℃下將步驟3中製備的2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(4.000 g，13.790 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(140 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.717 g，17.927 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將4-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(6.012 g，17.927 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌5小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，120 g濾筒；乙

酸乙酯/己烷= 0至40%)純化且濃縮，得到呈橙色固體形式之標題化合物(4.680 g，62.3%)。

【0232】

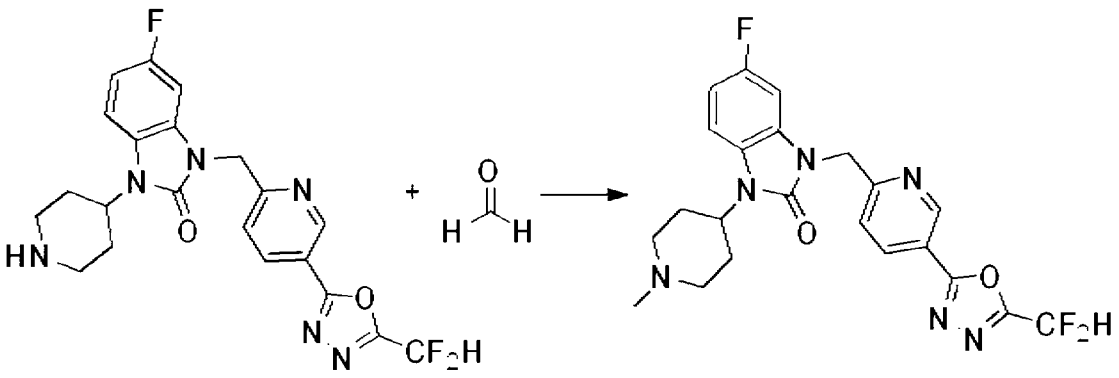
[步驟5]合成3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在0℃下將步驟4中製備的4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.680 g，8.594 mmol)溶解於二氯甲烷(80 mL)，其後將三氟乙酸(13.162 mL，171.888 mmol) 添加至所得溶液中且在室溫下攪拌4.5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(3.710 g，97.1%)。

【0233】

[步驟6]合成化合物48



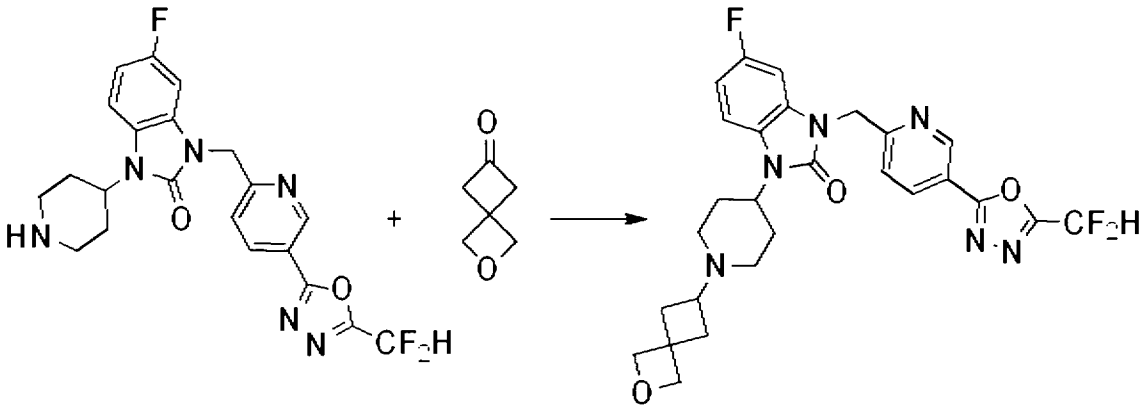
在室溫下將步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、甲醛(0.014 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色液體形式之標題化合物(0.065 g，63.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.05 - 6.74 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.84 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 459.3 (M^+ + 1)。

【0234】

實例49：合成化合物49：1-(1-(2-氧螺[3.3]庚烷-6-基)哌啶-4-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物49



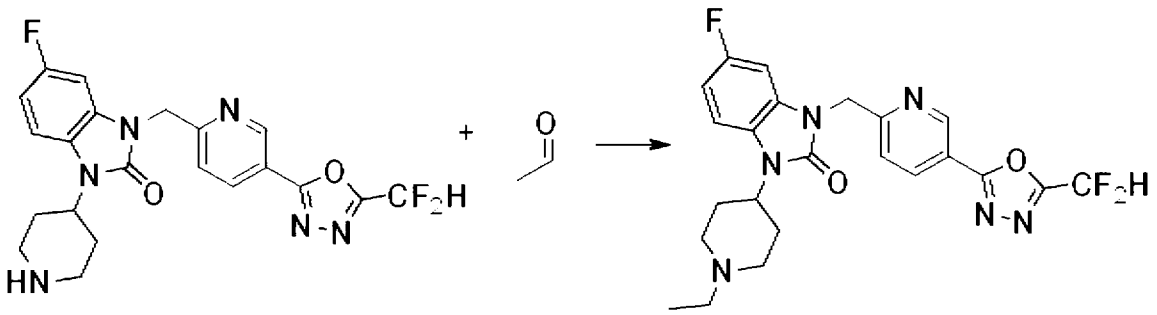
在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、2-氧 螺[3.3]庚 烷-6-酮(0.050 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.070 g，57.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 - 6.74 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.45 - 4.30 (m, 1H), 3.15 - 2.95 (m, 2H), 2.90 - 2.50 (m, 1H), 2.50 - 2.25 (m, 4H), 2.20 - 1.85 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 541.6 (M^+ + 1)。

【0235】

實例50：合成化合物50：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-乙基哌啶-4-基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物50



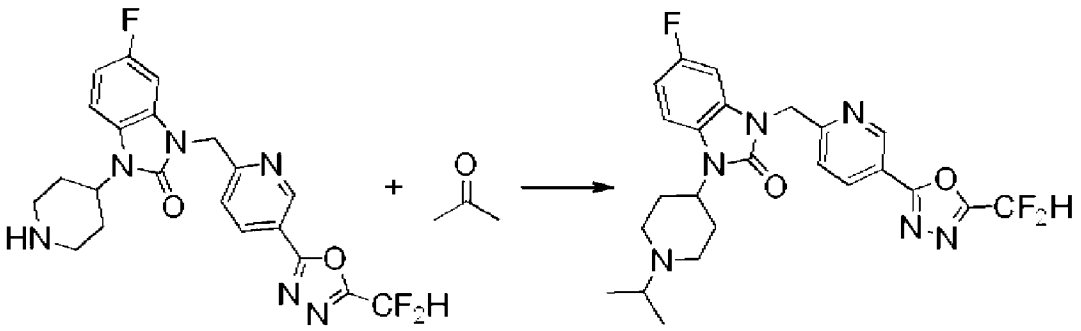
在室溫下將化合物48之步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、乙醛(0.020 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈黃色液體形式之標題化合物(0.063 g，59.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 6.93 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 4H), 2.12 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.85 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 473.6 (M^+ + 1)。

【0236】

實例51：合成化合物51：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物51



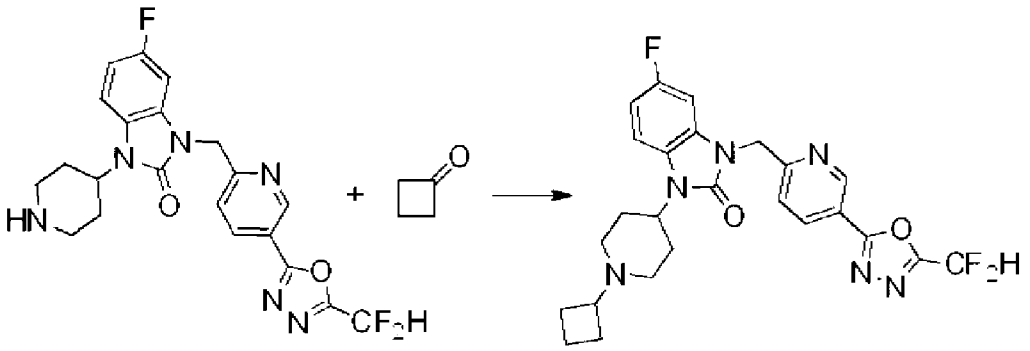
在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、丙烷-2-酮(0.026 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈黃色液體形式之標題化合物(0.068 g，62.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 4H), 1.87 - 1.84 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 487.6 (M^+ + 1)。

【0237】

實例52：合成化合物52：1-(1-環丁基哌啶-4-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物52



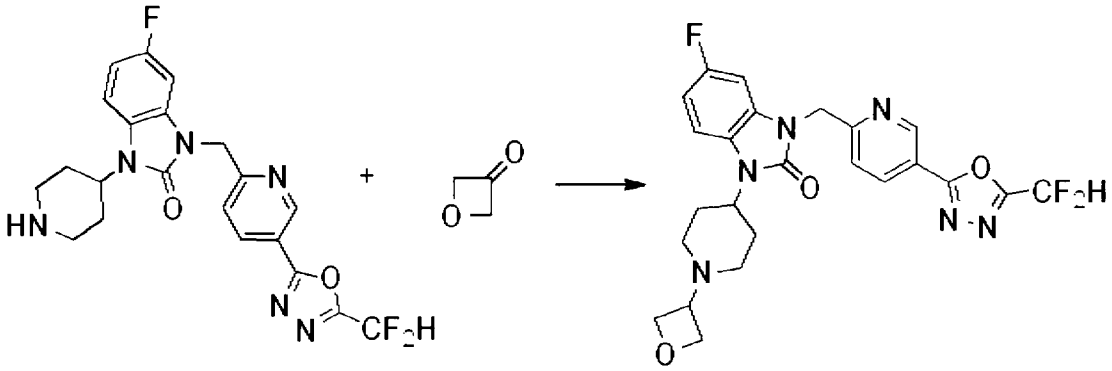
在室溫下將化合物45之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、環丁酮(0.032 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈透明液體形式之標題化合物(0.096 g，85.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 6H), 1.76 - 1.64 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 499.6 (M^+ + 1)。

【0238】

實例53：合成化合物53：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物53



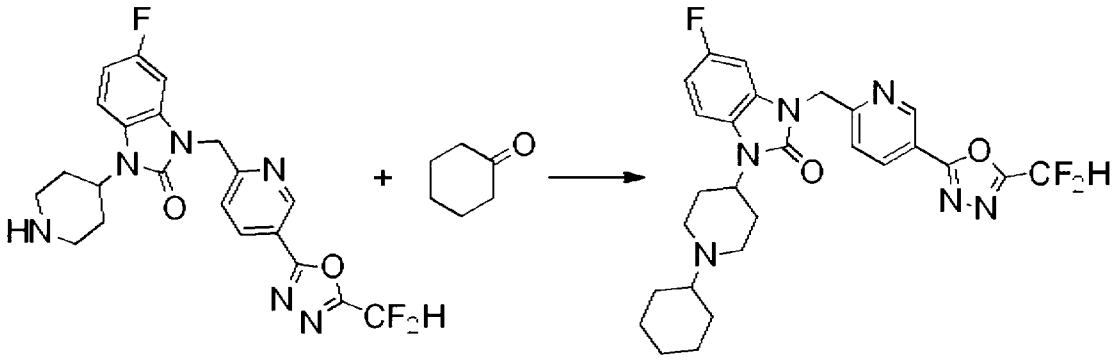
在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、氧雜環丁-3-酮(0.032 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.110 g，97.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.68 - 4.60 (m, 4H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.90 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.87 - 1.85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 501.5 (M^+ + 1)。

【0239】

實例54：合成化合物54：1-(1-環己基哌啶-4-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物54



在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、環己酮(0.044 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.077 g，64.9%)。

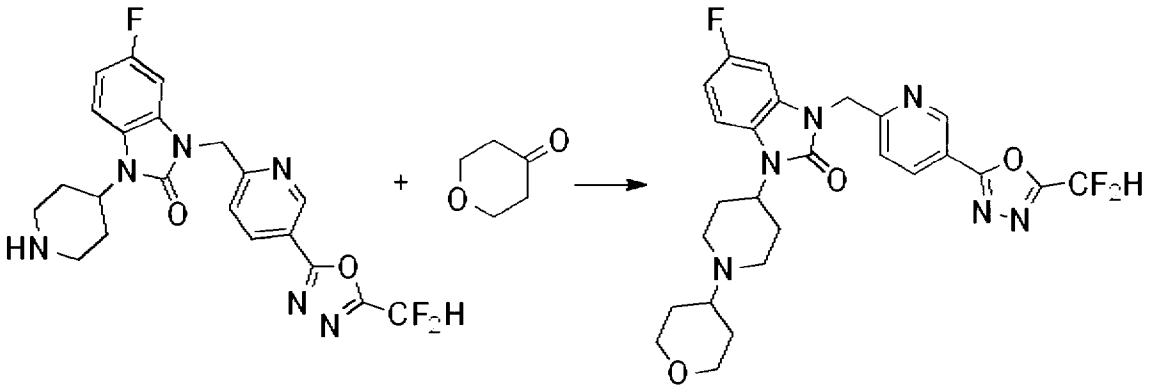
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 3.06 - 3.05 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 5H), 1.88 - 1.79 (m, 6H), 1.63 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.30 - 1.19 (m, 4H), 1.14 - 1.07 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 527.6 (M^+ + 1)。

【0240】

實例55：合成化合物55：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]

咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物55



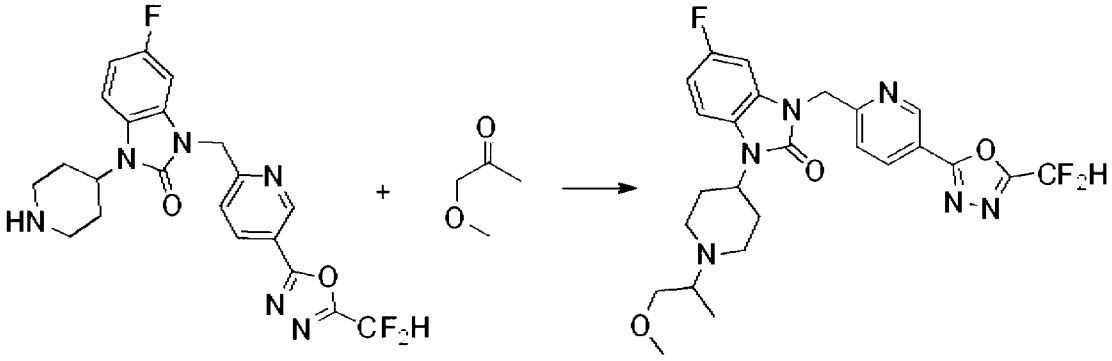
在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、四氫-4H-哌喃-4-酮(0.045 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.070 g，58.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 11.2, 3.8 Hz, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.65 - 2.50 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 4H), 1.89 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.77 (m, 2H), 1.68 - 1.67 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 529.4 (M^+ + 1)。

【0241】

實例56：合成化合物56：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(1-(1-甲氧基丙烷-2-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物56



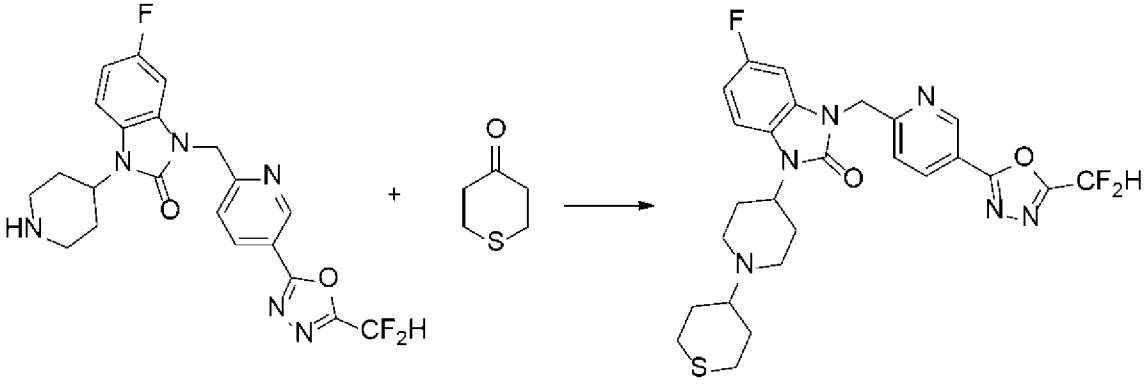
在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、1-甲氧基丙烷-2-酮(0.040 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色液體形式之標題化合物(0.039 g，33.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.49 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 4H), 3.10 - 2.95 (m, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 4H), 1.84 - 1.82 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 517.4 (M^+ + 1)。

【0242】

實例57：合成化合物57：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(1-(四氫-2H-硫代哌喃-4-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物57



在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、四氫-4H-硫代哌喃-4-酮(0.052 g，0.450 mmol)、乙酸(0.014 mL，0.248 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.025 g，20.2%)。

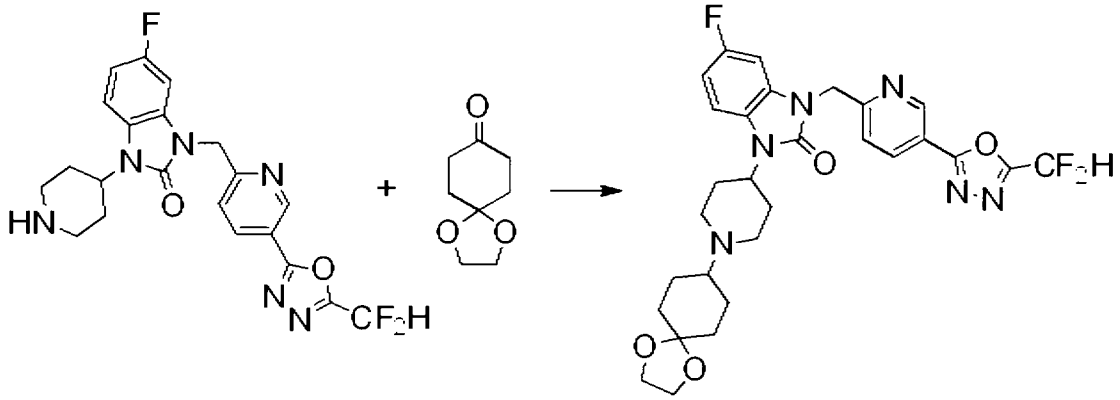
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.15 (m, 1H), 7.05 - 6.73 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.50 - 4.30 (m, 1H), 3.20 - 2.85 (m, 2H), 2.73 - 2.70 (m, 4H), 2.70 - 2.35 (m, 4H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 1.19 - 1.85

(m, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 545.6 (M^+ + 1)。

【0243】

實例58：合成化合物58：1-(1-(1,4-二氧螺[4.5]癸烷-8-基)哌啶-4-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物58



在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、1,4-二氧螺[4.5]癸烷-8-酮(0.070 g，0.450 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.050 g，38.2%)。

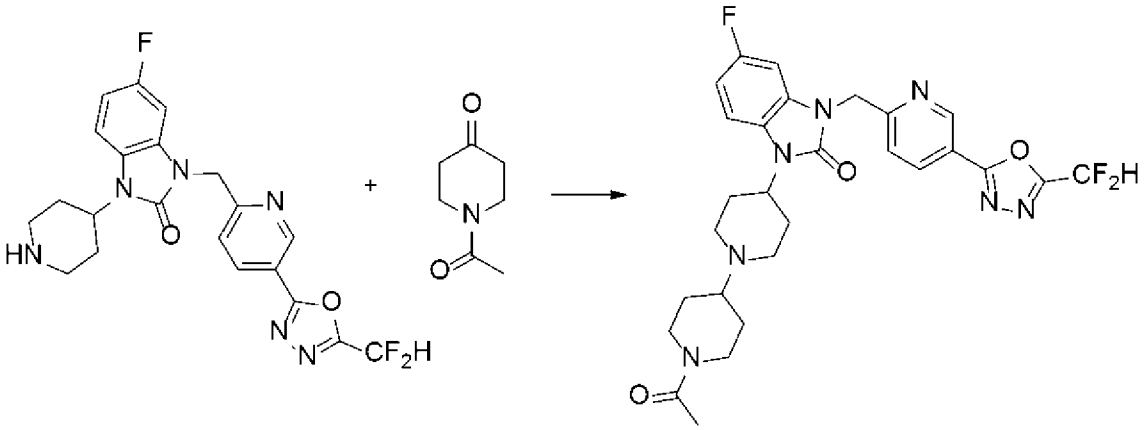
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.05 - 6.72 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 3.93 (s, 4H),

3.06 - 3.04 (m, 2H), 2.51 - 2.42 (m, 4H), 1.85 - 1.81 (m, 6H), 1.67 - 1.52 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 585.6 (M^+ + 1)。

【0244】

實例59：合成化合物59：1-(1'-乙醯基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物59



在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、1-乙醯基哌啶-4-酮(0.064 g，0.450 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.063 g，48.9%)。

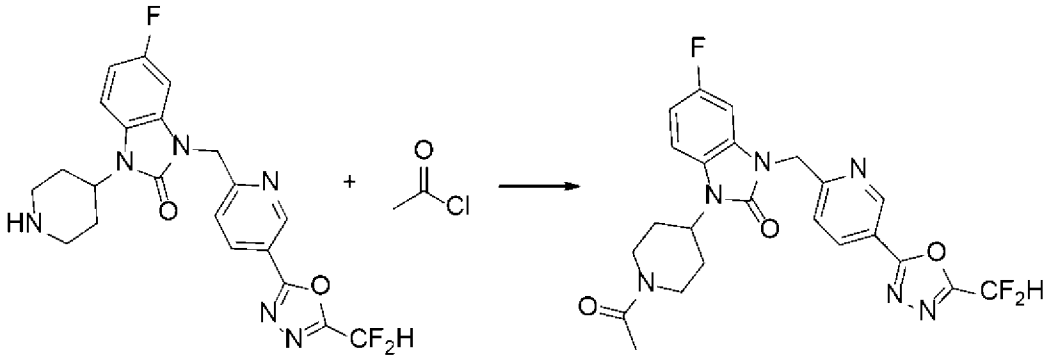
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (dd, *J* = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H),

6.92 (t, J = 51.6 Hz, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 4.36 - 4.35 (m, 1H), 3.88 - 3.85 (m, 1H), 3.07 - 3.06 (m, 3H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.56 - 2.39 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.91 - 1.84 (m, 4H), 1.52 - 1.38 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 570.6 (M^+ + 1)。

【0245】

實例60：合成化合物60：1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物60



在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、三乙胺(0.063 mL，0.450 mmol)及乙醯氯(0.032 mL，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色液體形式之標題化合物(0.085 g，77.7%)。

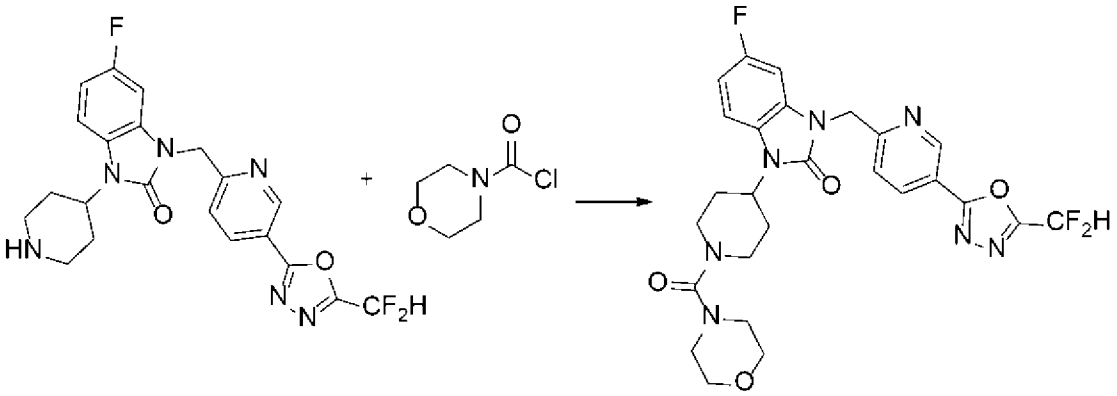
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (dd, J = 10.9, 9.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.05 - 6.73 (m,

4H), 5.22 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.84 (dt, *J* = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.01 - 3.98 (m, 1H), 3.23 (td, *J* = 13.3, 2.2 Hz, 1H), 2.67 (td, *J* = 13.1, 2.3 Hz, 1H), 2.37 - 2.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 487.6 (M^+ + 1)。

【0246】

實例61：合成化合物61：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(1-(嗎啉-4-羰基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物61



在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後將三乙胺(0.063 mL，0.450 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌10分鐘。將嗎啉-4-羰基氯(0.067 g，0.450 mmol)添加至反應混合物中且在相同溫度下再攪拌18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈透明液體形式之標題化合物(0.057 g，

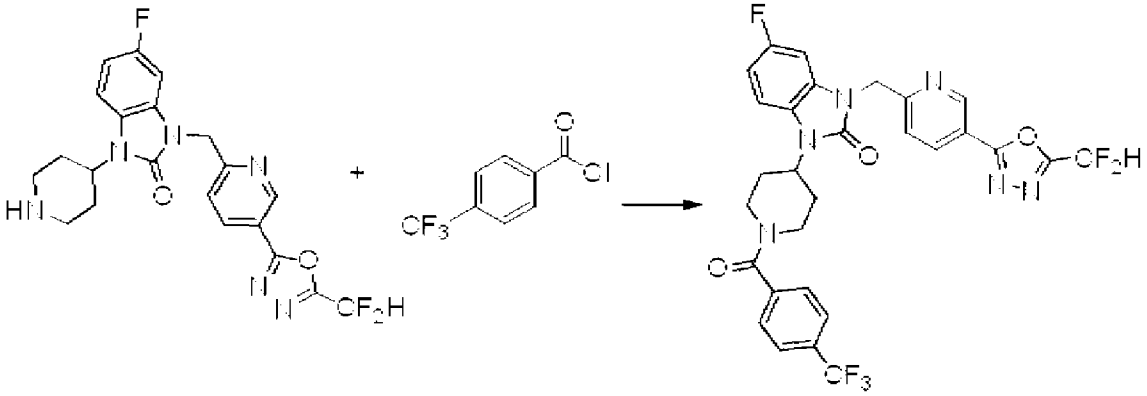
45.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06 - 6.75 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.31 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 1.87 (dd, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 558.6 (M^+ + 1)。

【0247】

實例62：合成化合物62：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(1-(4-(三氟甲基)苯甲醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物62



在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後將三乙胺(0.063 mL，0.450 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌10分鐘。將4-(三氟甲基)苯甲醯氯(0.094 g，0.450 mmol)添加至反應混合物中且在相同溫度下再攪拌18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷

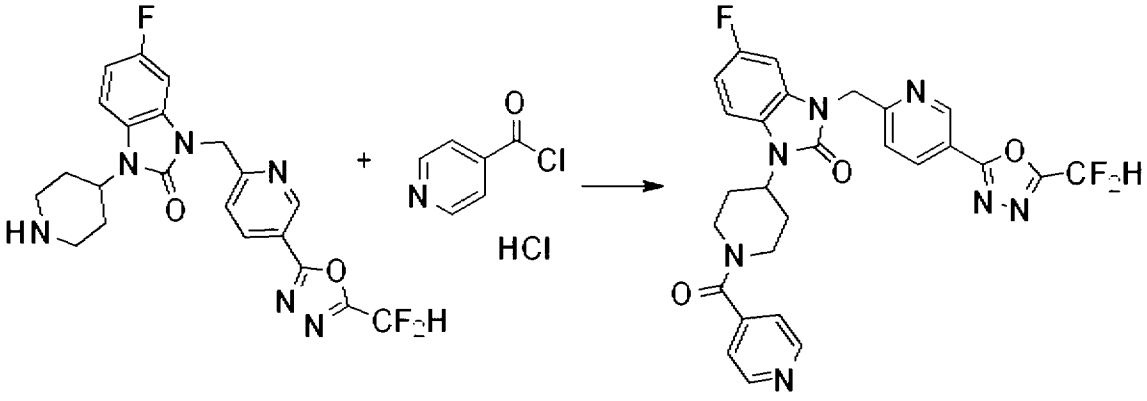
進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色液體形式之標題化合物(0.106 g，76.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.68, 7.57 (ABq, *J* = 42.1, 8.3 Hz, 4H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.76 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 5.10 - 4.80 (m, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.00 - 3.68 (m, 1H), 3.35 - 3.05 (m, 1H), 3.05 - 2.75 (m, 1H), 2.60 - 2.25 (m, 2H), 2.15 - 1.65 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 617.6 (M^+ + 1)。

【0248】

實例63：合成化合物63：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(1-異菸鹼醯基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物63



將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、三乙胺(0.094 mL，0.675 mmol)及異菸鹼醯基氯鹽酸鹽(0.080 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在室溫下

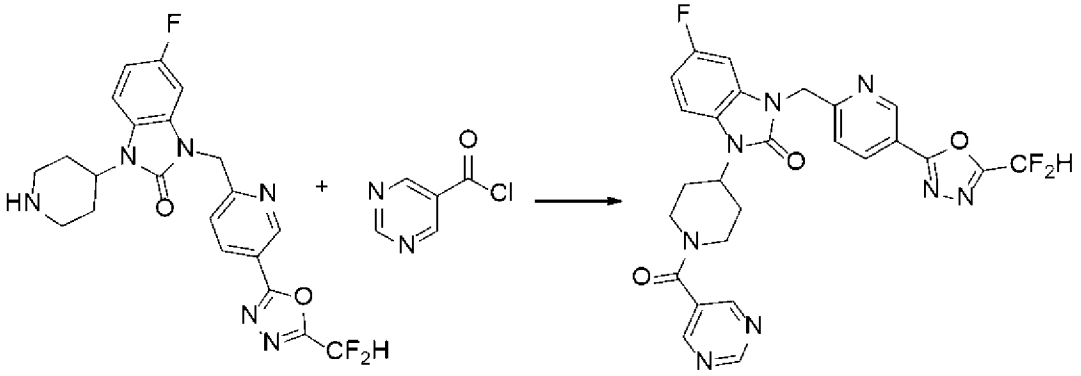
攪拌所得溶液10分鐘且在相同溫度下再攪拌18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈透明液體形式之標題化合物(0.074 g，59.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.05 - 6.76 (m, 4H), 5.20 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 4.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.90 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.01 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H); **LRMS** (ES) m/z 551.6 (M^+ + 2)。

【0249】

實例64：合成化合物64：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(1-(嘧啶-5-羰基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物64



在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑

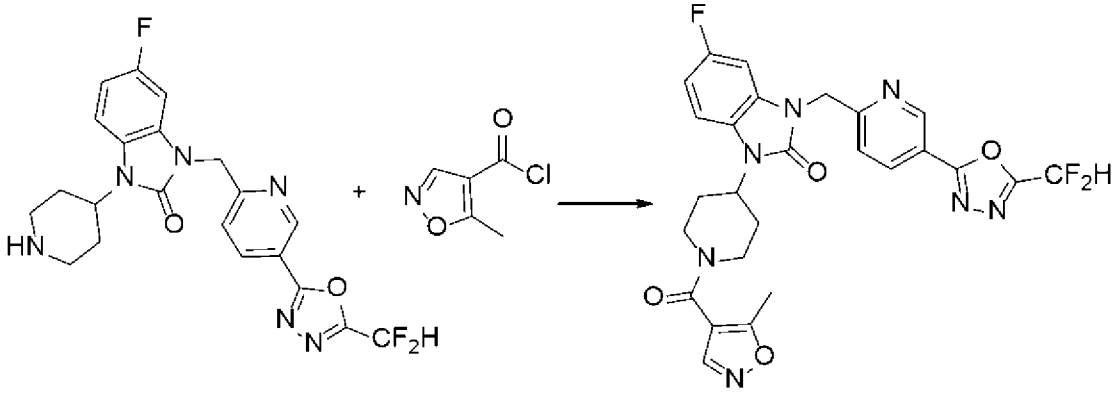
-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後將三乙胺(0.063 mL，0.450 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌10分鐘。將嘧啶-5-羰基氯(0.064 g，0.450 mmol)添加至反應混合物中且在相同溫度下再攪拌18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色液體形式之標題化合物(0.065 g，52.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (s, 1H), 9.24 (dd, *J* = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.75 (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 5.08 - 4.75 (m, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.00 - 3.75 (m, 1H), 3.50 - 3.15 (m, 1H), 3.10 - 2.85 (m, 1H), 2.60 - 2.33 (m, 2H), 2.20 - 1.80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 551.6 (M^+ + 1)。

【0250】

實例65：合成化合物65：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(1-(5-甲基異噁唑-4-羰基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物65



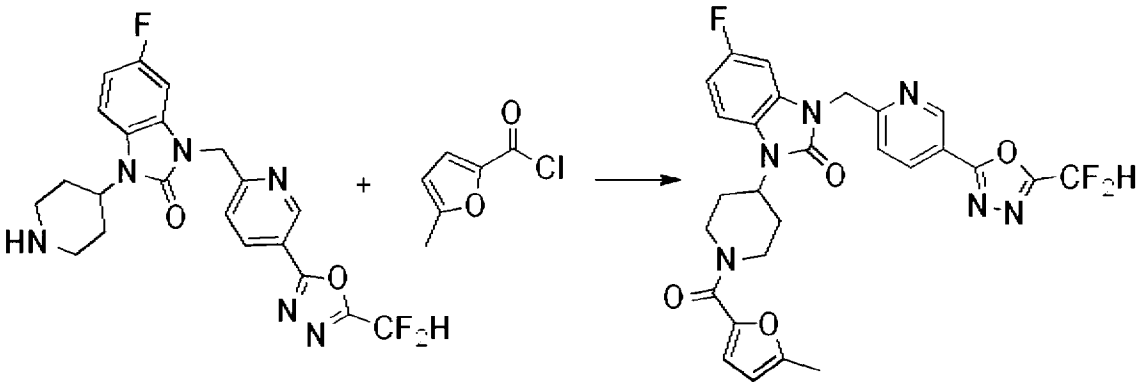
在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後將三乙胺(0.063 mL，0.450 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌10分鐘。將5-甲基異噁唑-4-羰基氯(0.065 g，0.450 mmol)添加至反應混合物中且在相同溫度下再攪拌18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.036 g，28.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.76 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.82 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 3.06 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 5H), 2.01 (dd, *J* = 12.8, 2.5 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 554.6 (M^+ + 1)。

【0251】

實例66：合成化合物66：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(1-(5-甲基呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物66



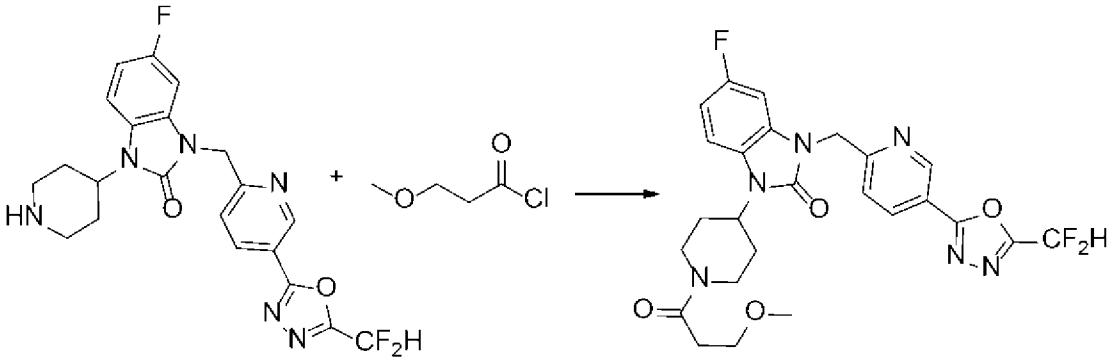
在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後將三乙胺(0.063 mL，0.450 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌10分鐘。將5-甲基呋喃-2-羰基氯 (0.065 g，0.450 mmol)添加至反應混合物中且在相同溫度下再攪拌18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色液體形式之標題化合物(0.089 g，71.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.05 - 6.72 (m, 5H), 6.08 (dd, *J* = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 3.20 - 2.95 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 5H), 1.95 (dd, *J* = 12.1, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 553.6 (M^+ + 1)。

【0252】

實例67：合成化合物67：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(1-(3-甲氧基丙醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物67



在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後將三乙胺(0.063 mL，0.450 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌10分鐘。將3-甲氧基丙醯基氯 (0.055 g，0.450 mmol)添加至反應混合物中且在相同溫度下再攪拌18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.065 g，54.5%)。

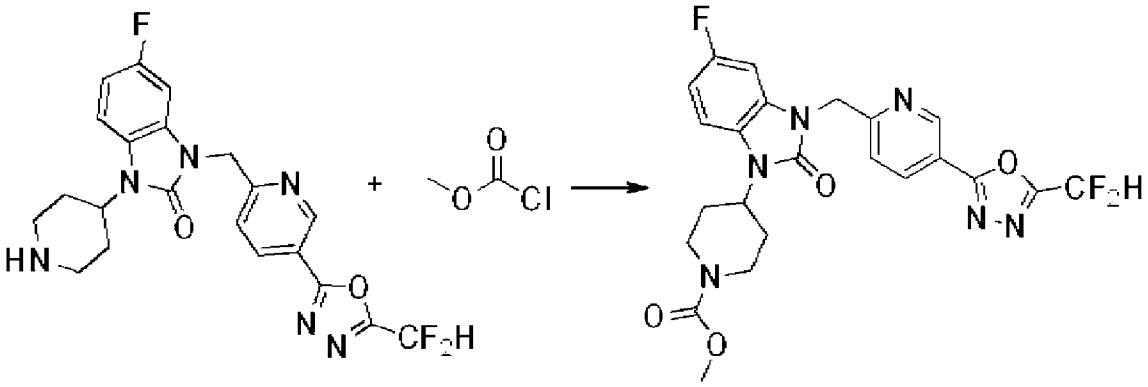
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.69 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 4.84 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.58 - 4.51 (m, 1H), 4.08 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.74 - 2.54 (m, 3H), 2.35 - 2.19 (m, 2H), 1.88 (t, *J* = 11.5 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 531.6 (M^+ + 1)。

【0253】

實例68：合成化合物68：4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-

2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸甲酯

[步驟1]合成化合物68



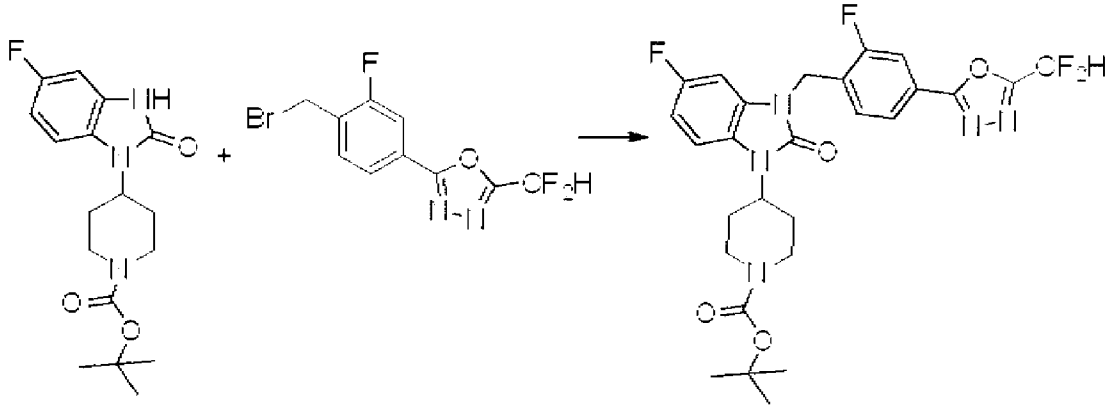
在室溫下將化合物48之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後將三乙胺(0.063 mL，0.450 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌10分鐘。將氯甲酸甲酯(0.043 g，0.450 mmol)添加至反應混合物中且在相同溫度下再攪拌18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.034 g，30.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.74 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.54 - 4.20 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.05 - 2.80 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 1.87 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 503.6 (M^+ + 1)。

【0254】

實例69：合成化合物69：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

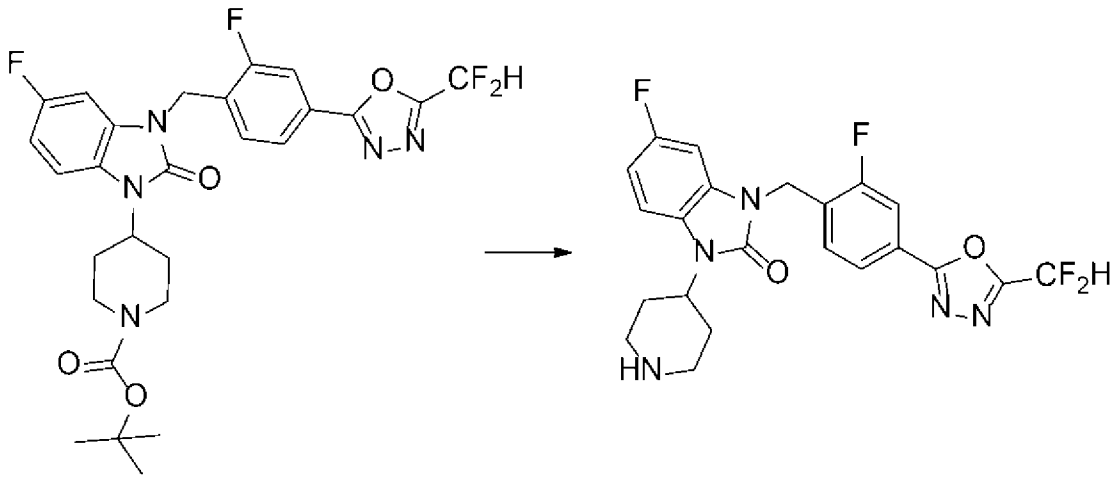
[步驟1]合成4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將化合物48之步驟3中製備的4-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.300 g，3.876 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.202 g，5.039 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.547 g，5.039 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至60%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(1.420 g，65.2%)。

【0255】

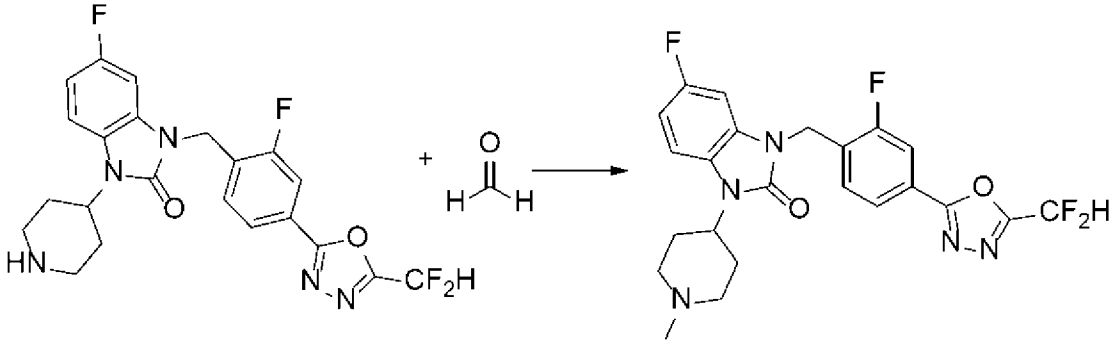
[步驟2]合成3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在0℃下將步驟1中製備的4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.420 g，2.529 mmol)溶解於二氯甲烷(15 mL)，其後將三氟乙酸(1.936 mL，25.288 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下攪拌5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 50至100%)純化且濃縮，得到產物，其後經由層析(SiO_2，40 g濾筒；二氯甲烷/甲醇=0至30%)再次純化所得產物且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.940 g，80.6%)。

【0256】

[步驟3]合成化合物69



在室溫下將步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-

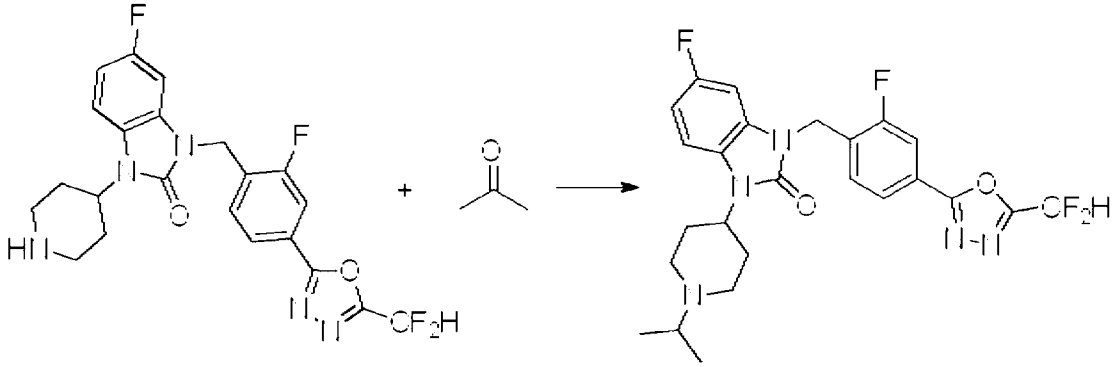
氟苯甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.433 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.217 mmol)及甲醛(0.013 g，0.433 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.037 g，35.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.68 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (td, *J* = 12.0, 2.1 Hz, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 476.4 (M^+ + 1)。

【0257】

實例70：合成化合物70：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物70



在室溫下將化合物69之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

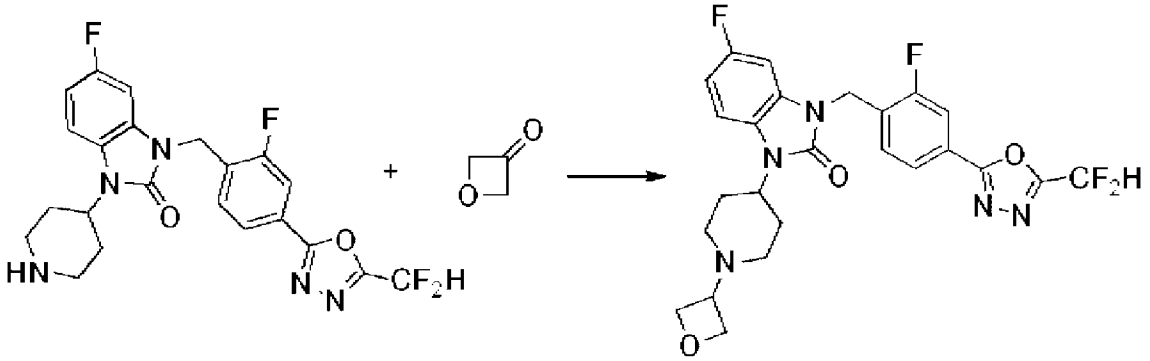
(0.100 g，0.217 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.433 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.217 mmol)及丙烷-2-酮(0.025 g，0.433 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.070 g，63.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.68 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 4H), 1.84 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 504.6 (M^+ + 1)。

【0258】

實例71：合成化合物71：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物71



在室溫下將化合物69之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

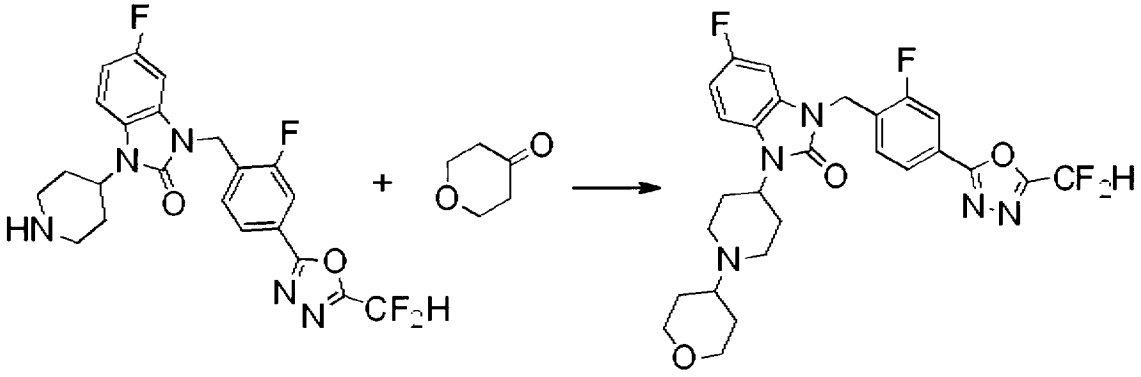
(0.100 g，0.217 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.433 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.217 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.031 g，0.433 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)在室溫下，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.077 g，68.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.69 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.64 (dt, *J* = 20.7, 6.4 Hz, 4H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.90 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.50 - 2.39 (m, 2H), 2.02 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.85 (dd, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 518.6 (M^+ + 1)。

【0259】

實例72：合成化合物72：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物72



在室溫下將化合物69之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

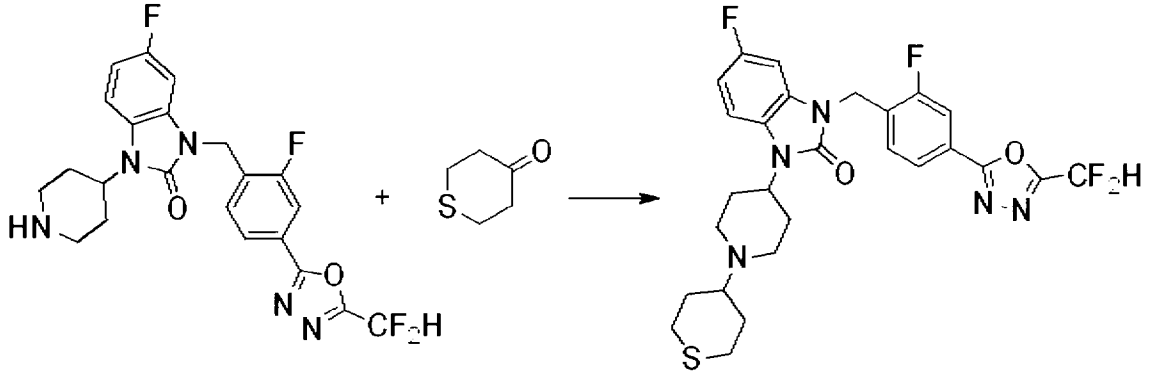
(0.100 g，0.217 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.433 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.217 mmol)及四氫-4H-哌喃-4-酮(0.043 g，0.433 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.048 g，40.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.69 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.64 (dt, *J* = 20.7, 6.4 Hz, 4H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.90 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.50 - 2.39 (m, 2H), 2.02 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.85 (dd, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 546.6 (M^+ + 1)。

【0260】

實例73：合成化合物73：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1-(1-(四氫-2H-硫代哌喃-4-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物73



在室溫下將化合物69之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

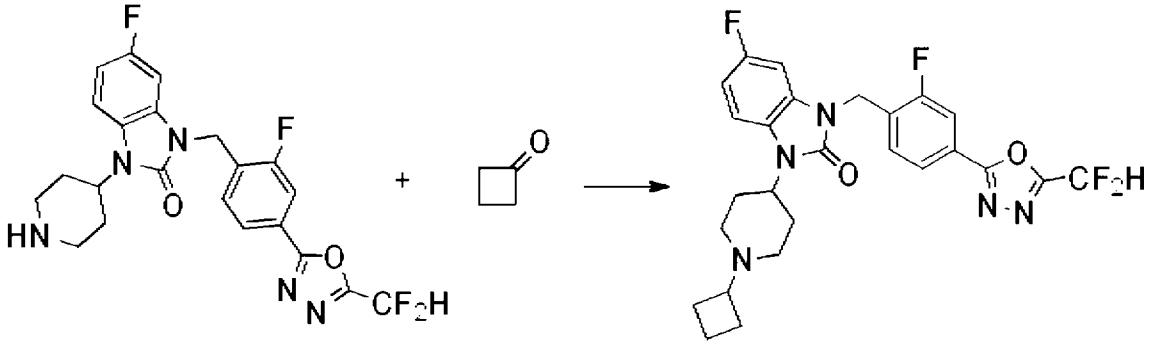
(0.100 g，0.217 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.433 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.217 mmol)及四氫-4H-硫代哌喃-4-酮(0.050 g，0.433 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.054 g，44.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.68 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 2.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.71 - 2.69 (m, 4H), 2.53 - 2.33 (m, 5H), 2.16 - 2.13 (m, 2H), 1.83 (dd, *J* = 11.6, 2.3 Hz, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 562.6 (M^+ + 1)。

【0261】

實例74：合成化合物74：1-(1-環丁基哌啶-4-基)-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物74



在室溫下將化合物69之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.433 mmol)、

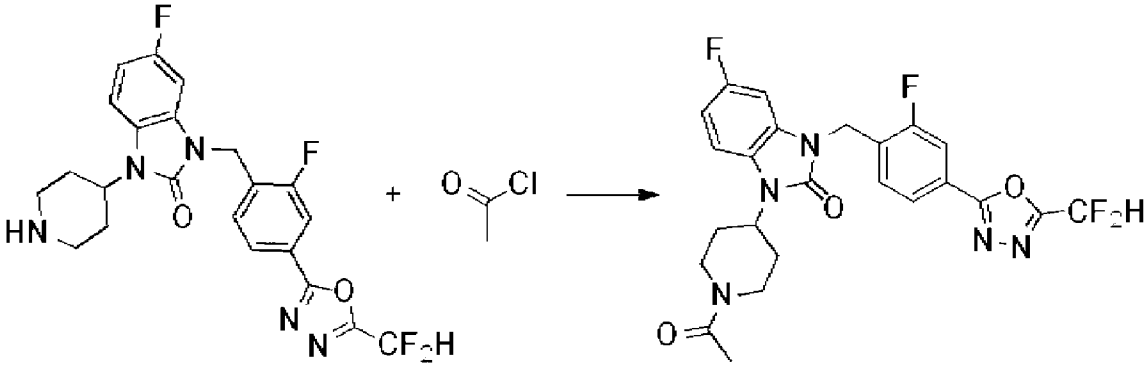
乙酸(0.012 mL，0.217 mmol)及環丁酮(0.030 g，0.433 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.079 g，70.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.03 - 6.77 (m, 2H), 6.68 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 3.29 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 4H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.89 - 1.63 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 516.5 (M^+ + 1)。

【0262】

實例75：合成化合物75：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1-(1-(四氫-2H-硫代哌喃-4-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物75



在室溫下將化合物69之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙胺(0.060 mL，0.433 mmol)及乙醯氯(0.023

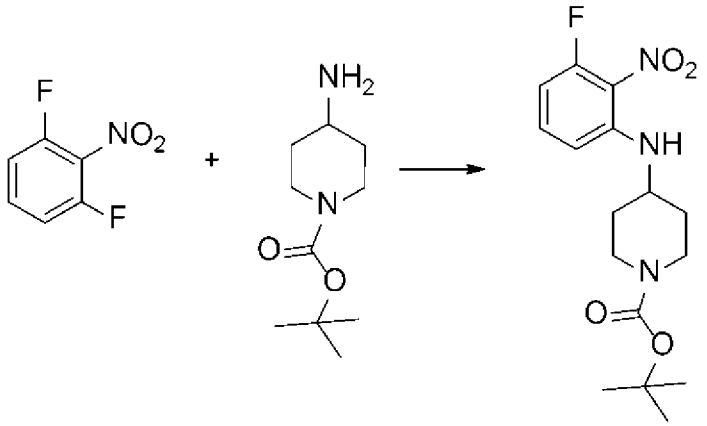
mL，0.325 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.101 g，92.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 - 7.79 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 6.99 - 6.69 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.89 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 504.6 (M^+ + 1)。

【0263】

實例76：合成化合物76：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-((3-氟-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

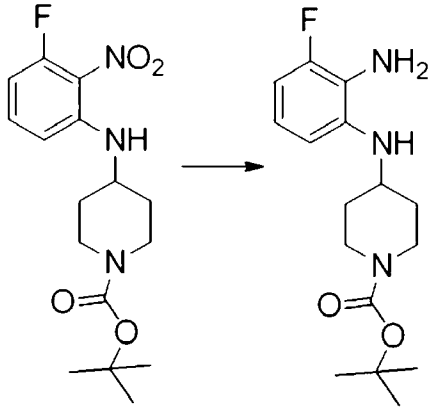


在室溫下將1,3-二氟-2-硝基苯(3.000 g，18.857 mmol)、4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.777 g，18.857 mmol)、碳酸鉀(3.127 g，22.629 mmol)及碘化鉀(0.031 g，0.189 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫

來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將水倒入所得濃縮物中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至40%)純化且濃縮，得到呈紅色固體形式之標題化合物(4.300 g，67.2%)。

【0264】

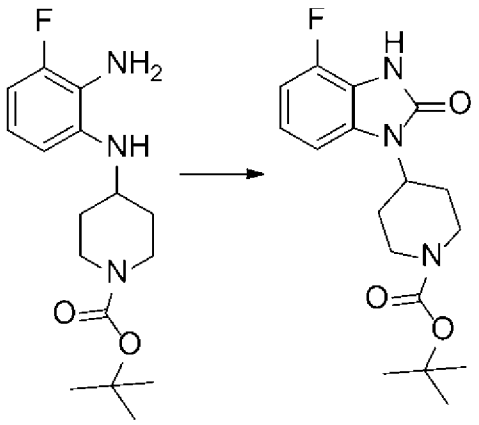
[步驟2]合成4-((2-胺基-3-氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟1中製備的4-((3-氟-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.300 g，12.671 mmol)溶解於甲醇(120 mL)，其後在相同溫度下在氫氣球存在下攪拌所得溶液18小時。反應混合物經由矽藻土過濾以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑。隨後，使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(3.260 g，83.2%)。

【0265】

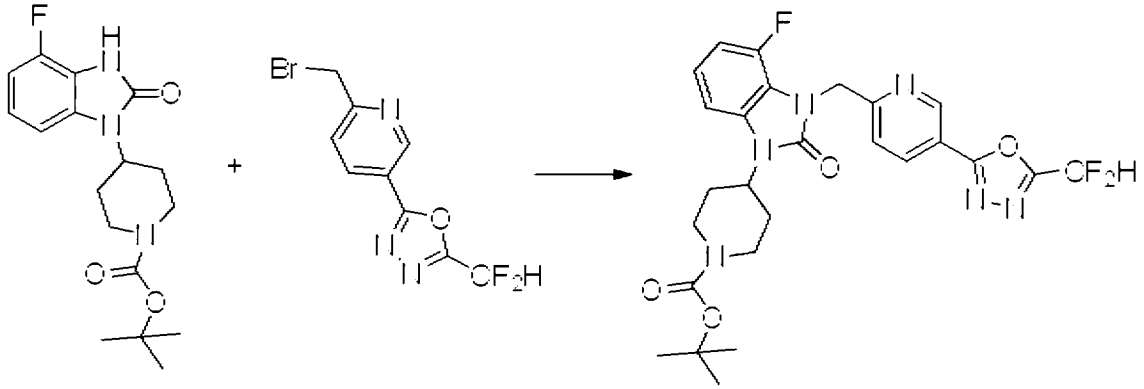
[步驟3]合成4-(4-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將步驟2中製備的4-((2-胺基-3-氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.260 g，10.537 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)，其後將1,1'-羰基二咪唑(CDI，1.879 g，11.591 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下攪拌18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈紫色固體形式之標題化合物(2.320 g，65.7%)。

【0266】

[步驟4]合成4-(4-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

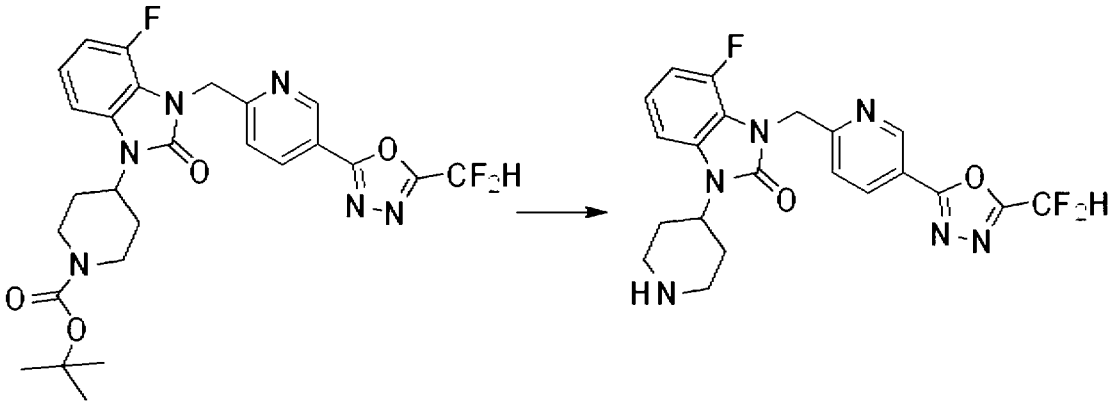


在0℃下將步驟3中製備的4-((2-胺基-3-氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.260 g，10.537 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)，其後

將1,1'-羰基二咪唑(CDI，1.879 g，11.591 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下攪拌18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈紫色固體形式之標題化合物(2.320 g，65.7%)。

【0267】

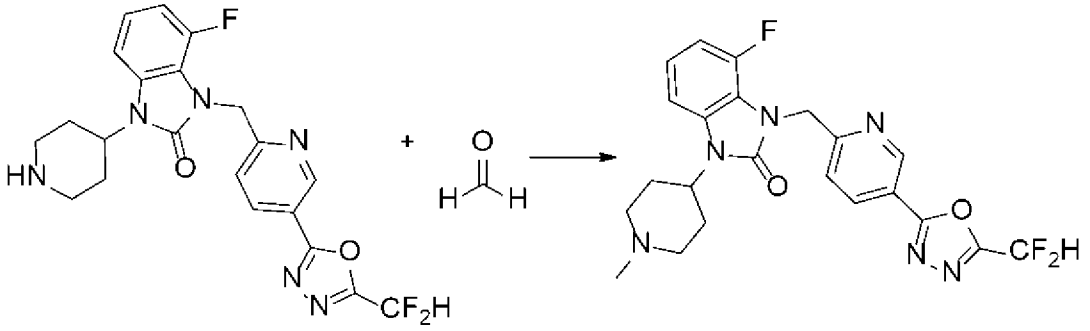
[步驟5]合成3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在0℃下將步驟4中製備的4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.650 g，4.866 mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)，其後將三氟乙酸(7.453 mL，97.330 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下攪拌5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(1.800 g，83.2%)。

【0268】

[步驟6]合成化合物76



在室溫下將步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)、乙酸(0.013 mL，0.225 mmol)及甲醛(0.014 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.040 g，39.0%)。

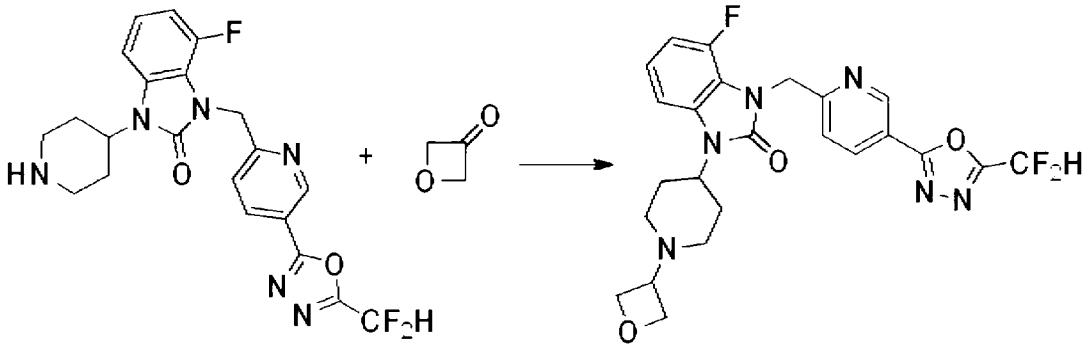
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.72 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 1.87 - 1.83 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 459.3 (M^+ + 1)。

【0269】

實例77：合成化合物77：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟-1-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑

-2-酮

[步驟1]合成化合物77



在室溫下將化合物76之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)、乙酸(0.013 mL，0.225 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.032 g，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.047 g，41.6%)。

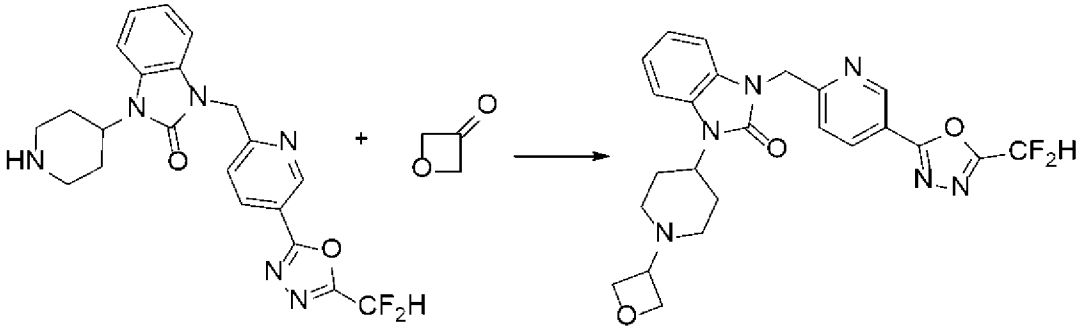
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.04 - 6.72 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 4.64 (dt, *J* = 22.3, 6.4 Hz, 4H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.90 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.01 (td, *J* = 11.8, 1.9 Hz, 2H), 1.89 - 1.85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 501.6 (M^+ + 1)。

【0270】

實例78：合成化合物78：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-

基)甲基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物78



在室溫下將1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.235 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.099 g，0.469 mmol)、乙酸(0.013 mL，0.235 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.034 g，0.469 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.053 g，46.8%)。

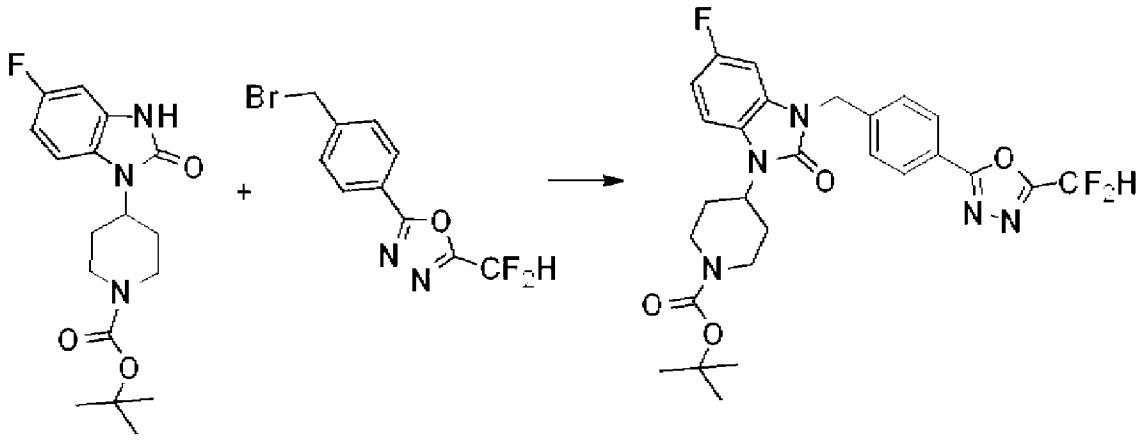
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 12.3, 4.0 Hz, 2H), 7.09 - 6.78 (m, 4H), 5.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.64 (dt, *J* = 19.7, 6.4 Hz, 4H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.01 (td, *J* = 11.8, 1.9 Hz, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 483.0 (M^+ + 1)。

【0271】

實例79：合成化合物79：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-

5-氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

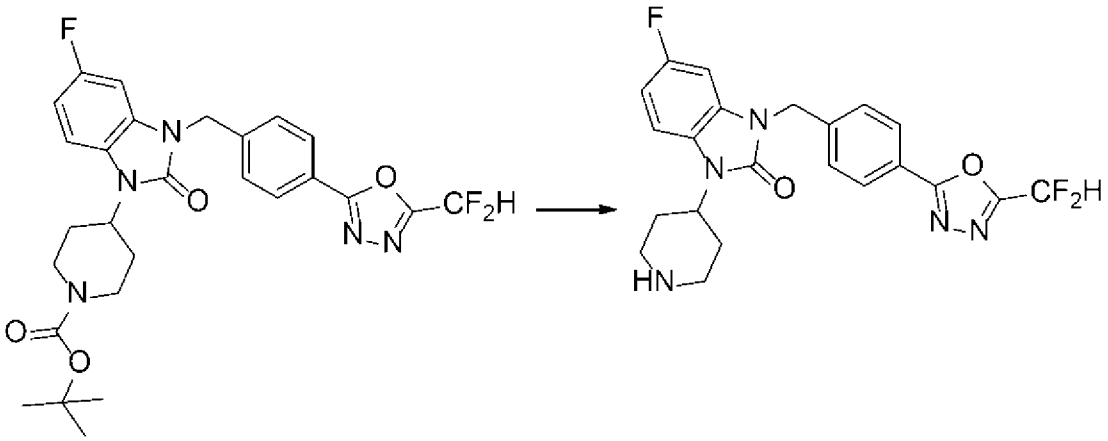
[步驟1]合成4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將4-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.300 g，3.876 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.202 g，5.039 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.457 g，5.039 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(1.880 g，89.2%)。

【0272】

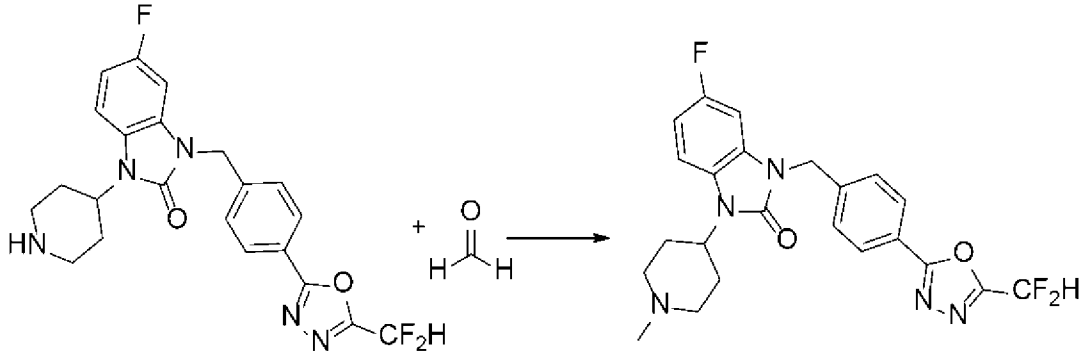
[步驟2]合成3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在0℃下將步驟1中製備的4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.880 g，3.459 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)，其後將三氟乙酸(2.649 mL，34.587 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下攪拌5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷 = 50至100%)純化且濃縮，得到產物，其後經由層析(SiO_2，40 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至40%)再次純化所得產物且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(1.230 g，80.2%)。

【0273】

[步驟3]合成化合物79



在室溫下將步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯

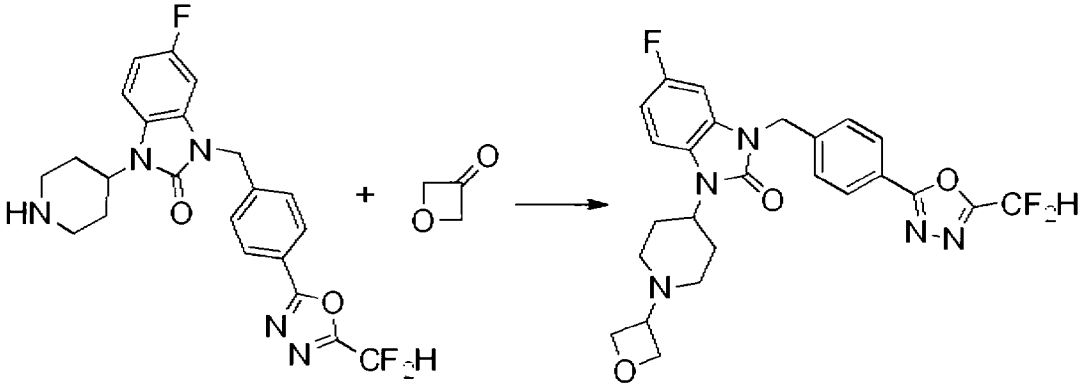
甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.226 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.096 g，0.451 mmol)、乙酸(0.013 mL，0.226 mmol)及甲醛(0.014 g，0.451 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.067 g，65.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.73 (td, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.02 - 2.99 (m, 2H), 2.50 - 2.39 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 458.3 (M^+ + 1)。

【0274】

實例80：合成化合物80：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5-氟-1-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物80



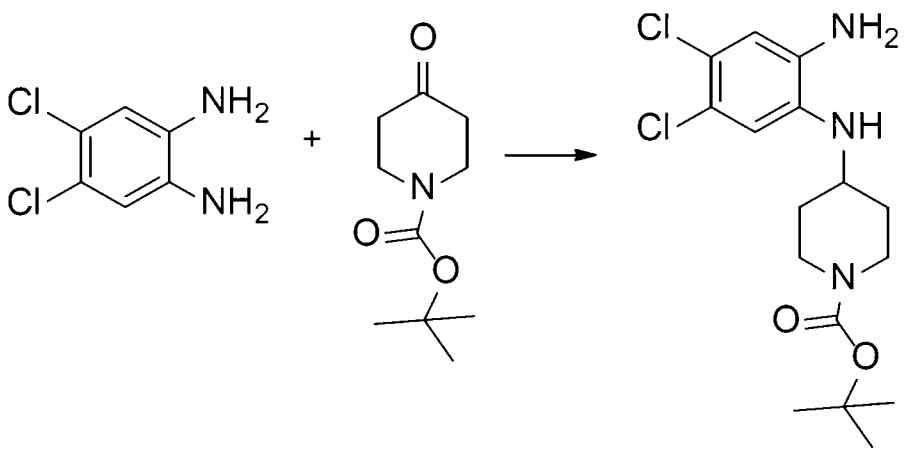
在室溫下將化合物79之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.226 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.096 g，0.451 mmol)、乙酸(0.013 mL，0.226 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.033 g，0.451 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.086 g，76.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.76 (td, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.63 (dt, *J* = 22.9, 6.4 Hz, 4H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.01 (td, *J* = 11.8, 1.9 Hz, 2H), 1.87 - 1.83 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 500.6 (M^+ + 1)。

【0275】

實例81：合成化合物81：5,6-二氯-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

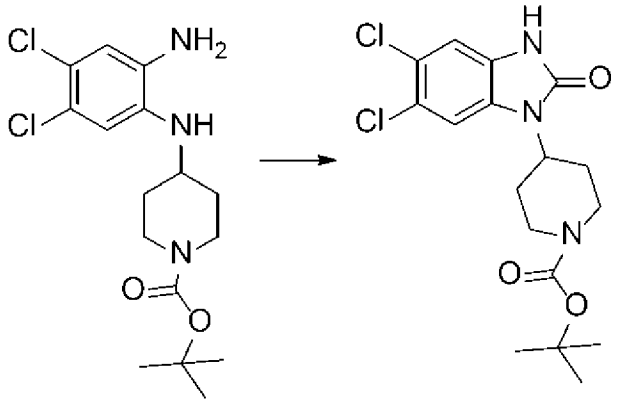
[步驟1]合成4-((2-胺基-4,5-二氯苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將4,5-二氯苯-1,2-二胺(5.000 g，28.244 mmol)、4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(6.753 g，33.893 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(11.972 g，56.488 mmol)及乙酸(1.617 mL，28.244 mmol)溶解於二氯甲烷(280 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，120 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(4.380 g，43.0%)。

【0276】

[步驟2]合成4-(5,6-二氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

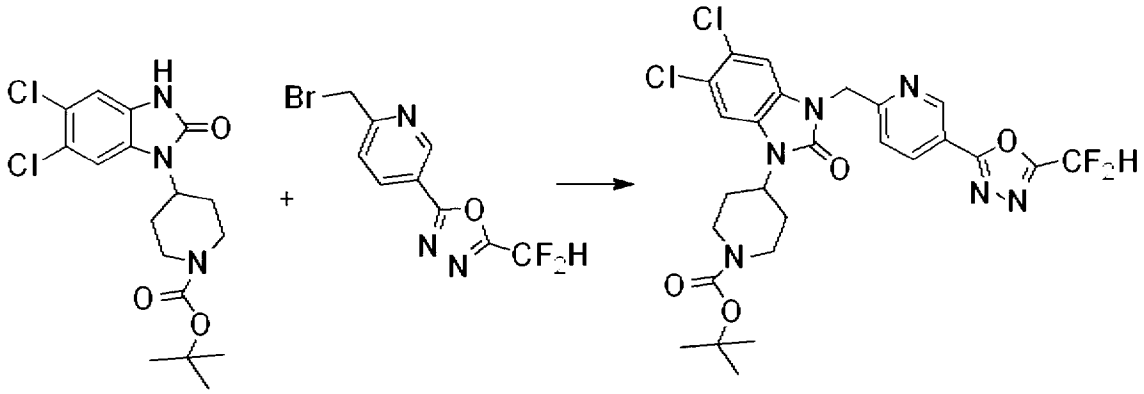


將步驟1中製備的4-((2-胺基-4,5-二氯苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.380 g，12.157 mmol)溶解於四氫呋喃(120 mL)，其後將1,1'-羰基二

咪唑(CDI，2.760 g，17.020 mmol)在0℃下添加至所得溶液中且在室溫下攪拌18小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用水洗滌有機層，隨後用無水硫酸鈉脫水，隨後過濾，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，120 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈灰色固體形式之標題化合物(4.110 g，87.5%)。

【0277】

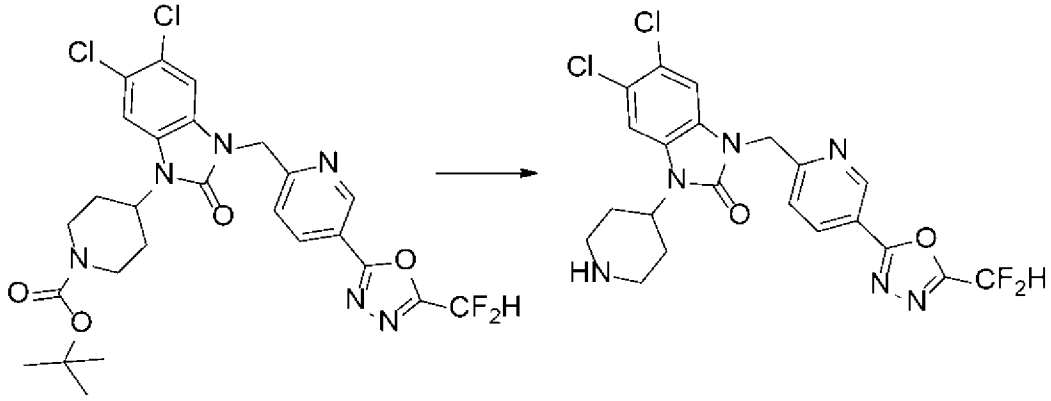
[步驟3]合成4-(5,6-二氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟2中製備的4-(5,6-二氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.800 g，7.249 mmol)、氫化鈉(60.00%，0.377 g，9.423 mmol)及2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.733 g，9.423 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(70 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(3.240 g，75.1%)。

【0278】

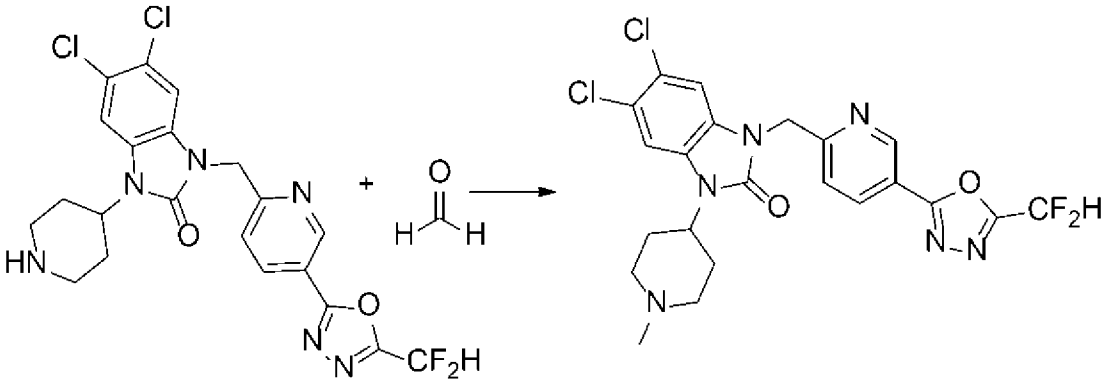
[步驟4]合成5,6-二氯-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在0℃下將步驟3中製備的4-(5,6-二氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.240 g，5.441 mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)，其後將三氟乙酸(8.334 mL，108.829 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下攪拌5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；二氯甲烷/甲醇=0至30%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，80 g濾筒；二氯甲烷/甲醇=0至30%)再次純化所得產物且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(2.316 g，85.9%)。

【0279】

[步驟5]合成化合物81



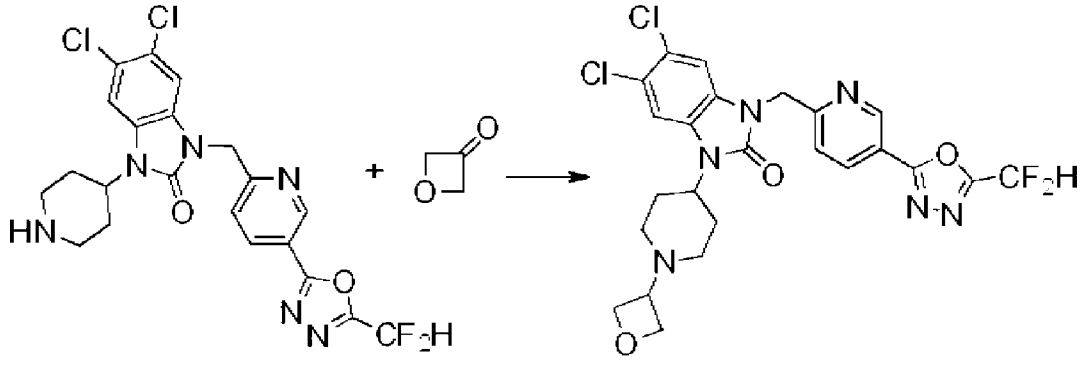
在室溫下將步驟4中製備的5,6-二氯-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.202 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.086 g，0.404 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.202 mmol)及甲醛(0.012 g，0.404 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.051 g，49.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.40 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 5H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 511.5 (M^+ + 2)。

【0280】

實例82：合成化合物82：5,6-二氯-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物82



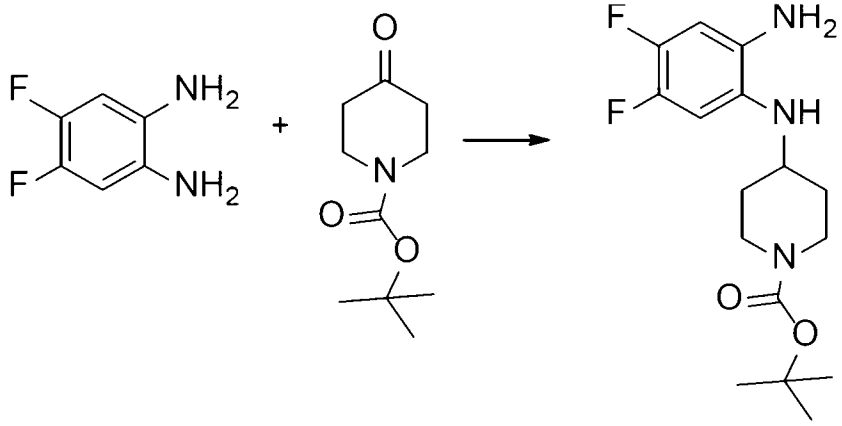
在室溫下將化合物81之步驟2中製備的5,6-二氯-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.202 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.086 g，0.404 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.202 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.029 g，0.404 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.091 g，82.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 0.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.65 (dt, *J* = 19.9, 6.4 Hz, 4H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.87 - 1.83 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 553.5 (M^+ + 2)。

【0281】

實例83：合成化合物83：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

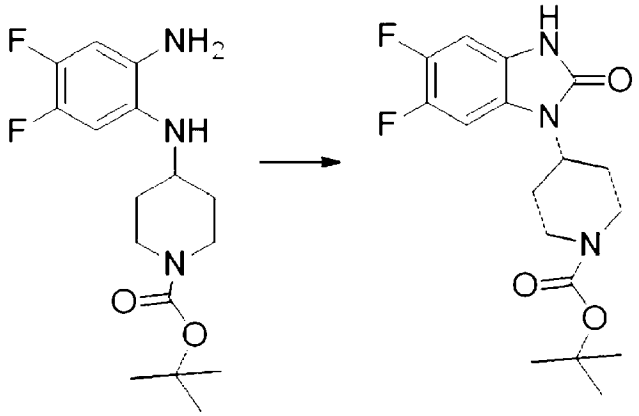
[步驟1]合成4-((2-胺基-4,5-二氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫將4,5-二氟苯-1,2-二胺(4.000 g，27.755 mmol)、4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.807 g，29.142 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(11.765 g，55.509 mmol)溶解於二氯甲烷(270 mL)中，其後在相同溫度攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至40%)純化且濃縮，得到呈棕色液體形式之標題化合物(5.970 g，65.7%)。

【0282】

[步驟2]合成4-(5,6-二氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

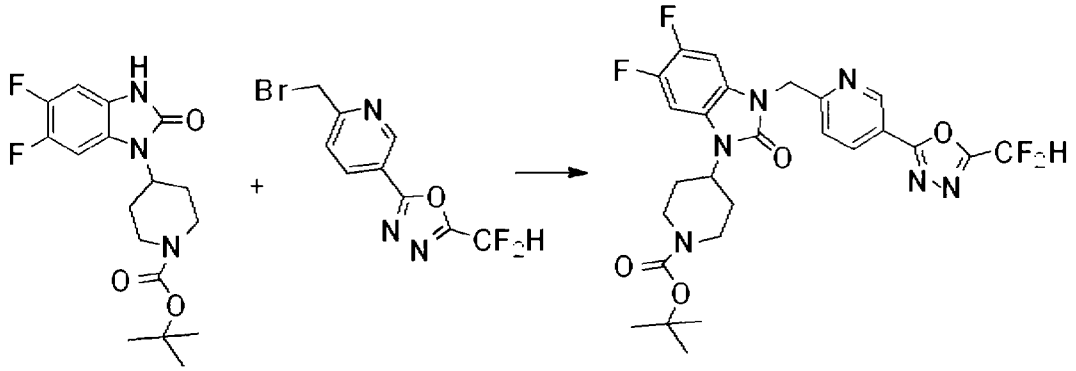


在0℃將步驟1中製備的4-((2-胺基-4,5-二氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.970 g，18.236 mmol)溶解於四氫呋喃(180 mL)中，其後將1,1'-羰基二咪唑(CDI，3.548 g，21.883 mmol)添加至所得溶液中且在室溫攪拌18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將水倒入所得濃縮物中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至80%)純化且濃縮，得到呈棕

色固體形式之標題化合物(5.060 g，78.5%)。

【0283】

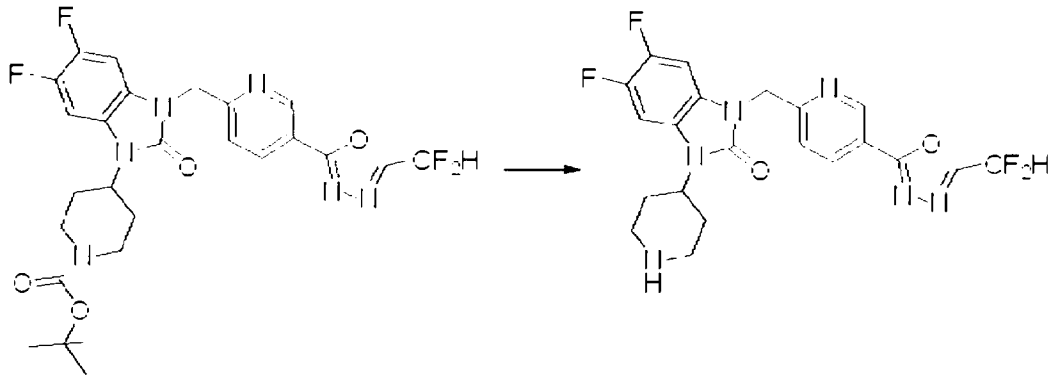
[步驟3]合成4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將步驟2中製備的4-(5,6-二氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.600 g，4.528 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.272 g，6.792 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.707 g，5.886 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(1.580 g，62.0%)。

【0284】

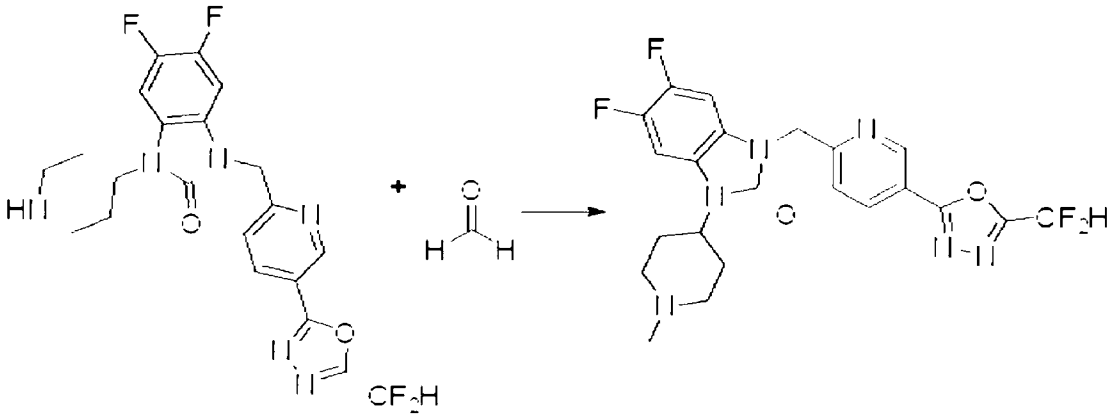
[步驟4]合成1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在0℃下將步驟3中製備的4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.580 g，2.809 mmol)溶解於二氯甲烷(19 mL)，其後將三氟乙酸(2.151 mL，28.087 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下攪拌5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 50至100%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，40 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至30%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.513 g，39.5%)。

【0285】

[步驟5]合成化合物83



在室溫下將步驟4中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡

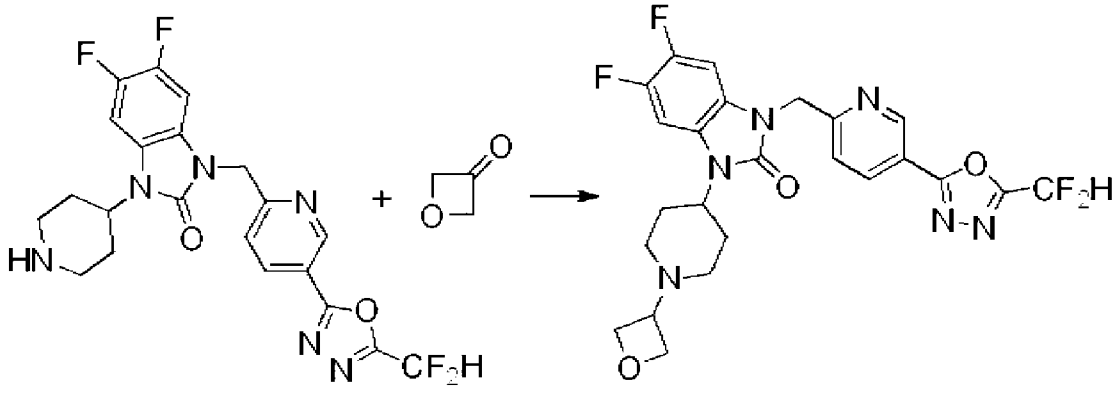
啶-2-基)甲 基)-5,6-二 氟-3-(哌 啶-4-基)-1,3-二 氫-2H-苯 并[d]咪 唑-2-酮(0.100 g，0.216 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.433 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.216 mmol)及甲醛(0.013 g，0.433 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.070 g，67.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 10.4, 6.7 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.01 (dd, *J* = 9.8, 1.9 Hz, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 5H), 2.14 (td, *J* = 12.0, 2.1 Hz, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 477.6 (M^+ + 1)。

【0286】

實例84：合成化合物84：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物84



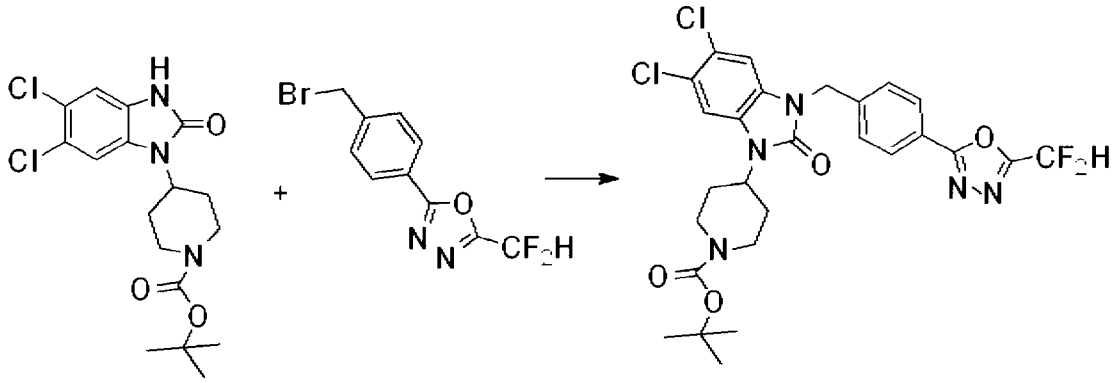
在室溫下將化合物83之步驟4中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.216 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.433 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.216 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.031 g，0.433 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.071 g，63.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.97 (dt, *J* = 21.5, 200.2 Hz, 4H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.90 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.01 (td, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 519.6 (M^+ + 1)。

【0287】

實例85：合成化合物85：5,6-二氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

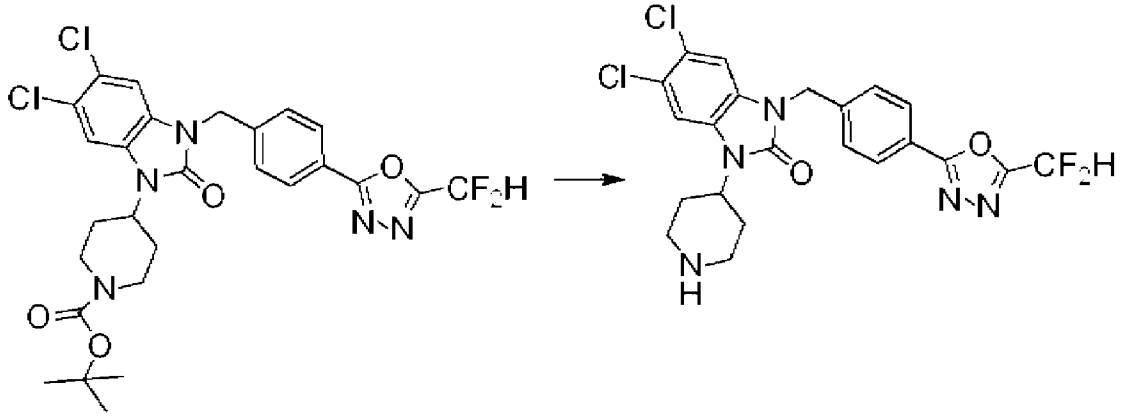
[步驟1]合成4-(5,6-二氯-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將化合物81之步驟2中製備的4-(5,6-二氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.050 g，5.307 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.318 g，7.961 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.994 g，6.899 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌5小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(2.120 g，67.2%)。

【0288】

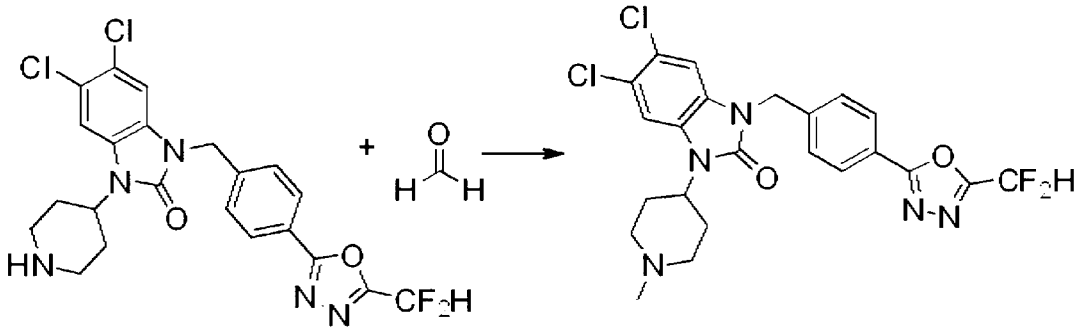
[步驟2]合成4-(5,6-二氯-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟1中製備的4-(5,6-二氯-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.120 g，3.566 mmol)及三氟乙酸(2.731 mL，35.664 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至30%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.195 g，9.2%)。

【0289】

[步驟3]合成化合物85



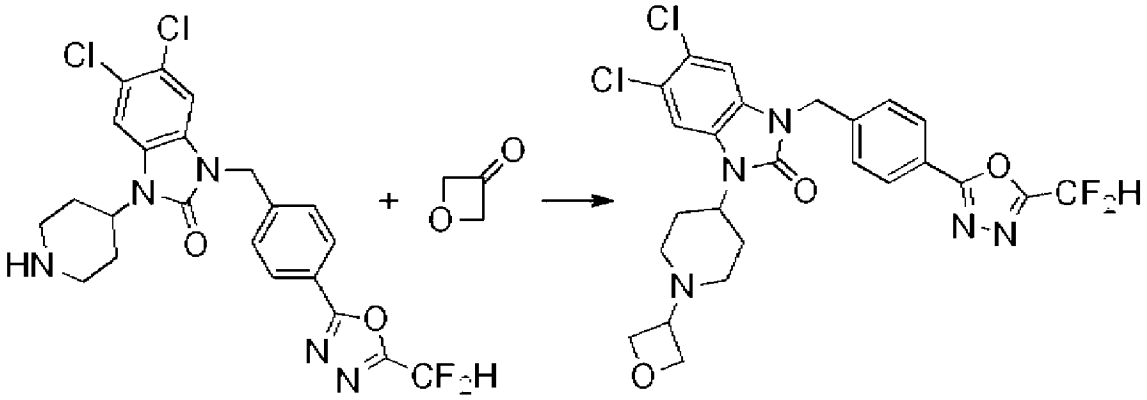
在室溫下將步驟2中製備的5,6-二氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.202 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.086 g，0.405 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.202 mmol)及甲醛(0.012 g，0.405 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.065 g，63.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 3H), 6.90 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 5H), 2.16 (td, *J* = 12.0, 2.1 Hz, 2H), 1.85 - 1.81 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 510.5 (M^+ + 2)。

【0290】

實例86：合成化合物86：5,6-二氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物86



在室溫下將化合物85之步驟2中製備的5,6-二氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.202 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.086 g，0.405 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.202 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.029 g，0.405 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.056 g，50.3%)。

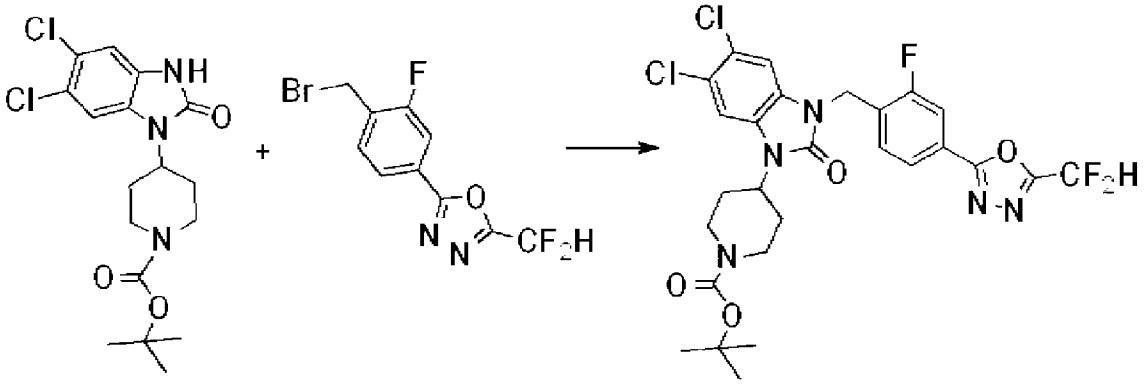
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 - 8.06 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5

Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.90 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.66 (dt, *J* = 19.4, 6.4 Hz, 4H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 552.5 (M^+ + 2)。

【0291】

實例87：合成化合物87：5,6-二氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-(5,6-二氯-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

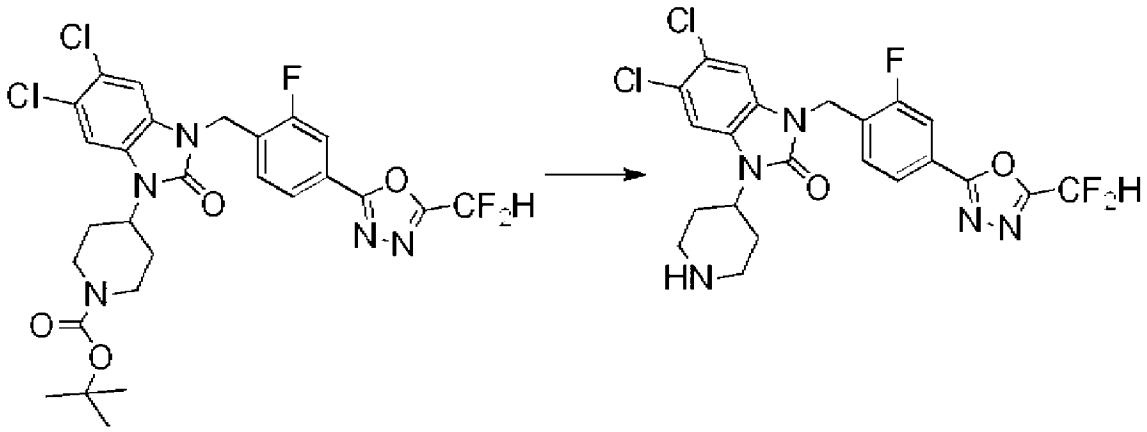


在0℃下將化合物81之步驟2中製備的4-(5,6-二氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.050 g，5.307 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.318 g，7.961 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.119 g，6.899 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌5小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題

化合物(2.157 g，66.4%)。

【0292】

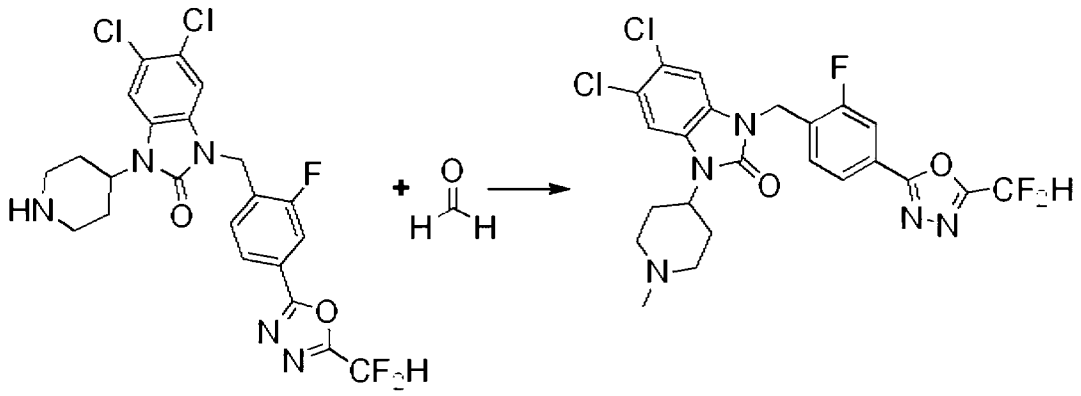
[步驟2]合成5,6-二氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟1中製備的4-(5,6-二氯-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.157 g，3.522 mmol)及三氟乙酸(2.697 mL，35.219 mmol)溶解於二氯甲烷(25 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(1.268 g，70.3%)。

【0293】

[步驟3]合成化合物87



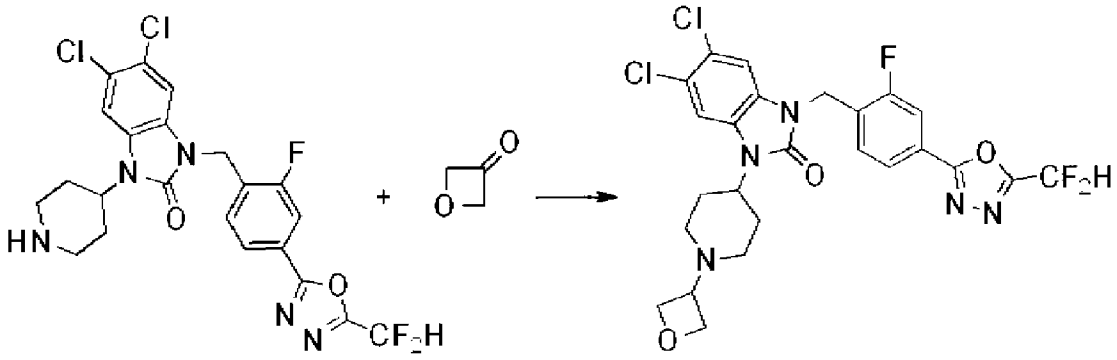
在室溫下將步驟2中製備的5,6-二氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.195 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.083 g，0.390 mmol)、乙酸(0.011 mL，0.195 mmol)及甲醛(0.012 g，0.390 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.061 g，58.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 5H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.81 (dd, *J* = 12.0, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 526.5 (M^+)。

【0294】

實例88：合成化合物88：5,6-二氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物88



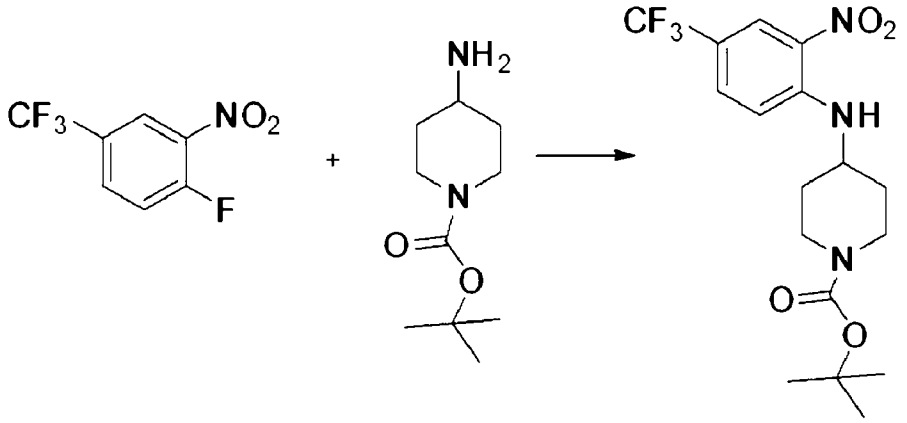
在室溫下將化合物87之步驟2中製備的5,6-二氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.195 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.083 g，0.390 mmol)、乙酸(0.011 mL，0.195 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.028 g，0.390 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.067 g，60.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 - 7.83 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.65 (dt, *J* = 19.6, 6.4 Hz, 4H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 2H), 1.85 (dd, *J* = 12.0, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 568.5 (M^+)。

【0295】

實例89：合成化合物89：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

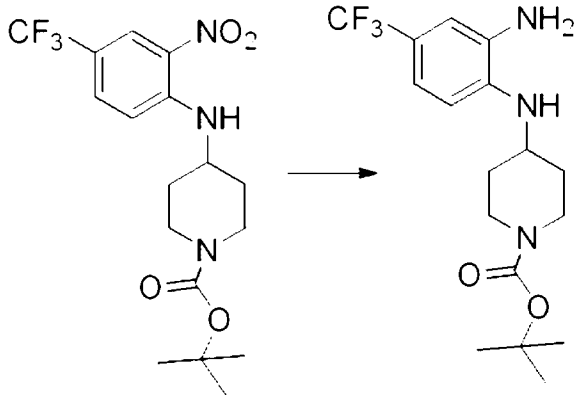
[步驟1]合成4-((2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將1-氟-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(5.000 g，23.912 mmol)、4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.029 g，25.108 mmol)、碳酸鉀(6.609 g，47.824 mmol)及碘化鉀(0.397 g，2.391 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(240 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將水倒入所得濃縮物中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，120 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(7.920 g，85.1%)。

【0296】

[步驟2]合成4-((2-胺基-4-(三氟甲基)苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

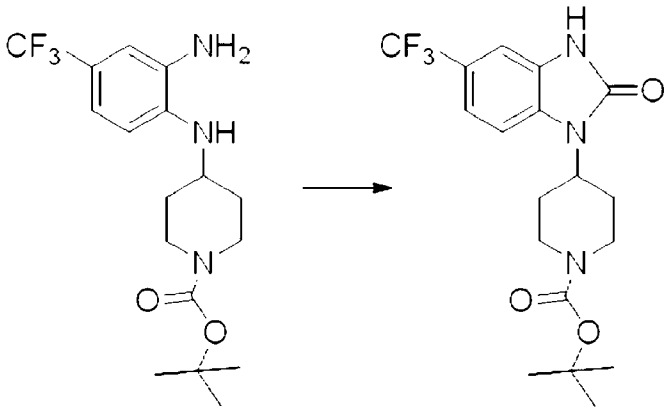


在室溫下將步驟1中製備的4-((2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)胺基)哌啶-

1-甲酸第三丁酯(7.920 g，20.340 mmol)及Pd/C (10%，0.481 g，2.034 mmol)溶解於甲醇(200 mL)，其後在相同溫度下在氫氣球存在下攪拌所得溶液18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(7.130 g，97.5%，紫色固體)。

【0297】

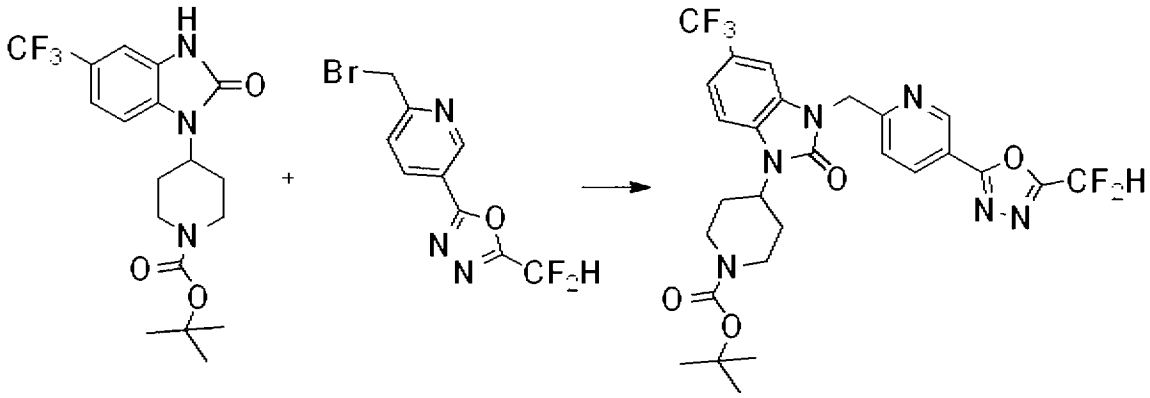
[步驟3]合成4-(2-側氧基-5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將步驟2中製備的4-((2-胺基-4-(三氟甲基)苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(7.130 g，19.839 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(200 mL)，其後將1,1'-羰基二咪唑(CDI，4.504 g，27.775 mmol)在0℃下添加至所得溶液中且在室溫下攪拌18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，120 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈灰色固體形式之標題化合物(7.610 g，99.5%)。

【0298】

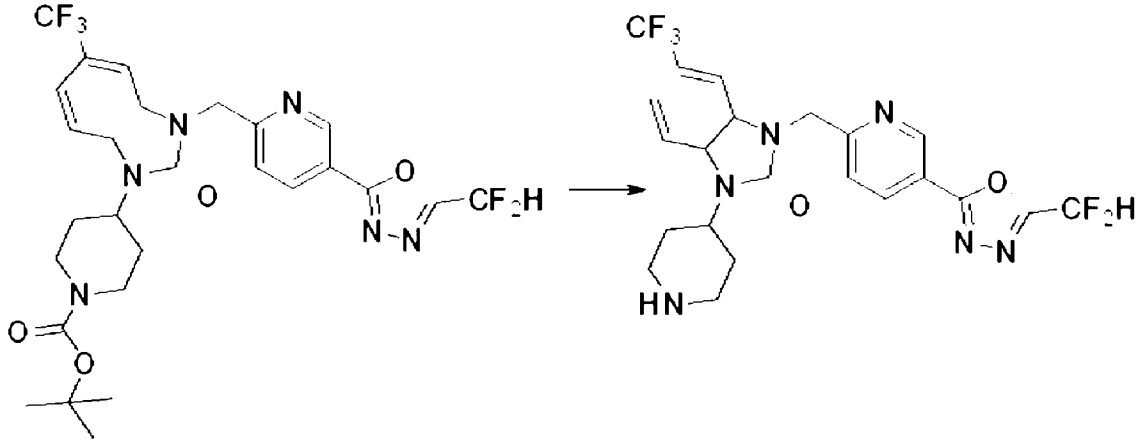
[步驟4]合成4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將步驟3中製備的4-(2-側氧基-5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.500 g，6.487 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(65 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.389 g，9.730 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.446 g，8.433 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌5小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(2.516 g，65.2%)。

【0299】

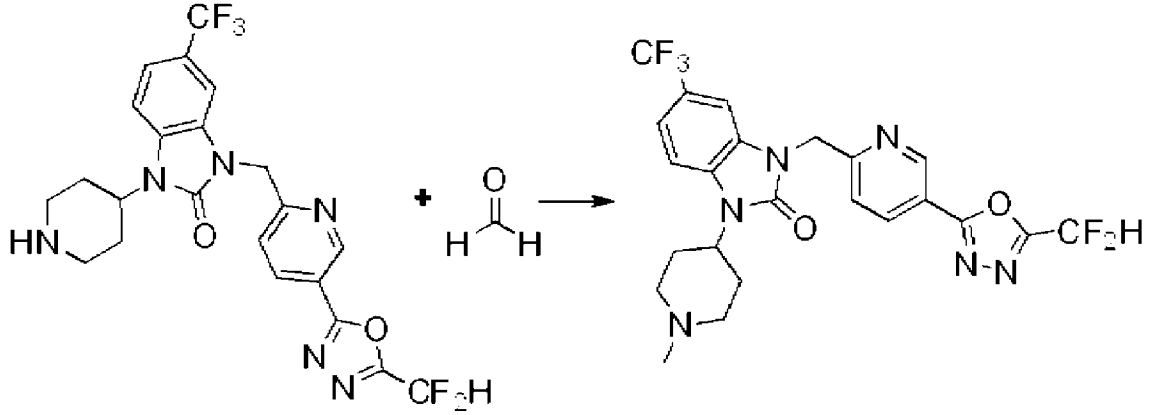
[步驟5]合成3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟4中製備的4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.510 g，4.222 mmol)及三氟乙酸(3.233 mL，42.218 mmol)溶解於二氯甲烷(40 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 50至100%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，40 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至50%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(1.573 g，75.4%)。

【0300】

[步驟6]合成化合物89



在室溫下將步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.202 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.086 g，0.405 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.202 mmol)及甲醛(0.012 g，0.405 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠

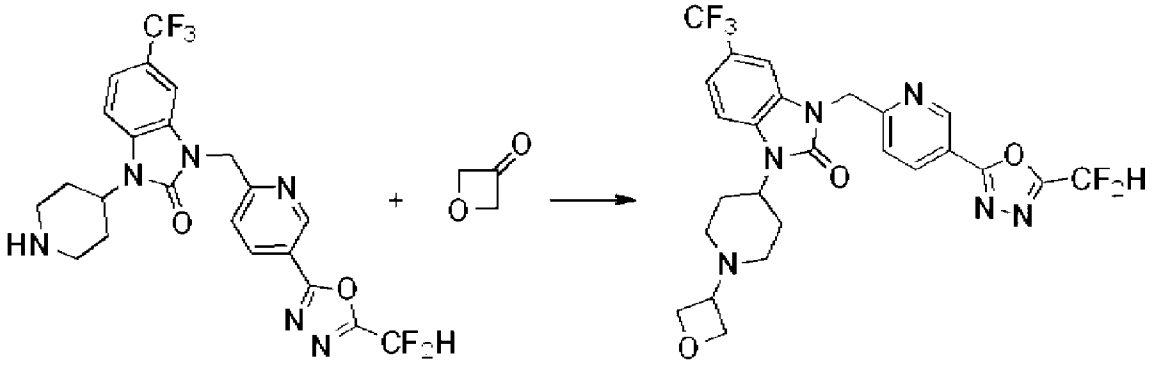
過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.061 g，59.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 4H), 6.91 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.55 - 2.43 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (td, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 509.3 (M^+ + 1)。

【0301】

實例90：合成化合物90：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物90



在室溫下將化合物89之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.202 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.086 g，0.405 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.202 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.029 g，0.405 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃

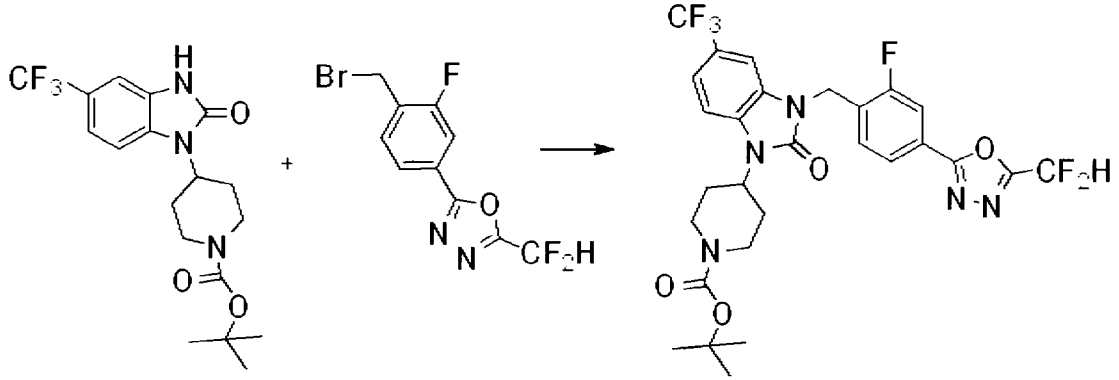
取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.083 g，74.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 - 9.25 (m, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.64 (dt, *J* = 22.9, 6.4 Hz, 4H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.52 - 2.42 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.89 - 1.85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 551.6 (M^+ + 1)。

【0302】

實例91：合成化合物91：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

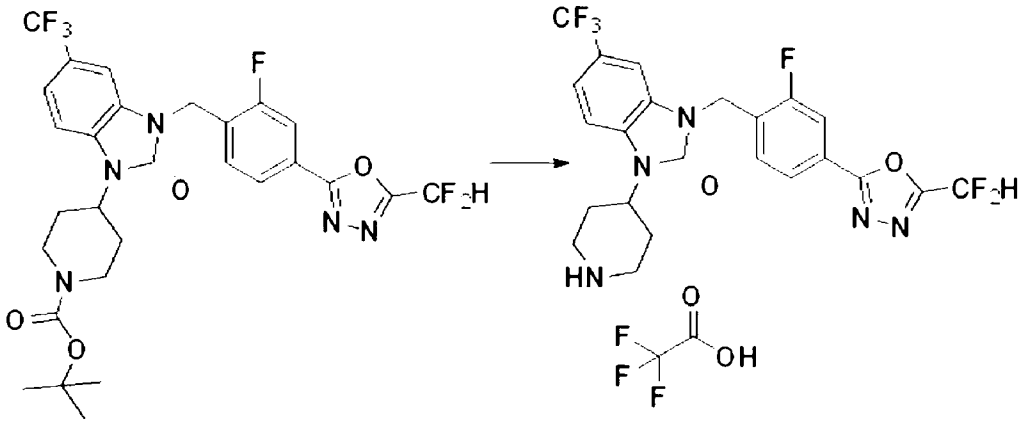


在0℃下將化合物89之步驟3中製備的4-(2-側氧基-5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.500 g，6.487 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(65 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.389 g，9.730 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴

甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.590 g，8.433 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌5小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/已烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(2.821 g，71.1%)。

【0303】

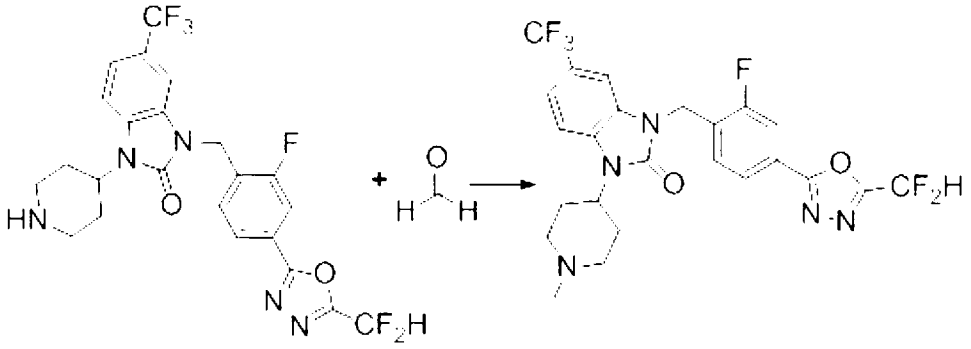
[步驟2]合成3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯



在室溫下將步驟1中製備的4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.500 g，5.723 mmol)及三氟乙酸(4.383 mL，57.232 mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(4.770 g，133.3%，淡黃色固體)。

【0304】

[步驟3]合成化合物91



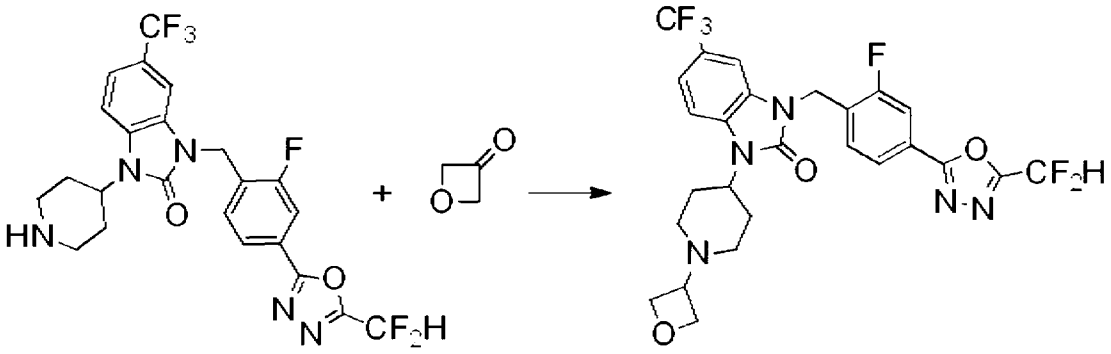
在室溫下將步驟2中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲 基)-5,6-二 氟-3-(哌 啶-4-基)-1,3-二 氫-2H-苯 并[d]咪 唑-2-酮(0.100 g，0.196 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.083 g，0.391 mmol)、乙酸(0.011 mL，0.196 mmol)及甲醛(0.012 g，0.391 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.079 g，77.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.83 (m, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.51 - 2.41 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 1.85 - 1.81 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 526.1 (M^+ + 1)。

【0305】

實例92：合成化合物92：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物92



在室溫下將化合物91之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.196 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.083 g，0.391 mmol)、乙酸(0.011 mL，0.196 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.028 g，0.391 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.093 g，83.7%)。

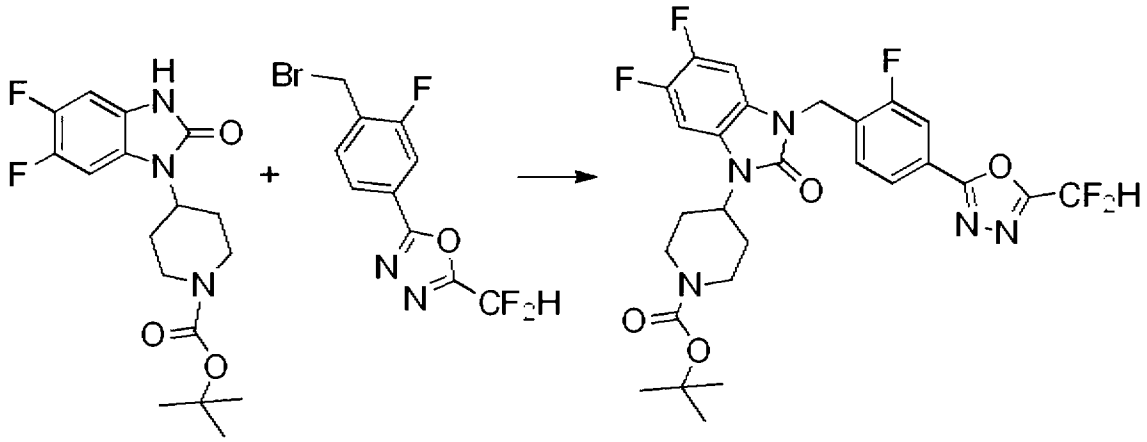
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 6.90 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.64 (dt, *J* = 23.1, 6.4 Hz, 4H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.51 - 2.41 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 568.2 (M^+ + 1)。

【0306】

實例93：合成化合物93：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5,6-二氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5,6-

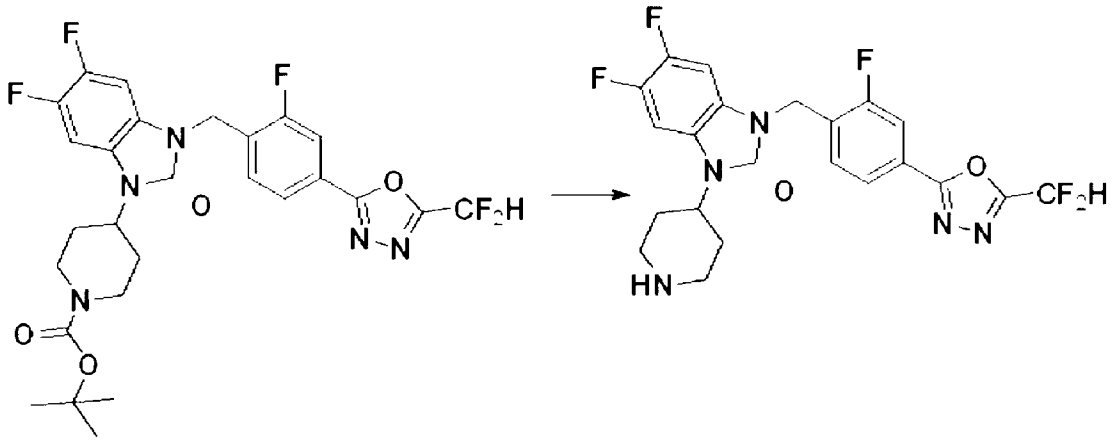
二氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將化合物83之步驟2中製備的4-(5,6-二氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.600 g，4.528 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.272 g，6.792 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.807 g，5.886 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌5小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(1.270 g，48.4%)。

【0307】

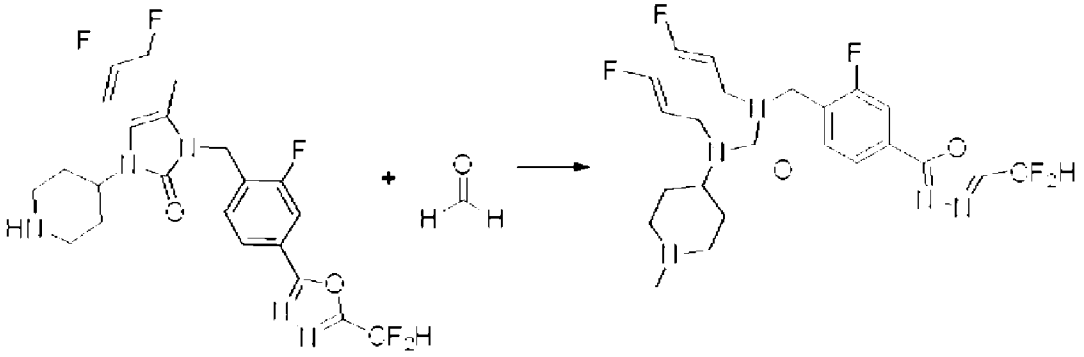
[步驟2]合成1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5,6-二氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟1中製備的4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5,6-二氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.270 g，2.191 mmol)及三氟乙酸(1.678 mL，21.914 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.401 g，38.1%)。

【0308】

[步驟3]合成化合物93



在室溫下將步驟2中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5,6-二氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100

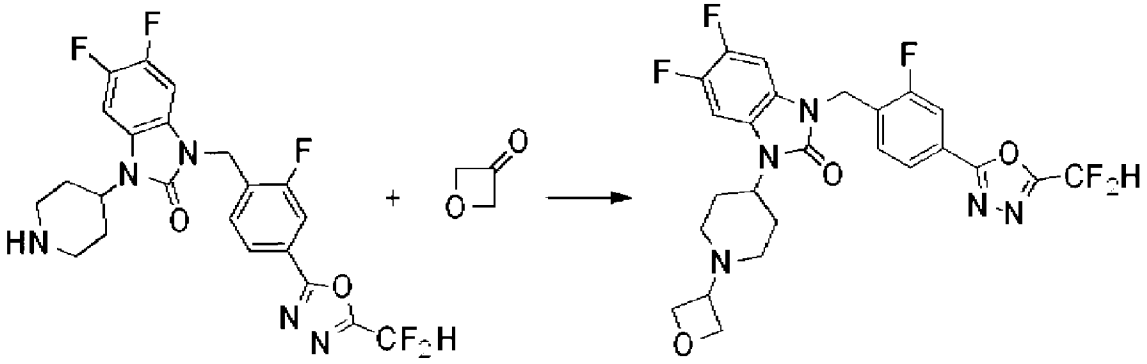
g，0.209 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.088 g，0.417 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.209 mmol)及甲醛(0.013 g，0.417 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.051 g，49.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 7.03 - 6.76 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 5H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.83 - 1.79 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 494.4 (M^+ + 1)。

【0309】

實例94：合成化合物94：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5,6-二氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物94



在室溫下將化合物93之步驟2中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5,6-二氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-

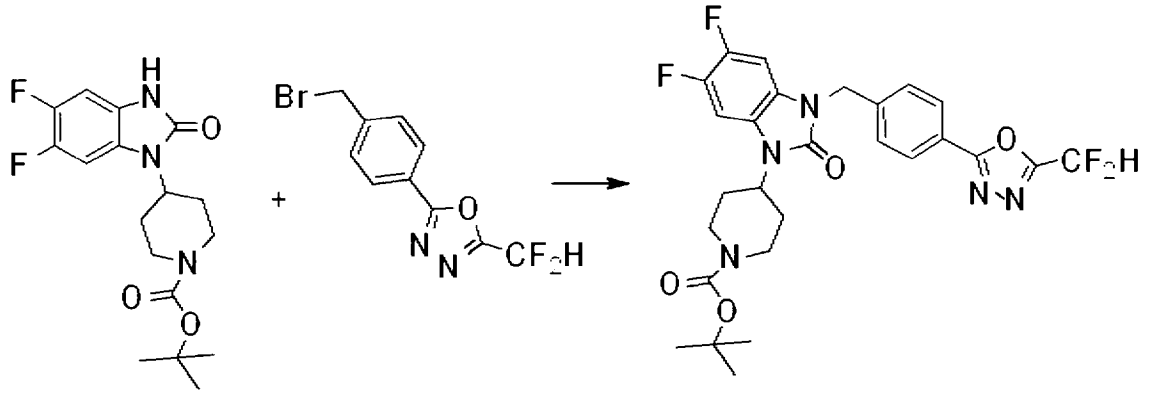
2-酮(0.100 g，0.209 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.088 g，0.417 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.209 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.030 g，0.417 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.083 g，74.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 - 7.81 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 7.03 - 6.77 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.69 (dt, *J* = 21.2, 36.2 Hz, 4H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.90 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 2H), 1.85 - 1.82 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 536.2 (M^+ + 1)。

【0310】

實例95：合成化合物95：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5,6-二氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

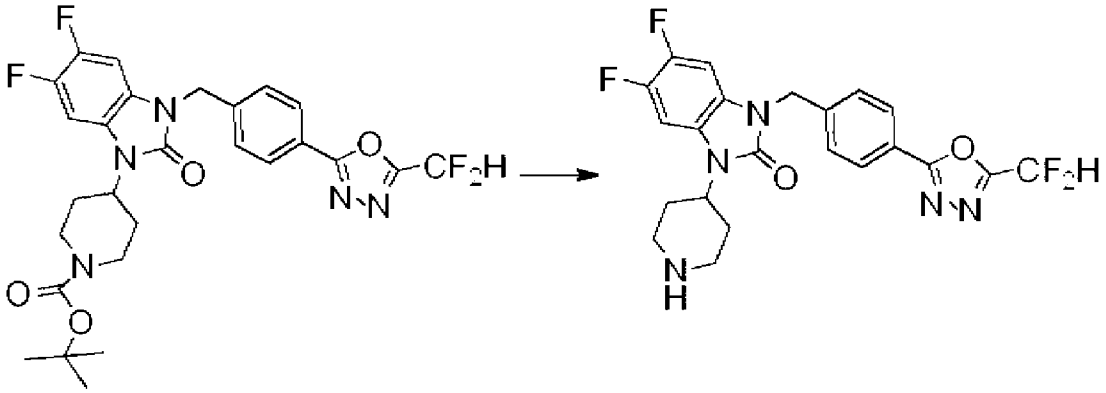
[步驟1]合成4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5,6-二氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將化合物83之步驟2中製備的4-(5,6-二氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.600 g，4.528 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(45 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.272 g，6.792 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.702 g，5.886 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌5小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(1.869 g，73.5%)。

【0311】

[步驟2]合成1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5,6-二氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

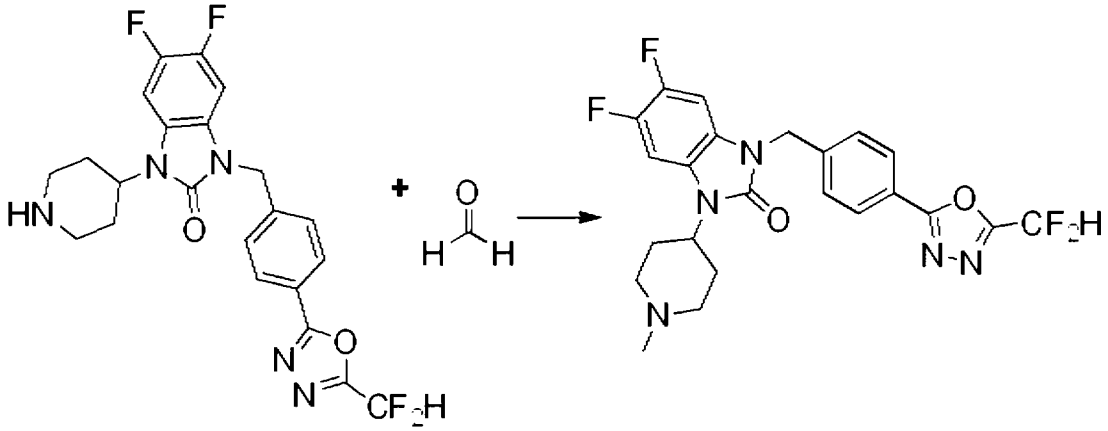


在室溫下將步驟1中製備的4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5,6-二氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.869 g，3.328 mmol)及三氟乙酸(2.549 mL，33.283 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化

鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 50至100%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，40 g濾筒；二氯甲烷/1%-甲醇水溶液= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(1.152 g，75.0%)。

【0312】

[步驟3]合成化合物95



在室溫下將步驟2中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5,6-二氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.433 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.217 mmol)及甲醛(0.013 g，0.433 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.061 g，59.2%)。

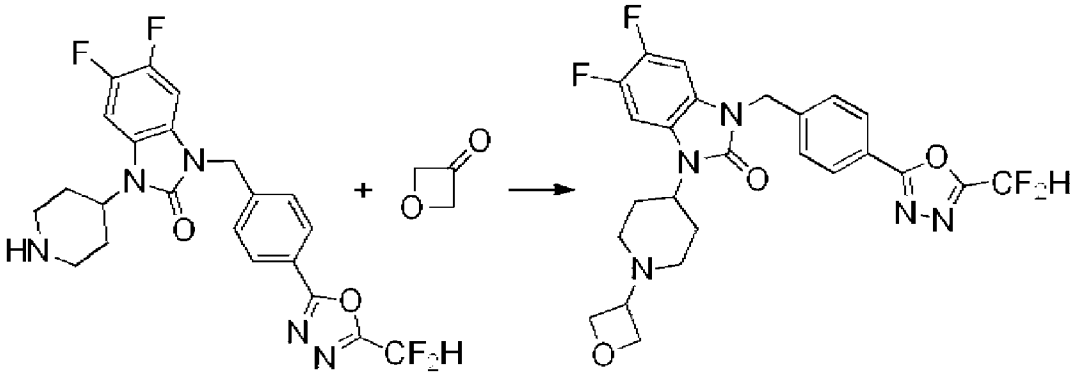
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, CDC*J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 10.5, 6.6 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz,

1H), 6.63 (dd, *J* = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 5H), 2.18 - 2.13 (m, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 476.3 (M^+ + 1)。

【0313】

實例96：合成化合物96：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5,6-二氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物96



在室溫下將化合物95之步驟2中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5,6-二氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.433 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.217 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.031 g，0.433 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；二氯甲烷/甲醇= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.099 g，88.2%)。

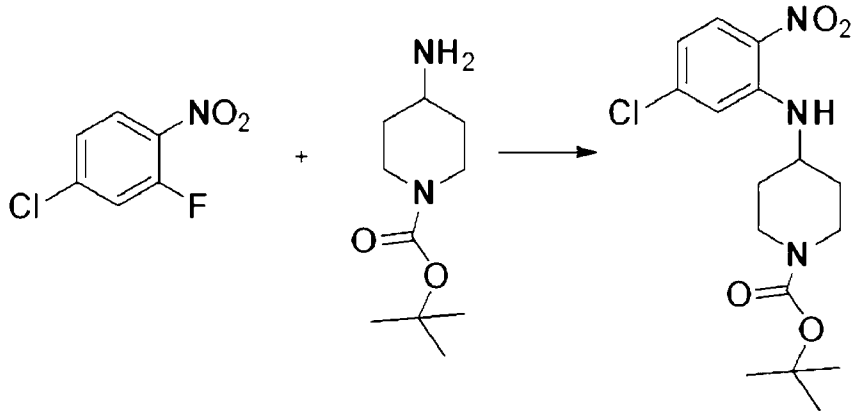
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (dd, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.67 (dt, *J* = 20.8, 6.4

Hz, 4H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.04 (td, *J* = 11.8, 1.9 Hz, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 518.5 (M^+ + 1)。

【0314】

實例97：合成化合物97：5-氯-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

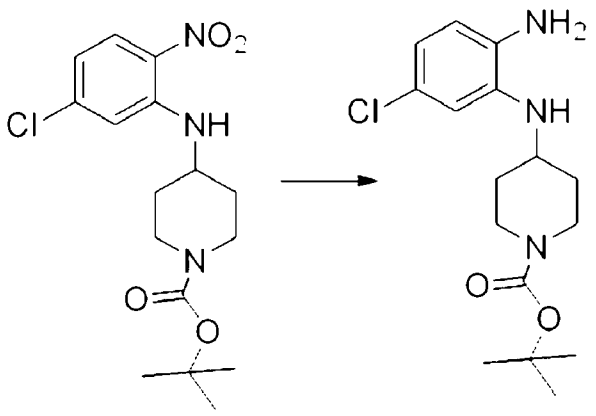
[步驟1]合成4-((5-氯-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將4-氯-2-氟-1-硝基苯(5.000 g，28.484 mmol)、4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.990 g，29.908 mmol)、碳酸鉀(7.873 g，56.967 mmol)及碘化鉀(0.473 g，2.848 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(300 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。反應混合物經由濾紙過濾以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑。隨後，使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，120 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈橙色液體形式之標題化合物(9.450 g，93.2%)。

【0315】

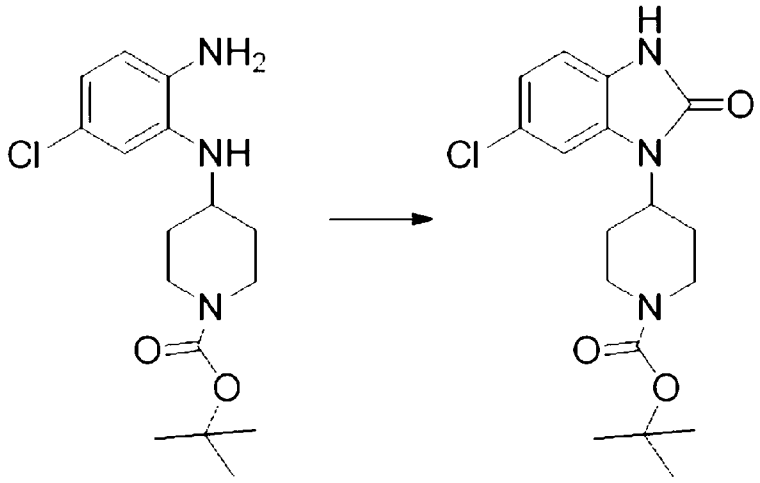
[步驟2]合成4-((2-胺基-5-氯苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟1中製備的4-((5-氯-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(9.450 g，26.558 mmol)及阮尼鎳10 wt%溶解於甲醇(200 mL)，其後在相同溫度下在氫氣球存在下攪拌所得溶液18小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑。隨後，將水倒入所得濃縮物中且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(8.270 g，95.6%，棕色固體)。

【0316】

[步驟3]合成4-(6-氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

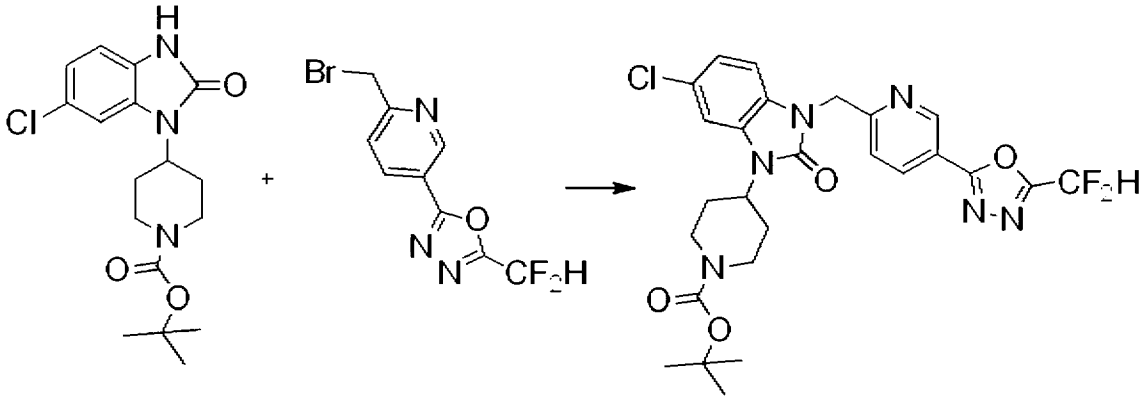


在室溫下將步驟2中製備的4-((2-胺基-5-氯苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(8.270 g，25.381 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，5.762 g，

35.533 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(250 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將水倒入所得濃縮物中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，120 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至100%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(6.720 g，75.3%)。

【0317】

[步驟4]合成4-(6-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

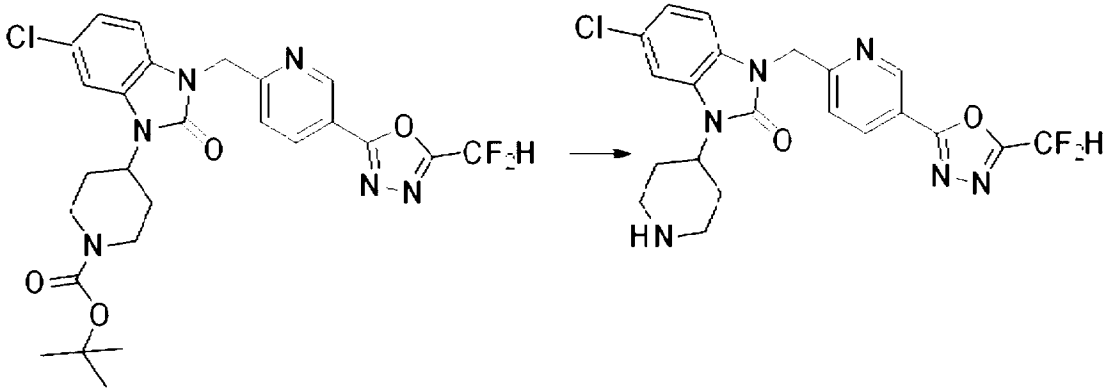


在0℃下將步驟3中製備的4-(6-氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.200 g，6.253 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.375 g，9.380 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.358 g，8.129 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌2.5小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至100%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物

(2.124 g，60.5%)。

【0318】

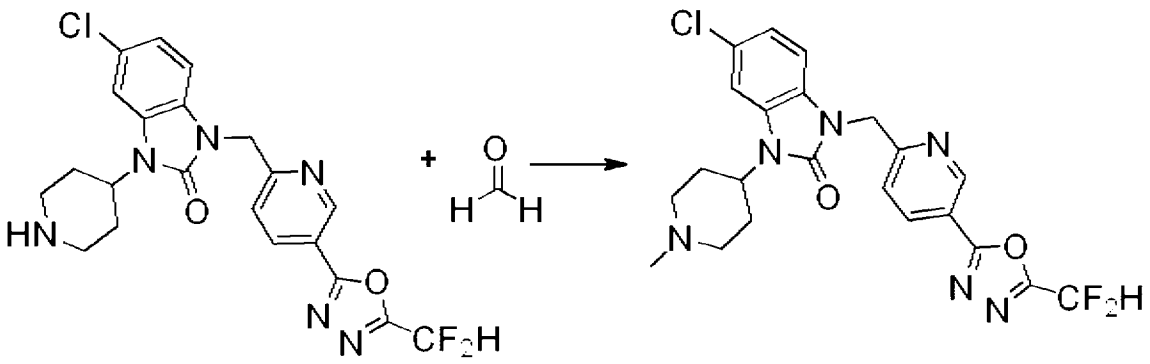
[步驟5]合成5-氯-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟4中製備的4-(6-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.124 g，3.786 mmol)及三氟乙酸(2.899 mL，37.862 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液4小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷=80至100%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，40 g濾筒；甲醇/二氯甲烷=0至70%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(1.210 g，69.3%)。

【0319】

[步驟6]合成化合物97



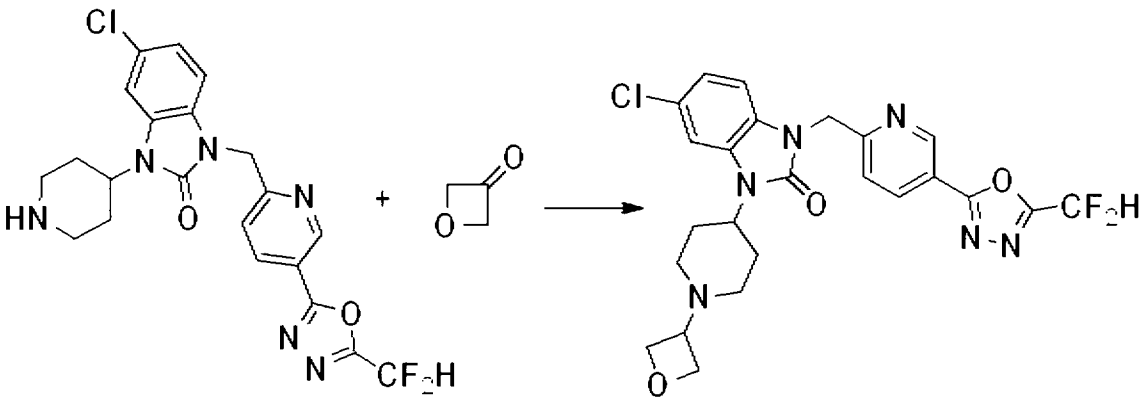
在室溫下將步驟5中製備的5-氯-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.434 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.217 mmol)及甲醛(0.020 g，0.651 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈紅色固體形式之標題化合物(0.065 g，62.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (dd, *J* = 2.3, 0.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.78 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (td, *J* = 12.0, 2.1 Hz, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 475.5 (M^+ + 1)。

【0320】

實例98：合成化合物98：5-氯-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物98



在室溫下將化合物97之步驟5中製備的5-氯-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.434 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.217 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.047 g，0.651 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.072 g，64.1%)。

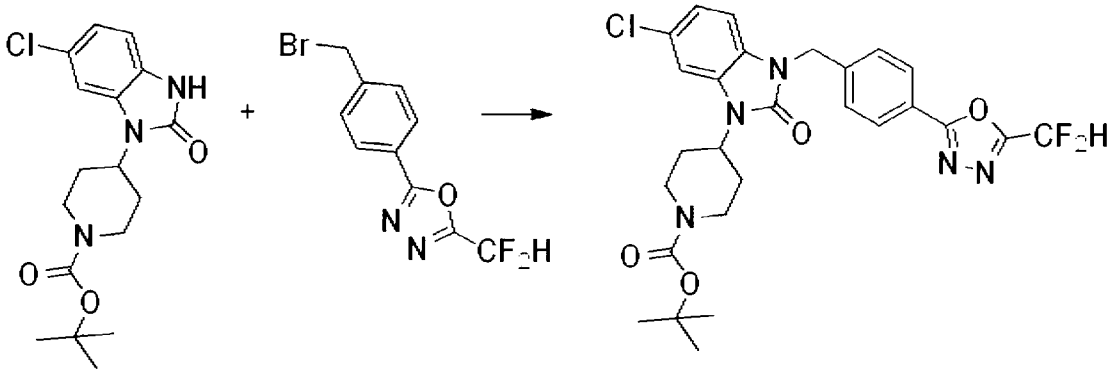
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.78 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.64 (dt, *J* = 16.8, 6.4 Hz, 4H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 517.4 (M^+ + 1)。

【0321】

實例99：合成化合物99：5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯

甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

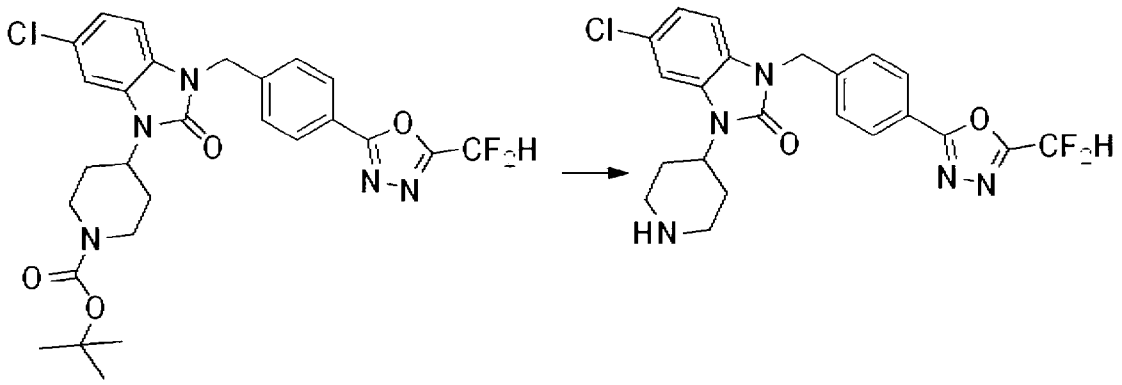
[步驟1]合成4-(6-氯-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將化合物97之步驟3中製備的4-(6-氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.200 g，6.253 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.375 g，9.380 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.350 g，8.129 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(2.251 g，64.3%)。

【0322】

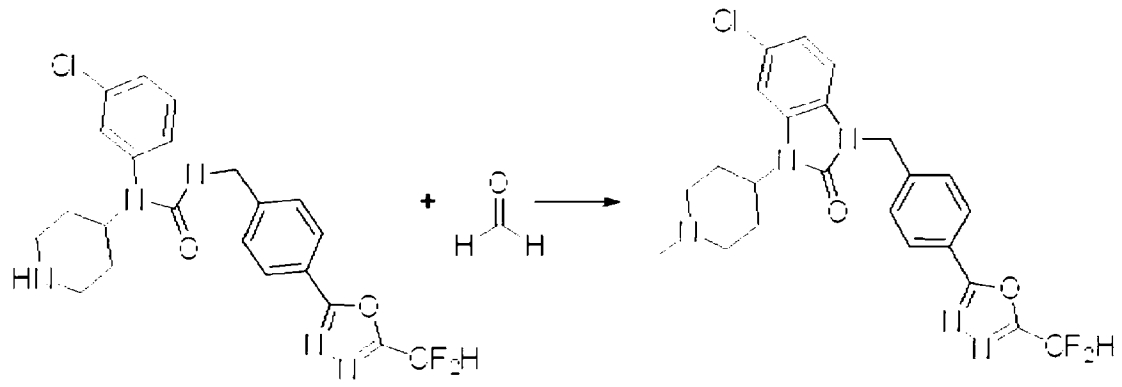
[步驟2]合成5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟1中製備的4-(6-氯-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.251 g，4.020 mmol)及三氟乙酸(3.078 mL，40.196 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液4小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 80至100%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，24 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至60%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(1.746 g，94.5%)。

【0323】

[步驟3]合成化合物99



在室溫下將步驟2中製備的5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.435 mmol)、乙酸(0.012 mL，

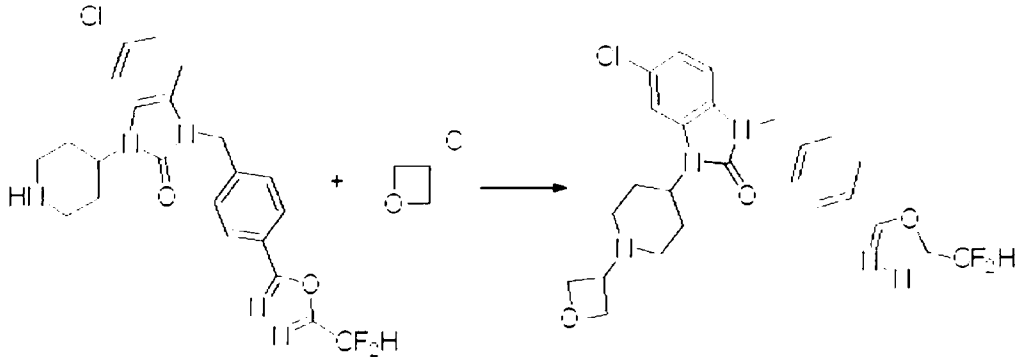
0.217 mmol)及甲醛(0.020 g，0.652 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.051 g，49.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.03 - 3.01 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (td, *J* = 12.0, 2.1 Hz, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 474.4 (M^+ + 1)。

【0324】

實例100：合成化合物100：5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物100



在室溫下將化合物99之步驟2中製備的5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.435 mmol)、

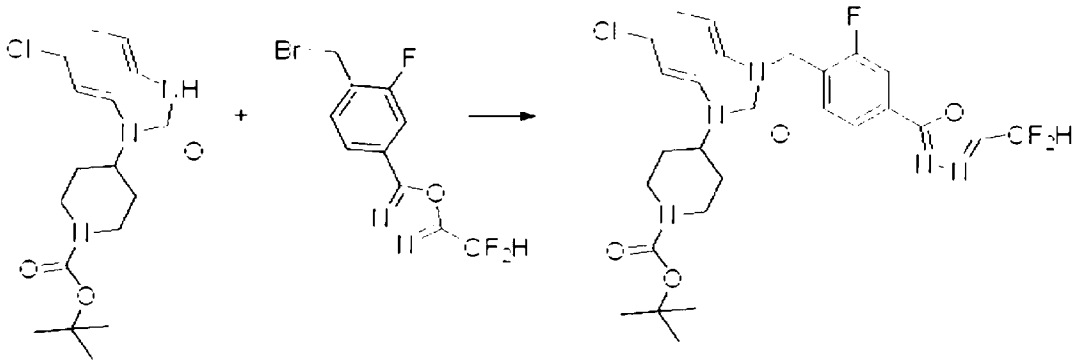
乙酸(0.012 mL，0.217 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.047 g，0.652 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.052 g，46.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.66 (dt, *J* = 16.8, 6.4 Hz, 4H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 516.5 (M^+ + 1)。

【0325】

實例101：合成化合物101：5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-(6-氯-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

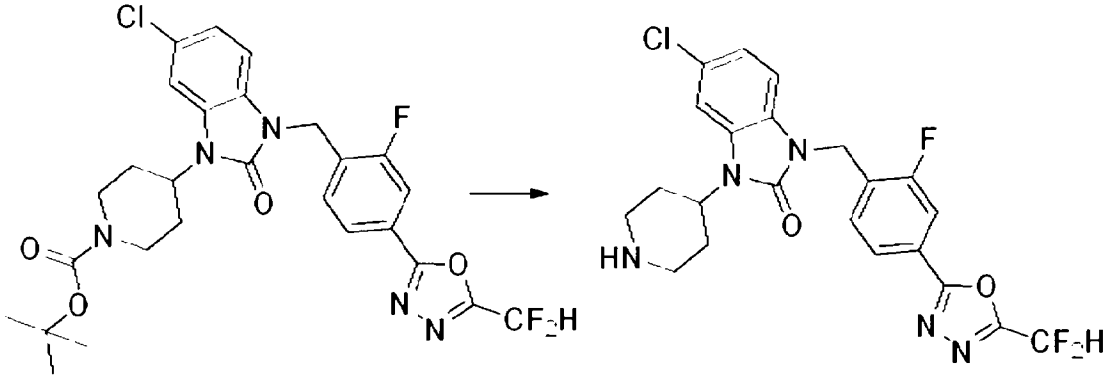


在0℃下將化合物97之步驟3中製備的4-(6-氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.200 g，6.253 mmol)溶解於

N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.375 g，9.380 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.496 g，8.129 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(2.693 g，74.5%)。

【0326】

[步驟2]合成5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

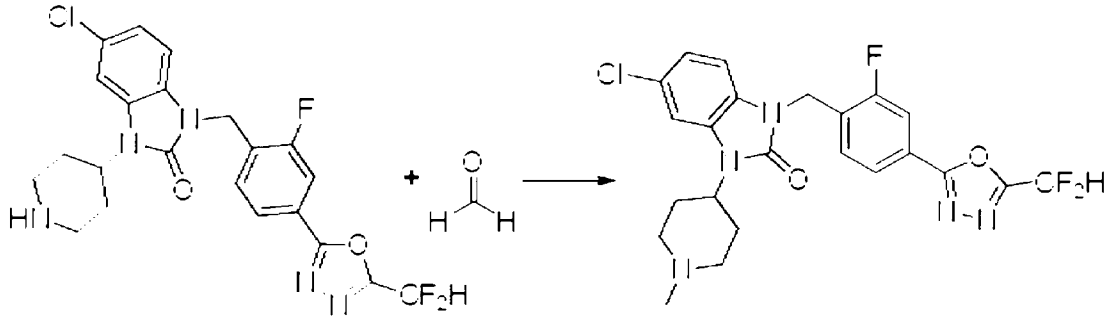


在室溫下將步驟1中製備的4-(6-氯-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.693 g，4.659 mmol)及三氟乙酸(3.568 mL，46.593 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液4小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 80至100%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，24 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至

60%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(2.155 g，96.8%)。

【0327】

[步驟3]合成化合物101



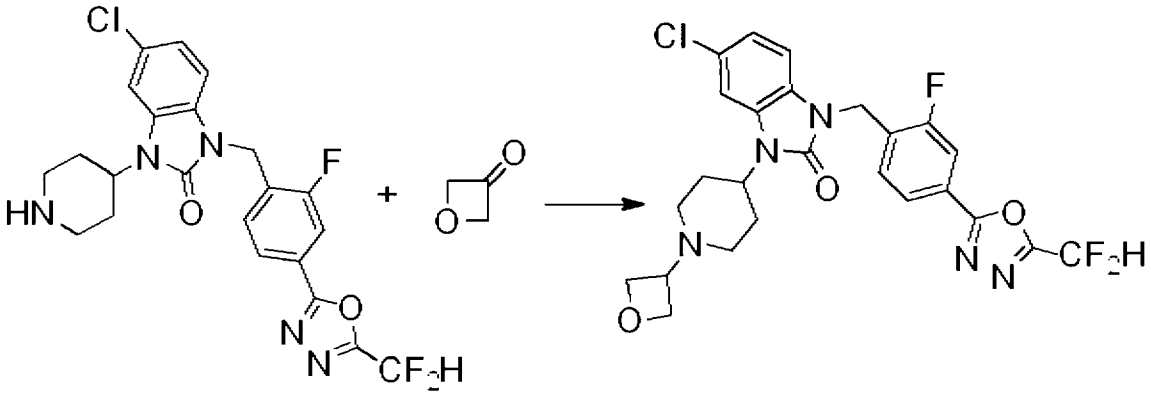
在室溫下將步驟2中製備的5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.209 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.089 g，0.419 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.209 mmol)及甲醛(0.019 g，0.628 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.058 g，56.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 - 7.80 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (td, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 2H), 1.82 (dd, *J* = 12.0, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 492.3 (M^+ + 1)。

【0328】

實例102：合成化合物102：5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物102



在室溫下將化合物101之步驟2中製備的5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.209 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.089 g，0.419 mmol)、乙酸(0.012 mL，0.209 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.045 g，0.628 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.083 g，74.2%)。

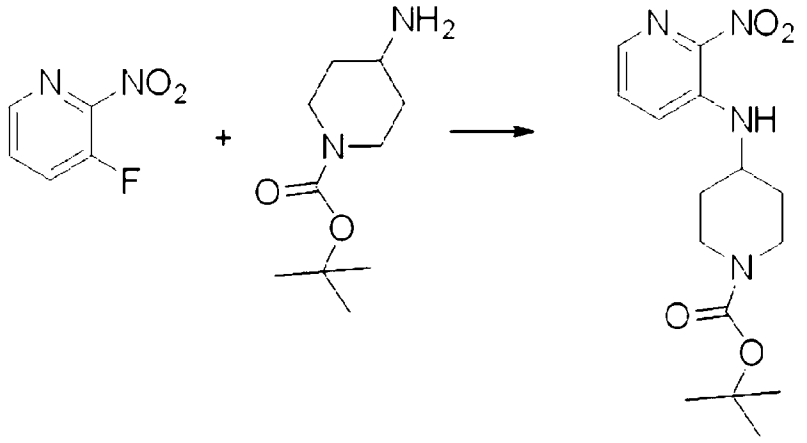
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 - 7.80 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.77 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.65 (dt, *J* = 17.0, 5.9 Hz, 4H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 2H), 1.85 (dd,

J = 12.0, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 536.3 (M^+ + 1)。

【0329】

實例103：合成化合物103：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

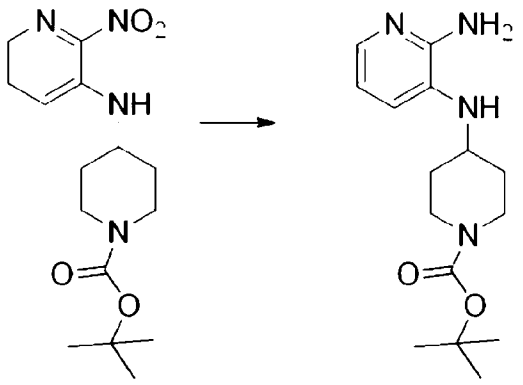
[步驟1]合成4-((2-硝基吡啶-3-基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將3-氟-2-硝基吡啶(5.000 g，35.189 mmol)、4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(7.400 g，36.948 mmol)、碳酸鉀(9.727 g，70.378 mmol)及碘化鉀(0.584 g，3.519 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(300 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。反應混合物經由濾紙過濾以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑。隨後，將水倒入所得濃縮物中且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(11.450 g，100.9%，橙色液體)。

【0330】

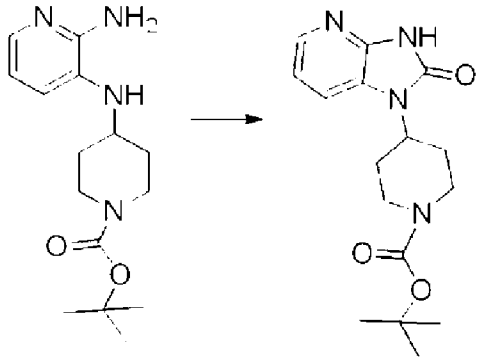
[步驟2]合成4-((2-胺基吡啶-3-基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟1中製備的4-((2-硝基吡啶-3-基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(11.450 g，35.518 mmol)及Pd/C (10%，0.840 g，3.552 mmol)溶解於甲醇(250 mL)，其後在相同溫度下在氫氣球存在下攪拌所得溶液18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(9.820 g，94.6%，黑色固體)。

【0331】

[步驟3]合成4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

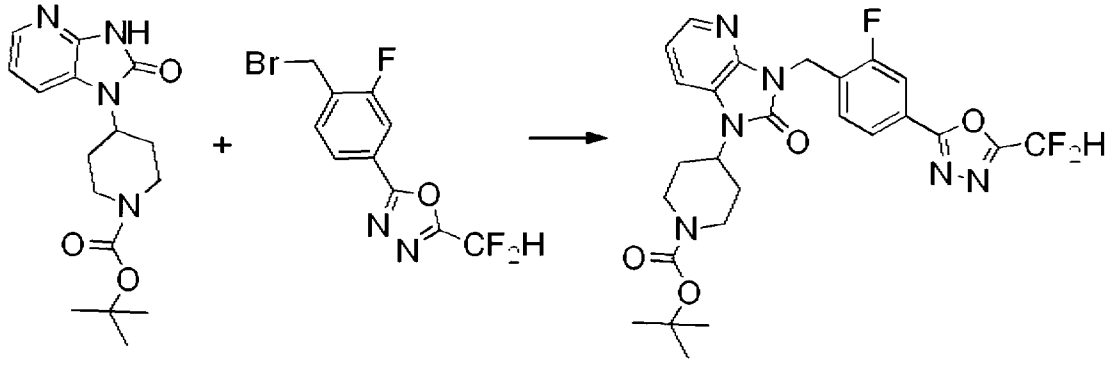


在室溫下將步驟2中製備的4-((2-胺基吡啶-3-基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(9.820 g，33.586 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，8.169 g，50.380 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將水倒入所得濃縮物中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機

層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，120 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至100%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(5.770 g，54.0%)。

【0332】

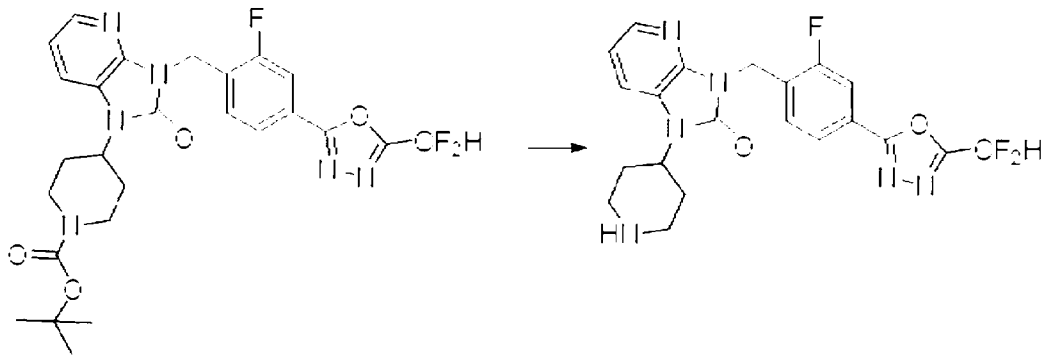
[步驟4]合成4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將步驟3中製備的4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.900 g，5.968 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.358 g，8.952 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.382 g，7.758 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.940 g，28.9%)。

【0333】

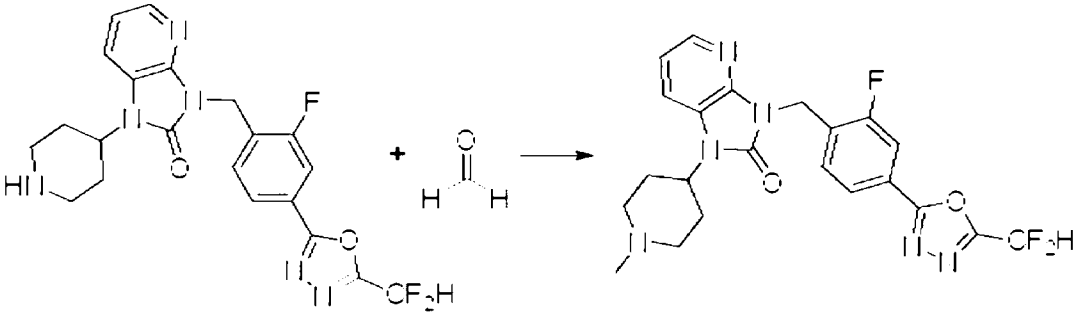
[步驟5]合成3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮



在室溫下將步驟4中製備的4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.940 g，1.727 mmol)及三氟乙酸(1.322 mL，17.266 mmol)溶解於二氯甲烷(15 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/己烷=80至100%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，24 g濾筒；甲醇/二氯甲烷=0至80%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.587 g，76.4%)。

【0334】

[步驟6]合成化合物103



在室溫下將步驟5中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)及甲醛(0.020

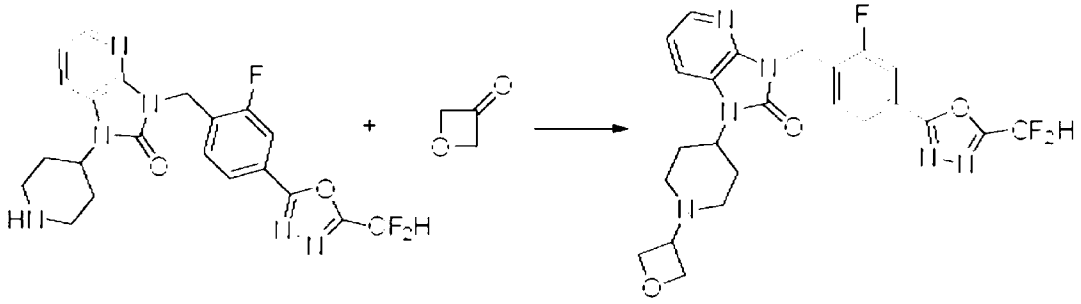
g，0.675 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.048 g，46.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 5H), 2.14 (td, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 459.4 (M^+ + 1)。

【0335】

實例104：合成化合物104：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[步驟1]合成化合物104



在室溫下將化合物103之步驟5中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-

2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.450 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.049 g，0.675 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.066 g，58.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (dd, *J* = 5.2, 1.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.62 (dt, *J* = 26.4, 6.4 Hz, 4H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 1.87 (dd, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 501.4 (M^+ + 1)。

【0336】

實例105：合成化合物105：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

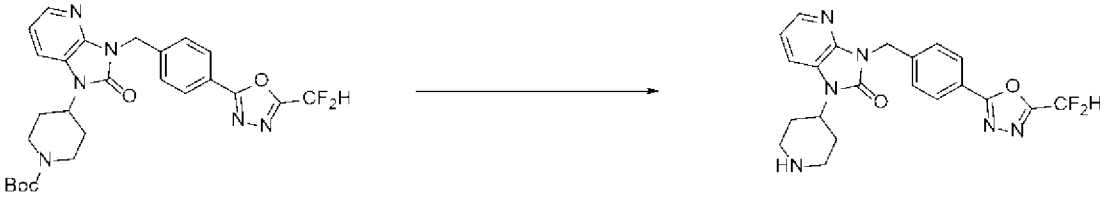
[步驟1]合成4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

在0℃下將化合物103之步驟3中製備的4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.900 g，5.968 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.358 g，8.952

mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.243 g，7.758 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(1.125 g，35.8%)。

【0337】

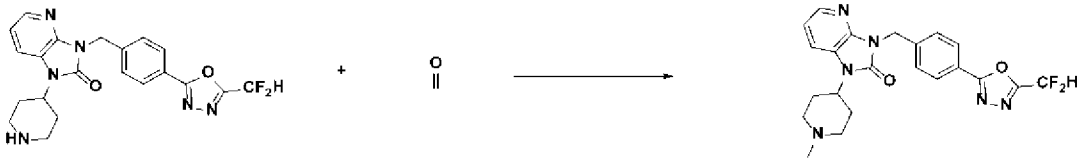
[步驟2]合成3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮



在室溫下將步驟1中製備的4-(3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.125 g，2.136 mmol)及三氟乙酸(1.636 mL，21.362 mmol)溶解於二氯甲烷(15 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 80至100%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，24 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至80%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.830 g，91.1%)。

【0338】

[步驟3]合成化合物105



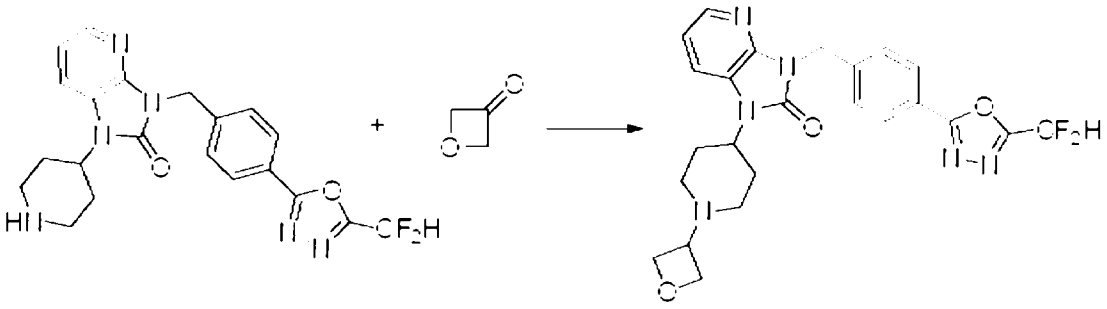
在室溫下將步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(0.100 g，0.235 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.099 g，0.469 mmol)及甲醛(0.021 g，0.704 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.024 g，23.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 - 8.01 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 51.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 5H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.83 (dd, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 441.5 (M^+ + 1)。

【0339】

實例106：合成化合物106：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[步驟1]合成化合物106



在室溫下將化合物105之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(0.100 g，0.235 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.099 g，0.469 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.051 g，0.704 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.080 g，70.6%)。

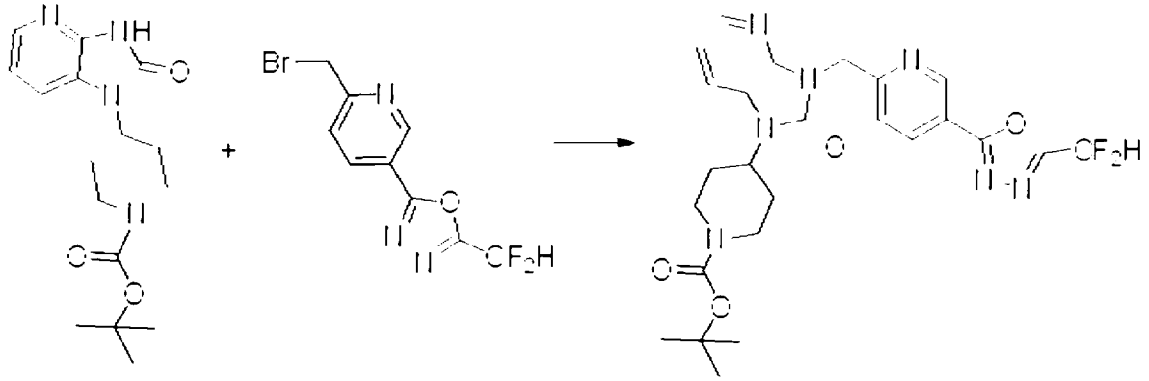
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 - 8.00 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.61 (dt, *J* = 26.4, 6.4 Hz, 4H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 2.87 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.85 (dd, *J* = 11.9, 2.1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 483.3 (M^+ + 1)。

【0340】

實例107：合成化合物107：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[步驟1]合成4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-

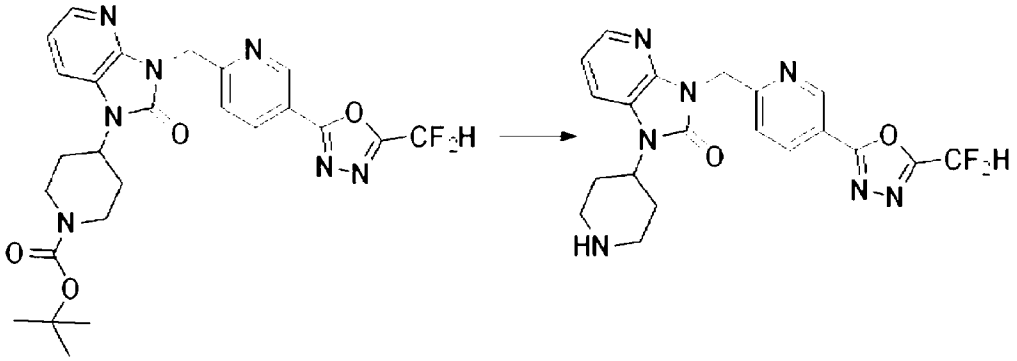
2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.900 g，6.550 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.393 g，9.825 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將4-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.711 g，8.515 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至80%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(1.814 g，52.5%)。

【0341】

[步驟2]合成4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

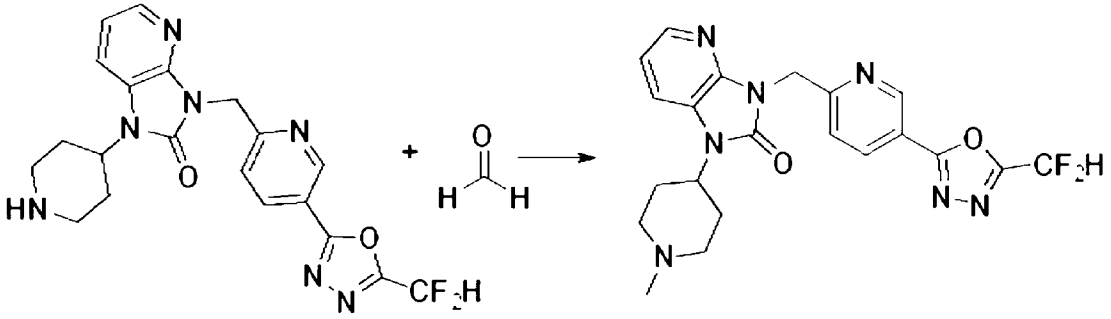


在室溫下將步驟1中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡

啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(1.814 g，4.244 mmol)及三氟乙酸(0.325 mL，4.244 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 80至100%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，24 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至80%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(1.029 g，46.0%)。

【0342】

[步驟3]合成化合物107



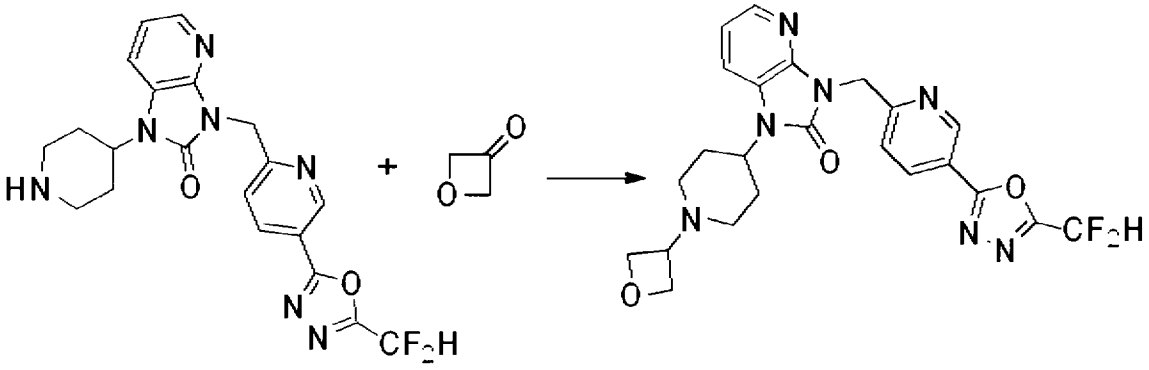
在室溫下將步驟2中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(0.100 g，0.234 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.099 g，0.468 mmol)及甲醛(0.021 g，0.702 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.031 g，30.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.51 - 2.41 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 2H), 1.88 (dd, *J* = 12.3, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 442.5 (M^+ + 1)。

【0343】

實例108：合成化合物108：3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物108



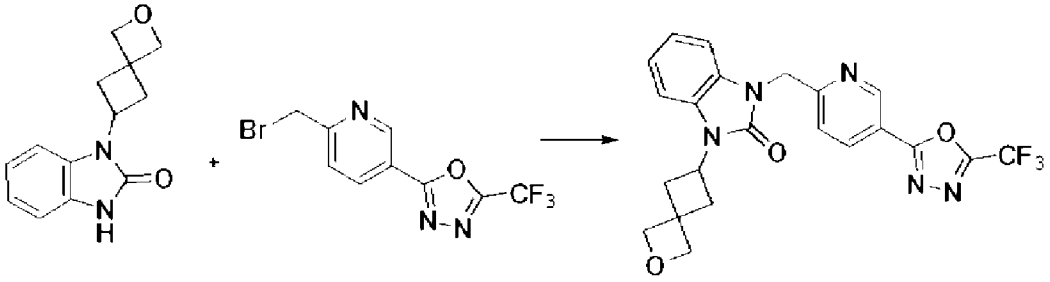
在室溫下將化合物107之步驟2中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、乙醯氯(0.032 mL，0.450 mmol)及三乙胺(0.063 mL，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(1.5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷 = 0至100%)純化且濃縮，得到呈棕色液體形式之標題化合物(0.030 g，27.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 5.2, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.62 (dt, *J* = 23.8, 6.3 Hz, 4H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 484.4 (M^+ + 1)。

【0344】

實例109：合成化合物109：1-(2-氧螺[3.3]庚烷-6-基)-3-((5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物109



在0℃下將化合物27之步驟2中製備的1-(2-氧螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.050 g，0.217 mmol)及氫化鈉(60.00%，0.010 g，0.239 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，其後將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.074 g，0.239 mmol)添加到所得溶液中且隨後在相同溫度下攪拌2小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷 = 60至100%)純化且濃縮，得到呈黃色油狀形式之標題化合物(0.011 g，11.1%)。

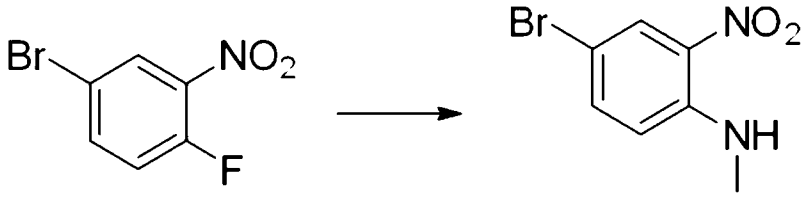
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.34

(dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 4H), 6.98 - 6.97 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.75 - 4.69 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 458.3 (M^+ + H)。

【0345】

實例110：合成化合物110：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-甲基-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

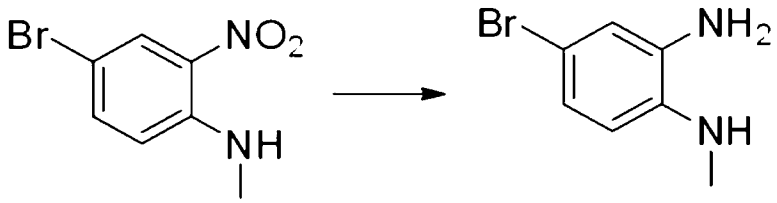
[步驟1]合成4-溴-N-甲基-2-硝基苯胺



在室溫下將1-氟-2-硝基-4-(三氟甲基)苯(5.000 g，22.727 mmol)、甲胺(2.00 M溶液，13.636 mL，27.273 mmol)、碳酸鉀(6.282 g，45.455 mmol)及碘化鉀(0.377 g，2.273 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(230 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將水倒入所得濃縮物中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，120 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈橙色固體形式之標題化合物(4.750 g，90.5%)。

【0346】

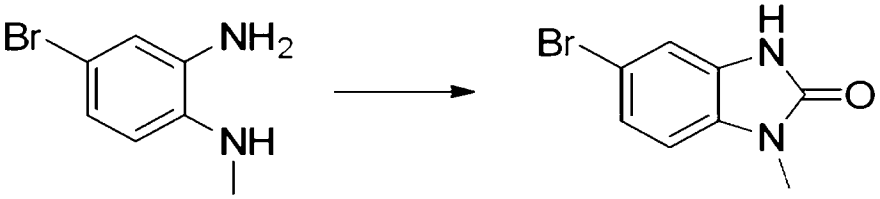
[步驟2] 4-溴-N^1-甲基苯-1,2-二胺



在室溫下將步驟1中製備的4-溴-N-甲基-2-硝基苯胺(4.750 g，20.558 mmol)及阮尼鎳(0.48 g，10 wt%)溶解於甲醇(200 mL)，其後在相同溫度下在氫氣球存在下攪拌所得溶液18小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑。隨後，將水倒入所得濃縮物中且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(3.980 g，96.3%，黑色液體)。

【0347】

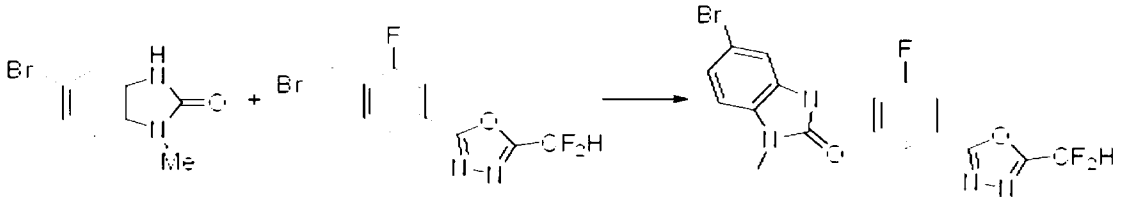
[步驟3]合成5-溴-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟2中製備的4-溴-N^1-甲基苯-1,2-二胺(3.980 g，19.794 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，4.814 g，29.691 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將水倒入所得濃縮物中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至80%)純化且濃縮，得到呈紫色固體形式之標題化合物(0.530 g，11.8%)。

【0348】

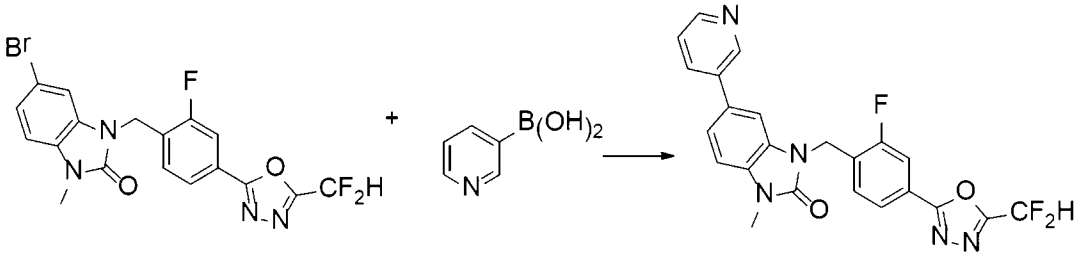
[步驟4]合成5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在0℃下將步驟3中製備的5-溴-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.530 g，2.334 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.140 g，3.501 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.932 g，3.034 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌5小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.485 g，45.8%)。

【0349】

[步驟5]合成化合物110



在室溫下將步驟4中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.200 g，0.441 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.108 g，0.883 mmol)、碳酸鈉(0.234 g，2.206 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀二氯甲烷錯合物(0.018 g，0.022 mmol)混合於1,2-二甲氧基乙烷(2.3 mL)/水(0.7 mL)中，其後用微

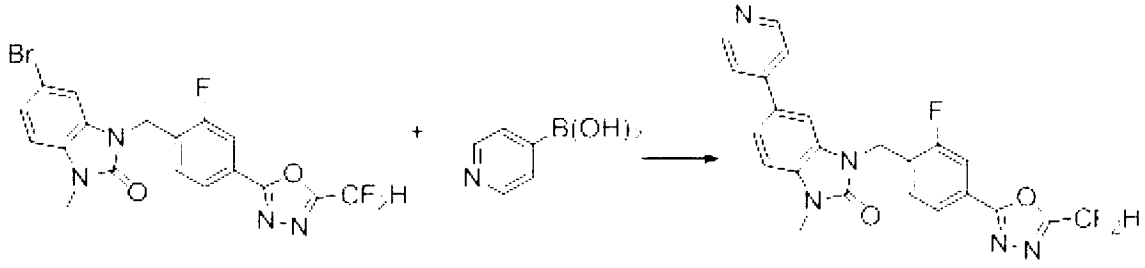
波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷 = 0至3%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.067 g，33.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 3H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 451.9 (M^+ + 1)。

【0350】

實例111：合成化合物111：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-甲基-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物111



在室溫下將化合物110之步驟4中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.200 g，0.441 mmol)、吡啶-4-基硼酸(0.108 g，0.883 mmol)、碳酸鈉(0.234 g，2.206 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀二氯甲烷錯合物(0.018 g，0.022 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.7 mL)，其後

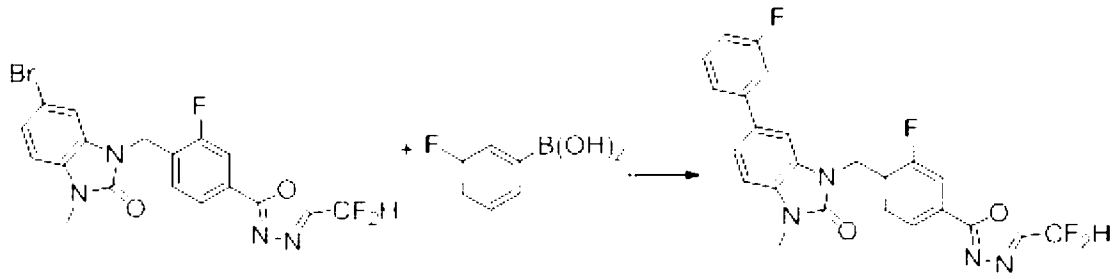
用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至3%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.019 g，9.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 2H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 452.0 (M^+ + 1)。

【0351】

實例112：合成化合物112：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-(3-氟苯基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物112



在室溫下將化合物110之步驟4中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.200 g，0.441 mmol)、(3-氟苯基)硼酸(0.074 g，0.530 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.014 g，0.022 mmol)及碳酸銫(0.288 g，0.883 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.25 mL)/水(0.75 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且接著用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯

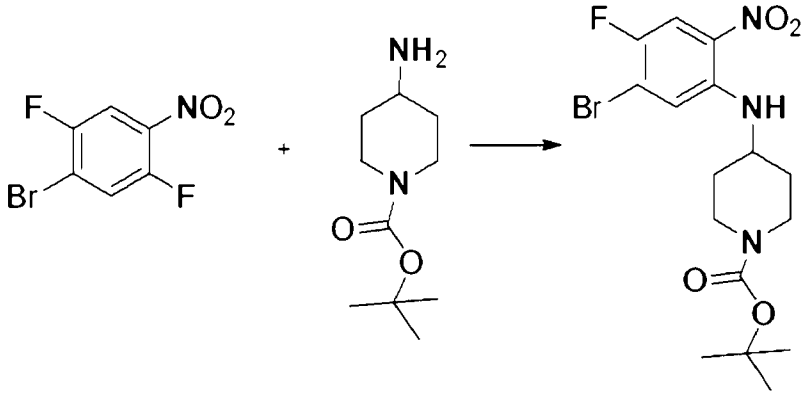
化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 20至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.035 g，16.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 2H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 469.2 (M^+ + 1)。

【0352】

實例113：合成化合物113：5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

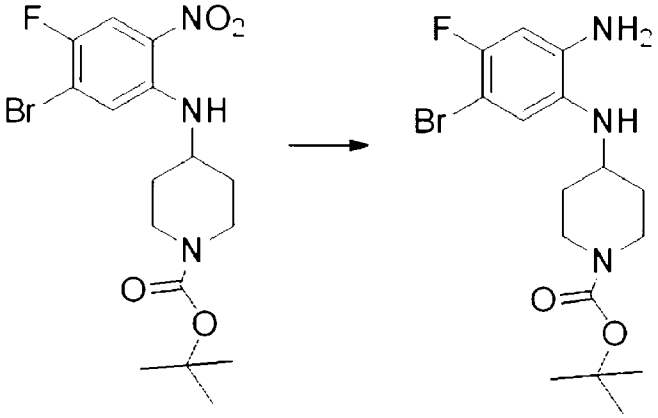


在80℃下將1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯(5.000 g，21.009 mmol)、4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.049 g，25.211 mmol)及碳酸鉀(5.807 g，42.019 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由

管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈紅色固體形式之標題化合物(6.000 g，68.3%)。

【0353】

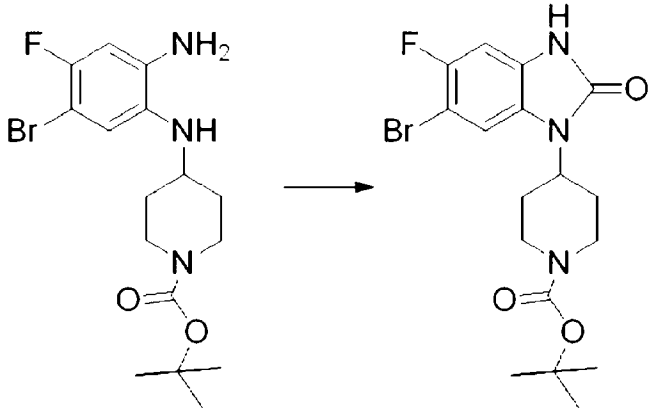
[步驟2]合成4-((2-胺基-5-溴-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟1中製備的4-((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(6.000 g，14.345 mmol)溶解於甲醇(50 mL)，其後將阮尼鎳(30 mg)緩慢添加至所得溶液中且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(5.560 g，99.8%，黑色油狀物)。

【0354】

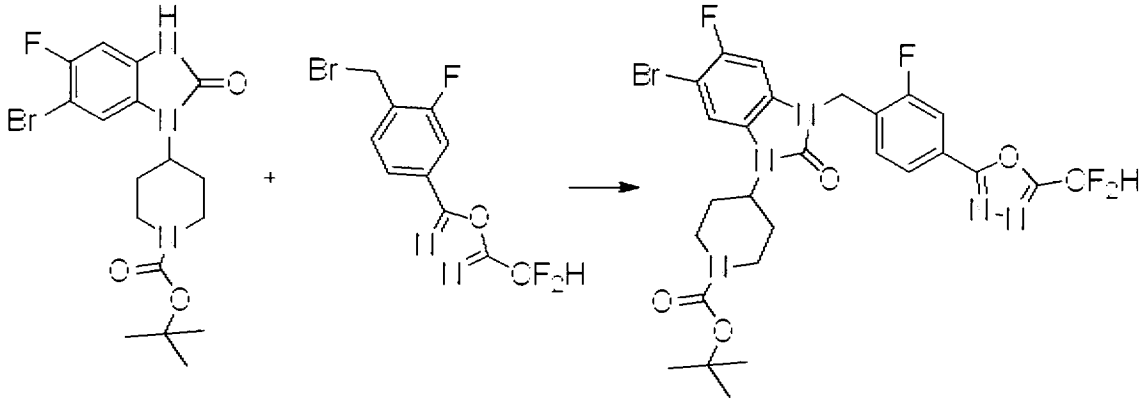
[步驟3]合成4-(6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟2中製備的4-((2-胺基-5-溴-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.560 g，14.320 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，3.483 g，21.479 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(3.800 g，64.1%)。

【0355】

[步驟4]合成4-(6-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

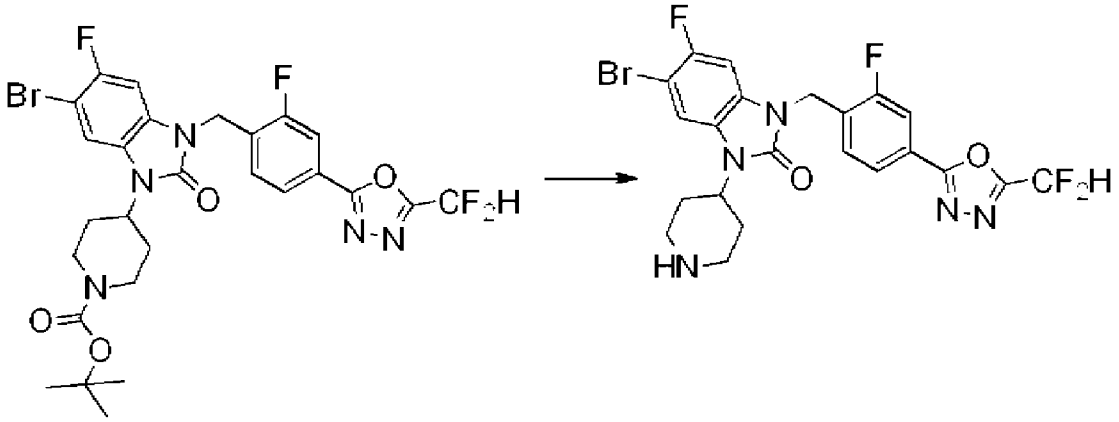


在0℃下將步驟3中製備的4-(6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.000 g，4.828 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.290 g，7.241 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.482 g，4.828 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(1.800

g，58.2%)。

【0356】

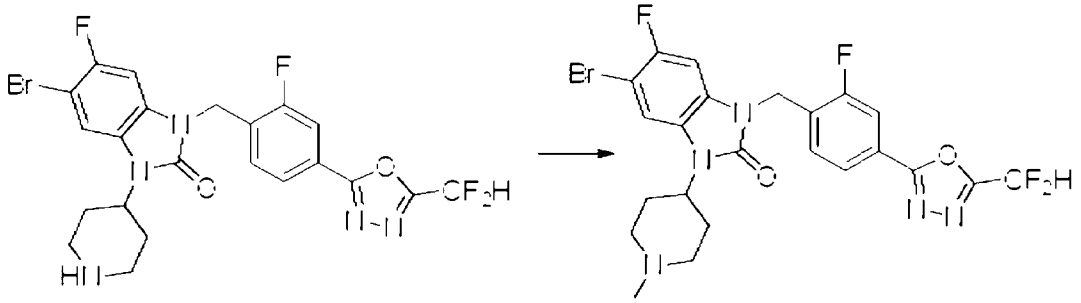
[步驟5]合成5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟4中製備的4-(6-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.700 g，2.654 mmol)及三氟乙酸(2.033 mL，26.545 mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(1.000 g，69.7%，棕色油狀物)。

【0357】

[步驟6]合成化合物113



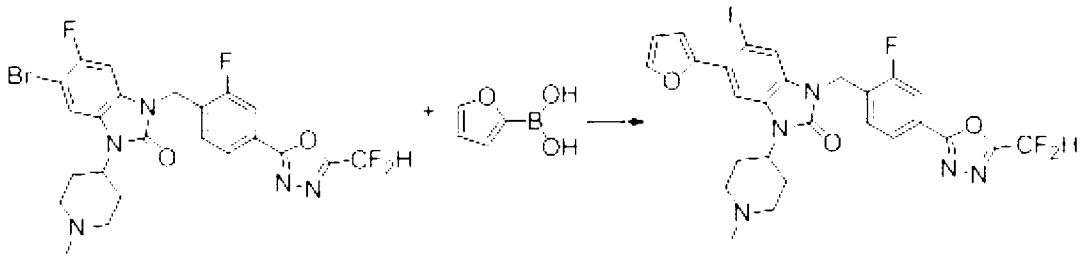
在室溫下將步驟5中製備的5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(1.000 g，1.851 mmol)、甲醛(0.111 g，3.702 mmol)、乙酸(0.212 mL，3.702 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.784 g，3.702 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯(10 mL)及己烷(30 mL)插入所得濃縮物中且攪拌以濾出沈澱固體，隨後用己烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.830 g，80.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.69 (s, 0.25H), 7.56 (s, 0.5H), 7.45 - 7.40 (m, 2.25H), 5.22 (s, 2H), 4.59 - 4.58 (m, 1H), 3.52 - 3.49 (m, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 5H), 1.95 - 1.91 (m, 2H)。

【0358】

實例114：合成化合物114：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-5-(呋喃-2-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物114



將5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.271

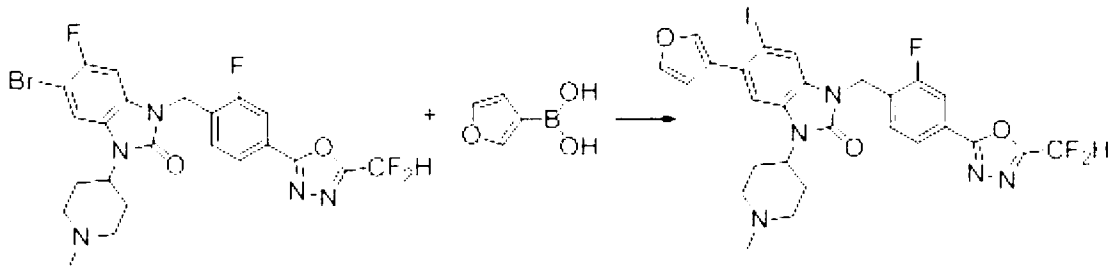
mmol)、呋喃-2-基硼酸(0.061 g，0.541 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.018 g，0.027 mmol)及碳酸銫(0.132 g，0.406 mmol)混合於1,4-二噁烷(6 mL)/水(2 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.120 g，81.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 6.78 - 6.73 (m, 2H), 6.41 - 6.50 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 3.09 - 3.06 (m, 2H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 1.89 - 1.85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 542.3 (M^+ + 1)。

【0359】

實例115：合成化合物115：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-5-(呋喃-3-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物115



將5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-

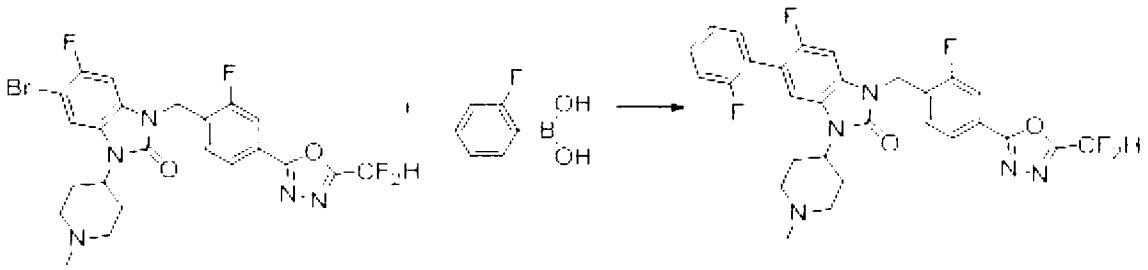
(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.271 mmol)、呋喃-3-基硼酸(0.061 g，0.541 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.018 g，0.027 mmol)及碳酸銫(0.132 g，0.406 mmol)混合於1,4-二噁烷(6 mL)/水(2 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.130 g，88.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.82 - 7.81 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 6.79 - 6.77 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.07 - 3.04 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.23 - 2.18 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 542.3 (M^+ + 1)。

【0360】

實例116：合成化合物116：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-5-(2-氟苯基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物116



將5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-

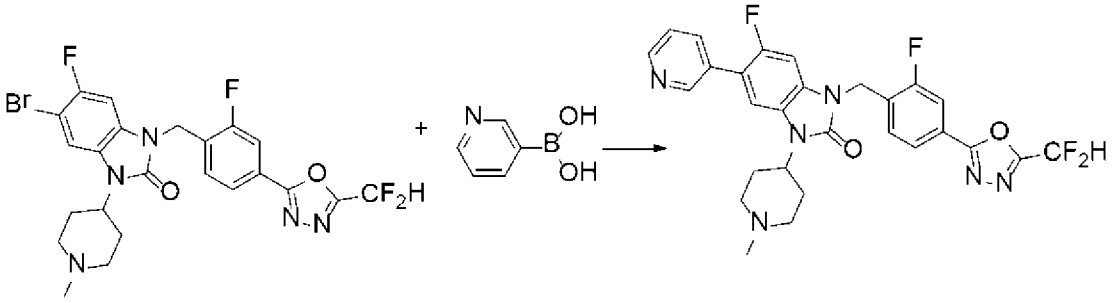
(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.271 mmol)、(2-氟苯基)硼酸(0.076 g，0.541 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.018 g，0.027 mmol)及碳酸銫(0.132 g，0.406 mmol)混合於1,4-二噁烷(6 mL)/水(2 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.110 g，71.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.05 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 0.25H), 5.20 (s, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.21 - 2.15 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 570.3 (M^+ + 1)。

【0361】

實例117：合成化合物117：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物117



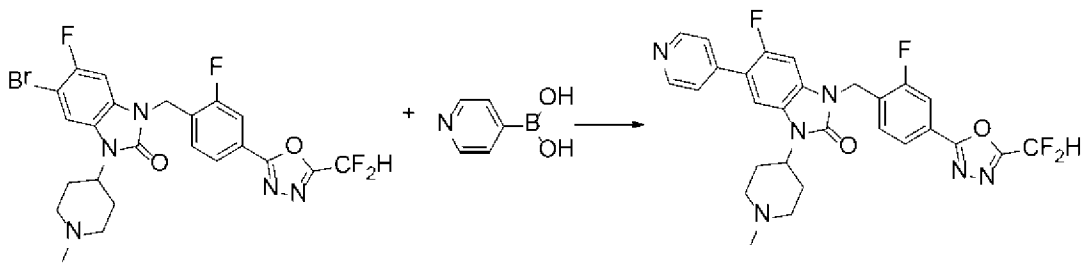
將5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.271 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.067 g，0.541 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.018 g，0.027 mmol)及碳酸銫(0.132 g，0.406 mmol)混合於1,4-二噁烷(6 mL)/水(2 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.090 g，60.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 0.25H), 6.93 (s, 0.5H), 6.85 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 0.25H), 5.20 (s, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 553.4 (M^+ + 1)。

【0362】

實例118：合成化合物118：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物118



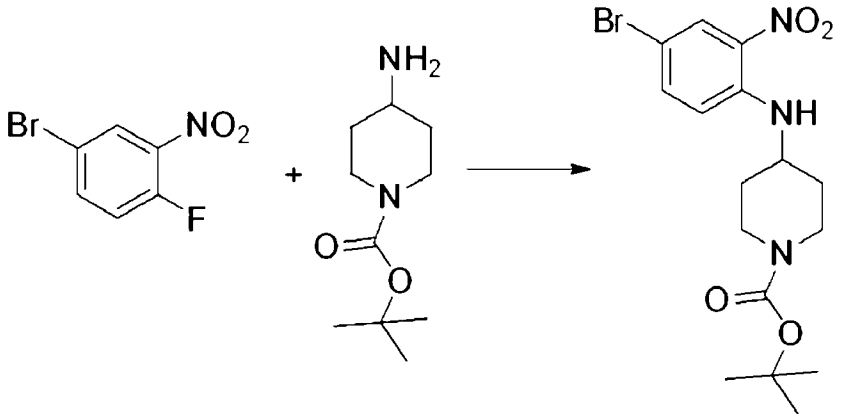
將5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.271 mmol)、吡啶-4-基硼酸(0.067 g，0.541 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (0.018 g，0.027 mmol)及碳酸銫(0.132 g，0.406 mmol)混合於1,4-二噁烷(6 mL)/水(2 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.100 g，66.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.85 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 0.25H), 5.20 (s, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.06 - 3.04 (m, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 553.3 (M^+ + 1)。

【0363】

實例119：合成化合物119：5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

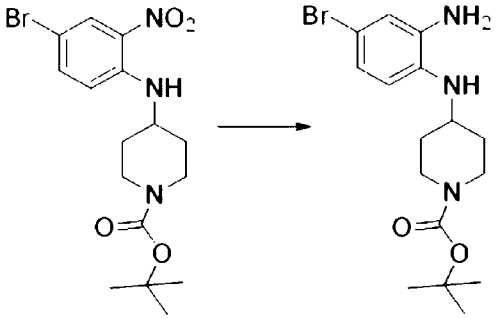
[步驟1]合成4-((4-溴-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將4-溴-1-氟-2-硝基苯(5.000 g，22.727 mmol)、4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.007 g，25.000 mmol)、碳酸鉀(6.282 g，45.455 mmol)及碘化鉀(0.377 g，2.273 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(300 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。反應混合物經由玻璃過濾器過濾以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(9.000 g，98.9%，橙色固體)。

【0364】

[步驟2]合成4-((2-胺基-4-溴苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

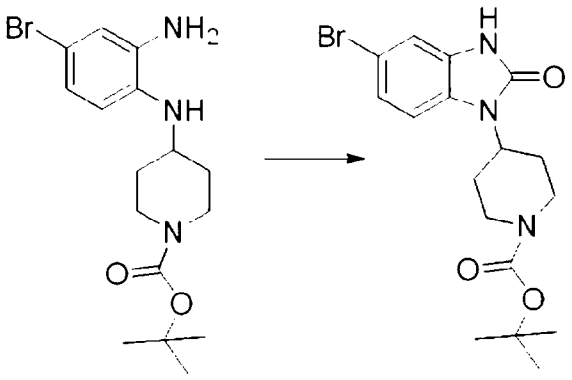


在室溫下將步驟1中製備的4-((4-溴-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(11.000 g，27.481 mmol)及雷尼鎳(1.1 g，10 wt%)溶解於甲醇(250 mL)，其後在相同溫度下在氫氣球存在下攪拌所得溶液18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(9.580 g，

94.1%，紅色固體)。

【0365】

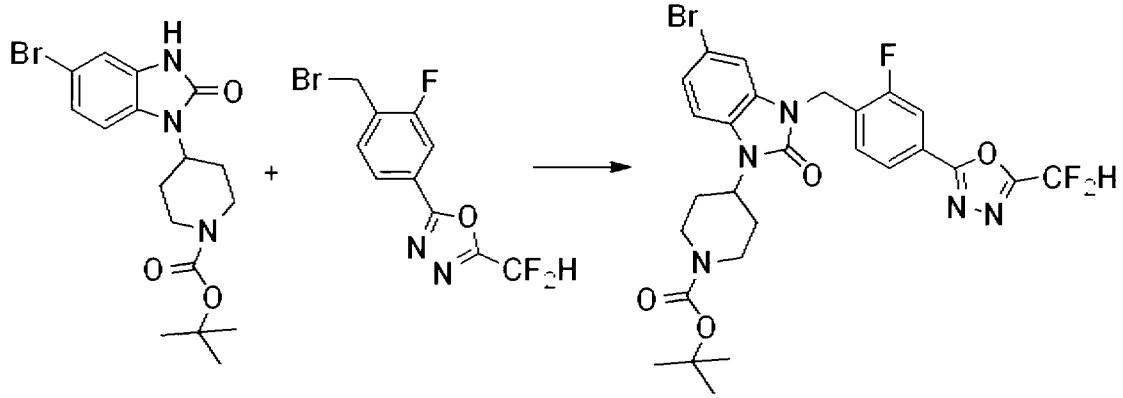
[步驟3]合成4-(5-溴-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟2中製備的4-((2-胺基-4-溴苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(9.580 g，25.872 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，5.873 g，36.220 mmol)溶解於二氯甲烷(200 mL)，其後將所得溶液在65℃下攪拌3小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，120 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至80%)純化且濃縮，得到呈粉紅色固體形式之標題化合物(7.090 g，69.2%)。

【0366】

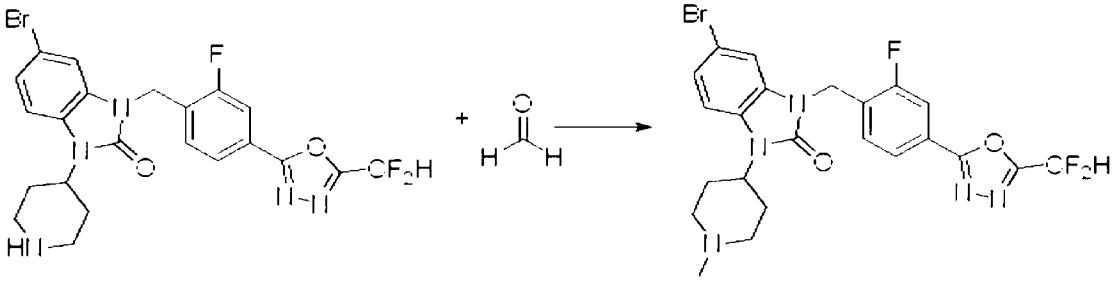
[步驟4]合成4-(5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將步驟3中製備的4-(5-溴-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.300 g，5.804 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.348 g，8.706 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.317 g，7.545 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至100%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(3.415 g，94.5%)。

【0367】

[步驟5]合成化合物119



步驟4中製備的4-(5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯用於以與實例113之步驟5中所示實質上相同之方式進行脫除保護基反應，以便得到5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮。

【0368】 隨後，在室溫下將5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(2.072 g，3.966 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(1.681 g，7.932 mmol)及甲醛

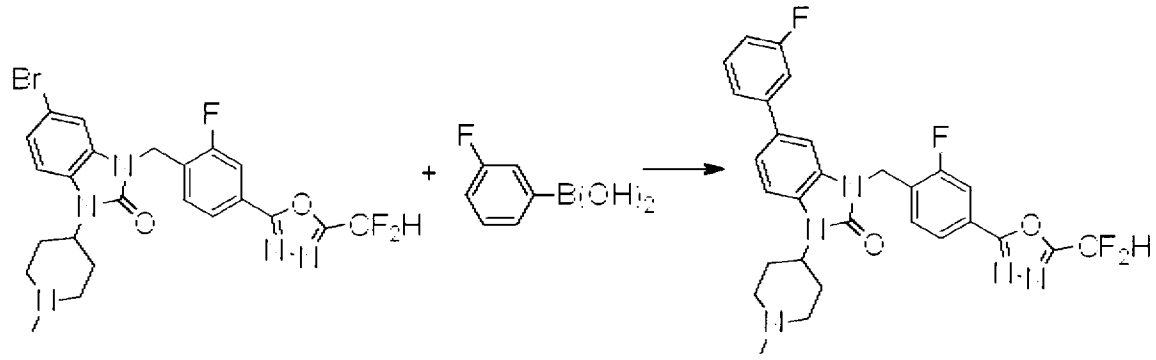
(0.357 g，11.898 mmol)溶解於二氯甲烷(40 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.362 g，17.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 538.1 (M^+ + 1)。

【0369】

實例120：合成化合物120：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-(3-氟苯基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物120



在室溫下將化合物119之步驟5中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.280 mmol)、(3-氟苯基)硼酸(0.047 g，0.336

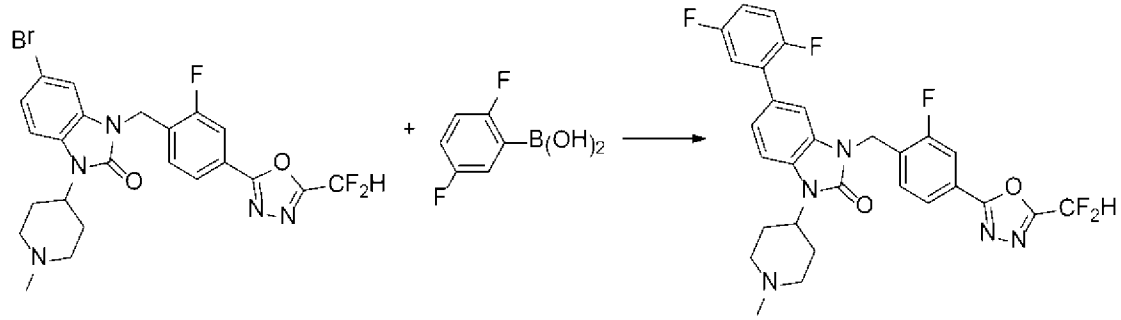
mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.182 g，0.559 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.074 g，48.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (dt, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.90 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.87 (dd, *J* = 11.9, 2.5 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 551.9 (M^+ + 1)。

【0370】

實例121：合成化合物121：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-(2,5-二氟苯基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物121



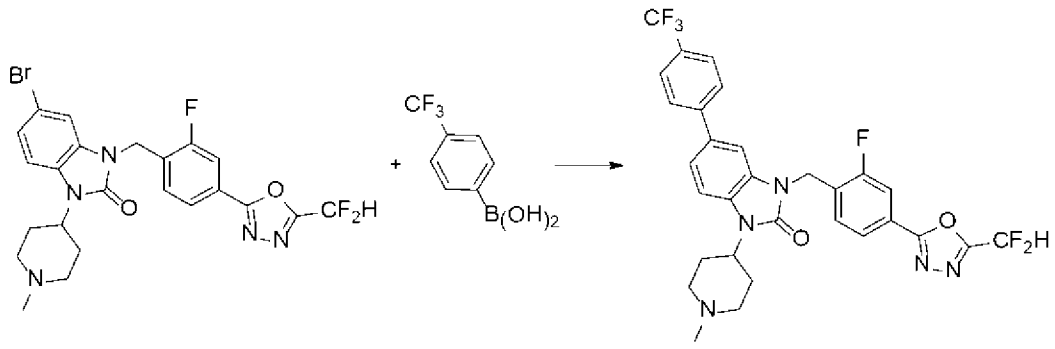
在室溫下將化合物119之步驟5中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.224 mmol)、(2,5-二氟苯基)硼酸(0.042 g，0.268 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.007 g，0.011 mmol)及碳酸銫(0.146 g，0.447 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將碳酸氫鈉飽和水溶液倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其中移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷=0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.032 g，24.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.87 (dd, *J* = 12.0, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 570.0 (M^+ + 1)。

【0371】

實例122：合成化合物122：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物122



在室溫下將化合物119之步驟5中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.224 mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.051 g，0.268 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.007 g，0.011 mmol)及碳酸銫(0.146 g，0.447 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將碳酸氫鈉飽和水溶液倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其中移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷=0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.033 g，24.6%)。

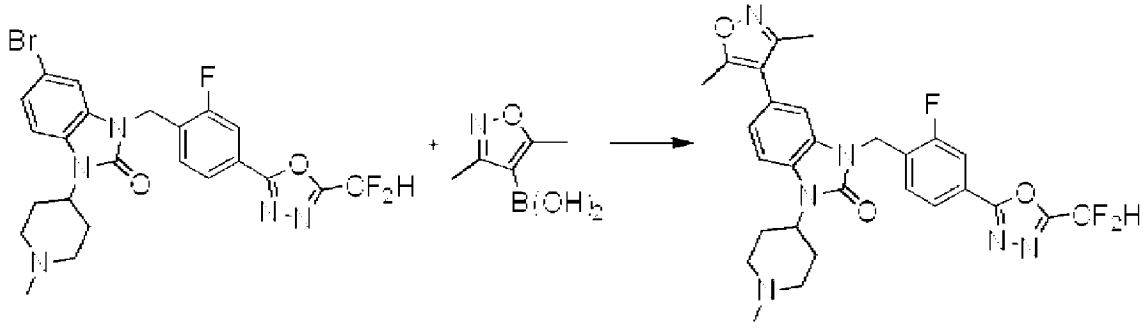
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 4H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.64 - 2.61 (m, 2H), 2.61 - 2.20 (m, 5H), 1.89 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 602.1 (M^+ + 1)。

【0372】

實例123：合成化合物123：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟

苯甲基)-5-(2,5-二氟苯基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物123



在室溫下將化合物119之步驟5中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.224 mmol)、(2,5-二氟苯基)硼酸(0.042 g，0.268 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.007 g，0.011 mmol)及碳酸銫(0.146 g，0.447 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將碳酸氫鈉飽和水溶液倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其中移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷=0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.032 g，24.9%)。

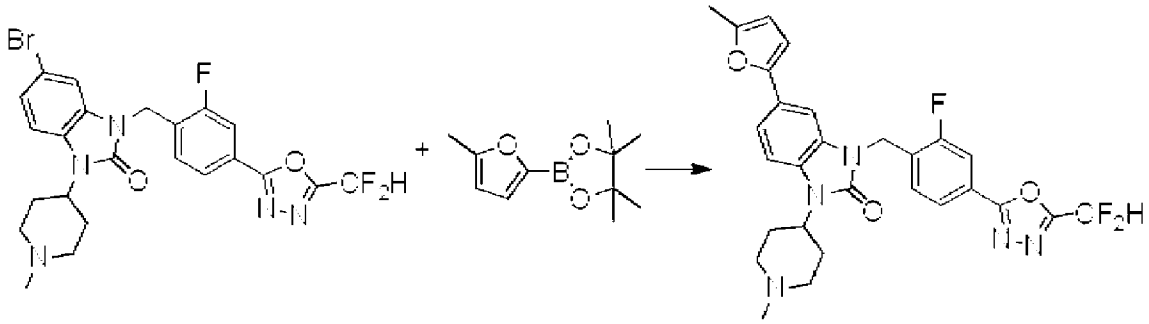
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33

(s, 3H), 2.22 - 2.16 (m, 5H), 1.87 (dd, *J* = 12.0, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 554.2 (M^+ + 2)。

【0373】

實例124：合成化合物124：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物124



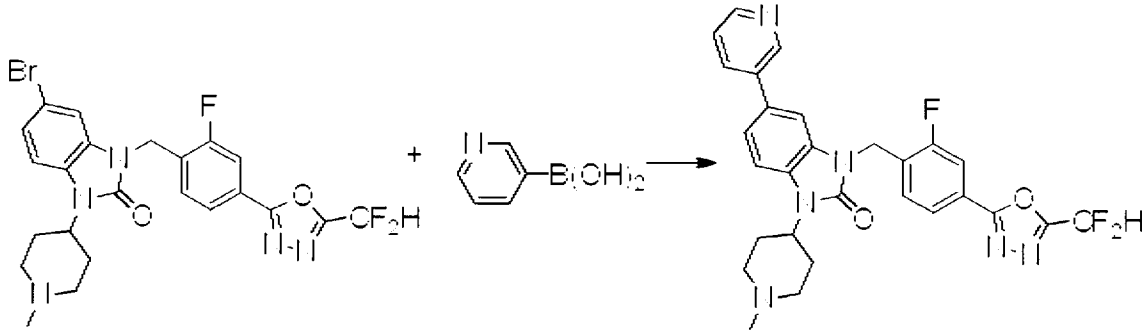
在室溫將化合物119之步驟5中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.224 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(dioxaborolane)(0.056 g，0.268 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.007 g，0.011 mmol)及碳酸銫(0.146 g，0.447 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)/水(0.6 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將碳酸氫鈉飽和水溶液倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其中移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.030 g，25.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.01 - 6.00 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 12.1, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 538.0 (M^+ + 1)。

【0374】

實例125：合成化合物125：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物125



在室溫下將化合物119之步驟5中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.280 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.041 g，0.336 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.182 g，0.559 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以

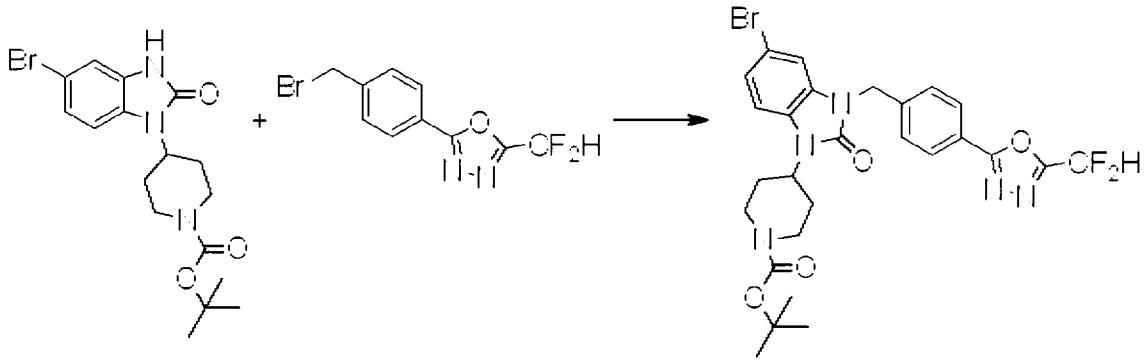
自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.077 g，51.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 - 8.74 (m, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.77 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.9, 4.8, 0.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 12.0, 2.3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 535.3 (M^+ + 1)。

【0375】

實例126：合成化合物126：5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-(5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

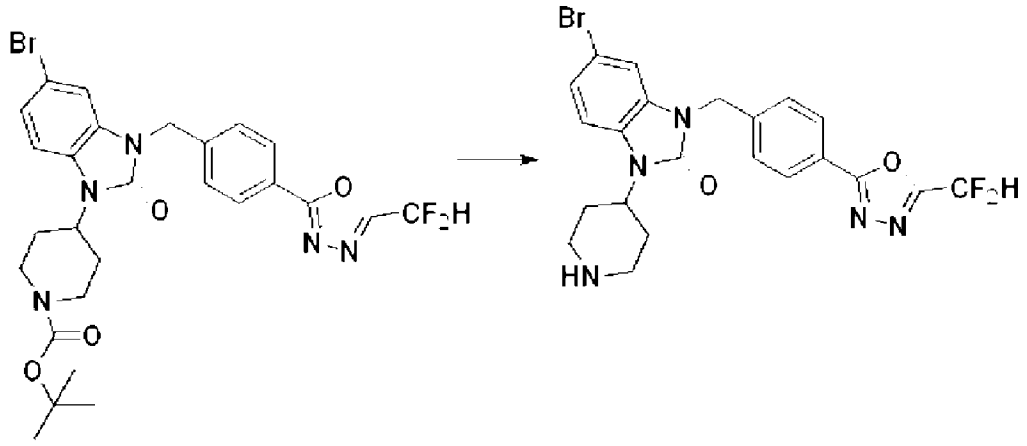


在0℃下將化合物119之步驟3中製備的4-(5-溴-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.300 g，5.804 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.348 g，8.706 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)苯

基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.181 g，7.545 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至100%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(3.390 g，96.6%)。

【0376】

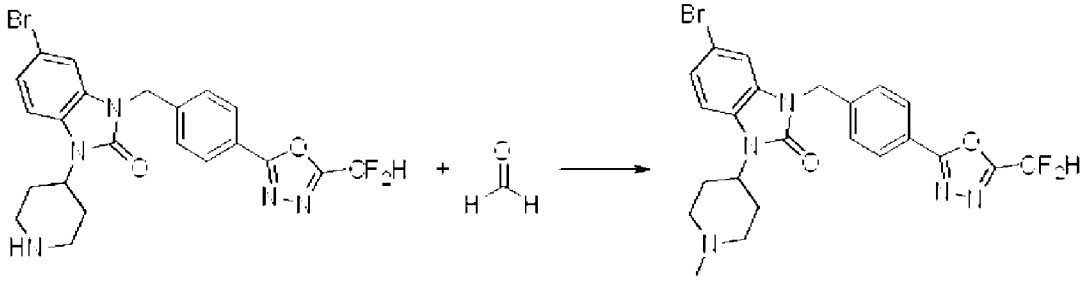
[步驟2]合成5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟1中製備的4-(5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.390 g，5.608 mmol)及三氟乙酸(4.295 mL，56.084 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液4小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 80至100%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，24 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至80%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(2.154 g，76.2%)。

【0377】

[步驟3]合成化合物126



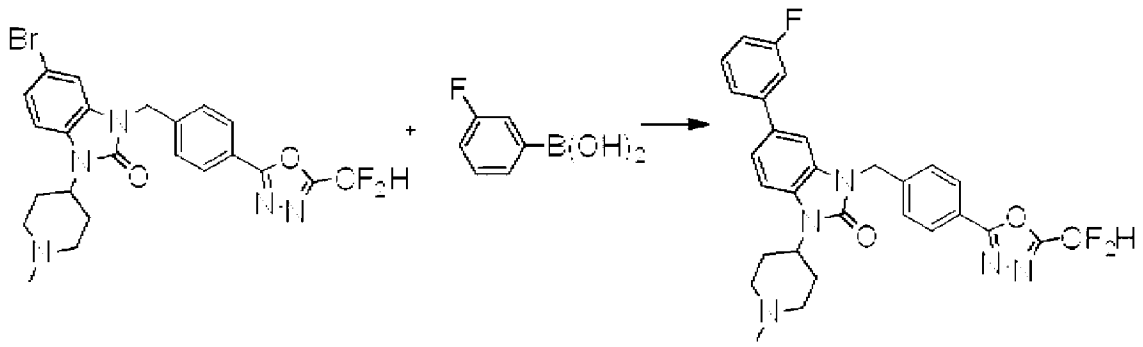
在室溫下將步驟2中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(1.320 g，2.616 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(1.109 g，5.233 mmol)及甲醛(0.236 g，7.849 mmol)溶解於二氯甲烷(25 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.760 g，56.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 - 7.15 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 51.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 1.84 (dd, *J* = 11.9, 2.4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 518.2 (M^+ + 1)。

【0378】

實例127：合成化合物127：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物127



在室溫下將化合物126之步驟3中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.231 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.034 g，0.278 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.012 mmol)及碳酸銫(0.151 g，0.463 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.060 g，50.4%)。

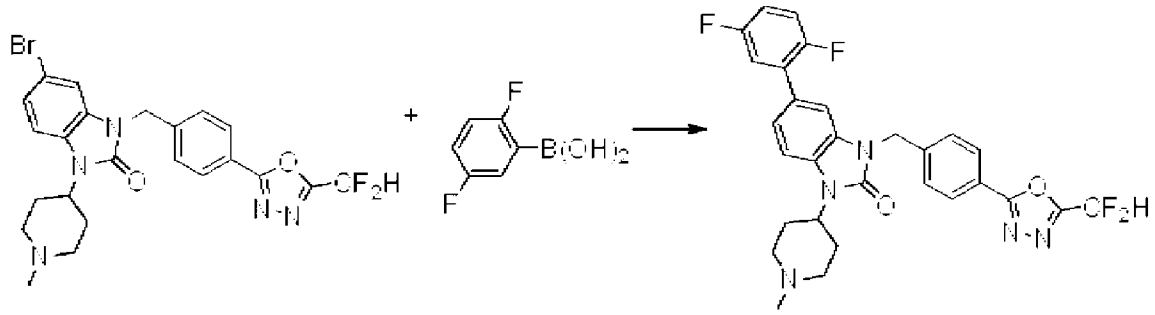
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.40 - 7.12 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.88 (t, *J* = 51.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.88 (dd, *J* = 11.9, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 535.3 (M^+ + 1)。

【0379】

實例128：合成化合物128：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲

基)-5-(3-氟苯基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物128



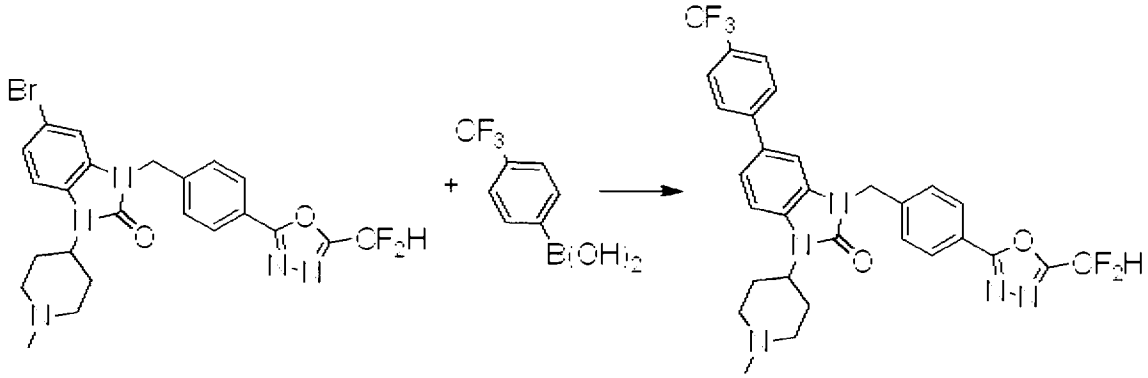
在室溫下將化合物126之步驟3中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.231 mmol)、(3-氟苯基)硼酸(0.039 g，0.278 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.012 mmol)及碳酸銫(0.151 g，0.463 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.081 g，65.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (dt, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.07 - 6.75 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 1.87 (dd, *J* = 11.9, 2.3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 552.1 (M^+ + 1)。

【0380】

實例129：合成化合物129：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5-(2,5-二氟苯基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物129



在室溫下將化合物126之步驟3中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.231 mmol)、(2,5-二氟苯基)硼酸(0.044 g，0.278 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.012 mmol)及碳酸銫(0.151 g，0.463 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.096 g，75.4%)。

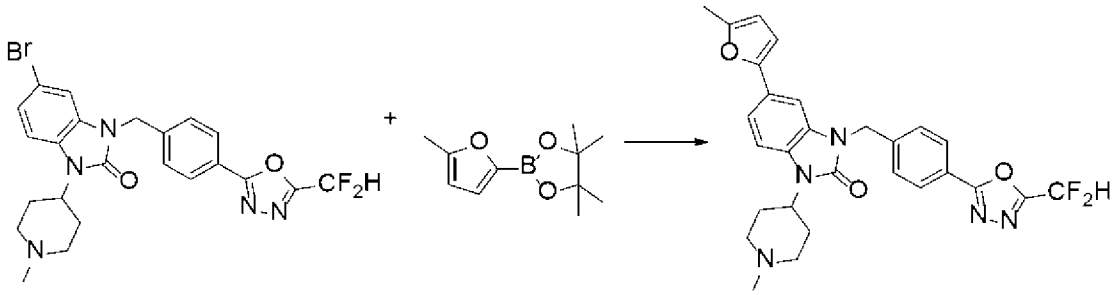
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H),

6.88 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.90 - 1.87 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 584.0 ($M^+ + 1$)。

【0381】

實例130：合成化合物130：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物130



在室溫下將化合物126之步驟3中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.231 mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.053 g，0.278 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.012 mmol)及碳酸銫(0.151 g，0.463 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.081 g，60.0%)。

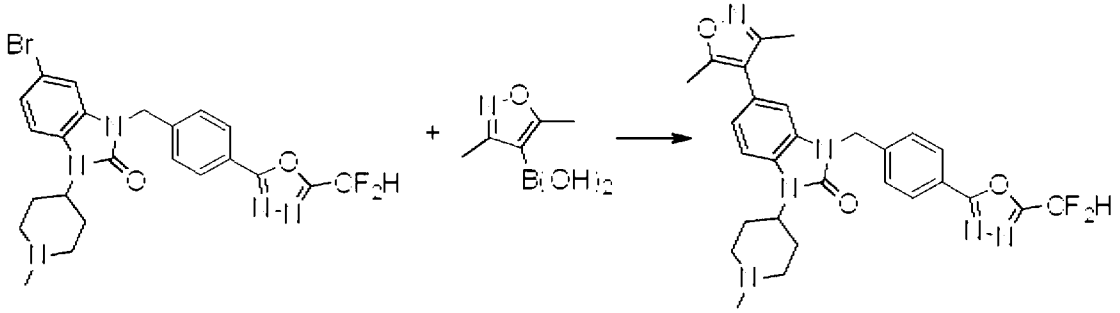
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* =

8.4 Hz, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 3.2, 1.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 - 2.13 (m, 2H), 1.85 (dd, *J* = 12.0, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 519.9 (M^+ + 1)。

【0382】

實例131：合成化合物131：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物131



在室溫下將化合物126之步驟3中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.231 mmol)、(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸(0.039 g，0.278 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.012 mmol)及碳酸銫(0.151 g，0.463 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g

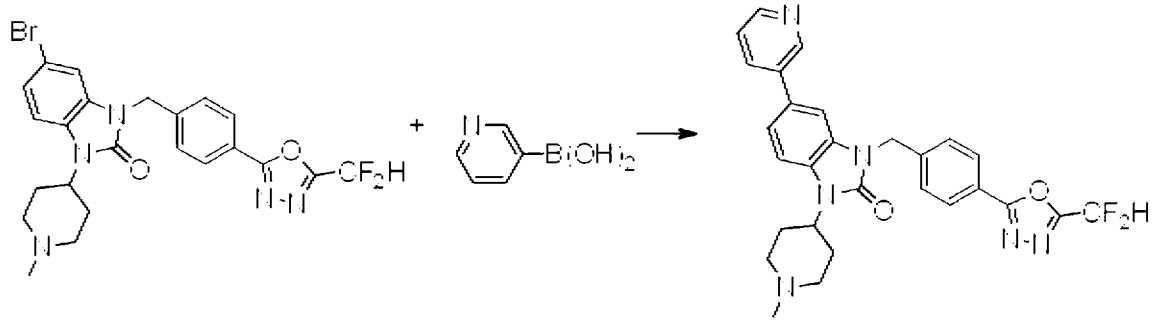
濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.067 g，54.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.76 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.87 (dd, *J* = 11.9, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 536.3 (M^+ + 1)。

【0383】

實例132：合成化合物132：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物132



在室溫下將化合物126之步驟3中製備的5-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.231 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.034 g，0.278 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.012 mmol)及碳酸銫(0.151 g，0.463 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑

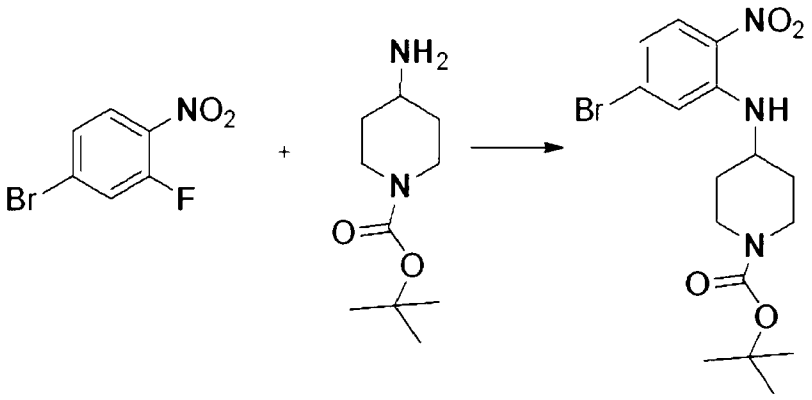
膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.060 g，50.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 2H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 - 2.16 (m, 2H), 1.88 (dd, *J* = 11.9, 2.3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 517.3(M^+ + 1)。

【0384】

實例133：合成化合物133：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(3-氟苯基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-((5-溴-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

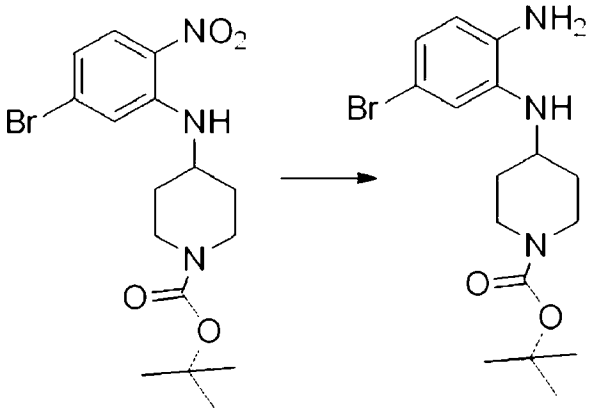


在室溫下將4-溴-2-氟-1-硝基苯(5.000 g，22.727 mmol)、4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.552 g，22.727 mmol)及碳酸鉀(6.282 g，45.455 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪

拌4小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將碳酸氫鈉飽和水溶液倒入所得濃縮物中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至20%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(8.800 g，96.7%)。

【0385】

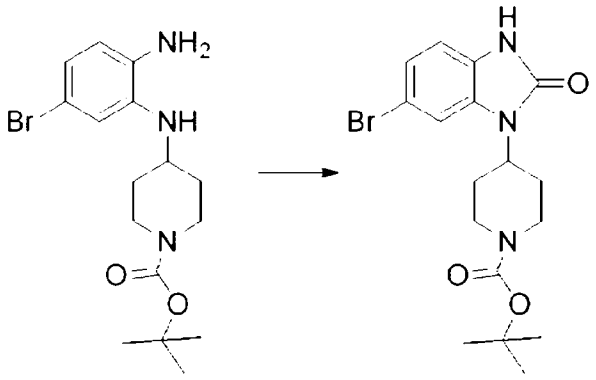
[步驟2]合成4-((2-胺基-5-溴苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將步驟1中製備的4-((5-溴-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(8.800 g，21.985 mmol)溶解於乙醇(200 mL)中且在室溫下攪拌，其後在相同溫度下將雷尼鎳(800 mg)緩慢添加至所得溶液中且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(7.440 g，91.4%，棕色固體)。

【0386】

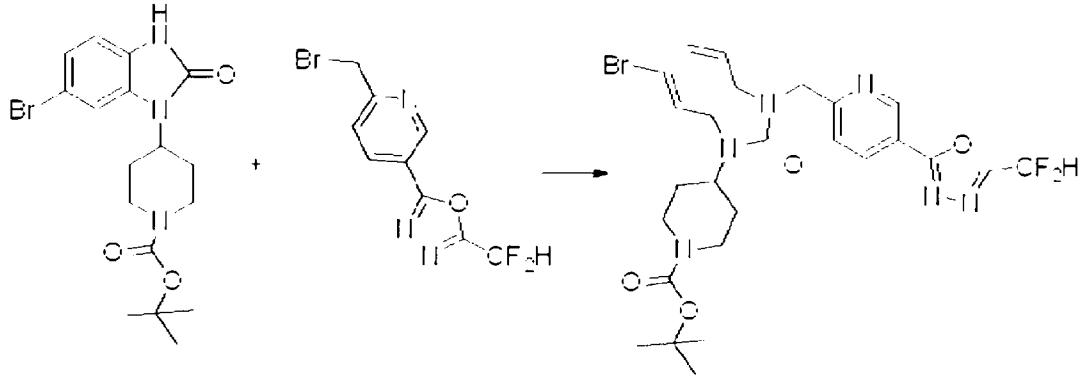
[步驟3]合成4-(6-溴-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟2中製備的4-((2-胺基-5-溴苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(7.440 g，20.092 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，3.584 g，22.102 mmol)混合於二氯甲烷(200 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至40%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(5.460 g，68.6%)。

【0387】

[步驟4]合成4-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

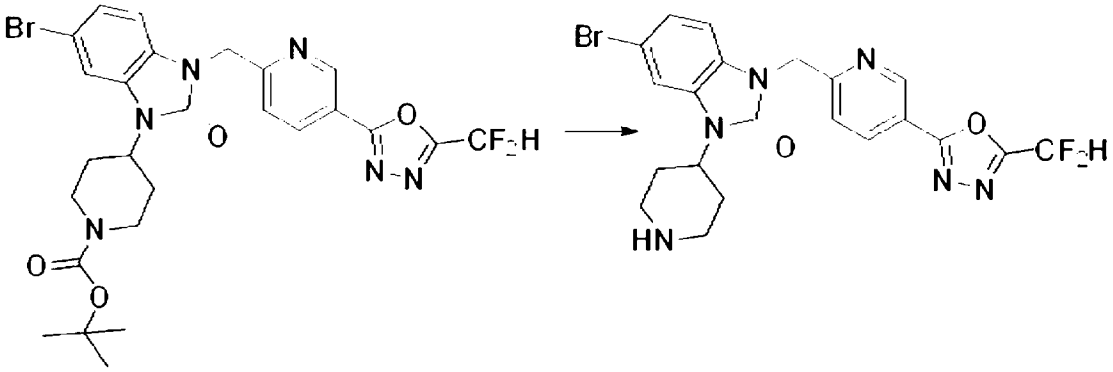


在0℃下將步驟3中製備的4-(6-溴-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.000 g，7.570 mmol)及氫化鈉(60.00%，0.333 g，8.327 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)，其後將2-(6-

(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.415 g，8.327 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌2小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將水倒入所得濃縮物中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷 = 0至30%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(3.450 g，75.3%)。

【0388】

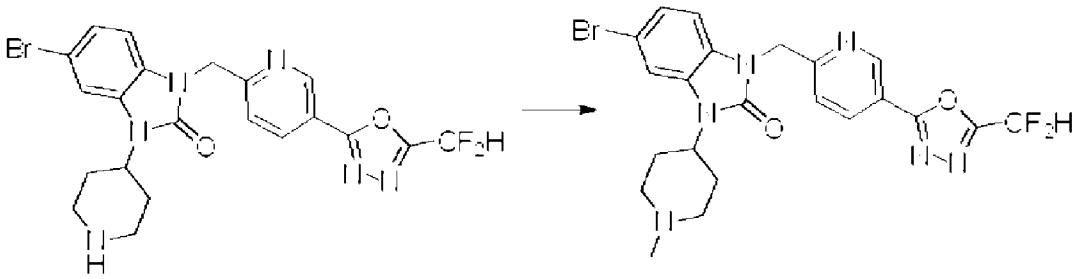
[步驟5]合成5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟4中製備的4-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.450 g，5.698 mmol)及三氟乙酸(2.618 mL，34.190 mmol)溶解於二氯甲烷(40 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液7小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(2.300 g，79.9%，淡黃色固體)。

【0389】

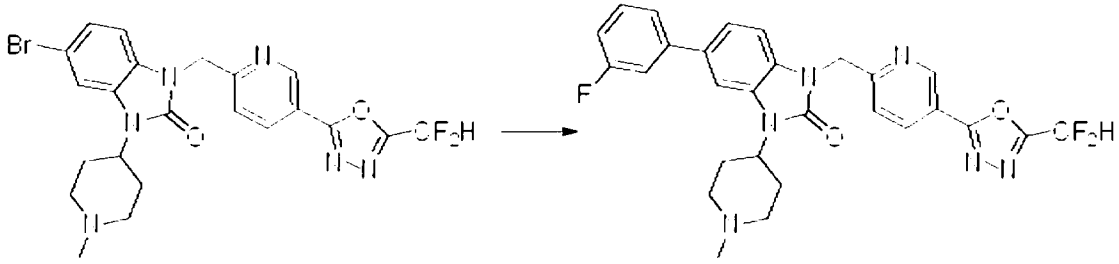
[步驟6]合成5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟5中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(2.300 g，4.552 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(1.929 g，9.103 mmol)溶解於二氯甲烷(100 mL)，其後將甲醛(37.00%溶液，0.513 mL，6.827 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(2.000 g，84.6%)。

【0390】

[步驟7]合成化合物133



在室溫下將步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.289 mmol)、(3-氟苯基)硼酸(0.048 g，0.347 mmol)、[1,1'-

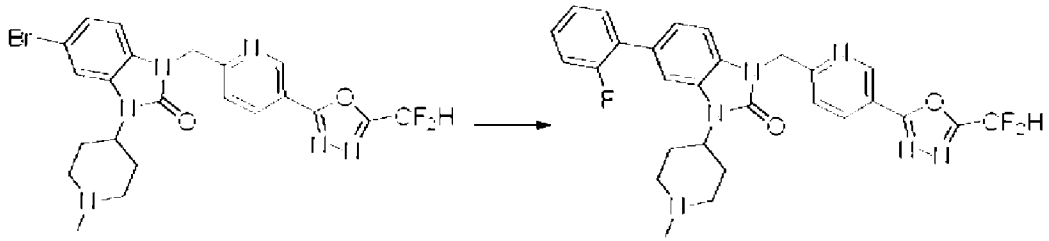
雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.282 g，0.866 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.018 g，11.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 7.08 - 6.82 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.61 - 2.58 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (t, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.92 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 535.3 (M^+ + H)。

【0391】

實例134：合成化合物134：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(2-氟苯基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物134



在室溫下將化合物133之步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-

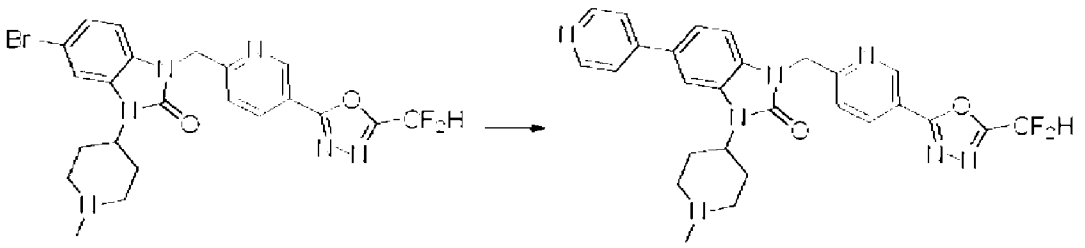
1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.289 mmol)、(2-氟苯基)硼酸(0.048 g，0.347 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.282 g，0.866 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.026 g，16.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.24 - 2.18 (m, 2H), 1.91 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 535.4 (M^+ + H)。

【0392】

實例135：合成化合物135：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物135



在室溫下將化合物133之步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.289 mmol)、吡啶-4-基硼酸(0.043 g，0.347 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.282 g，0.866 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.011 g，7.4%)。

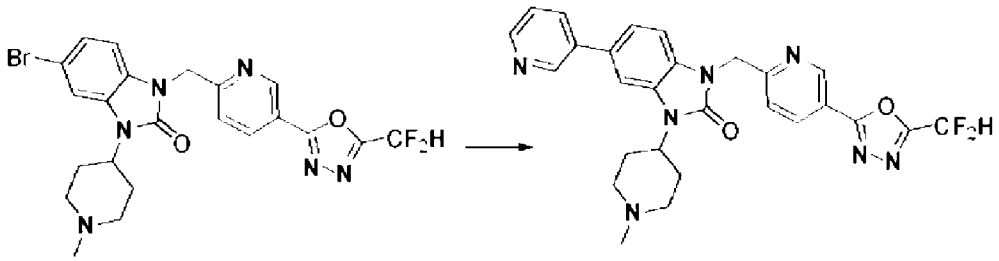
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 3H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.13 - 6.82 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.54 - 4.53 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 2.62 (brs, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 - 2.29 (m, 2H), 1.94 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 518.3 (M^+ + H)。

【0393】

實例136：合成化合物136：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-

2-酮

[步驟1]合成化合物136



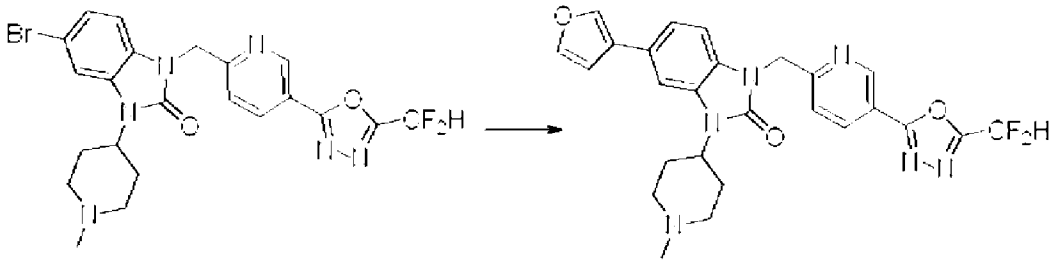
在室溫下將化合物133之步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.289 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.043 g，0.347 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.282 g，0.866 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.010 g，6.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 - 6.82 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.54 - 4.53 (m, 1H), 3.12 - 3.11 (m, 2H), 2.62 (brs, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.29 - 2.28 (m, 2H), 1.94 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 518.4 (M^+ + H)。

【0394】

實例137：合成化合物137：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(呋喃-3-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物137



在室溫下將化合物133之步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.289 mmol)、呋喃-3-基硼酸(0.039 g，0.347 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (Pd(dtbpf)Cl_2，0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.282 g，0.866 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.016 g，10.9%)。

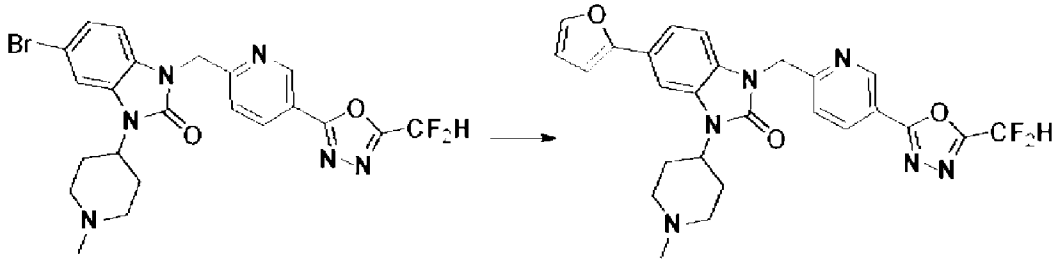
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.60 - 2.58

(m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 10.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 507.3 (M^+ + H)。

【0395】

實例138：合成化合物138：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(呋喃-2-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物138



在室溫下將化合物133之步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.289 mmol)、呋喃-2-基硼酸(0.039 g，0.347 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.282 g，0.866 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.008 g，5.5%)。

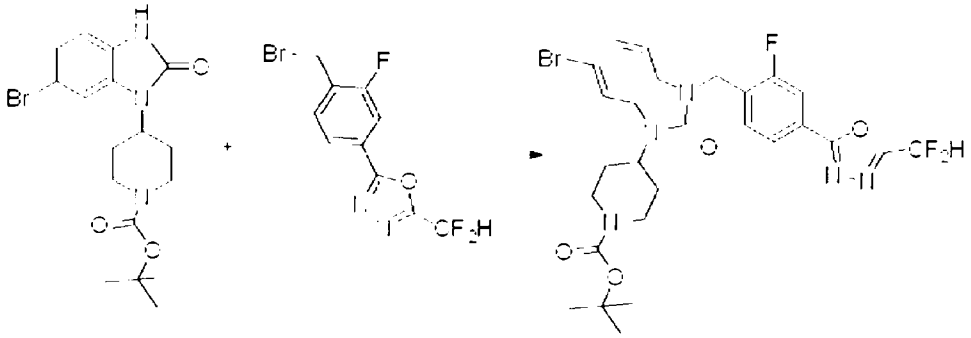
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 79.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J

= 8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 6.64 (brs, 1H), 6.49 - 6.48 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.50 - 4.49 (m, 1H), 3.12 - 3.11 (m, 2H), 2.61 (brs, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.25 (m, 2H), 1.92 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 507.2 (M^+ + H)。

【0396】

實例139：合成化合物139：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-(6-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

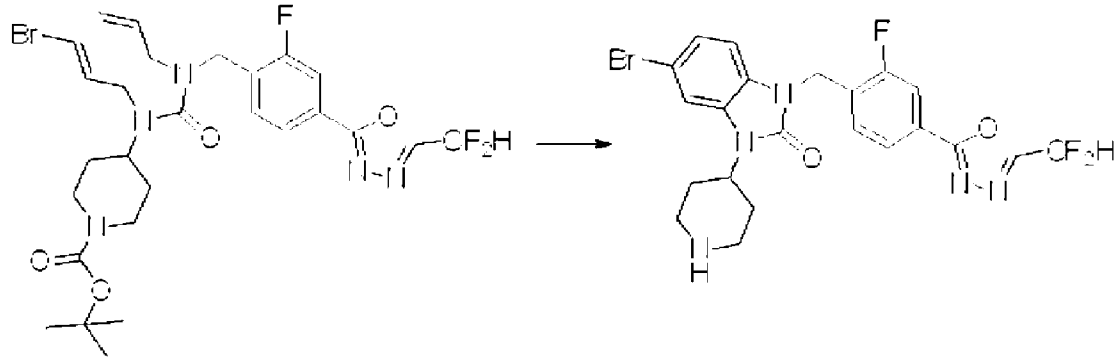


在0℃下將化合物133之步驟3中製備的4-(6-溴-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.460 g，6.208 mmol)及氫化鈉(60.00%，0.273 g，6.828 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)，其後將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.097 g，6.828 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌2小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將水倒入所得濃縮物中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物

(3.900 g，100.9%)。

【0397】

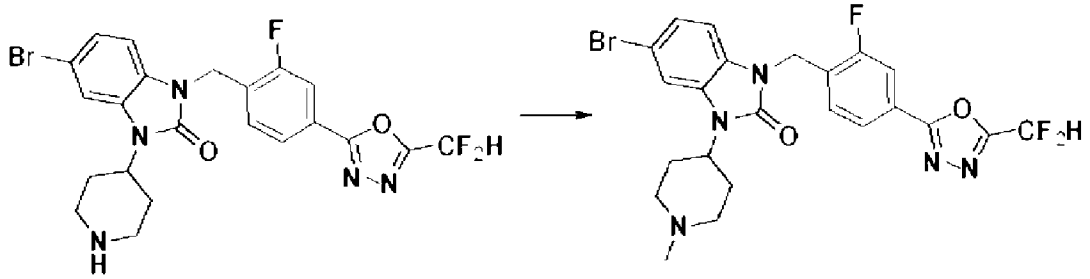
[步驟2]合成5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟1中製備的4-(6-溴-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.900 g，6.266 mmol)及三氟乙酸(2.399 mL，31.328 mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液6小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(3.080 g，94.1%，淡黃色固體)。

【0398】

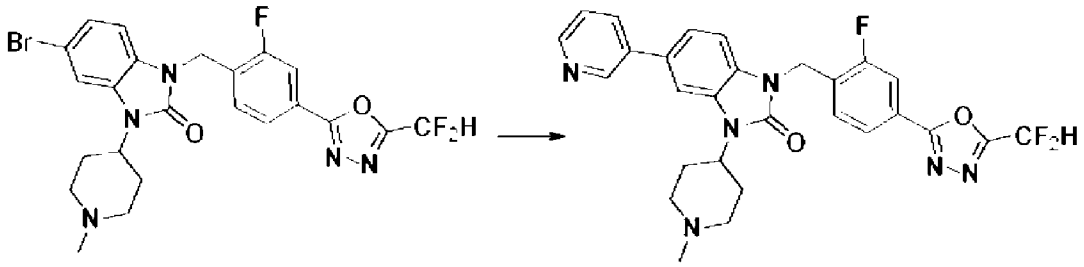
[步驟3]合成5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟2中製備的5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(3.080 g，5.897 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(2.499 g，11.793 mmol)溶解於二氯甲烷(100 mL)，其後將甲醛(37.00%溶液，0.665 mL，8.845 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(2.840 g，89.8%)。

【0399】

[步驟4]合成化合物139



在室溫下將步驟3中製備的5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.280 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.047 g，0.336 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.273 g，0.839 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析

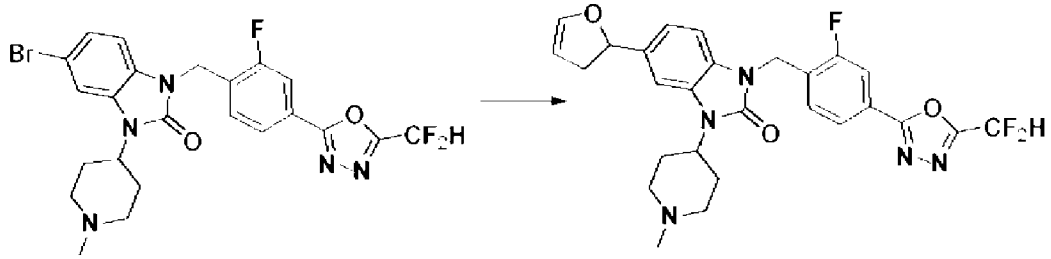
(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.091 g，60.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 3H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.08 - 6.80 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 2.59 - 2.57 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 - 2.24 (m, 2H), 1.91 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 535.3 (M^+ + H)。

【0400】

實例140：合成化合物140：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-(呋喃-2-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物140



在室溫下將化合物139之步驟3中製備的5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.280 mmol)、呋喃-2-基硼酸(0.038 g，0.336 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (Pd(dtbpf)Cl_2，0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.273 g，0.839 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒

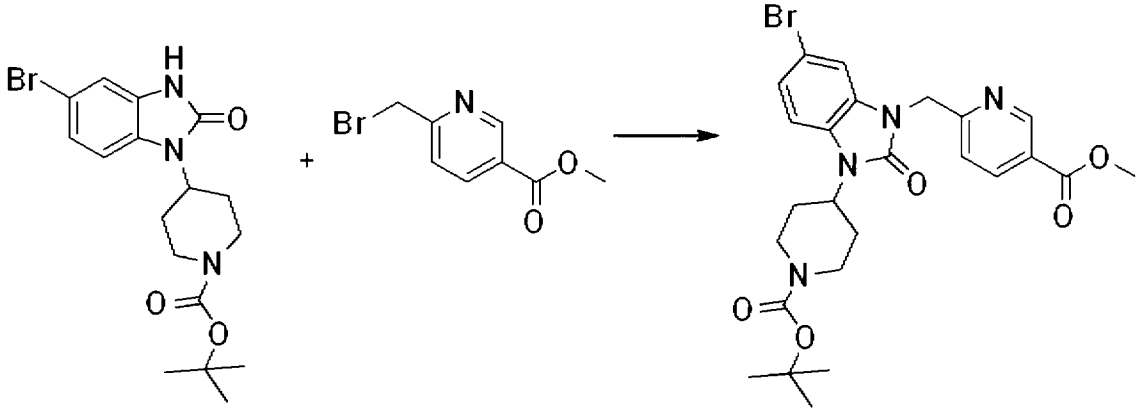
入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.106 g，72.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (t, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 524.2 (M^+ + H)。

【0401】

實例141：合成化合物141：5-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成6-((6-溴-3-(1-(tert-丁氧基羰基)哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)菸鹼酸甲酯

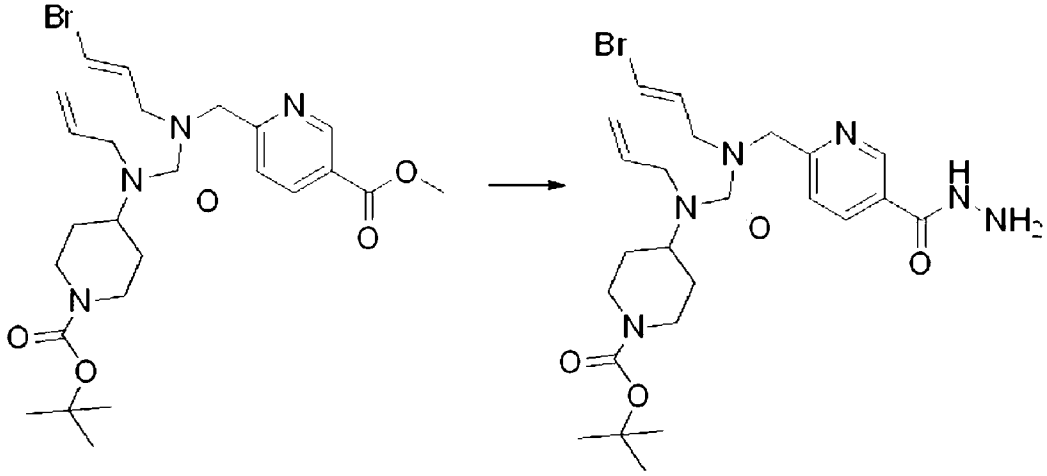


在0℃下將化合物119之步驟3中製備的4-(5-溴-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.300 g，5.804 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.348 g，8.706 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將6-(溴甲基)菸鹼

酸甲酯(1.736 g，7.545 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌5小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至80%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(2.568 g，81.1%)。

【0402】

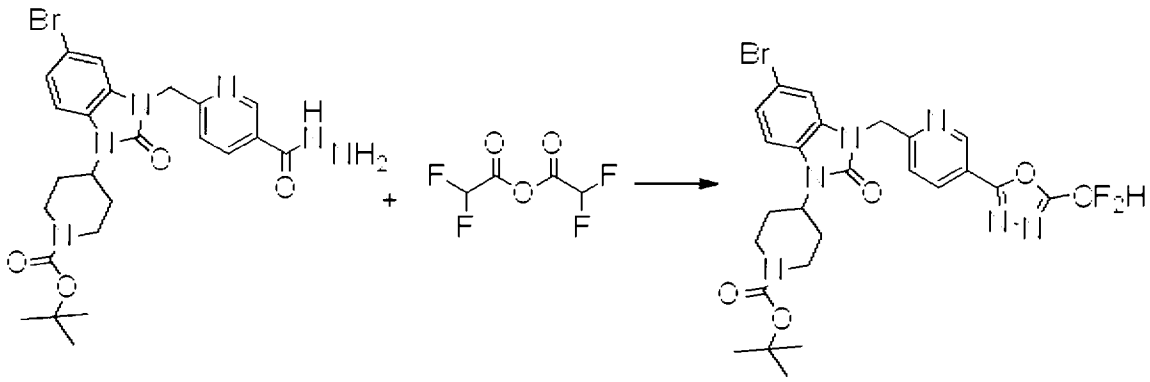
[步驟2]合成4-(5-溴-3-((5-(肼羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟1中製備的6-((6-溴-3-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)菸鹼酸甲酯(2.568 g，4.708 mmol)及單水合肼(6.364 g，127.122 mmol)混合於乙醇(25 mL)，其後將所得懸浮液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。過濾沈澱固體，隨後用乙醇洗滌，且隨後乾燥，得到呈白色固體形式之標題化合物(1.680 g，65.4%)。

【0403】

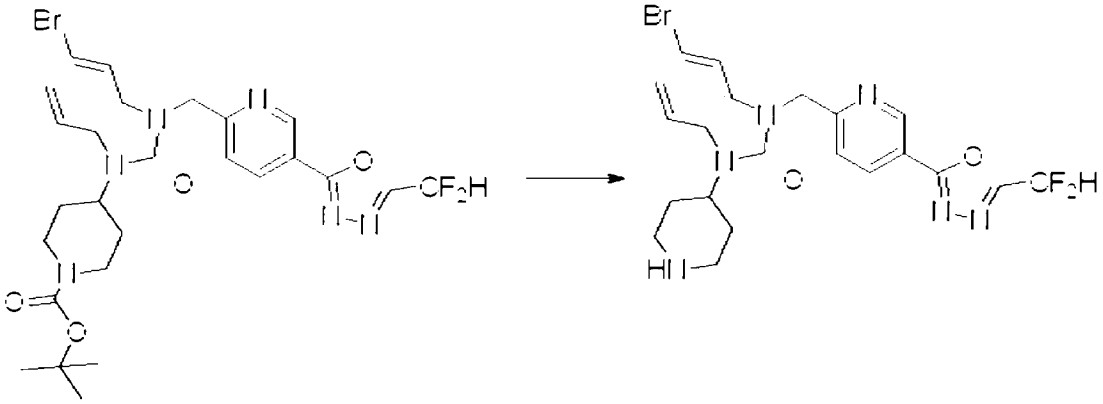
[步驟3]合成4-(5-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟2中製備的4-(5-溴-3-((5-(肼羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.680 g，3.080 mmol)、2,2-二氟乙酸酐(2.489 mL，20.021 mmol)及咪唑(0.629 g，9.240 mmol)溶解於二氯甲烷(17 mL)，其後將所得溶液在60℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(1.600 g，85.8%)。

【0404】

[步驟4]合成5-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

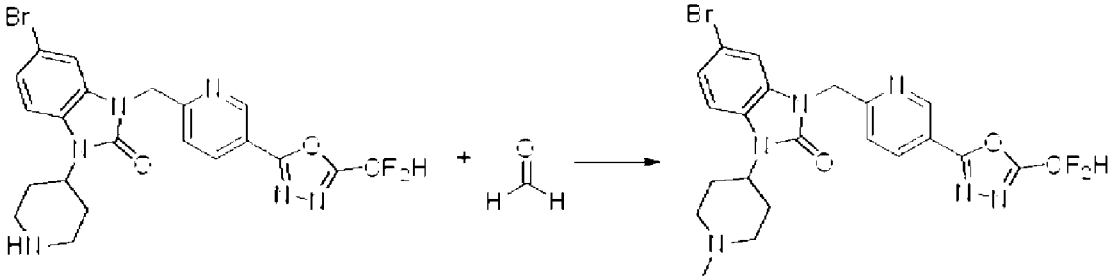


在室溫下將步驟3中製備的4-(5-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑

-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.600 g，2.643 mmol)及三氟乙酸(2.024 mL，26.427 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液4小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 80至100%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，24 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至80%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(1.166 g，87.3%)。

【0405】

[步驟5]合成化合物141



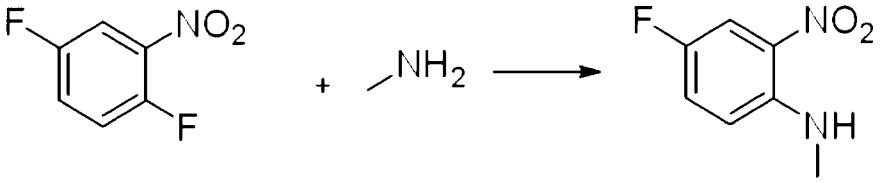
在室溫下將步驟4中製備的5-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(1.166 g，2.307 mmol)、甲醛(37.00%，0.562 g，6.922 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.978 g，4.615 mmol)溶解於二氯甲烷(25 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(1.018 g，85.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.55 - 2.35 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.15 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.84 (dd, *J* = 11.8, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 519.2 (M^+ + 1)。

【0406】

實例142：合成化合物142：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

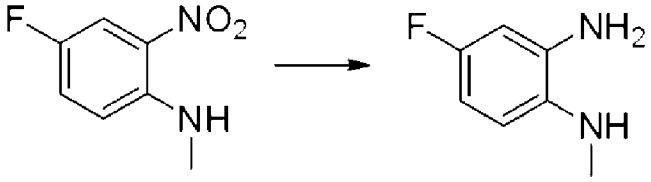
[步驟1]合成4-氟-N-甲基-2-硝基苯胺



在室溫下將1,4-二氟-2-硝基苯(3.000 g，18.857 mmol)、甲胺(33.00%溶液，3.915 mL，56.572 mmol)、碳酸鉀(5.212 g，37.715 mmol)及碘化鉀(0.313 g，1.886 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(90 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌6小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈紅色固體形式之標題化合物(2.690 g，83.8%)。

【0407】

[步驟2]合成4-氟-N^1-甲基苯-1,2-二胺

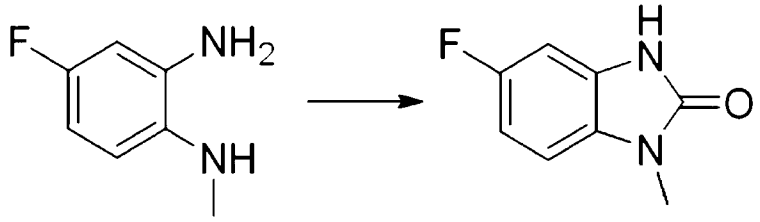


在室溫下將步驟1中製備的4-氟-N-甲基-2-硝基苯胺(2.690 g，15.811

mmol)及Pd/C (45.00%，0.374 g，1.581 mmol)溶解於甲醇(100 mL)，其後在相同溫度下在氫氣球存在下攪拌所得溶液18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(2.070 g，93.4%，棕色液體)。

【0408】

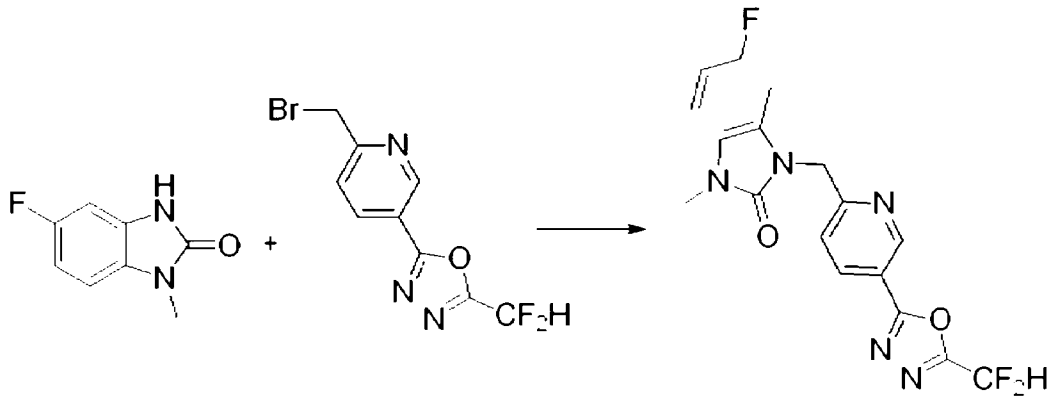
[步驟3]合成5-氟-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟2中製備的4-氟-N^1-甲基苯-1,2-二胺(2.070 g，14.769 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，2.874 g，17.723 mmol)溶解於四氫呋喃(70 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。過濾沈澱固體，隨後用二氯甲烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.600 g，24.4%)。

【0409】

[步驟4]合成化合物142



在0℃下將步驟3中製備的5-氟-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-

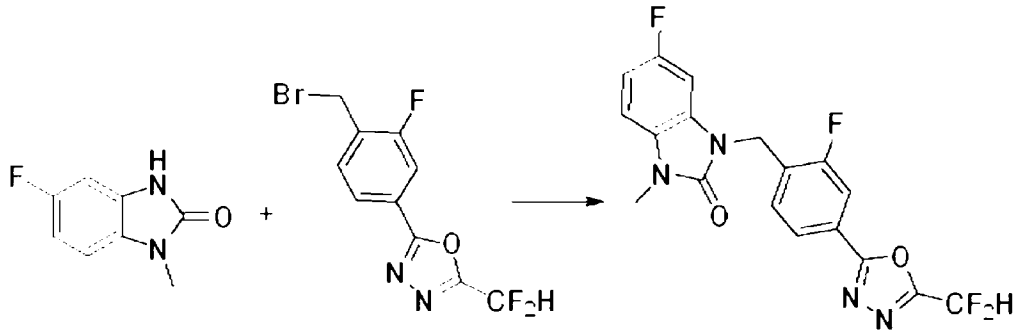
酮(0.200 g，1.204 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.072 g，1.805 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌20分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.454 g，1.565 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.195 g，43.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05 - 6.72 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 3.45 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 376.0 (M^+ + 1)。

【0410】

實例143：合成化合物143：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-氟-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物143



在0℃下將化合物142之步驟3中製備的5-氟-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.200 g，1.204 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.072 g，1.805 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌20分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.480 g，1.565 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪

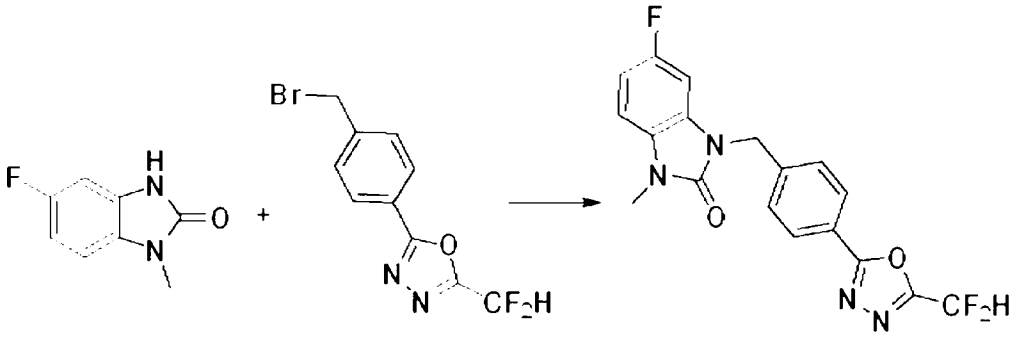
拌4小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.302 g，63.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.70 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 3.45 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 393.2 (M^+ + 1)。

【0411】

實例144：合成化合物144：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5-氟-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物144



在0℃下將化合物142之步驟3中製備的5-氟-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.200 g，1.204 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.072 g，1.805 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌20分鐘。將2-(4-(溴甲基)苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.452 g，1.565 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.362 g，80.4%)。

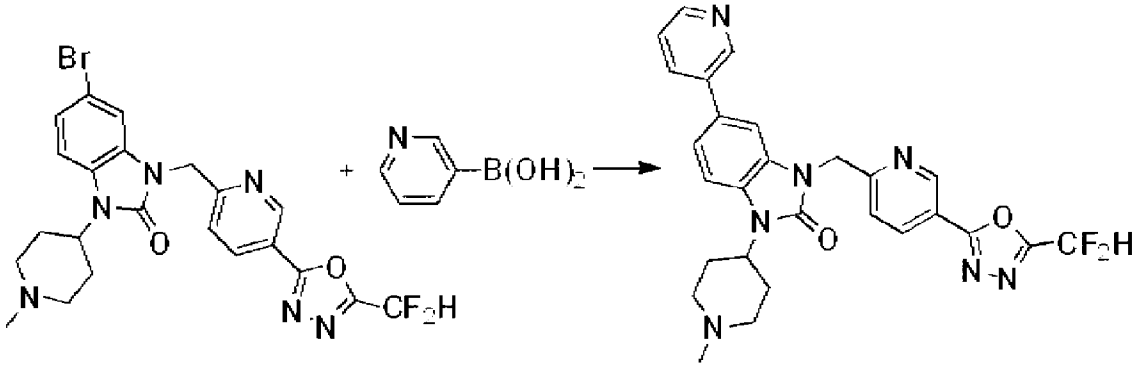
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.6

Hz, 2H), 7.02 - 6.72 (m, 3H), 6.55 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.41 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 374.9 (M^+ + 1)。

【0412】

實例145：合成化合物145：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物145



在室溫下將化合物141之步驟5中製備的5-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.231 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.034 g，0.277 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.012 mmol)及碳酸銫(0.151 g，0.462 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.018 g，15.3%)。

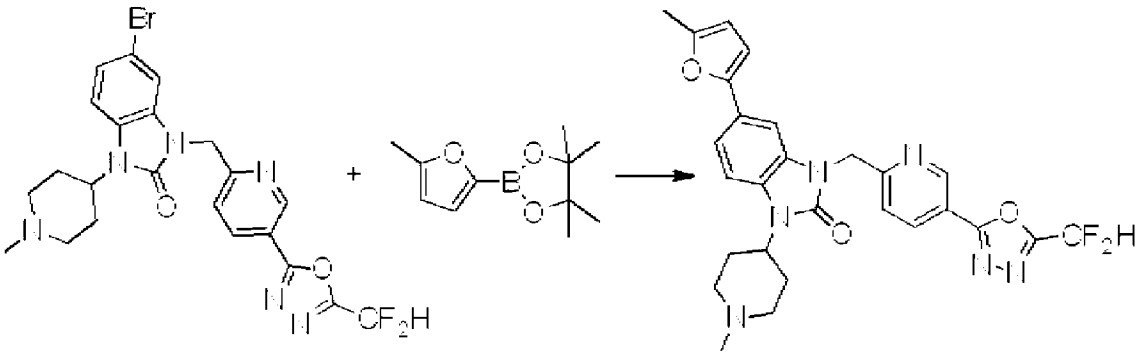
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.74

(s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 3H), 6.91 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.57 - 2.48 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 1.89 (dd, *J* = 12.1, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 518.3 (M^+ + 1)。

【0413】

實例146：合成化合物146：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物146



在室溫下將化合物141之步驟5中製備的5-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.231 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(0.058 g，0.277 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.012 mmol)及碳酸銫(0.151 g，0.462 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所

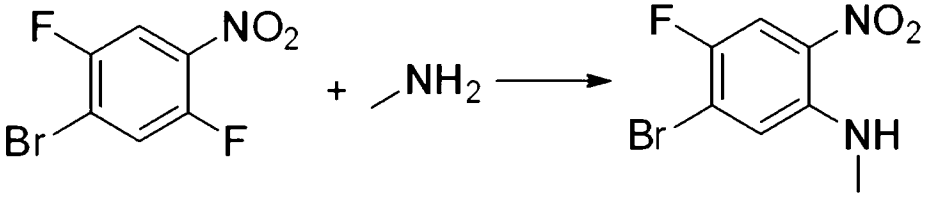
得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.022 g，18.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 - 9.29 (m, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.91 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J* = 3.1, 1.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.53 - 2.44 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.87 (dd, *J* = 12.1, 2.1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 520.9 (M^+ + 1)。

【0414】

實例147：合成化合物147：5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

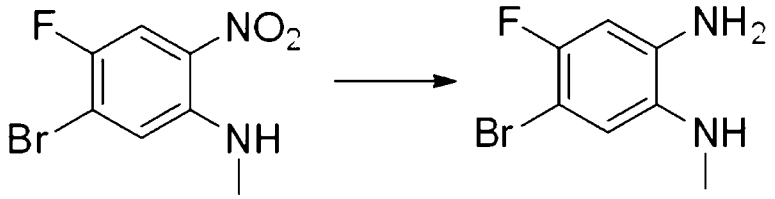
[步驟1]合成5-溴-4-氟-N-甲基-2-硝基苯胺



在室溫下將1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯(10.000 g，42.019 mmol)、甲胺(33.00%溶液，5.754 mL，46.220 mmol)、碳酸鉀(11.614 g，84.037 mmol)及碘化鉀(0.698 g，4.202 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(250 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌3小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水(250 mL)置於反應混合物中且攪拌，其後過濾沈澱固體，隨後用水洗滌，且隨後乾燥，得到呈紅色固體形式之標題化合物(10.130 g，96.8%)。

【0415】

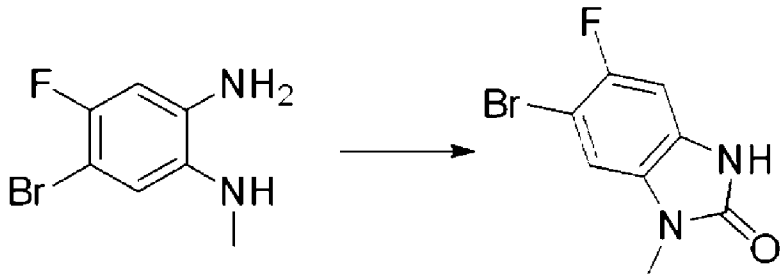
[步驟2]合成5-溴-4-氟-N^1-甲基苯-1,2-二胺



在室溫下將步驟1中製備的5-溴-4-氟-N-甲基-2-硝基苯胺(12.480 g，50.112 mmol)及雷尼鎳(1.2g, 10 wt%)溶解於甲醇(250 mL)，其後在相同溫度下在氫氣球存在下攪拌所得溶液18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(10.110 g，92.1%，棕色液體)。

【0416】

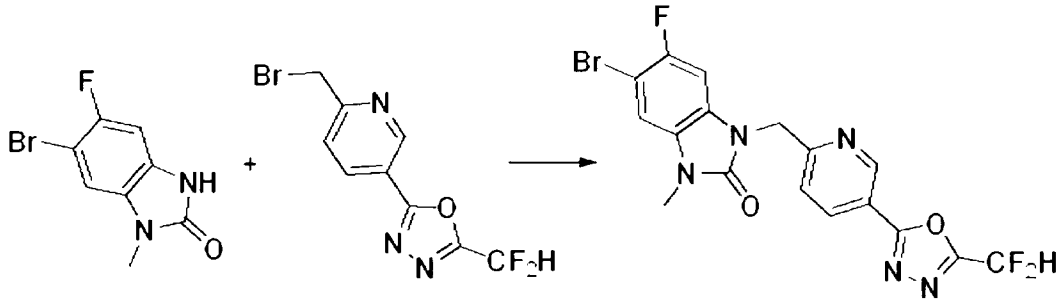
[步驟3]合成6-溴-5-氟-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟2中製備的5-溴-4-氟-N^1-甲基苯-1,2-二胺(10.110 g，46.152 mmol)、1,1'-羰基二咪唑(CDI，9.729 g，59.997 mmol)及三乙胺(7.076 mL，50.767 mmol)溶解於四氫呋喃(200 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。過濾沈澱固體且乾燥，得到呈紫色固體形式之標題化合物(8.486 g，75.0%)。

【0417】

[步驟4]合成化合物147



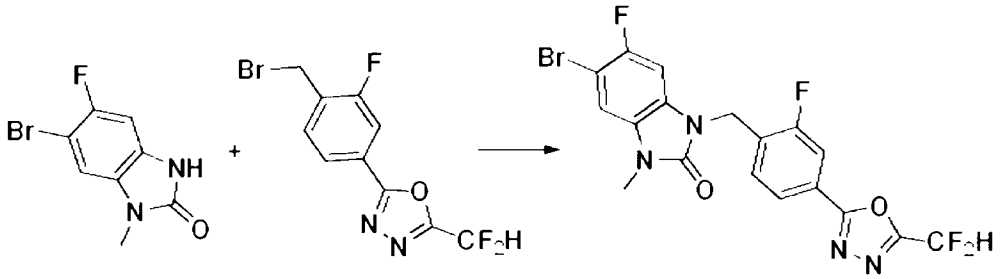
在0℃下將步驟3中製備的6-溴-5-氟-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(1.489 g，6.076 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.365 g，9.114 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.939 g，6.684 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌5小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 30至70%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(1.145 g，41.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.45 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 454.1 (M^+ + 1)。

【0418】

實例148：合成化合物148：5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物148



在0℃下將化合物147之步驟3中製備的6-溴-5-氟-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.300 g，1.224 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.073 g，1.836 mmol)添加至所得溶液

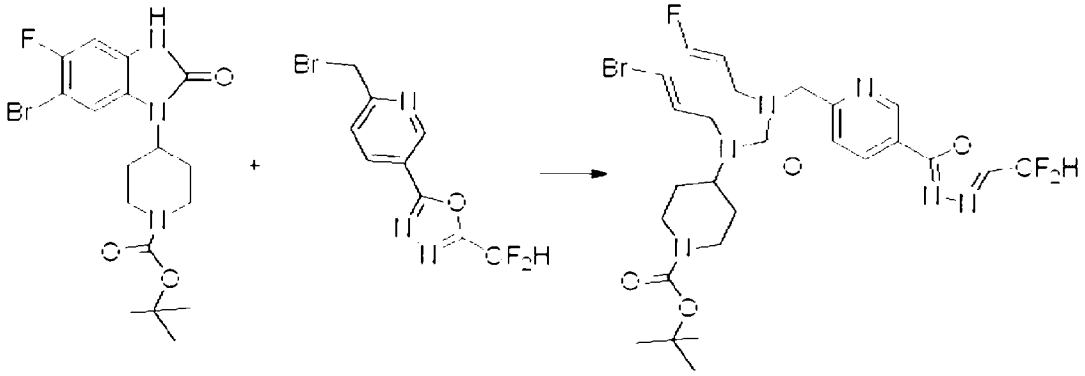
中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.414 g，1.347 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌5小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至60%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.384 g，66.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (dd, *J* = 10.3, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 51.3 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.35 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 473.2 (M^+ + 1)。

【0419】

實例149：合成化合物149：5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并

[步驟1]合成4-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

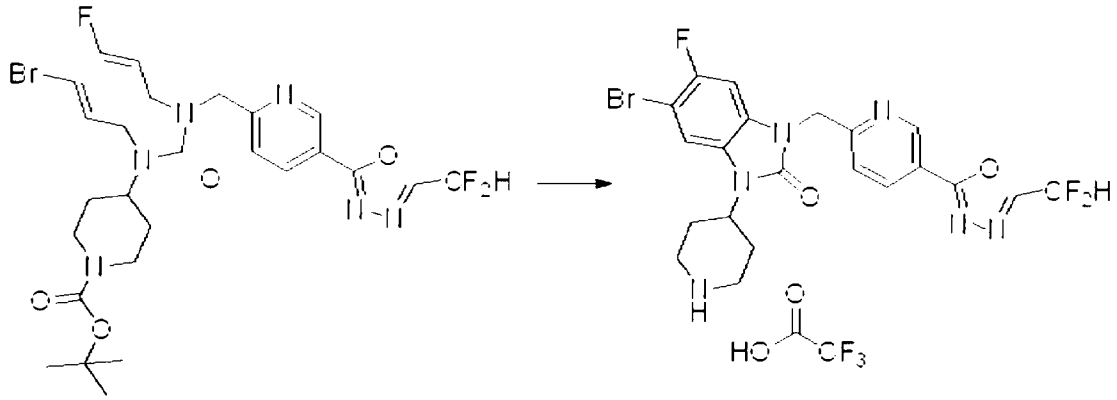


在0℃下將4-(6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基) 哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.500 g，3.621 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.174 g，4.345 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.050 g，3.621 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪

拌2小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/已烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(1.500 g，66.5%)。

【0420】

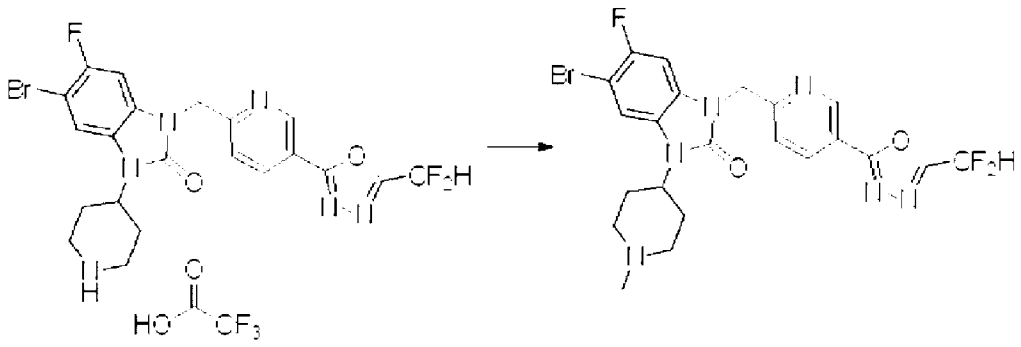
[步驟2]合成5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮2,2,2-三氟乙酸酯



在室溫下將步驟1中製備的4-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.500 g，2.406 mmol)及三氟乙酸(1.842 mL，24.060 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(1.400 g，91.3%，黃色固體)。

【0421】

[步驟3]合成化合物149



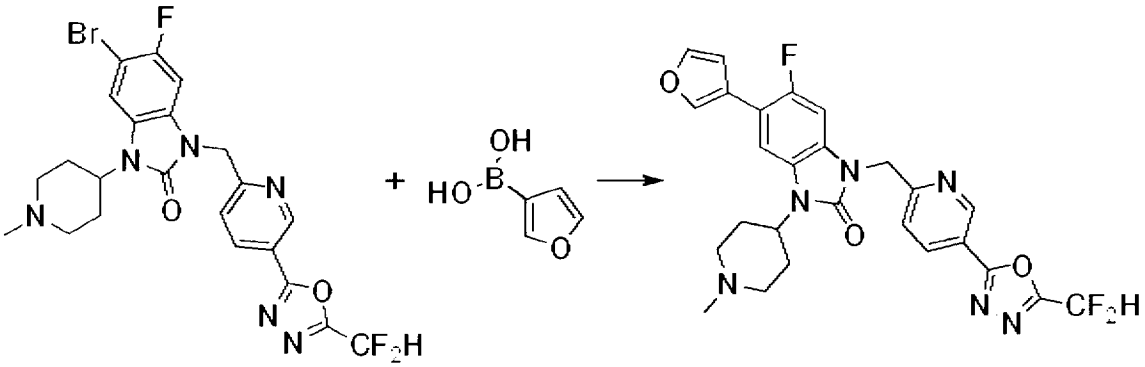
在室溫下將步驟2中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡 啶-2-基)甲 基)-6-氟-3-(哌 啶-4-基)-1,3-二 氫-2H-苯 并[d]咪 唑-2-酮 2,2,2-三氟乙酸酯(1.400 g，2.197 mmol)、甲醛(0.132 g，4.393 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.383 mL，2.197 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.931 g，4.393 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液12小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(1.300 g，110.1%)。

LRMS (ES) m/z 538.4 (M^+ + 1)。

【0422】

實例150：合成化合物150：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(呋喃-3-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物150



5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、呋喃-3-基硼酸(0.047 g，0.419 mmol)、[1,1' -雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(0.018 g，0.028 mmol)及碳酸銫(0.136 g，0.419 mmol)混合於1,4-二噁烷(6 mL)/水(2 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且接著用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.110 g，75.1%)。

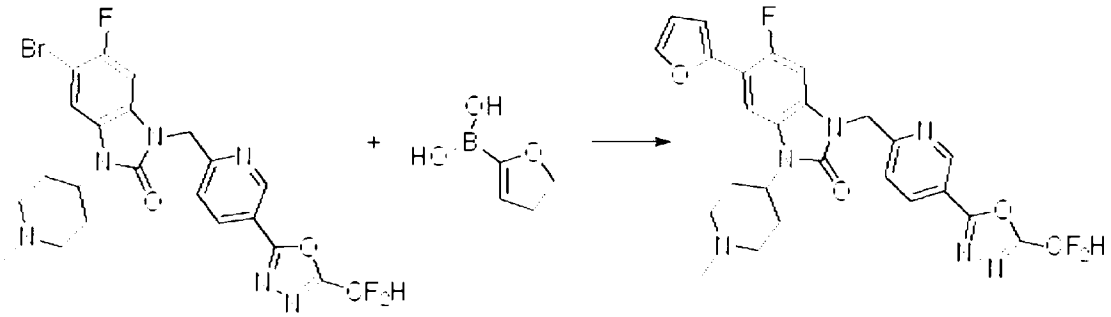
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.94 (s, 0.5H), 6.83 (s, 0.25H), 6.85 - 6.82 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.52 - 4.51 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.10 - 3.08 (m, 2H), 2.60 - 2.10 (m, 4H), 1.91 - 1.88 (m, 2H)。

【0423】

實例151：合成化合物151：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-

2-基)甲基)-6-氟-5-(呋喃-2-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物151



將5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、呋喃-2-基硼酸(0.047 g，0.419 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(0.018 g，0.028 mmol)及碳酸銫(0.136 g，0.419 mmol)混合於1,4-二噁烷(6 mL)/水(2 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且接著用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.080 g，54.6%)。

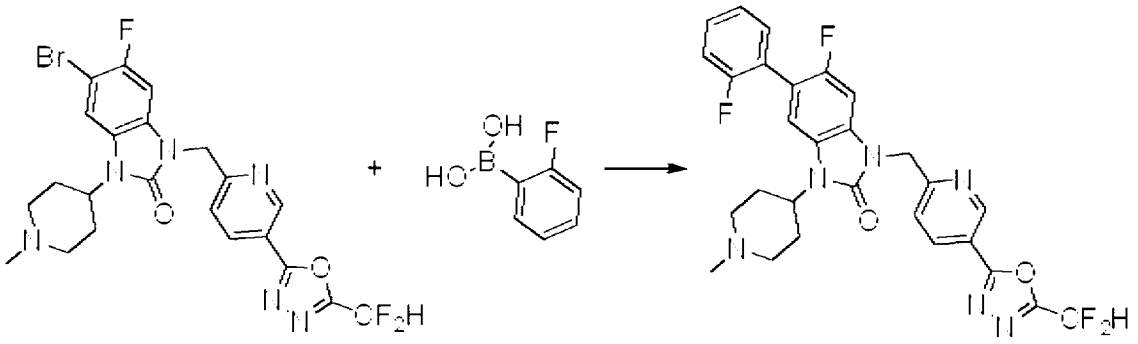
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.94 (s, 0.0.5H), 6.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 0.25H), 6.76 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.51 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 3.10 - 3.07 (m, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.40

(s, 3H), 2.22 - 2.18 (m, 2H), 1.90 - 1.87 (m, 2H)。

【0424】

實例152：合成化合物152：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(2-氟苯基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物152



將5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、(2-氟苯基)硼酸(0.059 g，0.419 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(0.018 g，0.028 mmol)及碳酸銫(0.136 g，0.419 mmol)混合於1,4-二噁烷(6 mL)/水(2 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且接著用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.030 g，19.5%)。

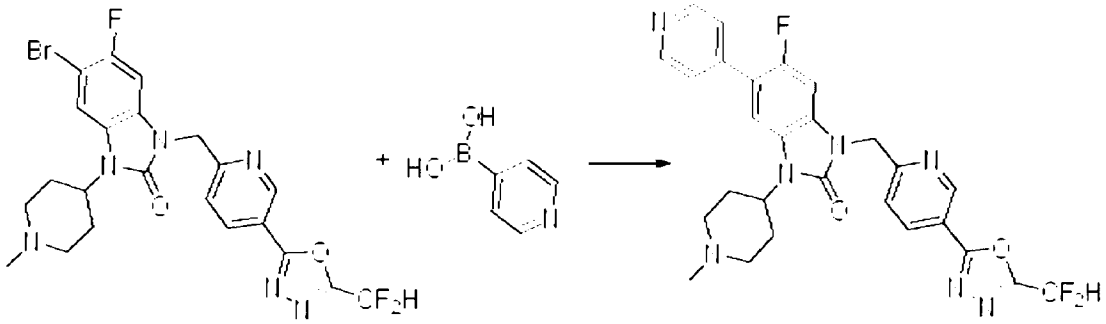
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 400 MHz, CD*J* = 1.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H),

7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.30 (s, 2H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 2H), 2.51 - 2.42 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23 - 2.19 (m, 2H), 1.91 - 1.88 (m, 2H)。

【0425】

實例153：合成化合物153：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物153



將5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、吡啶-4-基硼酸(0.051 g，0.419 mmol)、[1,1' -雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(0.018 g，0.028 mmol)及碳酸銫(0.136 g，0.419 mmol)混合於1,4-二噁烷(6 mL)/水(2 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且接著用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題

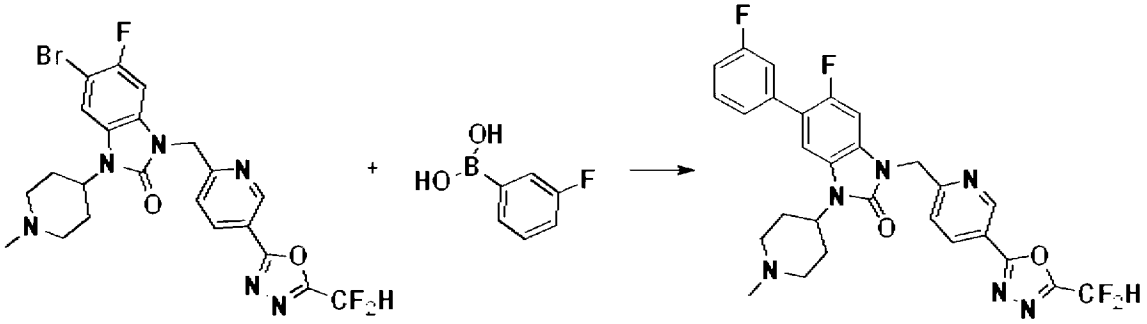
化合物(0.060 g，40.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.68 - 8.67 (m, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.94 - 6.92 (m, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.30 (s, 2H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 3.08 - 3.05 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 2H), 1.92 - 1.89 (m, 2H)。

【0426】

實例154：合成化合物154：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(3-氟苯基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物154



將5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、(3-氟苯基)硼酸(0.059 g，0.419 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(0.018 g，0.028 mmol)及碳酸銫(0.136 g，0.419 mmol)混合於1,4-二噁烷(6 mL)/水(2 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且接著用二氯甲

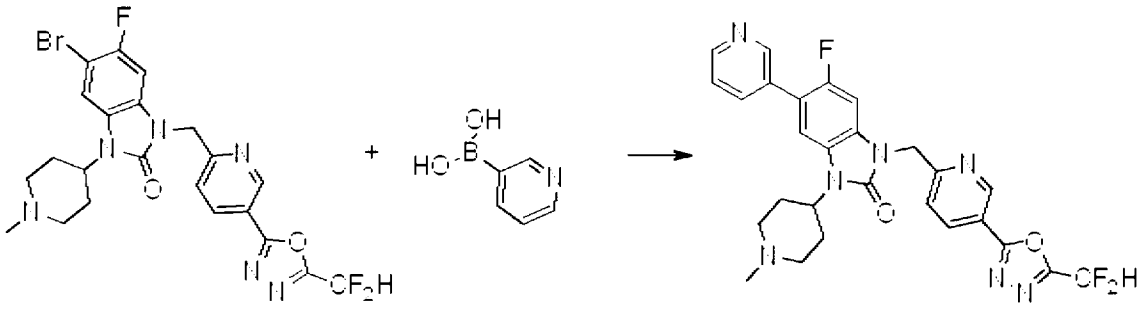
烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.040 g，25.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.90 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.29 (s, 2H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 3.09 - 3.07 (m, 2H), 2.42 - 2.40 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.39 - 0.20 (m, 2H), 1.91 - 1.88 (m, 2H)。

【0427】

實例155：合成化合物155：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物155



將5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.051 g，0.419 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(0.018 g，0.028 mmol)及碳酸銫(0.136 g，0.419 mmol)混合

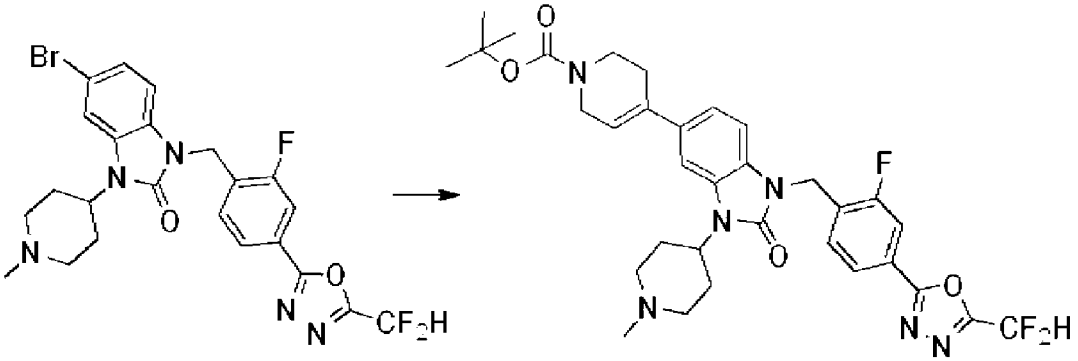
於1,4-二噁烷(6 mL)/水(2 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且接著用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.030 g，20.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 - 9.32 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 3.07 - 3.04 (m, 2H), 2.53 - 2.36 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20 - 2.17 (m, 2H), 1.91 - 1.88 (m, 2H)。

【0428】

實例156：合成化合物156：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3,5-雙(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

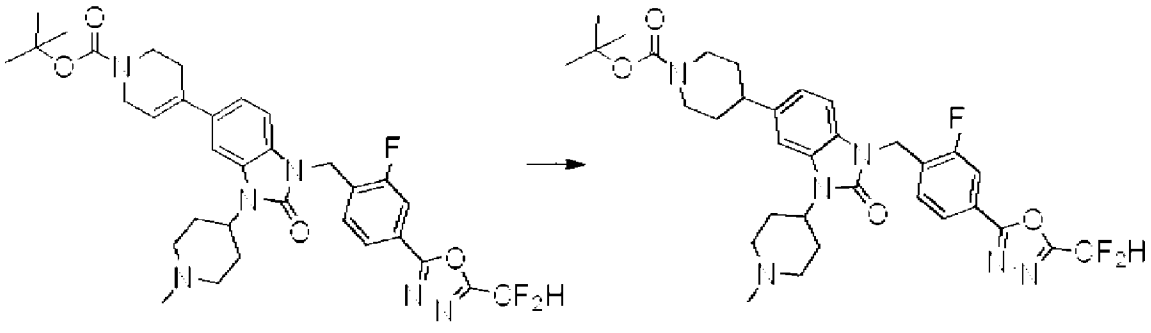
[步驟1]合成4-(1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯



在室溫下將化合物139之步驟3中製備的5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(1.000 g，1.864 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)- 甲酸第三丁酯(0.692 g，2.237 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.061 g，0.093 mmol)及碳酸銫(1.822 g，5.593 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(1.120 g，94.1%)。

【0429】

[步驟2]合成4-(1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

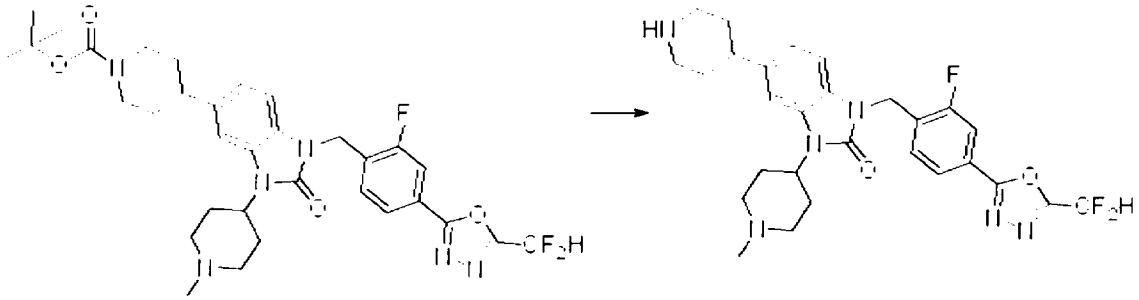


將步驟1中製備的4-(1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1.120 g，1.754 mmol)溶解於甲醇(30

mL，0.058 M)中且藉由使用H-cube (10%-Pd/C，40℃ ，2巴H_2，0.5 mL/min流速)進行反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.886 g，78.9%，棕色油狀物)。

【0430】

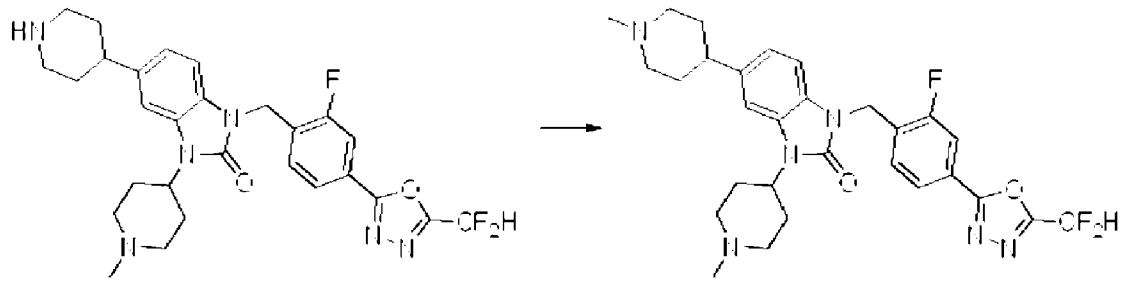
[步驟3]合成1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟2中製備的4-(1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.886 g，1.383 mmol)及三氟乙酸(0.794 mL，10.371 mmol)溶解於二氯甲烷(7 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.668 g，89.4%，棕色油狀物)。

【0431】

[步驟4]合成化合物156



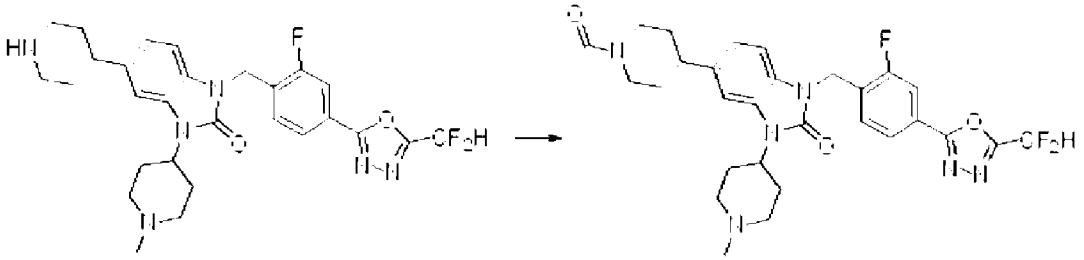
在室溫下將步驟3中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.185 mmol)、甲醛(38.00%，0.022 g，0.277 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.078 g，0.370 mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至15%)純化且濃縮，得到呈黃色油狀形式之標題化合物(0.042 g，40.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 11.2 Hz, 4H), 2.57 - 2.48 (m, 3H), 2.40 - 2.39 (m, 6H), 2.23 - 2.14 (m, 4H), 1.92 - 1.85 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 555.3 (M^+ + H)。

【0432】

實例157：合成化合物157：5-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物157



在室溫下將化合物156之步驟3中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁

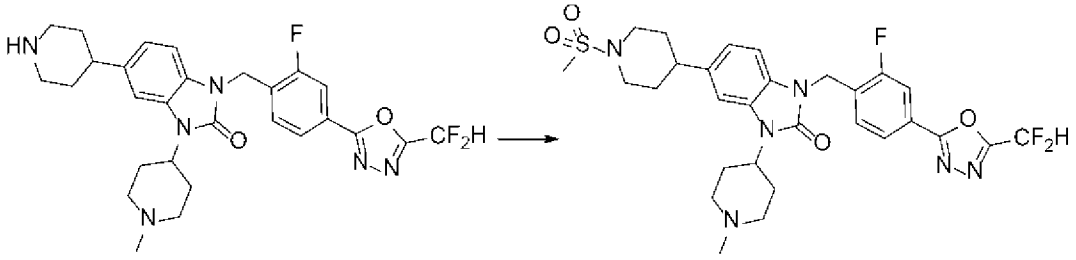
二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.185 mmol)及三乙胺(0.052 mL，0.370 mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)，其後將乙醯氯(0.020 mL，0.277 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.053 g，49.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (brs, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 4.47 - 4.46 (m, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 3H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 - 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 4H), 1.70 - 1.59 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 583.3 (M^+ + H)。

【0433】

實例158：合成化合物158：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物158



在室溫下將化合物156之步驟3中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁

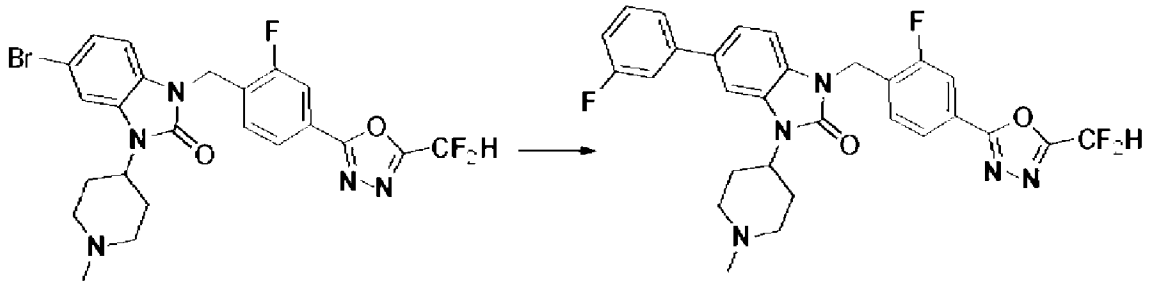
二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.185 mmol)及三乙胺(0.052 mL，0.370 mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)，其後將甲磺醯氯(0.021 mL，0.277 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(0.039 g，34.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (brs, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.08 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.02 (brs, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 3H); **LRMS** (ES) m/z 619.3 (M^+ + H)。

【0434】

實例159：合成化合物159：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-(3-氟苯基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物159



在室溫下將化合物139之步驟3中製備的5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-

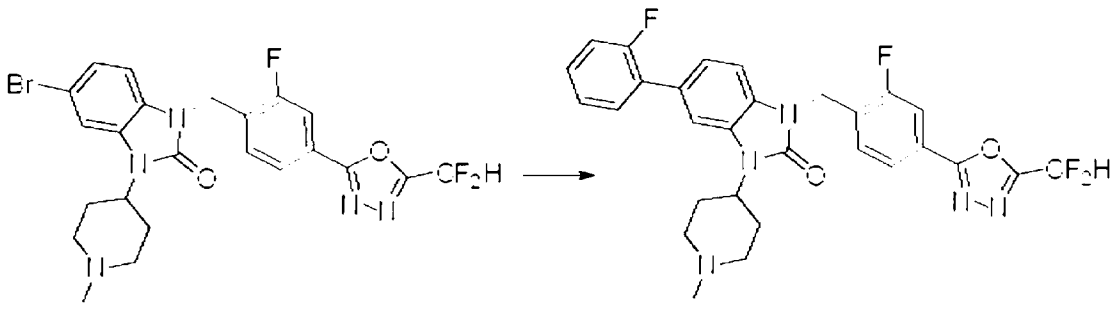
1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.186 mmol)、(3-氟苯基)硼酸(0.031 g，0.224 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.182 g，0.559 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.047 g，4.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.51 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.06 - 6.80 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.57 (q, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.91 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 552.3 (M^+ + H)。

【0435】

實例160：合成化合物160：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-(2-氟苯基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物160



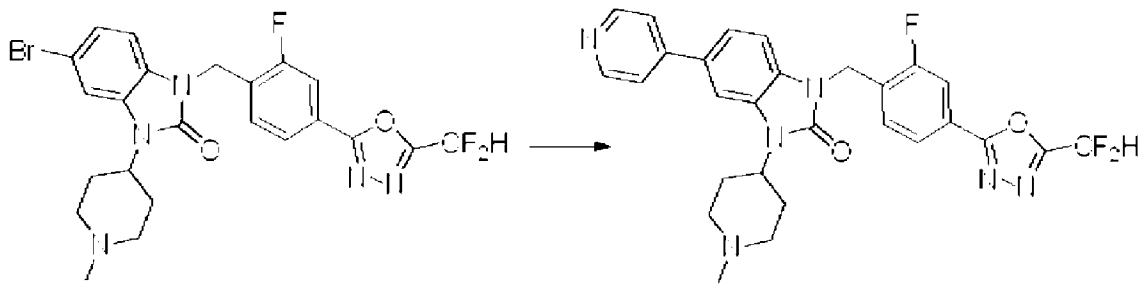
在室溫下將化合物139之步驟3中製備的5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.186 mmol)、(2-氟苯基)硼酸(0.031 g，0.224 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.182 g，0.559 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.054 g，52.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 7.05 - 6.80 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.90 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 552.2 (M^+ + H)。

【0436】

實例161：合成化合物161：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物161



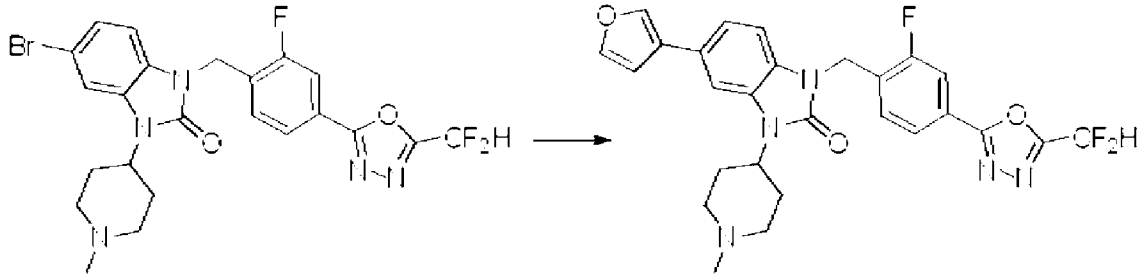
在室溫下將化合物139之步驟3中製備的5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.280 mmol)、吡啶-4-基硼酸(0.041 g，0.336 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.273 g，0.839 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.034 g，22.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 3H), 7.33 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.79 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.58 - 2.56 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.91 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 535.3 (M^+ + H)。

【0437】

實例162：合成化合物162：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-(呋喃-3-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物162



在室溫下將化合物139之步驟3中製備的5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.186 mmol)、呋喃-3-基硼酸(0.025 g，0.224 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.182 g，0.559 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(0.042 g，43.0%)。

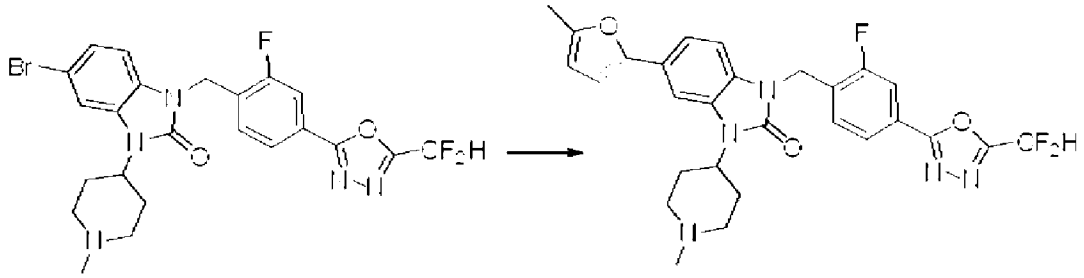
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 - 7.88 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.09 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (td, *J* = 12.2, 2.1 Hz, 2H), 1.86 (dd, *J* = 12.5, 2.5 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 524.2 (M^+ + H)。

【0438】

實例163：合成化合物163：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟

苯甲基)-5-(5-甲基呋喃-2-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物163



在室溫下將化合物139之步驟3中製備的5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.186 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(0.047 g，0.224 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (Pd(dtbpf)Cl_2，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.182 g，0.559 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(0.043 g，42.9%)。

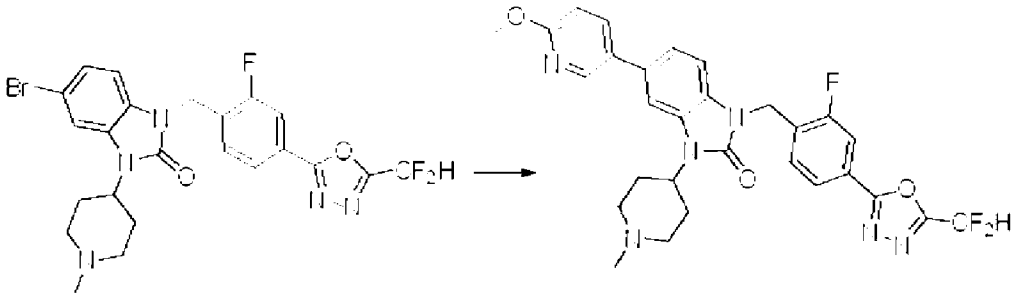
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 2H), 6.51 - 6.50 (m, 1H), 6.05 - 6.04 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 2H), 2.41 - 2.38 (m, 6H), 2.25 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H); **LRMS** (ES)

m/z 538.2 (M^+ + H)。

【0439】

實例164：合成化合物164：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物164



在室溫下將化合物139之步驟3中製備的5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.186 mmol)、(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(0.034 g，0.224 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)(Pd(dtbpf)Cl_2，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.182 g，0.559 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(0.013 g，12.4%)。

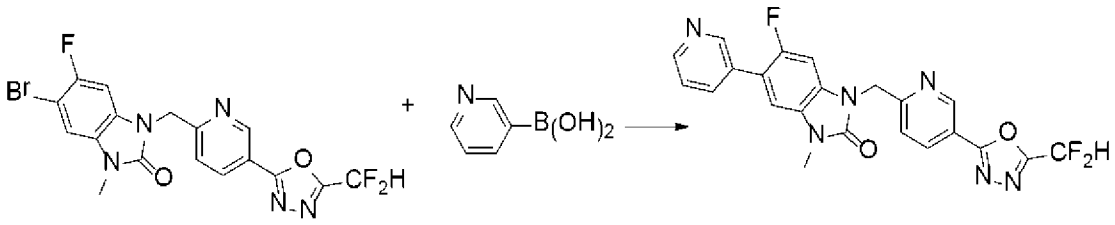
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (s,

1H), 7.18 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.05 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 565.2 (M^+ + H)。

【0440】

實例165：合成化合物165：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物165



在室溫下將化合物147之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.220 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.032 g，0.264 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.007 g，0.011 mmol)及碳酸銫(0.143 g，0.440 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.007 g，7.4%)。

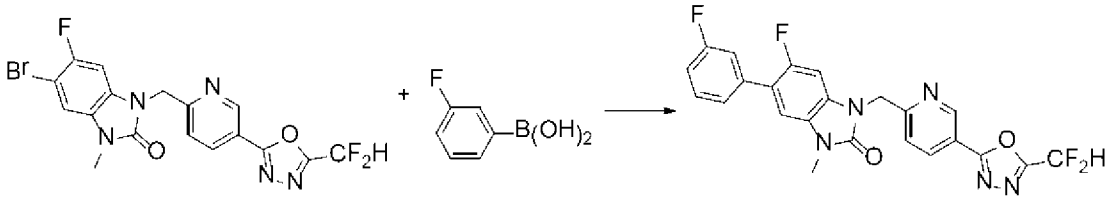
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.77 (s,

1H), 8.60 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.80 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 453.3 (M^+ + 1)。

【0441】

實例166：合成化合物166：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(3-氟苯基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物166



在室溫下將化合物147之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.220 mmol)、(3-氟苯基)硼酸(0.037 g，0.264 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.007 g，0.011 mmol)及碳酸銫(0.143 g，0.440 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 50至100%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.018 g，17.4%)。

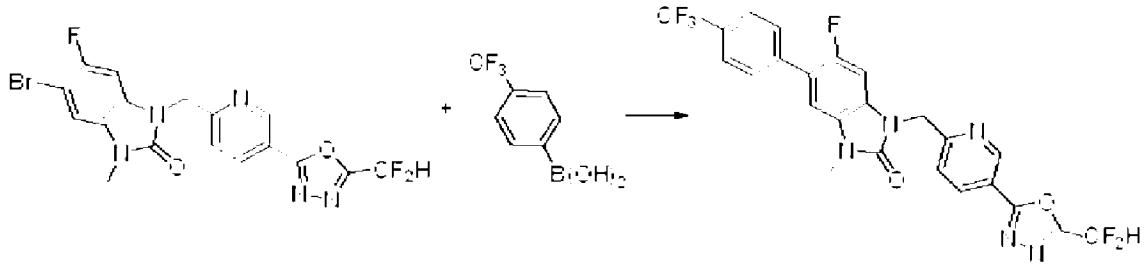
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.30 -

7.20 (m, 2H), 7.07 - 6.80 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 470.1 (M^+ + 1)。

【0442】

實例167：合成化合物167：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物167



在室溫下將化合物147之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.220 mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.050 g，0.264 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.007 g，0.011 mmol)及碳酸銫(0.143 g，0.440 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 50至100%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.019 g，16.6%)。

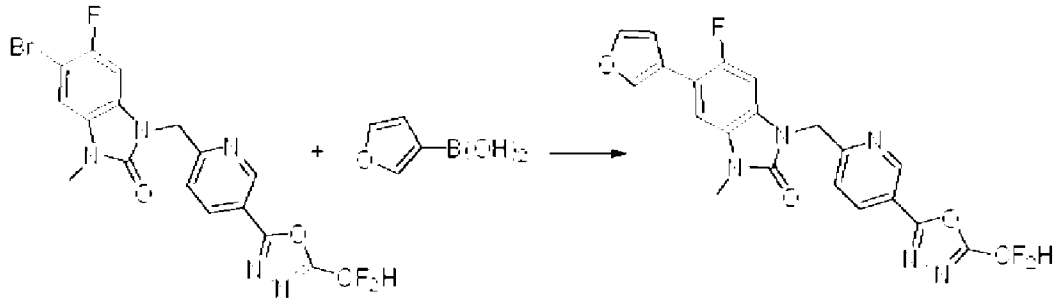
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz,

2H), 7.49 (dd, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.05 - 6.80 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 520.1 (M^+ + 1)。

【0443】

實例168：合成化合物168：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(呋喃-3-基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物168



在室溫下將化合物147之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.220 mmol)、呋喃-3-基硼酸(0.030 g，0.264 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.007 g，0.011 mmol)及碳酸銫(0.143 g，0.440 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；己烷/乙酸乙酯= 50至100%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.033 g，33.7%)。

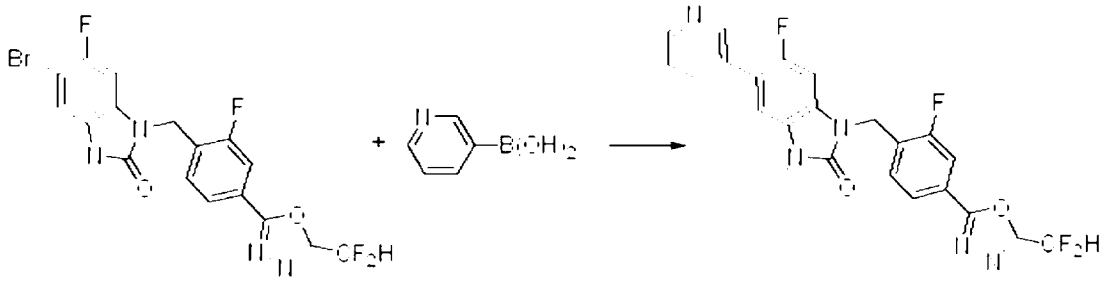
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.82 (m, 1H), 7.50 - 7.49 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.74 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 3.50 (s, 3H);

LRMS (ES) m/z 442.0 (M^+ + 1)。

【0444】

實例169：合成化合物169：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-甲基-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物169



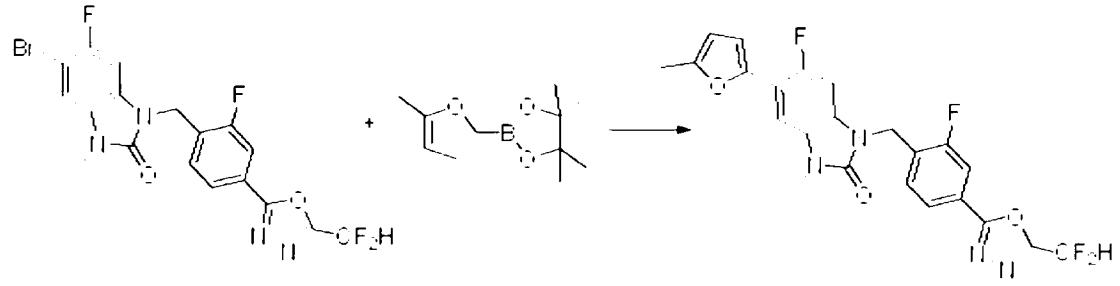
在室溫下將化合物148之步驟1中製備的5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.318 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.047 g，0.382 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.010 g，0.016 mmol)及碳酸銫(0.207 g，0.637 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.107 g，71.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 3H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 469.8 (M^+ + 1)。

【0445】

實例170：合成化合物170：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-甲基-5-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物170



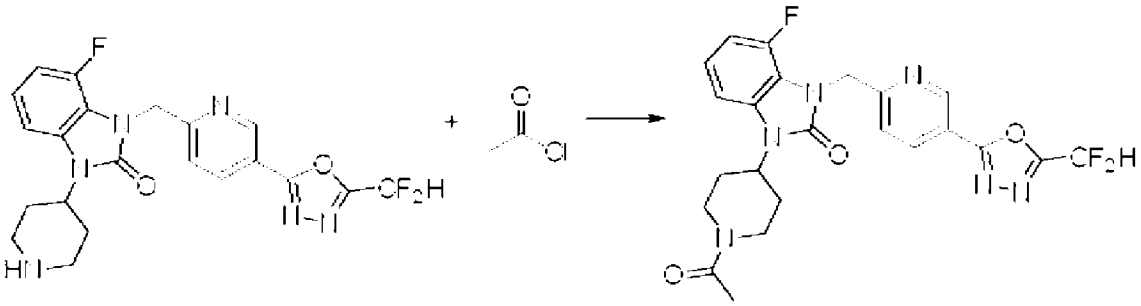
在室溫下將化合物148之步驟1中製備的5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.318 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(0.079 g，0.382 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.010 g，0.016 mmol)及碳酸銫(0.207 g，0.637 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.7 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 30至100%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.098 g，65.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.03 - 6.73 (m, 2H), 6.64 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.10 - 6.09 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 473.2 (M^+ + 1)。

【0446】

實例171：合成化合物171：1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物171



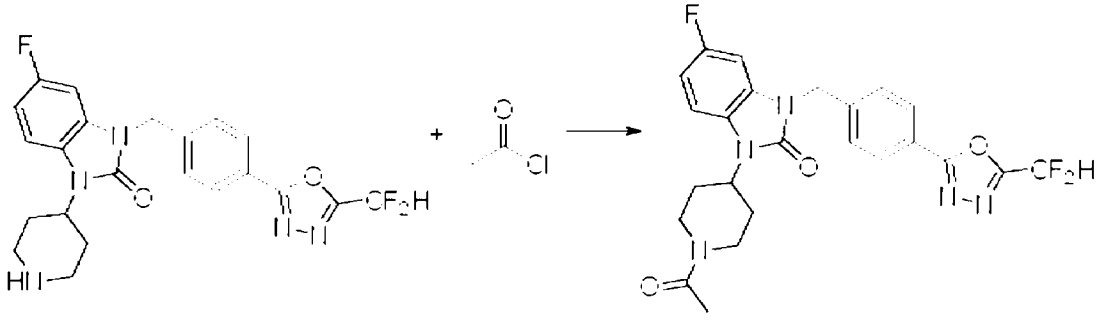
在室溫下將化合物76之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、三乙胺(0.063 mL，0.450 mmol)及乙醯氯(0.032 mL，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.060 g，54.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.73 (m, 4H), 5.41 (s, 2H), 4.88 - 4.85 (m, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 487.0 (M^+ + 1)。

【0447】

實例172：合成化合物172：1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物172



在室溫下將化合物79之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯 甲 基)-5-氟-1-(哌 啶-4-基)-1,3-二 氫-2H-苯 并[d]咪 唑-2-酮(0.100 g，0.226 mmol)、三乙胺(0.063 mL，0.451 mmol)及乙醯氯(0.032 mL，0.451 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.097 g，88.5%)。

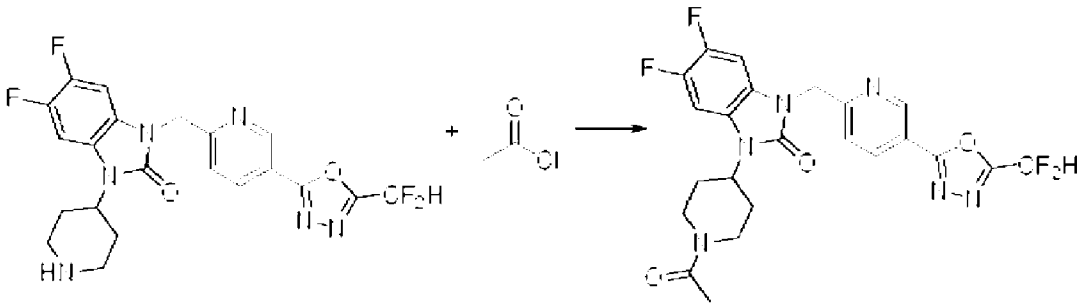
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 - 6.72 (m, 3H), 6.59 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.87 - 4.84 (m, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.95 - 1.88 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 486.1 (M^+ + 1)。

【0448】

實例173：合成化合物173：1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-

1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物173



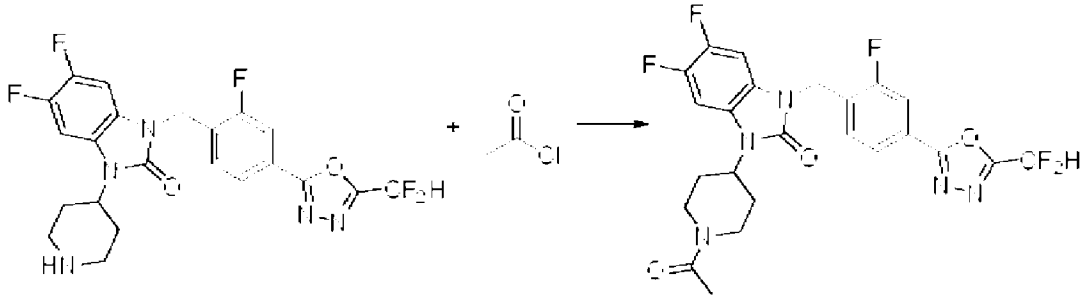
在室溫下將化合物83之步驟4中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.216 mmol)、三乙胺(0.060 mL，0.433 mmol)及乙醯氯(0.031 mL，0.433 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.052 g，48.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 13.8, 2.1 Hz, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 505.0 (M^+ + 1)。

【0449】

實例174：合成化合物174：1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5,6-二氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物174



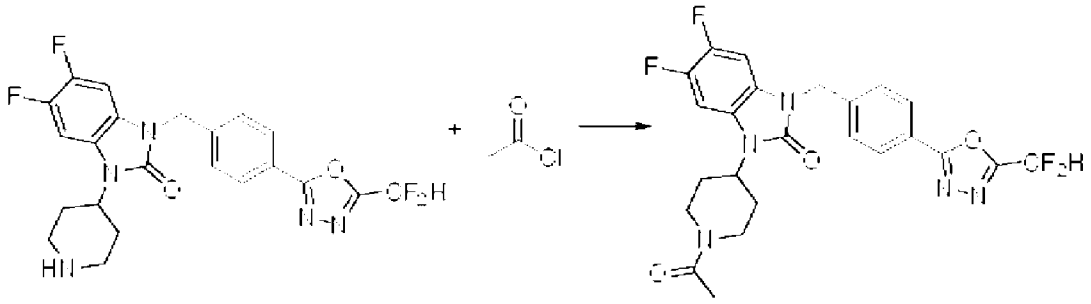
在室溫下將化合物93之步驟2中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5,6-二氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.209 mmol)、三乙胺(0.058 mL，0.417 mmol)及乙醯氯(0.030 mL，0.417 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.099 g，91.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.03 - 6.77 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.87 - 4.84 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.35 - 2.17 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 521.9 (M^+ + 1)。

【0450】

實例175：合成化合物175：1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5,6-二氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物175



在室溫下將化合物95之步驟2中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5,6-二氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙胺(0.060 mL，0.433 mmol)及乙醯氯(0.031 mL，0.433 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.079 g，72.4%)。

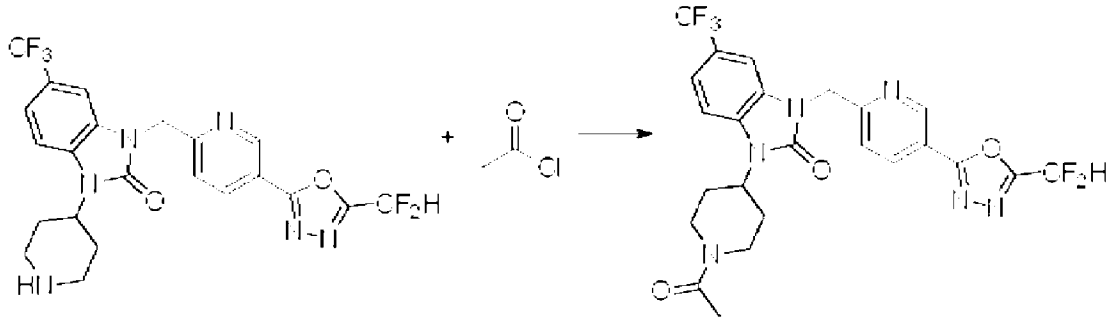
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (dd, *J* = 10.1, 6.6 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.01 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.95 - 1.88 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 504.1 (M^+ + 1)。

【0451】

實例176：合成化合物176：1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪

唑-2-酮

[步驟1]合成化合物176



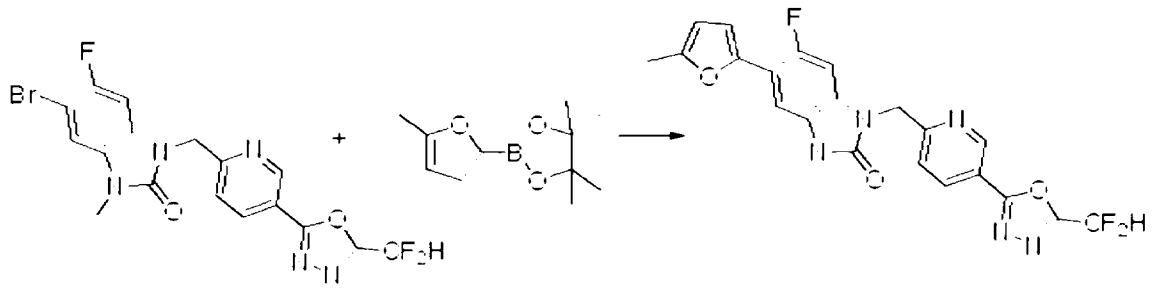
在室溫下將化合物89之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.202 mmol)、三乙胺(0.056 mL，0.405 mmol)及乙醯氯(0.029 mL，0.405 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.083 g，76.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 6.0, 6.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.89 (dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.68 (td, *J* = 13.1, 2.0 Hz, 1H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 537.1 (M^+ + 1)。

【0452】

實例177：合成化合物177：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物177



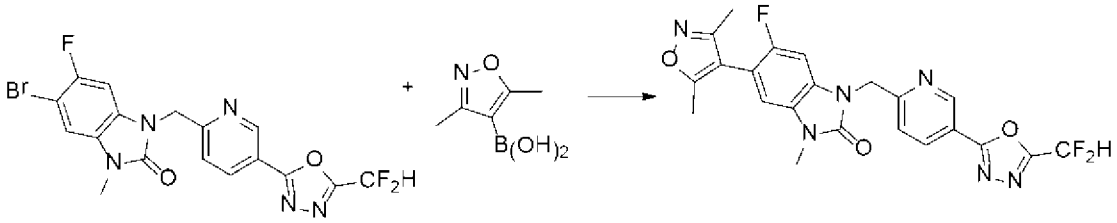
在室溫下將化合物147之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.264 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(0.066 g，0.317 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.013 mmol)及碳酸銫(0.172 g，0.528 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 30至100%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.055 g，45.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.76 (m, 2H), 6.61 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.08 - 6.07 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 457.1 (M^+ + 1)。

【0453】

實例178：合成化合物178：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物178



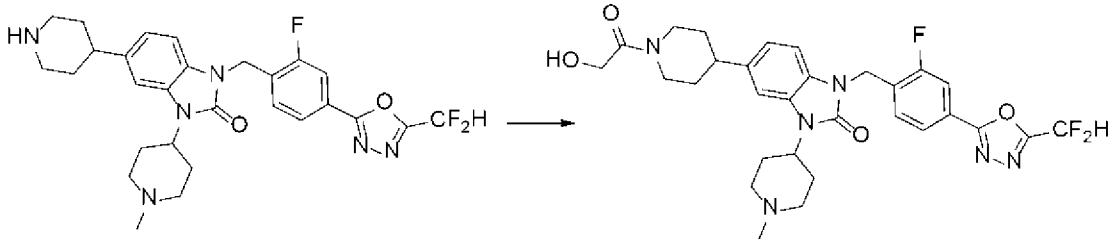
在室溫下將化合物147之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.264 mmol)、(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸(0.045 g，0.317 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.013 mmol)及碳酸銫(0.172 g，0.528 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 30至100%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.044 g，35.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 471.2 (M^+ + 1)。

【0454】

實例179：合成化合物179：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-(1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物179



在室溫下將化合物156之步驟3中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.200 g，0.370 mmol)、2-羥基乙酸(0.034 g，0.444 mmol)、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸酯(HATU，0.281 g，0.740 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.322 mL，1.850 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到產物。隨後，經由層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)再次純化所得產物且濃縮，得到呈黃色油狀形式之標題化合物(0.034 g，15.4%)。

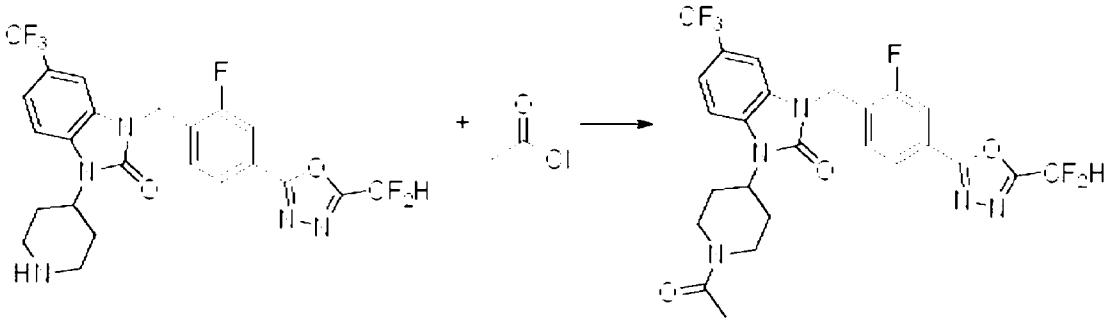
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (brs, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 4.76 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.22 (q, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.63 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 3H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 4H), 1.72 -

1.61 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 599.3 (M^+ + H)。

【0455】

實例180：合成化合物180：1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物180



在室溫下將化合物91之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.196 mmol)、三乙胺(0.055 mL，0.391 mmol)及乙醯氯(0.028 mL，0.391 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和水溶液倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.093 g，85.8%)。

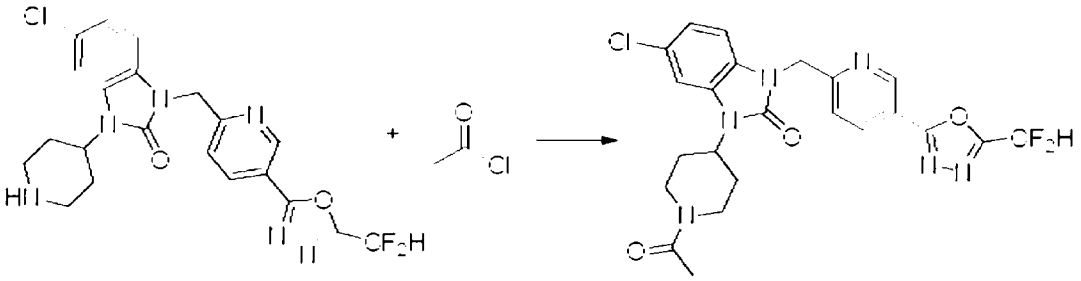
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 6.90 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.89 - 4.85 (m, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.67 (td, *J* = 13.9, 3.3 Hz, 1H),

2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 14.5 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 554.2 (M^+ + 1)。

【0456】

實例181：合成化合物181：3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-5-氯-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物181



在室溫下將化合物97之步驟5中製備的5-氯-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙胺(0.060 mL，0.434 mmol)及乙醯氯(0.031 mL，0.434 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.081 g，73.8%)。

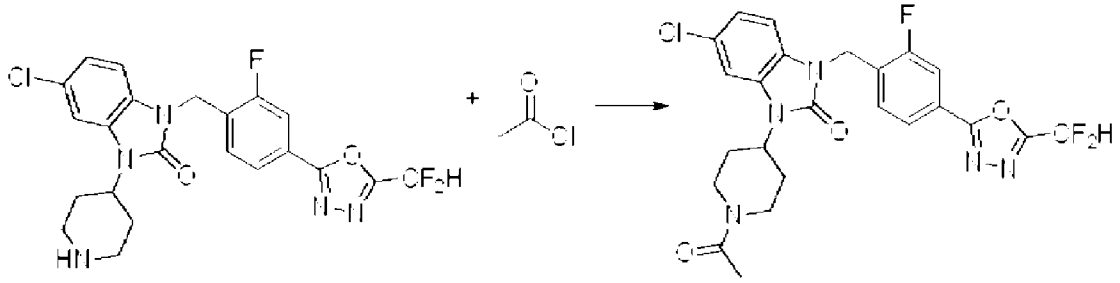
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.86 (dd, *J* = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.94 - 1.87

(m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 503.1 (M^+ + 1)。

【0457】

實例182：合成化合物182：3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物182



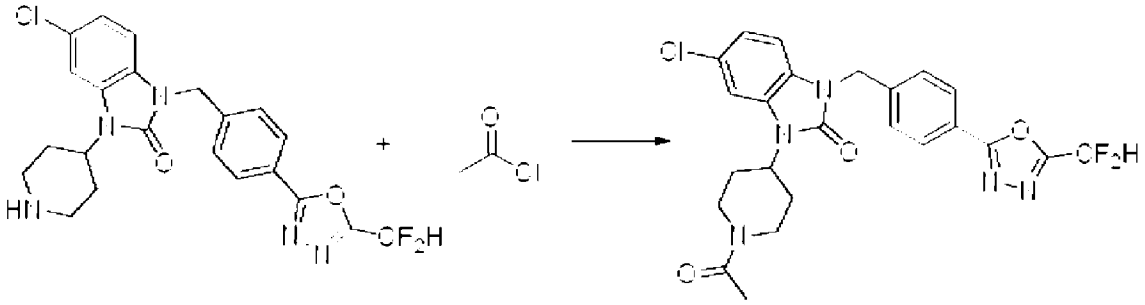
在室溫下將化合物101之步驟2中製備的5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.209 mmol)、三乙胺(0.058 mL，0.419 mmol)及乙醯氯(0.030 mL，0.419 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.049 g，44.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.77 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 3.23 (td, *J* = 13.2, 2.3 Hz, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 520.1 (M^+ + 1)。

【0458】

實例183：合成化合物183：3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物183



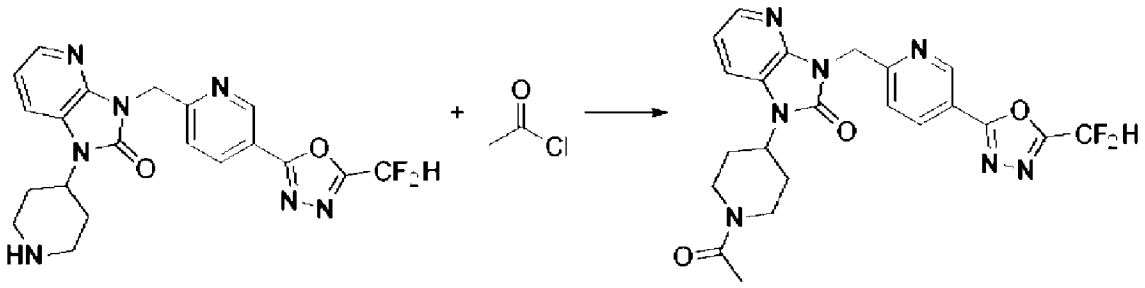
在室溫下將化合物99之步驟2中製備的5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙胺(0.061 mL，0.435 mmol)及乙醯氯(0.031 mL，0.435 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；methaol/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.084 g，76.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 - 8.04 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.23 (td, *J* = 13.2, 2.1 Hz, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 502.2 (M^+ + 1)。

【0459】

實例184：合成化合物184：1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[步驟1]合成化合物184



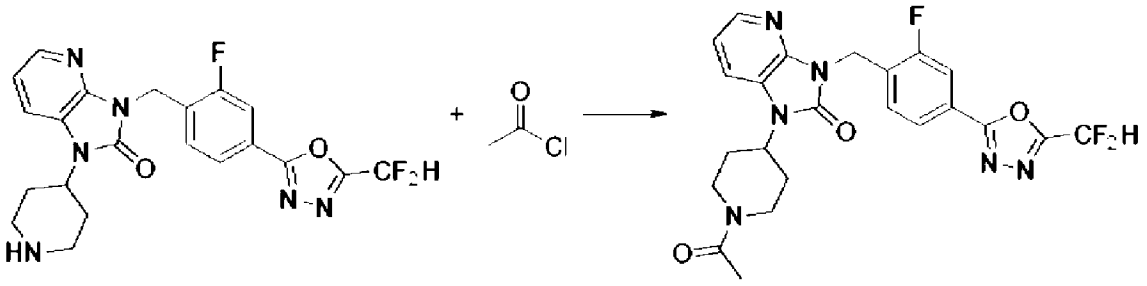
在室溫下將化合物107之步驟2中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(0.100 g，0.234 mmol)、三乙胺(0.065 mL，0.468 mmol)及乙醯氯(0.033 mL，0.468 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.089 g，81.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.86 - 4.82 (m, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.00 - 3.97 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.64 (td, *J* = 13.0, 2.2 Hz, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 471.4 (M^+ + 2)。

【0460】

實例185：合成化合物185：1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[步驟1]合成化合物185



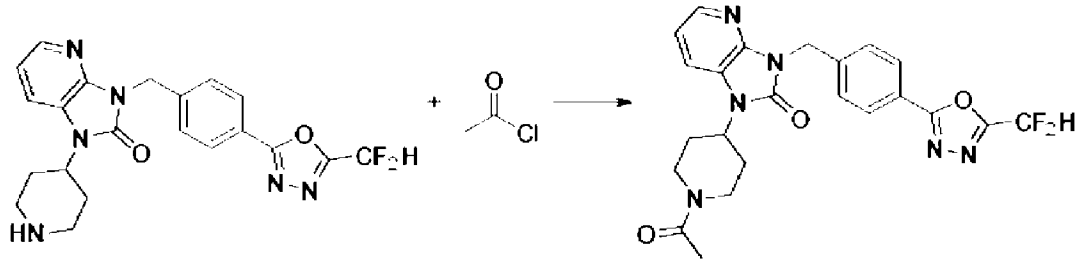
在室溫下將化合物101之步驟5中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、三乙胺(0.063 mL，0.450 mmol)及乙醯氯(0.032 mL，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.082 g，75.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (dd, *J* = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 4.86 - 4.82 (m, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 12.0, 1.9 Hz, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.64 (td, *J* = 13.0, 2.1 Hz, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 487.0 (M^+ + 1)。

【0461】

實例186：合成化合物186：1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[步驟1]合成化合物186



在室溫下將化合物105之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(0.100 g，0.235 mmol)、三乙胺(0.065 mL，0.469 mmol)及乙醯氯(0.033 mL，0.469 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.093 g，85.0%)。

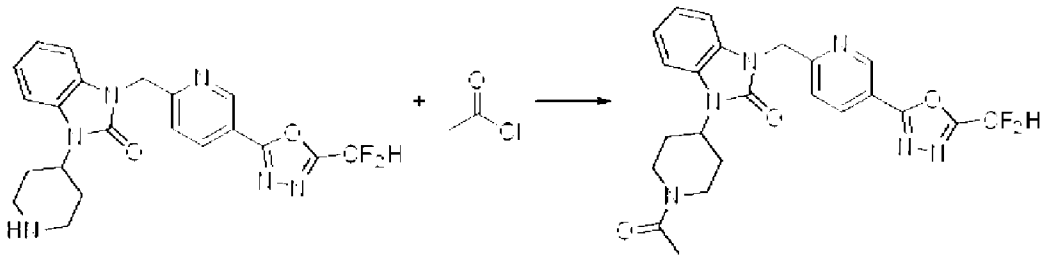
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 - 7.98 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.81 (dd, *J* = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.62 (td, *J* = 13.0, 2.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 5H), 1.93 - 1.85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 469.2 (M^+ + 1)。

【0462】

實例187：合成化合物187：1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-

1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物187



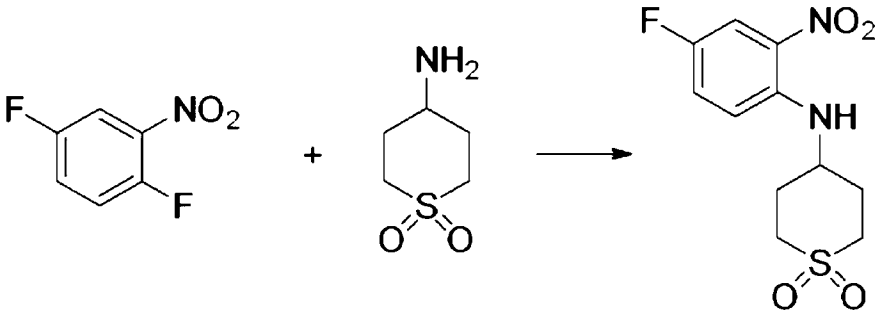
在室溫下將1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.235 mmol)、三乙胺(0.065 mL，0.469 mmol)及乙醯氯(0.033 mL，0.469 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.085 g，77.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 - 6.78 (m, 5H), 5.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.83 (dd, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 3.22 (td, *J* = 13.2, 2.1 Hz, 1H), 2.65 (td, *J* = 13.0, 2.2 Hz, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 468.9 (M^+ + 1)。

【0463】

實例188：合成化合物188：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1,1-二氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

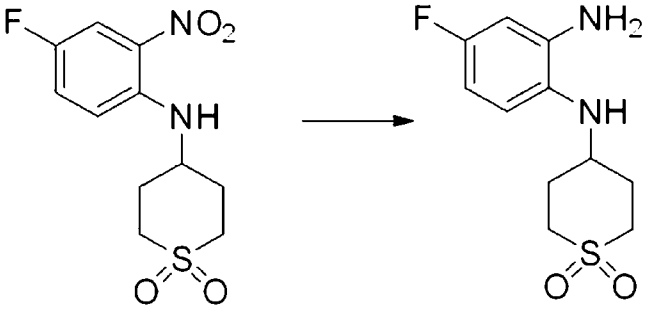
[步驟1]合成4-((4-氟-2-硝基苯基)胺基)四氫-2H-硫代哌喃1,1-二氧化物



在室溫下將1,4-二氟-2-硝基苯(0.500 g，3.143 mmol)、4-胺基四氫-2H-硫代哌喃1,1-二氧化物(0.563 g，3.771 mmol)、碳酸鉀(0.869 g，6.286 mmol)及碘化鉀(0.052 g，0.314 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 30至100%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.536 g，59.2%)。

【0464】

[步驟2]合成4-((2-胺基-4-氟苯基)胺基)四氫-2H-硫代哌喃1,1-二氧化物

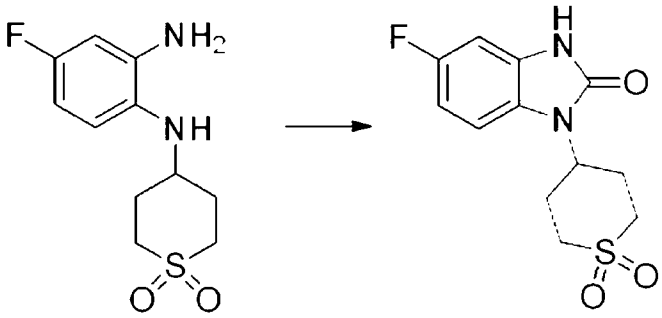


在室溫下將步驟1中製備的4-((4-氟-2-硝基苯基)胺基)四氫-2H-硫代哌喃1,1-二氧化物(0.536 g，1.859 mmol)及碳化鈀(45.00%，0.044 g，0.186 mmol)溶解於乙醇(15 mL)，其後在相同溫度下在氫氣球存在下攪拌

所得溶液18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.477 g，99.3%，棕色固體)。

【0465】

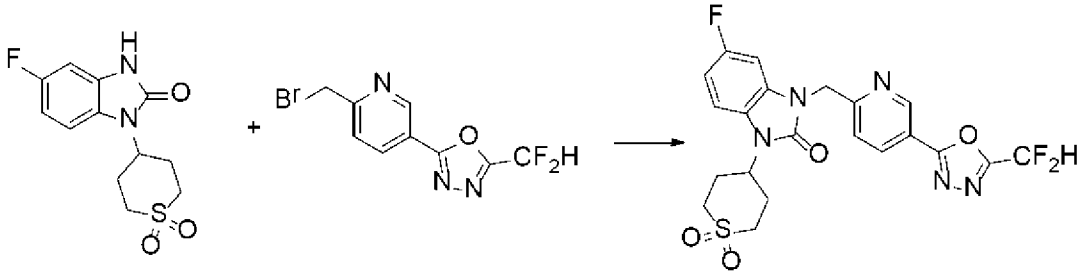
[步驟3]合成1-(1,1-二氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟2中製備的4-((2-胺基-4-氟苯基)胺基)四氫-2H-硫代哌喃1,1-二氧化物(0.500 g，1.936 mmol)、1,1'-羰基二咪唑(CDI，0.408 g，2.516 mmol)及三乙胺(0.270 mL，1.936 mmol)溶解於四氫呋喃(12 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。過濾沈澱固體且乾燥，得到呈灰色固體形式之標題化合物(0.383 g，69.6%)。

【0466】

[步驟4]合成化合物188



在0℃下將步驟3中製備的1-(1,1-二氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.126 g，0.443 mmol)溶解於N,N-二甲

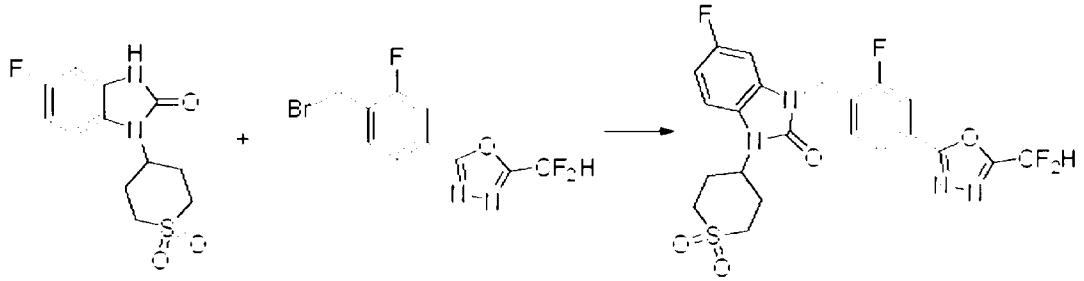
基甲醯胺(2 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.023 g，0.576 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.141 g，0.487 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至3%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.120 g，54.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.4, 4.2 Hz, 1H), 7.06 - 6.80 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 4H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.27 - 2.23 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 493.2 (M^+ + 1)。

【0467】

實例189：合成化合物189：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1,1-二氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物189



在0℃下將化合物188之步驟3中製備的1-(1,1-二氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.126 g，0.443 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.023 g，0.576 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)-

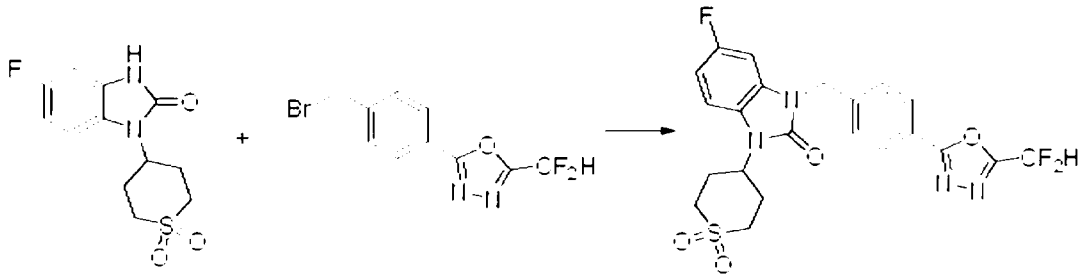
3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.150 g，0.487 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至3%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.132 g，58.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.73 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 3.31 - 3.15 (m, 4H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.23 - 2.19 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 511.3 (M^+ + 1)。

【0468】

實例190：合成化合物190：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(1,1-二氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物190



在0℃下將化合物188之步驟3中製備的1-(1,1-二氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.126 g，0.443 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.023 g，0.576 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(4-(溴甲基)苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.141 g，0.487 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至3%)純化且

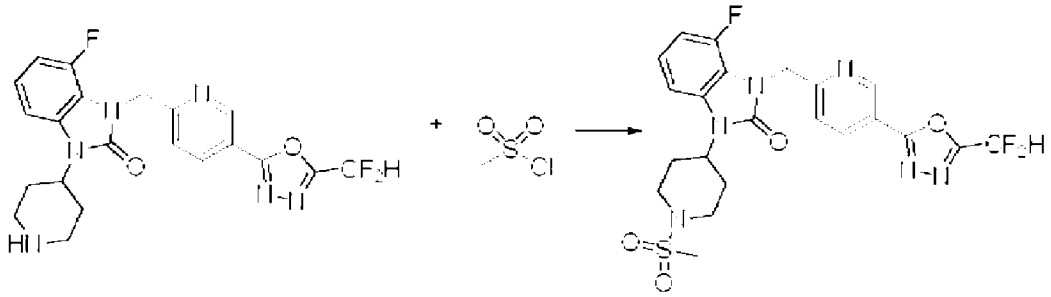
濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.130 g，59.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 3.32 - 3.16 (m, 4H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 494.1 (M^+ + 1)。

【0469】

實例191：合成化合物191：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟-1-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物191



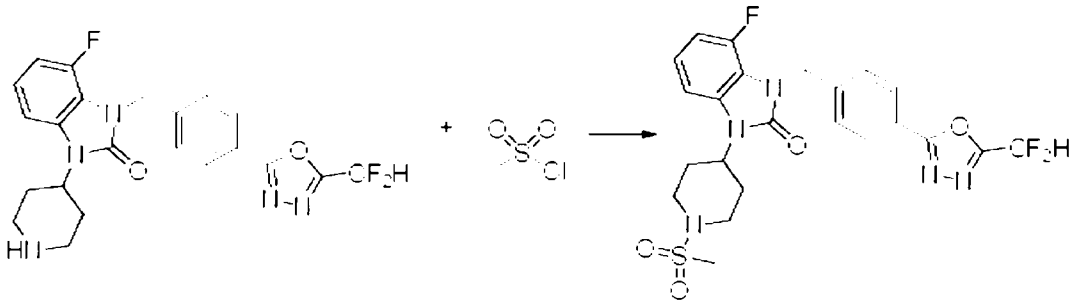
在室溫下將化合物76之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、三乙胺(0.063 mL，0.450 mmol)及甲磺醯氯(0.035 mL，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.079 g，67.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.76 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 5H), 2.60 - 2.50 (m, 2H), 1.99 (dd, *J* = 12.3, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 523.0 (M^+ + 1)。

【0470】

實例192：合成化合物192：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5-氟-1-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物192



在室溫下將化合物79之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.226 mmol)、三乙胺(0.063 mL，0.451 mmol)及甲磺醯氯(0.035 mL，0.451 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.087 g，74.1%)。

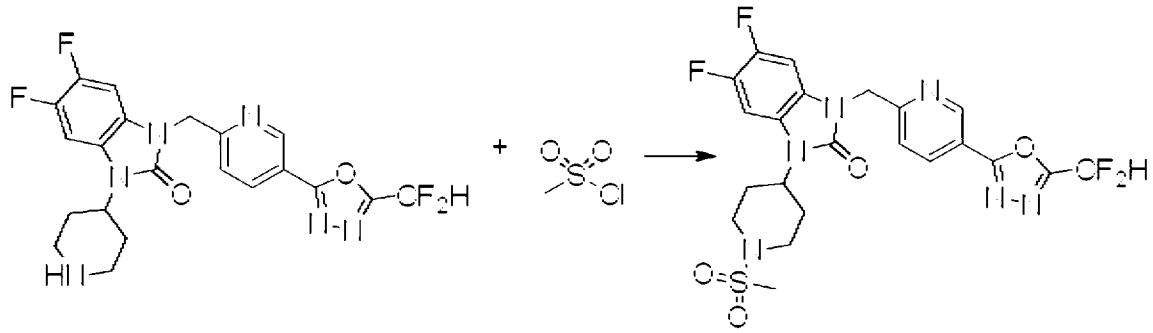
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66 - 7.05

(m, 3H), 7.34 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 5H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 1.86 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 522.2 (M^+ + 1)。

【0471】

實例193：合成化合物193：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氟-3-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物193



在室溫下將化合物83之步驟4中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5,6-二氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.216 mmol)、三乙胺(0.060 mL，0.433 mmol)及甲磺醯氯(0.033 mL，0.433 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.073 g，62.6%)。

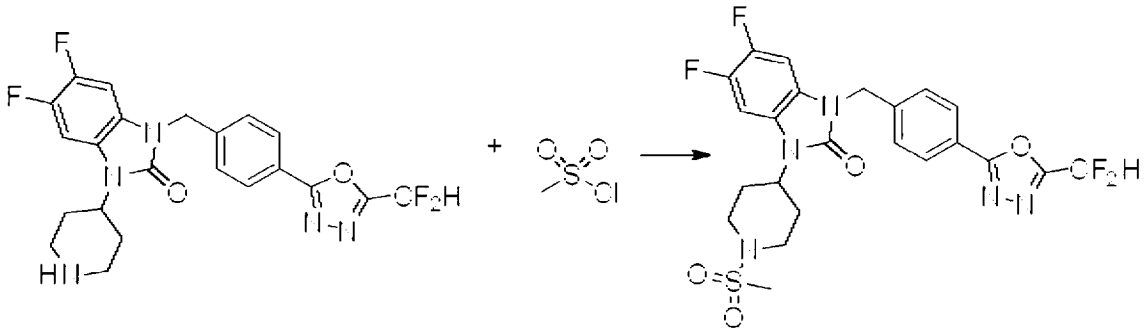
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J*

= 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07 - 6.80 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 10.2, 2.2 Hz, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 5H), 2.53 - 2.42 (m, 2H), 1.97 (dd, *J* = 12.2, 2.4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 541.2 (M^+ + 1)。

【0472】

實例194：合成化合物194：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5,6-二氟-3-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物194



在室溫下將化合物95之步驟2中製備的1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-5,6-二氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙胺(0.060 mL，0.433 mmol)及甲磺醯氯(0.034 mL，0.433 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.087 g，74.3%)。

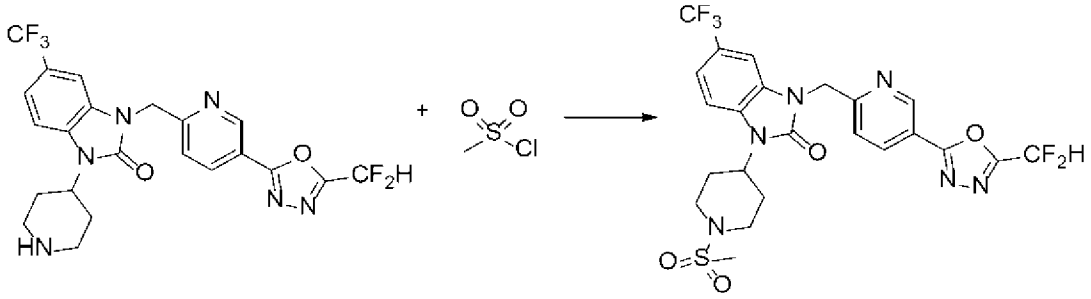
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.67 (dd, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 5.09 (s,

2H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 5H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 1.98 (dd, *J* = 12.2, 2.5 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 540.3 (M^+ + 1)。

【0473】

實例195：合成化合物195：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物195



在室溫下將化合物89之步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.202 mmol)、三乙胺(0.056 mL，0.405 mmol)及甲磺醯氯(0.031 mL，0.405 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.074 g，63.5%)。

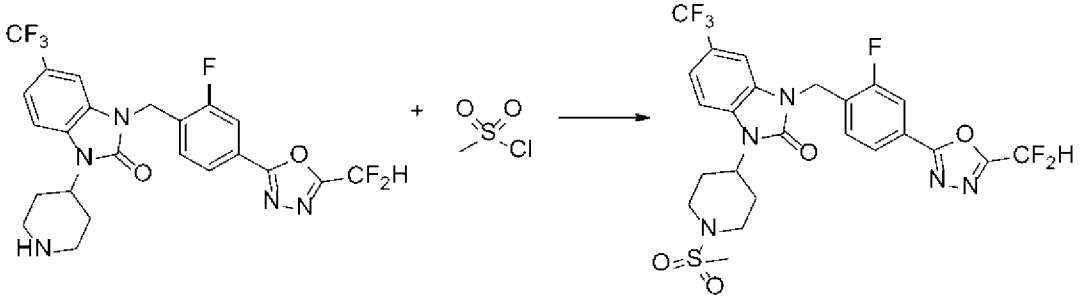
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.29 (s,

2H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 5H), 2.59 - 2.48 (m, 2H), 1.98 (dd, *J* = 12.3, 2.4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 573.3 ($M^+ + 1$)。

【0474】

實例196：合成化合物196：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物196



在室溫下將化合物91之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.196 mmol)、三乙胺(0.055 mL，0.391 mmol)及甲磺醯氯(0.030 mL，0.391 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.091 g，78.8%)。

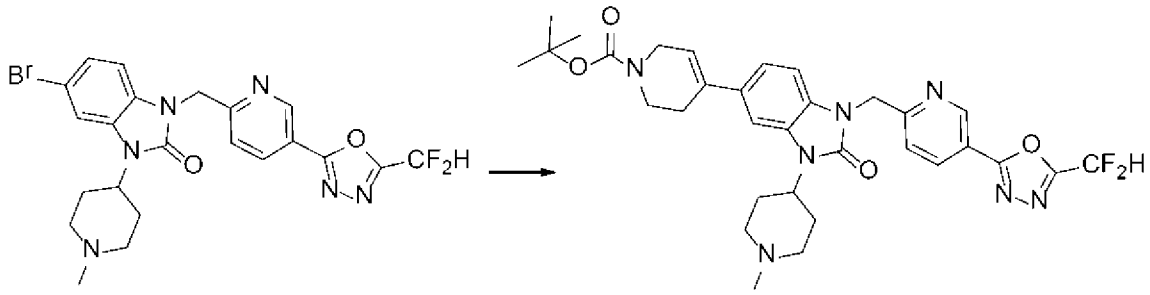
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.90 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.03 (d,

J = 12.2 Hz, 2H), 2.92 - 2.87 (m, 5H), 2.59 - 2.48 (m, 2H), 1.99 - 1.96 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 554.2 (M^+ + 1)。

【0475】

實例197：合成化合物197：5-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-(1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯

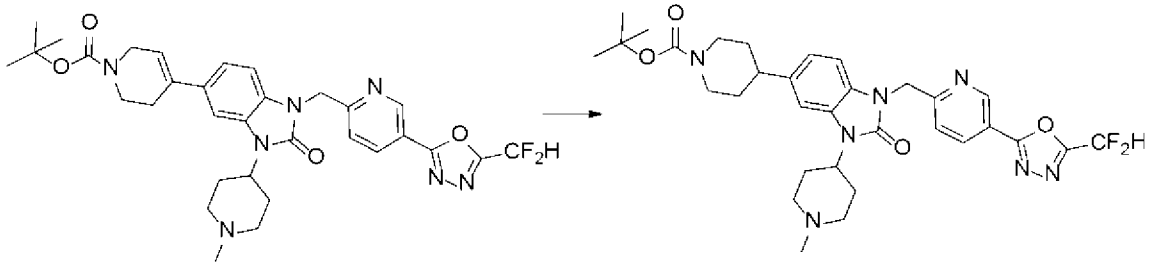


在室溫下將化合物133之步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(1.000 g，1.925 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(0.714 g，2.311 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.063 g，0.096 mmol)及碳酸銫(1.882 g，5.776 mmol)混合於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到

呈橙色固體形式之標題化合物(0.552 g，46.1%)。

【0476】

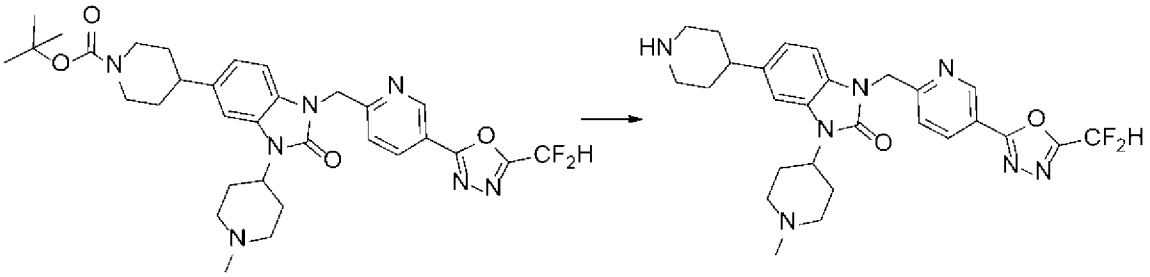
[步驟2]合成4-(1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將步驟1中製備的4-(1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(0.621 g，0.972 mmol)溶解於甲醇(20 mL)且藉由使用H-cube (10%-Pd/C，2 atm，40℃，0.5 mL/min)進行反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.476 g，76.4%，黃色油狀物)。

【0477】

[步驟3]合成1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

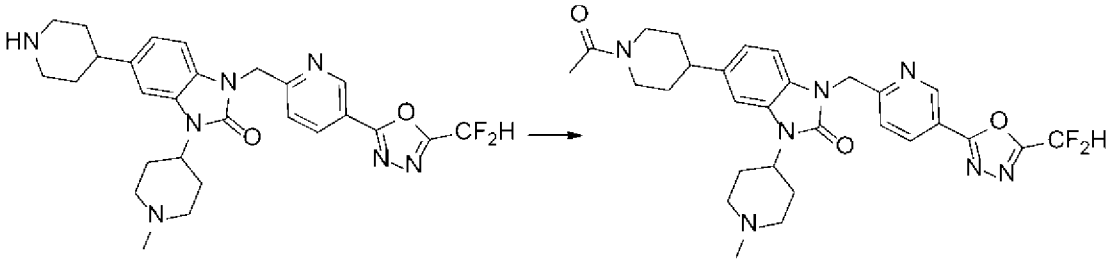


在室溫下將步驟2中製備的4-(1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑

-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.476 g，0.743 mmol)及三氟乙酸(0.284 mL，3.715 mmol)溶解於二氯甲烷(6 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液6小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.374 g，93.1%，橙色油狀物)。

【0478】

[步驟4]合成化合物197



在室溫下將步驟3中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.191 mmol)及三乙胺(0.053 mL，0.382 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)，其後將乙醯氯(0.022 g，0.286 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈黃色油狀形式之標題化合物(0.056 g，51.8%)。

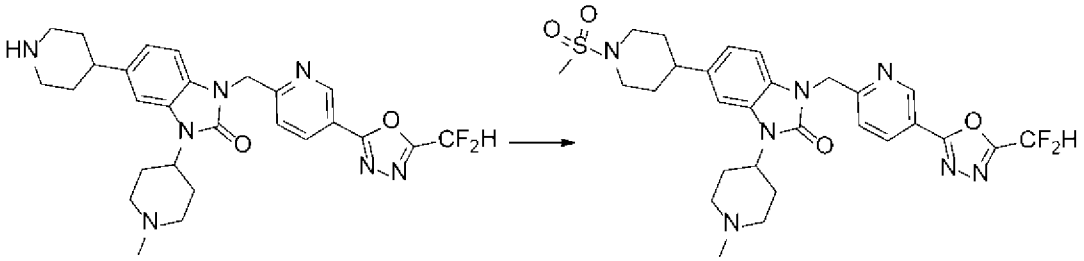
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 ~ 7.83 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (brs, 1H), 7.05 ~ 6.79 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.83 ~ 4.78 (m, 1H), 4.47 ~ 4.46 (m, 1H), 3.97 ~ 3.93 (m, 1H), 3.21 ~ 3.07 (m, 3H),

2.80 ~ 2.74 (m, 1H), 2.65 ~ 2.52 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 ~ 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 ~ 1.86 (m, 4H), 1.70 ~ 1.59 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 583.3 (M^+ + H)。

【0479】

實例198：合成化合物198：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物198



在室溫下將化合物197之步驟3中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.191 mmol)及三乙胺(0.053 mL，0.382 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)，其後將甲磺醯氯(0.022 mL，0.286 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈黃色油狀形式之標題化合物(0.039 g，33.9%)。

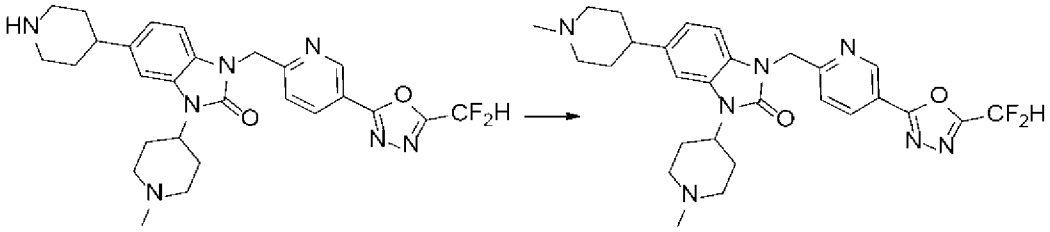
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 ~ 7.83 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (brs, 1H), 7.05 ~ 6.79 (m, 3H), 5.19 (s, 1H), 4.50 ~ 4.44 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.08 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.02 (brs,

1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 ~ 2.74 (m, 2H), 2.70 ~ 2.66 (m, 1H), 2.65 ~ 2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.90 ~ 1.84 (m, 3H); **LRMS** (ES) m/z 619.3 (M^+ + H)。

【0480】

實例199：合成化合物199：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3,5-雙(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物199



在室溫下將化合物197之步驟3中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.191 mmol)及甲醛(37.00%，0.023 g，0.286 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.382 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈黃色油狀形式之標題化合物(0.025 g，24.3%)。

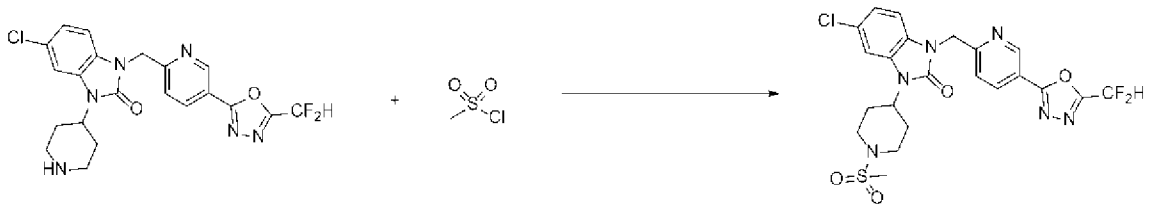
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 - 9.29 (m, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 - 6.81 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 3.03 (t, *J* = 11.3 Hz, 4H), 2.57 - 2.47 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.11 -

2.06 (m, 2H), 1.87 - 1.83 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 538.4 (M^+ + H)。

【0481】

實例200：合成化合物200：5-氯-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物200



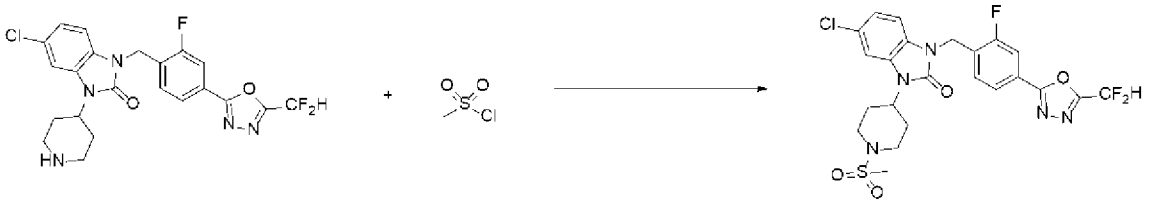
在室溫下將化合物97之步驟5中製備的5-氯-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙胺(0.060 mL，0.434 mmol)及甲磺醯氯(0.034 mL，0.434 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.086 g，73.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.80 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 5H), 2.58 - 2.47 (m, 2H), 1.98 (dd, *J* = 12.3, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 539.2 (M^+ + 1)。

【0482】

實例201：合成化合物201：5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物201



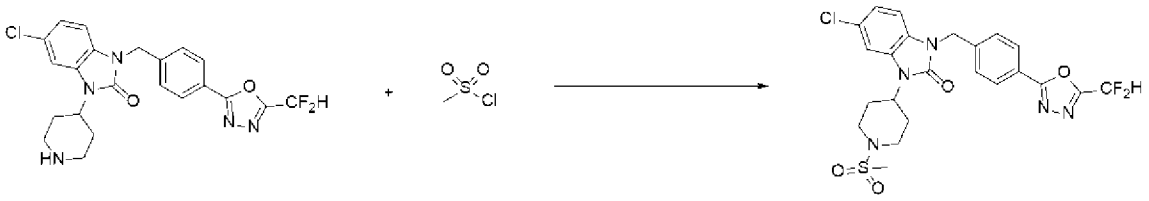
在室溫下將化合物101之步驟2中製備的5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.209 mmol)、三乙胺(0.058 mL，0.419 mmol)及甲磺醯氯(0.032 mL，0.419 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.086 g，73.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.78 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 5H), 2.56 - 2.46 (m, 2H), 1.96 (dd, *J* = 12.3, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 556.2 (M^+ + 1)。

【0483】

實例202：合成化合物202：5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物202



在室溫下將化合物99之步驟2中製備的5-氯-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、三乙胺(0.061 mL，0.435 mmol)及甲磺醯氯(0.034 mL，0.435 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.100 g，85.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.74 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 2H), 2.88 - 2.85 (m, 5H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 1.96 (dd, *J* = 12.3, 2.3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 538.1 (M^+ + 1)。

【0484】

實例203：合成化合物203：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[步驟1]合成化合物203

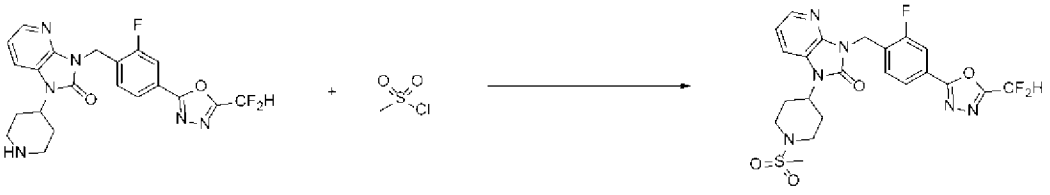
在室溫下將化合物107之步驟2中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(0.100 g，0.234 mmol)、三乙胺(0.065 mL，0.468 mmol)及甲磺醯氯(0.036 mL，0.468 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.041 g，34.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 5.2, 1.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.05 - 6.78 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.63 - 4.54 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 5H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.02 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 506.2 (M^+ + 1)。

【0485】

實例204：合成化合物204：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[步驟1]合成化合物204



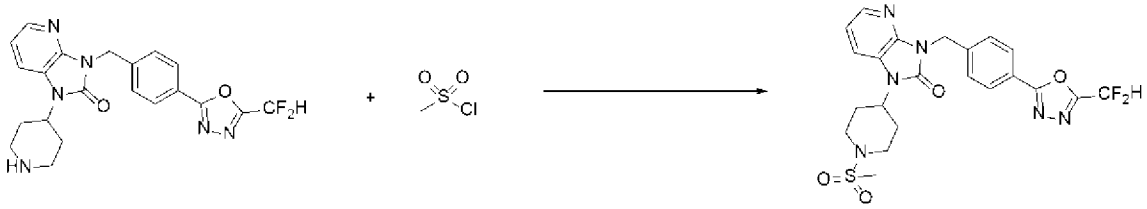
在室溫下將化合物103之步驟5中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(0.100 g，0.225 mmol)、三乙胺(0.063 mL，0.450 mmol)及甲磺醯氯(0.035 mL，0.450 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.103 g，87.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (dd, *J* = 5.2, 1.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.03 - 6.77 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 10.4, 1.9 Hz, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 5H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 1.98 (dd, *J* = 12.3, 2.3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 523.1 (M^+ + 1)。

【0486】

實例205：合成化合物205：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[步驟1]合成化合物205



在室溫下將化合物105之步驟2中製備的3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮(0.100 g，0.235 mmol)、三乙胺(0.065 mL，0.469 mmol)及甲磺醯氯

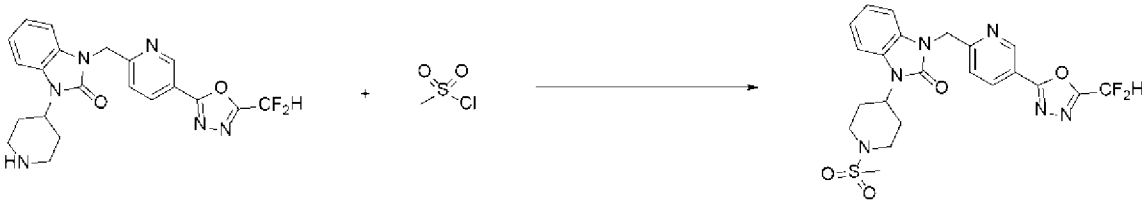
(0.036 mL，0.469 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.066 g，55.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 - 8.03 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.76 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 5H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 1.97 (dd, *J* = 12.3, 2.3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 505.1 (M^+ + 1)。

【0487】

實例206：合成化合物206：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物206



在室溫下將1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.235 mmol)、三乙胺(0.065 mL，0.469 mmol)及甲磺醯氯(0.036 mL，0.469 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使

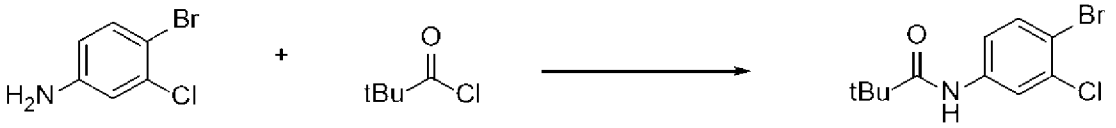
所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.048 g，40.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 23.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 - 6.79 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.1, 2.1 Hz, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 5H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 1.98 (dd, *J* = 12.3, 2.3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 505.0 (M^+ + 1)。

【0488】

實例207：合成化合物207：N-(3-苯甲基-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)特戊醯胺

[步驟1]合成N-(4-溴-3-氯苯基)特戊醯胺



在室溫下將4-溴-3-氯苯胺(0.500 g，2.422 mmol)、三乙胺(0.405 mL，2.906 mmol)及三甲基乙醯氯(0.328 mL，2.664 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.684 g，97.2%)。

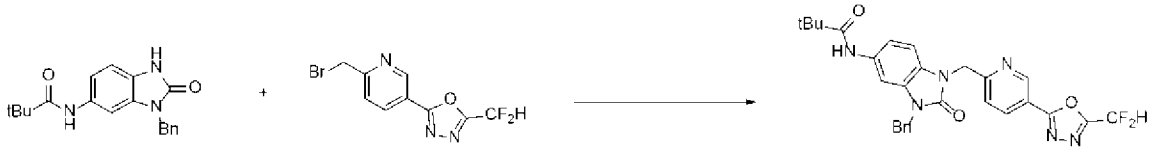
【0489】

[步驟2]合成N-(3-苯甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)特戊醯胺

在室溫下將步驟1中製備的N-(4-溴-3-氯苯基)特戊醯胺(0.150 g，0.516 mmol)、1-苯甲基脲(0.310 g，2.065 mmol)、BrettPhos鈀G3 (0.023 g，0.026 mmol)及磷酸鉀(0.263 g，1.239 mmol) 溶解於第三丁醇(2 mL)，其後將所得溶液在110℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。反應混合物經由矽藻土墊過濾以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑。隨後，使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.110 g，65.9%)。

【0490】

[步驟3]合成化合物207



在0℃下將步驟2中製備的N-(3-苯甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)特戊醯胺(0.110 g，0.340 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.020 g，0.510 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.109 g，0.374 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至

2%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.065 g，35.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 6H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 1.25 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 533.1 (M^+ + 1)。

【0491】

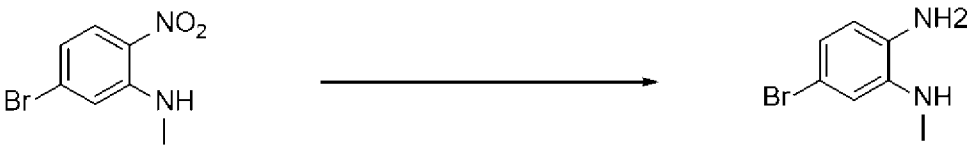
實例208：合成化合物208：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺

在室溫下將4-溴-2-氟-1-硝基苯(5.000 g，22.727 mmol)、甲胺(0.777 g，25.000 mmol)、碳酸鉀(6.282 g，45.455 mmol)及碘化鉀(0.377 g，2.273 mmol)溶解於二氯甲烷(100 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將己烷置於反應混合物中且攪拌，其後過濾沈澱固體且乾燥，得到呈黃色固體形式之標題化合物(4.760 g，90.6%)。

【0492】

[步驟2]合成5-溴-N^1-甲基苯-1,2-二胺



在室溫下將步驟1中製備的5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺(4.760 g，20.602 mmol)及雷尼鎳(400 mg，10 wt%)溶解於甲醇(100 mL)，其後在相同溫度下在氫氣球存在下攪拌所得溶液18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物

以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(4.000 g，96.6%，黑色液體)。

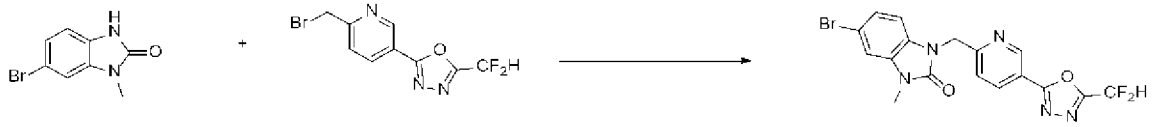
【0493】

[步驟3]合成6-溴-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

在室溫下將步驟2中製備的5-溴-N^1-甲基苯-1,2-二胺(4.000 g，19.894 mmol)、三乙胺(2.773 mL，19.894 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，3.871 g，23.872 mmol)溶解於二氯甲烷(60 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。過濾沈澱固體，隨後用己烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈棕色固體形式之標題化合物(3.935 g，87.1%)。

【0494】

[步驟4]合成5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

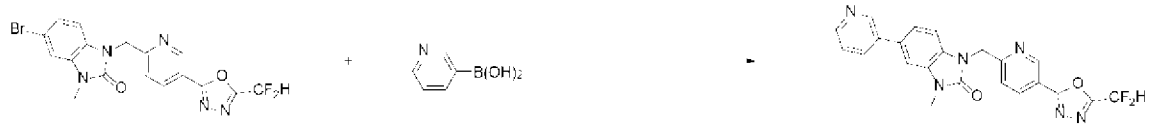


在0℃下將步驟3中製備的6-溴-1-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(1.930 g，8.500 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.510 g，12.750 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.712 g，9.350 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃

縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 20至50%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(2.060 g，55.6%)。

【0495】

[步驟5]合成化合物208



在室溫下將步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡 啶-2-基)甲 基)-3-甲 基-1,3-二 氫-2H-苯 并[d]咪 唑-2-酮(0.150 g，0.344 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.051 g，0.413 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.011 g，0.017 mmol)及碳酸銫(0.224 g，0.688 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.081 g，54.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.4, 4.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.78 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 533.1 (M^+ + 1)。

【0496】

實例209：合成化合物209：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-

2-基)甲基)-3-甲基-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物209

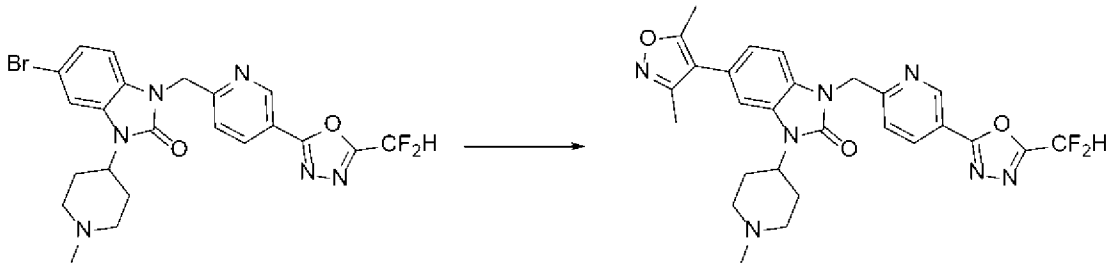
在室溫下將化合物208之步驟4製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.344 mmol)、吡啶-4-基硼酸(0.051 g，0.413 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.011 g，0.017 mmol)及碳酸銫(0.224 g，0.688 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.034 g，22.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, *J* = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 3H), 7.33 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.07 - 6.79 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.53 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 436.1 (M^+ + 1)。

【0497】

實例210：合成化合物210：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物210



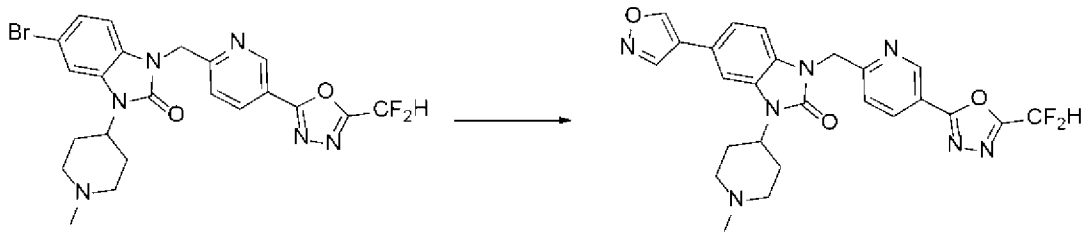
在室溫下將5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.200 g，0.385 mmol)、(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸(0.065 g，0.462 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.013 g，0.019 mmol)及碳酸銫(0.376 g，1.155 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.100 g，48.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (brs, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.50 - 4.51 (m, 1H), 3.08 - 3.09 (m, 2H), 2.55 - 2.56 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.25 - 2.26 (m, 5H), 1.92 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 536.3 (M+ + 1)。

【0498】

實例211：合成化合物211：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(異噁唑-4-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物211



在室溫下將5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.200 g，0.385 mmol)、苯并呋喃-2-基硼酸(0.057 g，0.462 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.013 g，0.019 mmol)及碳酸銫(0.376 g，1.155 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.008 g，4.1%)。

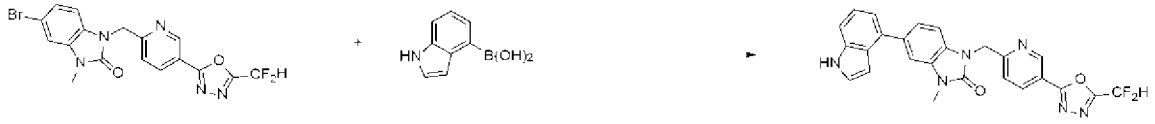
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.54 - 4.55 (m, 1H), 3.16 - 3.17 (m, 2H), 2.69 (brs, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39 - 2.35 (m, 2H), 1.94 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 508.4 (M^+ + 1)。

【0499】

實例212：合成化合物212：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-

2-基)甲基)-5-(1H-吲唑-4-基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物212



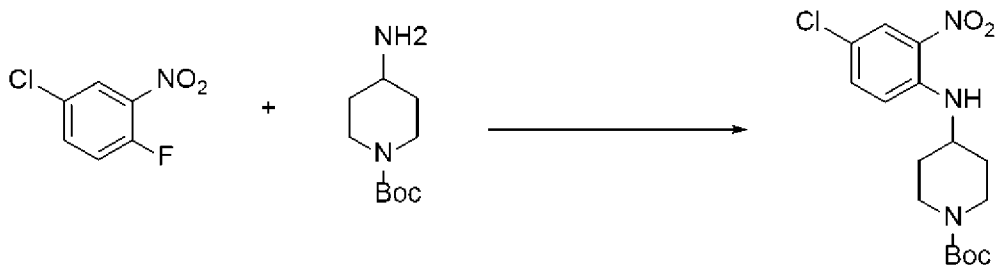
在室溫下將化合物208之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.344 mmol)、(1H-吲唑-4-基)硼酸(0.066 g，0.413 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.011 g，0.017 mmol)及碳酸銫(0.224 g，0.688 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.049 g，30.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 52.0 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.52 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 473.3 (M^+ + 1)。

【0500】

實例213：合成化合物213：5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-((4-氯-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將4-氯-1-氟-2-硝基苯(5.000 g，28.484 mmol)、4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(6.275 g，31.332 mmol)、碳酸鉀(7.873 g，56.967 mmol)及碘化鉀(0.473 g，2.848 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(140 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水(200 mL)置於反應混合物中且攪拌，其後過濾沈澱固體，隨後用己烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈橙色固體形式之標題化合物(10.100 g，99.7%)。

【0501】

[步驟2]合成4-((2-胺基-4-氯苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

在室溫下將步驟1中製備的4-((4-氯-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(10.100 g，28.385 mmol)及雷尼鎳(1 g，10 wt%)溶解於甲醇(140 mL)，其後在相同溫度下在氫氣球存在下攪拌所得溶液18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(9.190 g，99.4%，黑色液體)。

【0502】

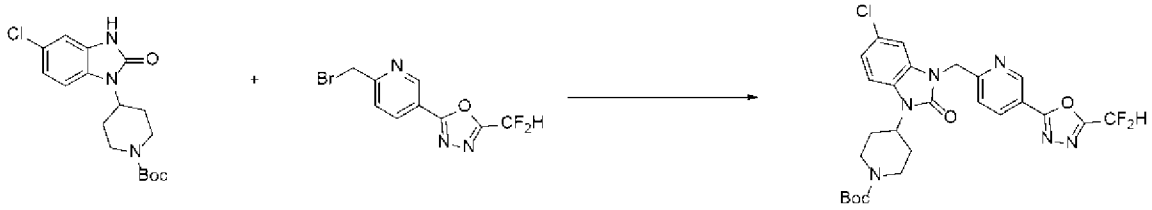
[步驟3]合成4-(5-氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲

酸第三丁酯

在室溫下將步驟2中製備的4-((2-胺基-4-氯苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(9.190 g，28.204 mmol)、三乙胺(3.931 mL，28.204 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，5.488 g，33.845 mmol)溶解於二氯甲烷(80 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 30至70%)純化且濃縮，得到呈紅色固體形式之標題化合物(5.660 g，57.0%)。

【0503】

[步驟4]合成4-(5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

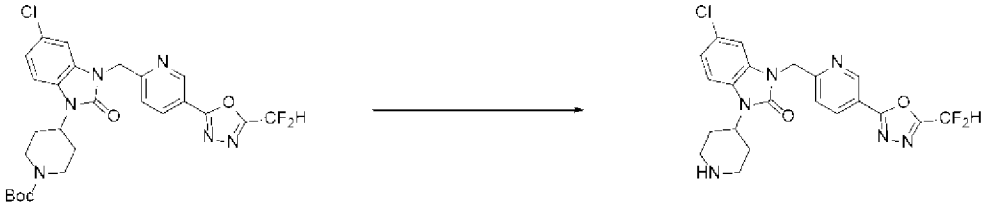


在0℃下將步驟3中製備的4-(5-氯-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.000 g，8.527 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(45 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.512 g，12.790 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.721 g，9.380 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用

飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 30至60%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(3.270 g，68.4%)。

【0504】

[步驟5]合成5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟4中製備的4-(5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.270 g，5.829 mmol)及三氟乙酸(4.464 mL，58.290 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷=80至100%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，40 g濾筒；甲醇/二氯甲烷=0至70%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(2.100 g，78.2%)。

【0505】

[步驟6]合成化合物213

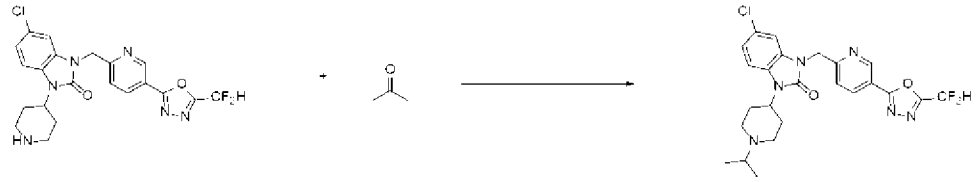
在室溫下將步驟5中製備的5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、甲醛(0.020 g，0.651 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.434 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.079 g，77.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.79 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.82 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 477.2 (M^+ + 1)。

【0506】

實例214：合成化合物214：5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物214



在室溫下將化合物213之步驟5中製備的5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-

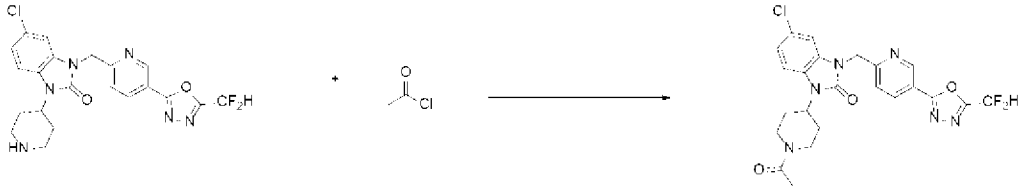
1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、丙烷-2-酮(0.038 g，0.651 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.434 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.075 g，68.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.85 - 2.79 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 4H), 1.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 503.1 (M^+ + 1)。

【0507】

實例215：合成化合物215：1-(1-乙醯基哌啶-4-基)-5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物215



在室溫下將化合物213之步驟5中製備的5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、乙醯氯(0.031 mL，0.434 mmol)及三乙胺(0.060 mL，0.434 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪

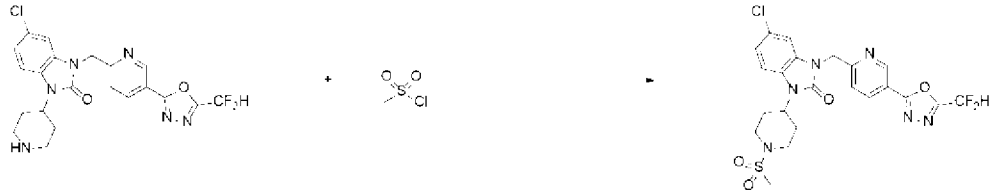
拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.096 g，88.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, *J* = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 3H), 6.93 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.87 (dd, *J* = 11.6, 1.9 Hz, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.01 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 14.0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 503.1 (M^+ + 1)。

【0508】

實例216：合成化合物216：5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(甲磺醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物216



在室溫下將化合物213之步驟5中製備的5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、甲磺醯氯(0.034 mL，0.434 mmol)及三乙胺(0.060 mL，0.434 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用

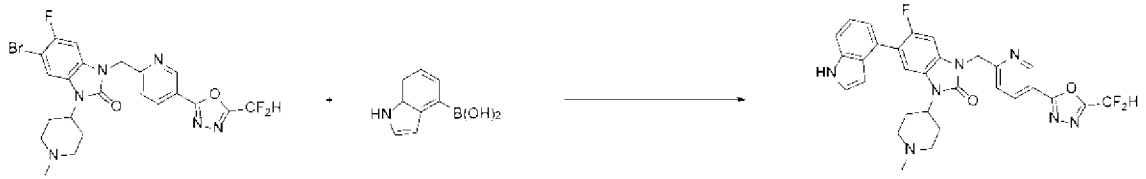
二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.079 g，67.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.13 - 6.79 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 5H), 2.56 - 2.45 (m, 2H), 1.97 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 539.3 (M^+ + 1)。

【0509】

實例217：合成化合物217：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1H-吲哚-4-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物217



在室溫下將化合物149之步驟3中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、(1H-吲哚-4-基)硼酸(0.054 g，0.335 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.182 g，0.558 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反

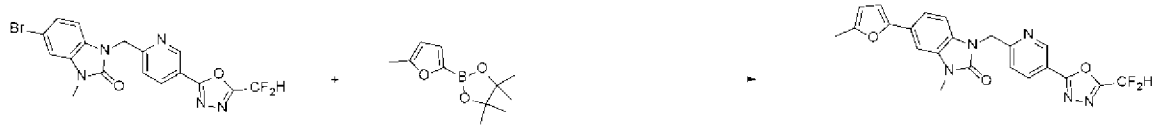
應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.026 g，16.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 146.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.52 - 2.42 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 574.2 (M^+ + 1)。

【0510】

實例218：合成化合物218：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-5-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物218



在室溫下將化合物208之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.344 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(0.086 g，0.413 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.011 g，0.017 mmol)及碳酸銫(0.224 g，0.688 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉

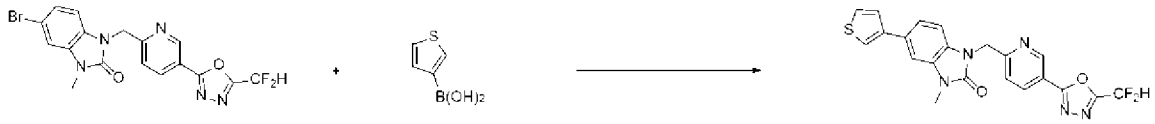
水溶液倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.073 g，48.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.03 - 6.02 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.36 (d, *J* = 0.2 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 437.9 (M^+ + 1)。

【0511】

實例219：合成化合物219：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-5-(噻吩-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物219



在室溫下將化合物208之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.344 mmol)、噻吩-3-基硼酸(0.053 g，0.413 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.011 g，0.017 mmol)及碳酸銫(0.224 g，0.688 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾

筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.065 g，43.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 7.16 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.41 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 440.1 (M^+ + 1)。

【0512】

實例220：合成化合物220：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-5-(4-(甲磺醯基)苯基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物220

在室溫下將化合物208之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.344 mmol)、(4-(甲磺醯基)苯基)硼酸(0.083 g，0.413 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.011 g，0.017 mmol)及碳酸銫(0.224 g，0.688 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2%)純化且濃縮，得到呈白色固體

形式之標題化合物(0.096 g，54.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.06 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 512.3 (M^+ + 1)。

【0513】

實例221：合成化合物221：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物221

在室溫下將化合物208之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.344 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑(0.080 g，0.413 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.011 g，0.017 mmol)及碳酸銫(0.224 g，0.688 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.022 g，15.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*

= 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.47 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 424.3 (M^+ + 1)。

【0514】

實例222：合成化合物222：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物222

在室溫下將化合物208之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.344 mmol)、(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(0.052 g，0.413 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.011 g，0.017 mmol)及碳酸銫(0.224 g，0.688 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.018 g，11.8%)。

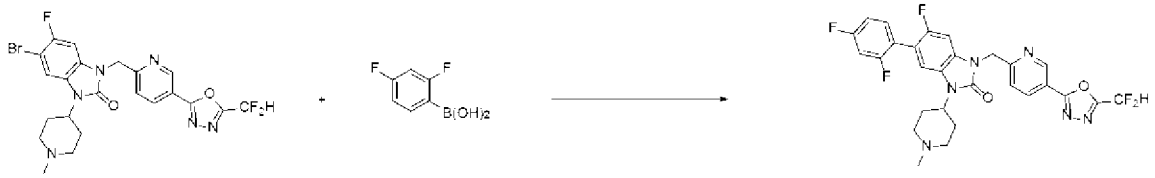
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.09 - 6.79 (m, 4H), 6.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.86 (s, 3H),

3.51 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 438.0 (M^+ + 1)。

【0515】

實例223：合成化合物223：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(2,4-二氟苯基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物223



在室溫下將化合物149之步驟3中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、(2,4-二氟苯基)硼酸(0.053 g，0.335 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.182 g，0.558 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.042 g，26.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (t,

J = 11.1 Hz, 2H), 1.86 (dd, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 571.1 ($M^+ + 1$)。

【0516】

實例224：合成化合物224：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1H-吲哚-4-基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物224

在室溫下將化合物147之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.330 mmol)、(1H-吲哚-4-基)硼酸(0.064 g，0.396 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.011 g，0.017 mmol)及碳酸銫(0.215 g，0.660 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.054 g，33.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.92 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.46 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 491.3 ($M^+ + 1$)。

【0517】

實例225：合成化合物225：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(4-(甲磺醯基)苯基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物225

在室溫下將化合物147之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.330 mmol)、(4-(甲磺醯基)苯基)硼酸(0.079 g，0.396 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.011 g，0.017 mmol)及碳酸銫(0.215 g，0.660 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.073 g，41.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 110.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.07 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 530.3 (M^+ + 1)。

【0518】

實例226：合成化合物226：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物226

在室溫將化合物147之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.330 mmol)、(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(0.050 g，0.396 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.011 g，0.017 mmol)及碳酸銫(0.215 g，0.660 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.014 g，9.4%)。

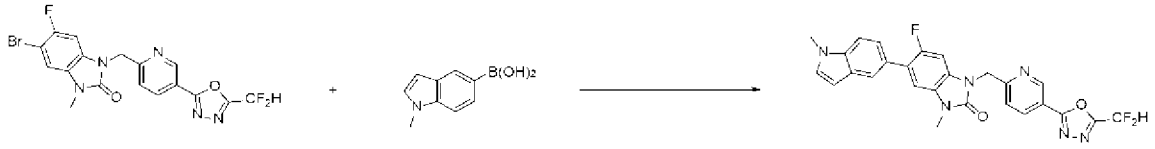
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.06 - 6.80 (m, 3H), 6.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 3.48 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 456.22 (M^+ + 1)。

【0519】

實例227：合成化合物227：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪

唑-2-酮

[步驟1]合成化合物227



在室溫下將化合物147之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.330 mmol)、(1-甲基-1H-吲哚-5-基)硼酸(0.069 g，0.396 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.011 g，0.017 mmol)及碳酸銫(0.215 g，0.660 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.047 g，28.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.09 - 6.80 (m, 4H), 6.52 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 505.4 (M^+ + 1)。

【0520】

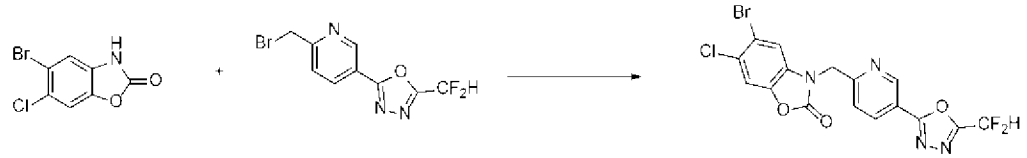
實例228：合成化合物228：5-溴-6-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成5-溴-6-氯苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

在室溫下將2-胺基-4-溴-5-氯苯酚(0.200 g，0.899 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，0.219 g，1.348 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.190 g，85.1%)。

【0521】

[步驟2]合成化合物228



在0℃下將步驟1中製備的5-溴-6-氯苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.190 g，0.765 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.046 g，1.147 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.244 g，0.841 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.253 g，72.3%)。

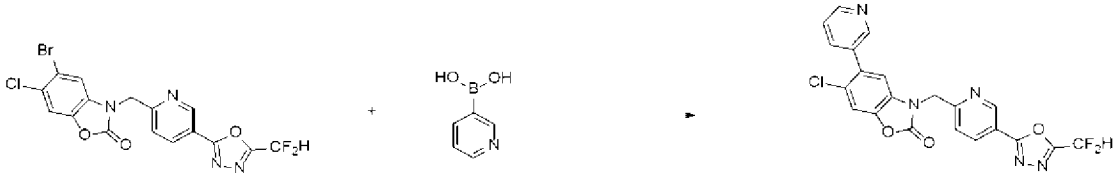
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (s,

1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.83 (s, 0.25H), 5.20 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 459.1 (M^+ + 1)。

【0522】

實例229：合成化合物229：6-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物229



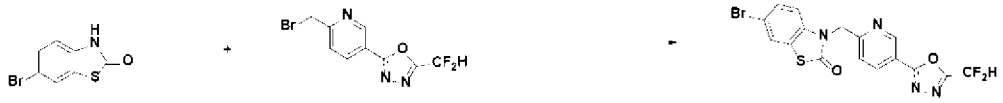
將5-溴-6-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.200 g，0.437 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.054 g，0.437 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)(Pd(dtbpf)Cl_2，0.028 g，0.044 mmol)及碳酸銫(0.214 g，0.656 mmol)混合於1,4-二噁烷(10 mL)/水(3 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.100 g，50.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.77 ~ 7.74 (m, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41 ~ 7.36 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 5.23 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 456.3 (M^+ + 1)。

【0523】

實例230：合成化合物230：6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物230



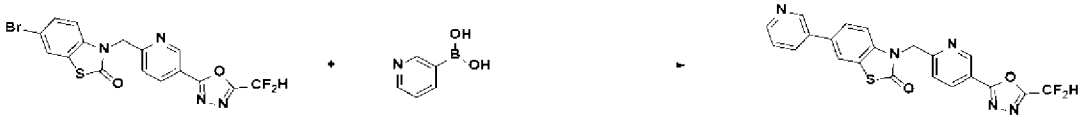
在0℃下將6-溴苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(0.300 g，1.304 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.078 g，1.956 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.378 g，1.304 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌3小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.309 g，54.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (dd, *J* = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 5.34 (s, 2H)。

【0524】

實例231：合成化合物231：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物231



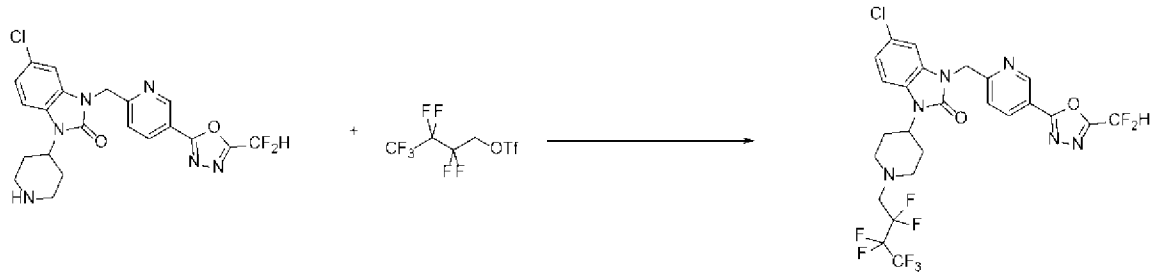
將6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(0.170 g，0.387 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.062 g，0.503 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.025 g，0.039 mmol)及碳酸銫(0.189 g，0.581 mmol)混合於1,4-二噁烷(9 mL)/水(3 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱25小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且接著用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.110 g，65.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ d 9.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.65 ~ 8.60 (m, 1H), 8.39 (dd, *J* = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.85 ~ 7.80 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51 ~ 7.46 (m, 2H), 7.45 ~ 7.40 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.94 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 5.42 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 438.2 (M^+ + 1)。

【0525】

實例232：合成化合物232：5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(2,2,3,3,4,4,4-七氟丁基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物232



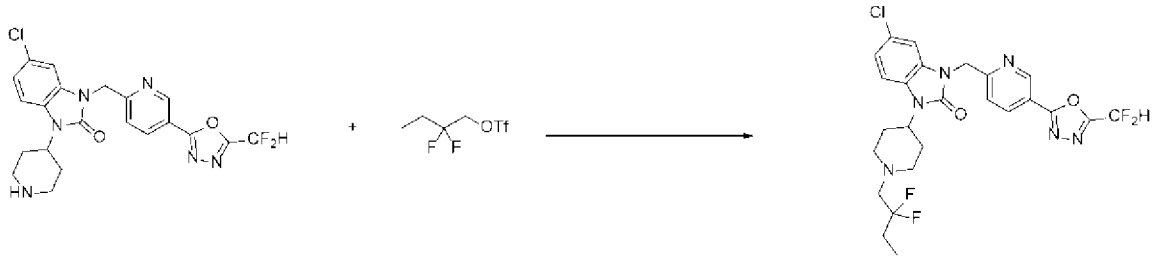
在室溫下將化合物213之步驟5中製備的5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、碳酸鉀(0.060 g，0.434 mmol)及三氟甲烷磺酸2,2,3,3,4,4,4-七氟丁酯(0.079 g，0.239 mmol)溶解於乙腈(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.051 g，36.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.16 - 6.79 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 4H), 2.61 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 1.82 (dd, *J* = 11.9, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 644.9 (M^+ + 1)。

【0526】

實例233：合成化合物233：5-氯-1-(1-(2,2-二氟丁基)哌啶-4-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物233



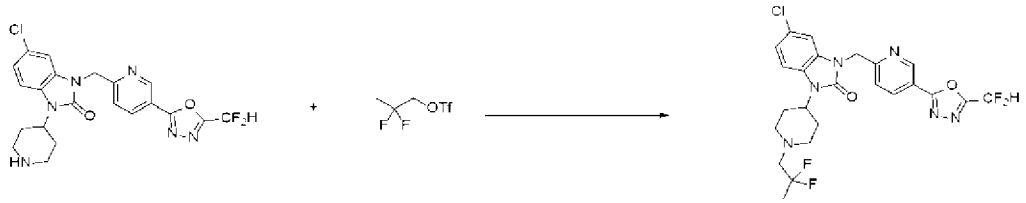
在室溫下將化合物213之步驟5中製備的5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、碳酸鉀(0.060 g，0.434 mmol)及三氟甲烷磺酸2,2-二氟丁酯(0.058 g，0.239 mmol)溶解於乙腈(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.079 g，65.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.15 - 6.79 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 4H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.81 - 1.80 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 552.9 (M^+ + 1)。

【0527】

實例234：合成化合物234：5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(2,2-二氟丙基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物234



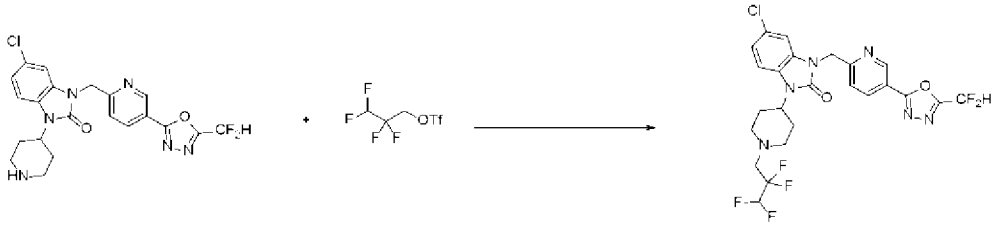
在室溫下將化合物213之步驟5中製備的5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、碳酸鉀(0.060 g，0.434 mmol)及三氟甲烷磺酸2,2-二氟丙酯(0.054 g，0.239 mmol)溶解於乙腈(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.082 g，70.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 13.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 4H), 1.82 - 1.78 (m, 2H), 1.67 (t, *J* = 18.7 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 540.9 (M^+ + 1)。

【0528】

實例235：合成化合物235：5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(2,2,3,3-四氟丙基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物235



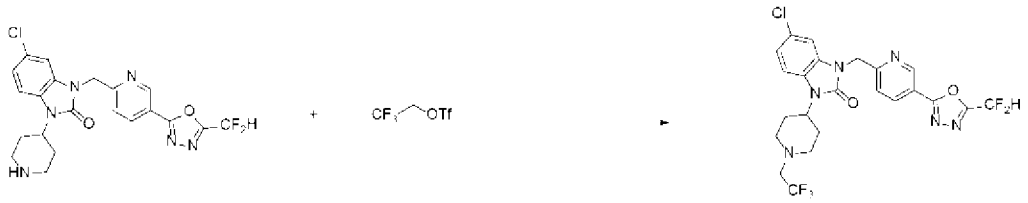
在室溫下將化合物213之步驟5中製備的5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、碳酸鉀(0.060 g，0.434 mmol)及三氟甲烷磺酸2,2,3,3-四氟丙酯(0.063 g，0.239 mmol)溶解於乙腈(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.101 g，80.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.12 - 6.92 (m, 4H), 6.20 - 5.90 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 3.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.55 - 2.39 (m, 4H), 1.82 (dd, *J* = 11.1, 3.1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 576.9 (M^+ + 1)。

【0529】

實例236：合成化合物236：5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物236



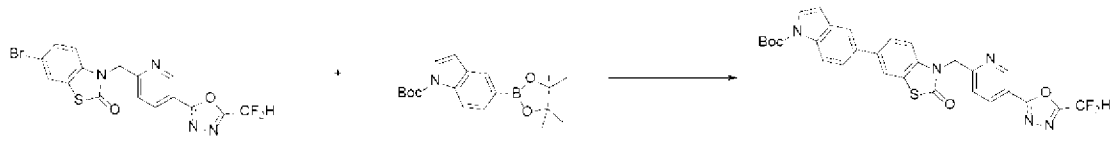
在室溫下將化合物213之步驟5中製備的5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、碳酸鉀(0.060 g，0.434 mmol)及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.055 g，0.239 mmol)溶解於乙腈(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.087 g，73.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.05 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 1.82 (dd, *J* = 11.9, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 545.2 (M^+ + 1)。

【0530】

實例237：合成化合物237：5-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吲哚-1-甲酸第三丁酯

[步驟1]合成化合物237



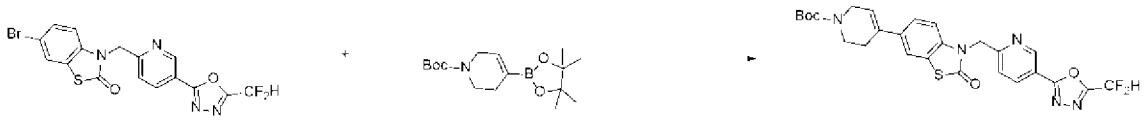
將6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(0.150 g，0.342 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吲哚-1-甲酸第三丁酯(0.141 g，0.410 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.022 g，0.034 mmol)及碳酸銫(0.167 g，0.512 mmol)混合於1,4-二噁烷(9 mL)/水(3 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.013 g，6.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 ~ 7.71 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.54 ~ 7.48 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 6.62 (dd, *J* = 3.7, 0.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 1.70 (s, 9H)。

【0531】

實例238：合成化合物238：4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯

[步驟1]合成化合物238



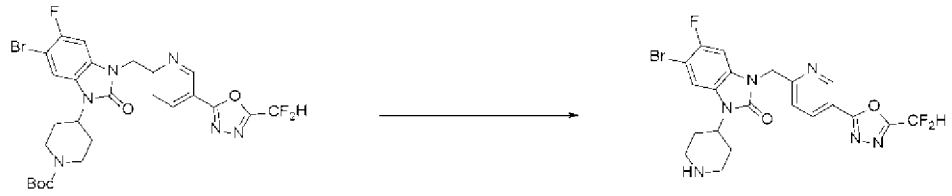
將6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(0.700 g，1.594 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(0.591 g，1.912 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.104 g，0.159 mmol)及碳酸銫(0.779 g，2.391 mmol)混合於1,4-二噁烷(9 mL)/水(3 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(0.442 g，51.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 ~ 9.30 (m, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.48 ~ 7.44 (m, 2H), 7.28 ~ 7.25 (m, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 6.00 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.05 ~ 4.00 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.50 ~ 2.49 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

【0532】

實例239：合成化合物239：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1H-吲哚-4-基)-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

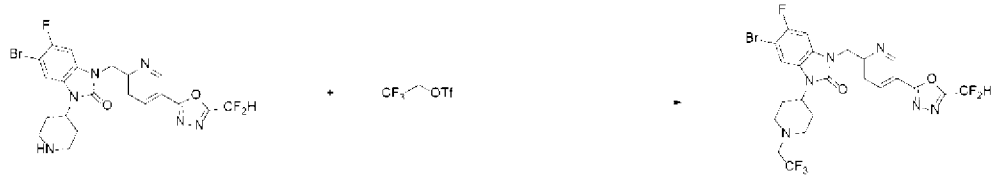
[步驟1]合成5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將化合物149之步驟1中製備的4-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.750 g，4.411 mmol)及三氟乙酸(3.378 mL，44.111 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液4小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 50至100%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，40 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(2.100 g，91.0%)。

【0533】

[步驟2]合成5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

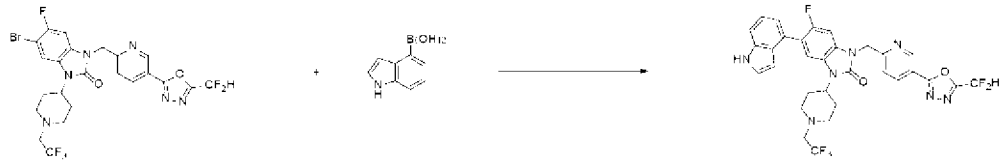


在室溫下將步驟1中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.400 g，0.764 mmol)、碳酸鉀(0.211 g，1.529 mmol)及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.177 g，0.764 mmol)溶解於乙腈(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自

其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.380 g，82.1%)。

【0534】

[步驟3]合成化合物239



在室溫下將步驟2中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.248 mmol)、(1H-吲哚-4-基)硼酸(0.048 g，0.297 mmol)、碳酸銫(0.161 g，0.496 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.012 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.045 g，28.3%)。

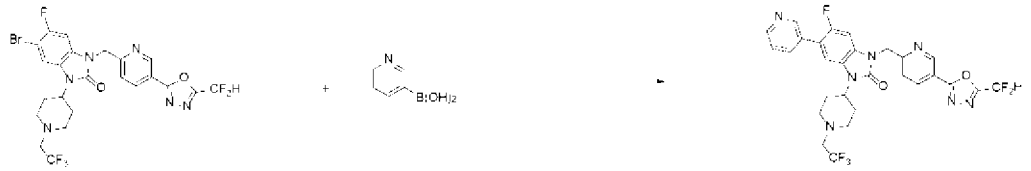
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.09 (d,

J = 11.3 Hz, 2H), 3.01 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.61 - 2.43 (m, 4H), 1.86 (dd, *J* = 11.7, 2.1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 642.0 (M^+ + 1)。

【0535】

實例240：合成化合物240：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(吡啶-3-基)-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物240



在室溫下將化合物239之步驟2中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.248 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.037 g，0.297 mmol)、碳酸銫(0.161 g，0.496 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.012 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.123 g，82.0%)。

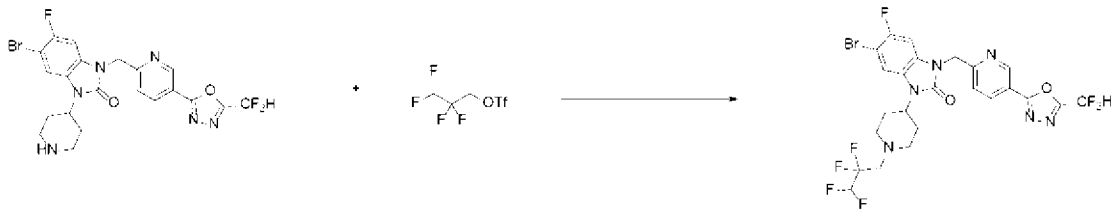
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (dd, *J* = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.8, 4.8

Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.05 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.52 - 2.24 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 604.1 (M^+ + 1)。

【0536】

實例241：合成化合物241：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1H-吲哚-4-基)-3-(1-(2,2,3,3-四氟丙基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

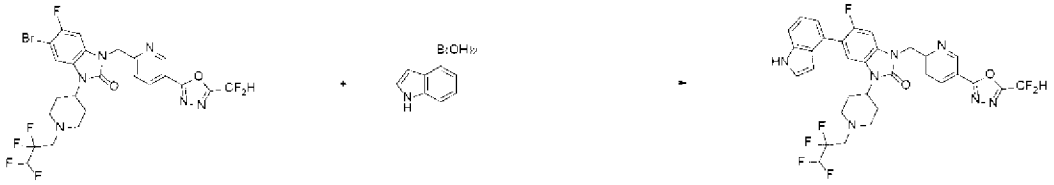
[步驟1]合成5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(2,2,3,3-四氟丙基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將化合物239之步驟1中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.400 g，0.764 mmol)、碳酸鉀(0.211 g，1.529 mmol)及三氟甲烷磺酸2,2,3,3-四氟丙酯(0.202 g，0.764 mmol)溶解於乙腈(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.350 g，71.8%)。

【0537】

[步驟2]合成化合物241



在室溫下將步驟1中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡 啶-2-基)甲 基)-6-氟-3-(1-(2,2,3,3-四 氟 丙 基)哌 啶-4-基)-1,3-二 氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.235 mmol)、(1H-吲哚-4-基)硼酸(0.045 g，0.282 mmol)、碳酸銫(0.153 g，0.471 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.012 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.112 g，70.3%)。

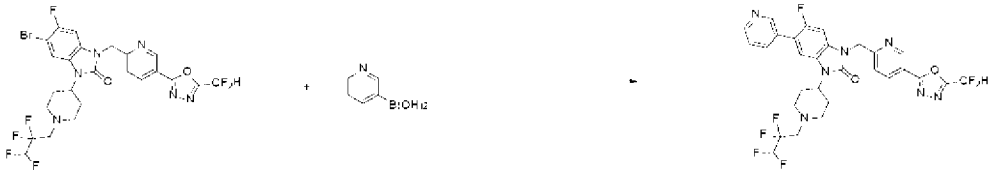
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.80 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.13 - 5.84 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.40 - 4.36 (m, 1H), 3.09 - 3.07 (m, 2H), 2.92 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 4H), 1.86 - 1.85 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 673.9 (M^+ + 1)。

【0538】

實例242：合成化合物242：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-

2-基)甲基)-6-氟-5-(吡啶-3-基)-3-(1-(2,2,3,3-四氟丙基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物242



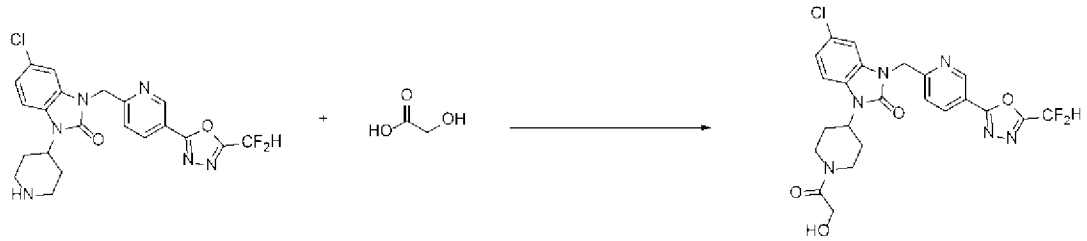
在室溫下將化合物241之步驟1中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(2,2,3,3-四氟丙基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.235 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.035 g，0.282 mmol)、碳酸銫(0.153 g，0.471 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.012 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.095 g，63.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (dd, *J* = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.16 - 5.86 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.54 - 2.41 (m, 4H), 1.84 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 636.2 (M^+ + 1)。

【0539】

實例243：合成化合物243：5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(2-羥基乙醯基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物243



在室溫下將化合物213之步驟5中製備的5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、2-羥基乙酸(0.018 g，0.239 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(EDC，0.067 g，0.434 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(HOBt，0.059 g，0.434 mmol)及三乙胺(0.091 mL，0.651 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.084 g，74.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 3H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.83 - 4.82 (m, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.81 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H);

LRMS (ES) m/z 519.4 (M^+ + 1)。

【0540】

實例244：合成化合物244：6-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯

[步驟1]合成6-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吲哚-1,2-二甲酸1-(第三丁基) 2-甲酯

在室溫下將化合物208之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.200 g，0.458 mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吲哚-1,2-二甲酸1-(第三丁基) 2-甲酯(0.221 g，0.550 mmol)、碳酸銫(0.299 g，0.917 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.015 g，0.023 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.150 g，50.4%)。

【0541】

[步驟2]合成化合物244

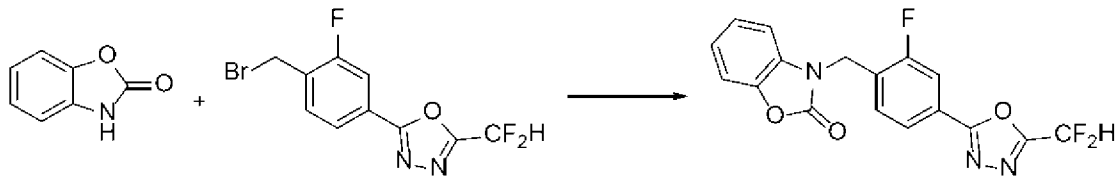
在室溫下將步驟1中製備的6-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吲哚-1,2-二甲酸1-(第三丁基) 2-甲酯(0.150 g，0.238 mmol)及三氟乙酸(0.182 mL，2.379 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。將二氯甲烷(10 mL)置於所得濃縮物中且攪拌，其後過濾沈澱固體，隨後用二氯甲烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.075 g，59.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.54 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 531.4 (M^+ + 1)。

【0542】

實例245：合成化合物245：3-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物245



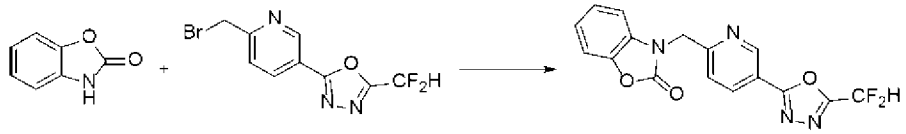
在室溫下將苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.740 mmol)、2-(4-(溴甲基)-3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.250 g，0.814 mmol)、碳酸鉀(0.153 g，1.110 mmol)及碘化鉀(0.012 g，0.074 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯置於所得濃縮物中且攪拌，其後過濾沈澱固體，隨後用乙酸乙酯洗滌，且隨後乾燥，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.191 g，71.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 5.23 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 362.3 (M^+ + 1)。

【0543】

實例246：合成化合物246：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物246



在室溫下將苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.115 g，0.851 mmol)、2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.247 g，0.851 mmol)、碳酸鉀(0.176 g，1.277 mmol)及碘化鉀(0.014 g，0.085 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將碳酸氫鈉飽和水溶液倒入所得濃縮物中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。

用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯置於所得濃縮物中且攪拌，其後過濾沈澱固體，隨後用乙酸乙酯洗滌，且隨後乾燥，得到呈淡橙色固體形式之標題化合物(0.160 g，54.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 3H), 5.32 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 345.3 (M^+ + 1)。

【0544】

實例247：合成化合物247：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物247

在室溫下將化合物208之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.344 mmol)、(1H-吡唑-4-基)硼酸(0.050 g，0.447 mmol)、碳酸銫(0.224 g，0.688 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.022 g，0.034 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化

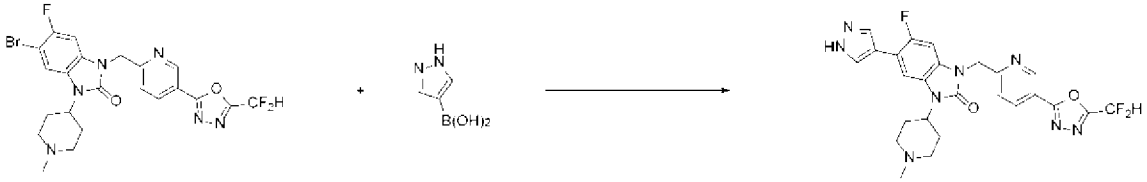
合物(0.064 g，43.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 424.0 (M^+ + 1)。

【0545】

實例248：合成化合物248：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物248



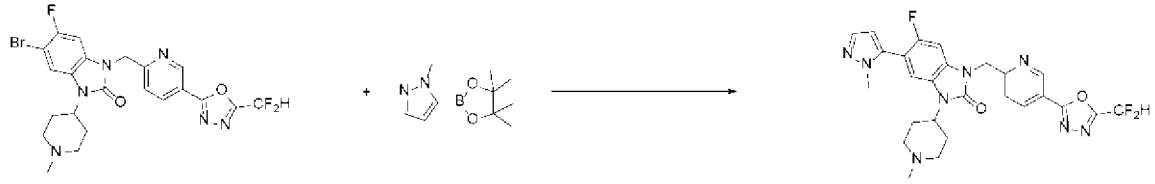
在室溫下將化合物149之步驟3中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、(1H-吡唑-4-基)硼酸(0.037 g，0.335 mmol)、碳酸銫(0.182 g，0.558 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.041 g，28.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 3.18 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.90 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 525.6 (M^+ + 1)。

【0546】

實例249：合成化合物249：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物249



在室溫下將化合物149之步驟3中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑(0.070 g，0.335 mmol)、碳酸銫(0.182 g，0.558 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/

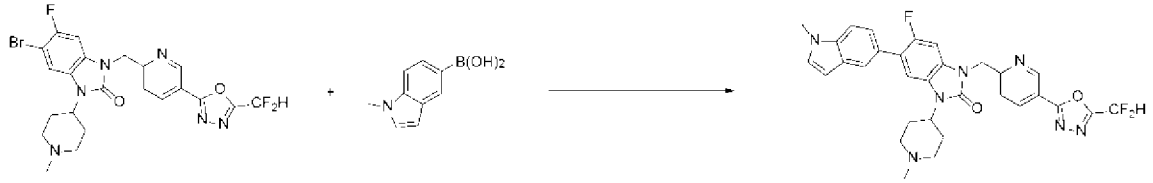
二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.041 g，27.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.00 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 1.84 (dd, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 539.5 (M^+ + 1)。

【0547】

實例250：合成化合物250：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物250



在室溫下將化合物149之步驟3中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、(1-甲基-1H-吲哚-5-基)硼酸(0.059 g，0.335 mmol)、碳酸銫(0.182 g，0.558 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.3 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過

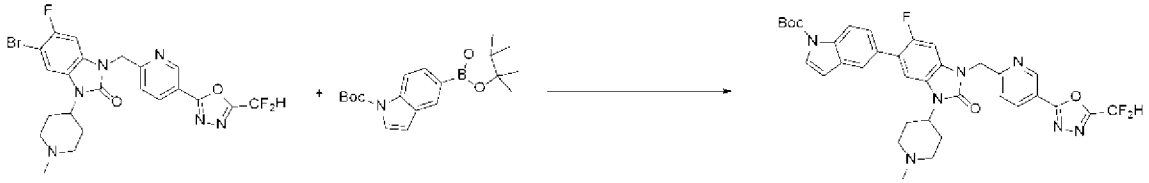
濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.101 g，61.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.06 - 6.79 (m, 3H), 6.50 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.01 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.47 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 588.5 (M^+ + 1)。

【0548】

實例251：合成化合物251：5-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吲哚-1-甲酸第三丁酯

[步驟1]合成化合物251



在室溫下將化合物149之步驟3中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吲哚-1-甲酸第三丁酯(0.115 g，0.335 mmol)、碳酸銫(0.182 g，0.558 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低

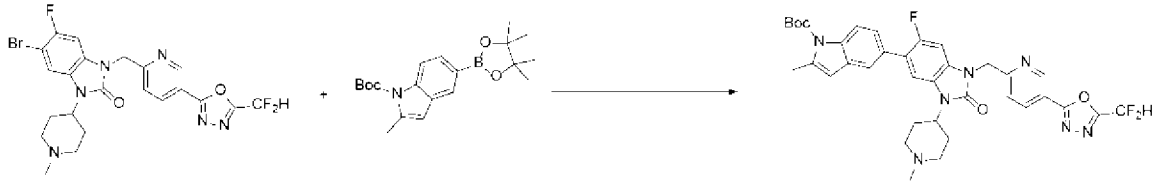
至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈紅色固體形式之標題化合物(0.124 g，65.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H), 1.68 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 674.19 (M^+ + 1)。

【0549】

實例252：合成化合物252：5-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-甲基-1H-吲哚-1-甲酸第三丁酯

[步驟1]合成化合物252



在室溫下將化合物149之步驟3中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吲哚-1-甲酸第三丁酯(0.120 g，0.335

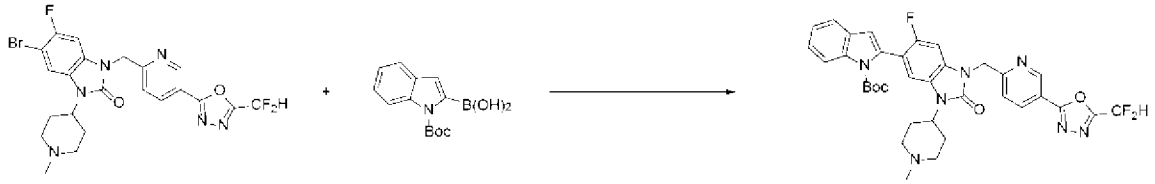
mmol)、碳酸銫(0.182 g，0.558 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.112 g，58.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 17.7, 11.7 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.92 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.03 - 3.01 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.55 - 2.43 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 1.88 - 1.86 (m, 2H), 1.68 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 688.48 (M^+ + 1)。

【0550】

實例253：合成化合物253：2-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吲哚-1-甲酸第三丁酯

[步驟1]合成化合物253



在室溫下將化合物149之步驟3中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-

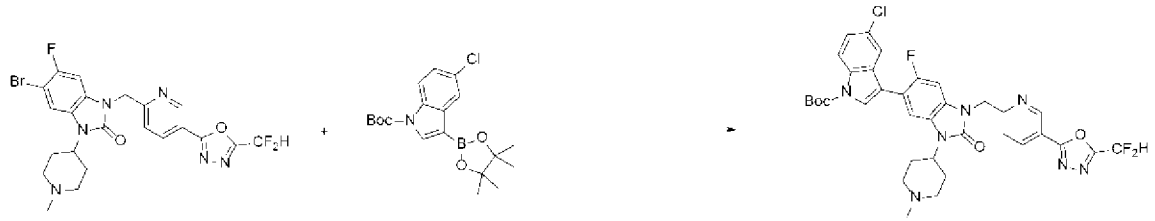
1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、(1-(第三丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-基)硼酸(0.087 g，0.335 mmol)、碳酸銫(0.182 g，0.558 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.139 g，73.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.00 - 2.98 (m, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.87 - 1.84 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 674.19 (M^+ + 1)。

【0551】

實例254：合成化合物254：2-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吲哚-1-甲酸第三丁酯

[步驟1]合成化合物254



在室溫下將化合物149之步驟3中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、5-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吲哚-1-甲酸第三丁酯(0.127 g，0.335 mmol)、碳酸銫(0.182 g，0.558 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.134 g，68.0%)。

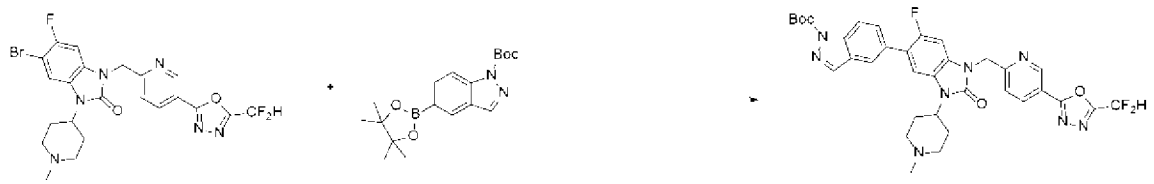
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 3.02 - 2.99 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 1.88 - 1.86 (m, 2H), 1.67 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 708.40 (M^+ + 1)。

【0552】

實例255：合成化合物255：5-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡

啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吲唑-1-甲酸第三丁酯

[步驟1]合成化合物255



在室溫下將化合物149之步驟3中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吲唑-1-甲酸第三丁酯(0.115 g，0.335 mmol)、碳酸銫(0.182 g，0.558 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.067 g，35.5%)。

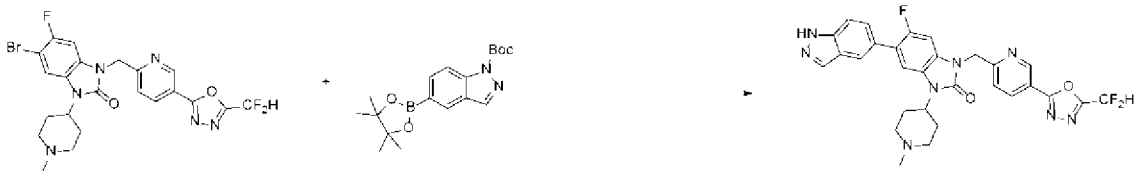
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.20 - 8.18 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.72 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 675.04

$(M^+ + 1)$。

【0553】

實例256：合成化合物256：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1H-吲唑-5-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物256



在室溫下將化合物149之步驟3中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吲唑-1-甲酸第三丁酯(0.115 g，0.335 mmol)、碳酸銫(0.182 g，0.558 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.036 g，22.5%)。

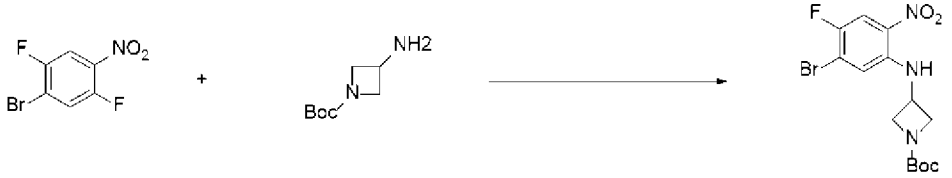
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.37 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 5H), 6.93 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.61 -

4.55 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 575.02 (M^+ + 1)。

【0554】

實例257：合成化合物257：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1H-吲唑-4-基)-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成3-((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯(5.000 g，21.009 mmol)、3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(4.704 g，27.312 mmol)、碳酸鉀(5.807 g，42.019 mmol)及碘化鉀(0.349 g，2.101 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌5小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(7.450 g，90.9%)。

【0555】

[步驟2]合成3-((2-胺基-5-溴-4-氟苯基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

將步驟1中製備的3-((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(7.450 g，19.092 mmol)溶解於甲醇(100 mL)中且在室溫下攪拌，其後在相同溫度下將雷尼鎳(750 mg)緩慢添加至所得溶液中且在60℃下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(6.830 g，99.3%，黑色固體)。

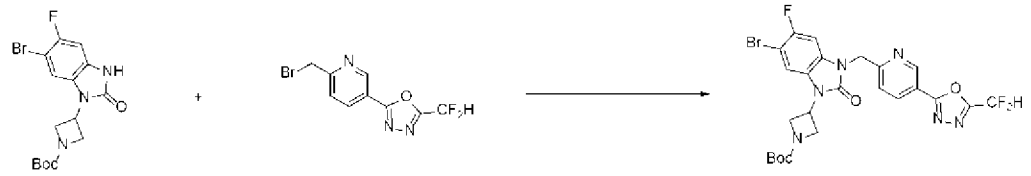
【0556】

[步驟3]合成3-(6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

在室溫下將步驟2中製備的3-((2-胺基-5-溴-4-氟苯基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(7.450 g，20.681 mmol)、三乙胺(2.883 mL，20.681 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，4.360 g，26.886 mmol)溶解於二氯甲烷(100 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至3%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(2.820 g，35.3%)。

【0557】

[步驟4]合成3-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在0℃下將步驟3中製備的3-(6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.810 g，7.276 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.436 g，10.913 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.321 g，8.003 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至60%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(2.950 g，68.1%)。

【0558】

[步驟5]合成1-(氮雜環丁烷-3-基)-6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

在室溫下將步驟4中製備的3-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.900 g，4.871 mmol)及三氟乙酸(3.730 mL，48.708 mmol)溶解於二氯甲烷(25 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接

著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 80至100%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，40 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至60%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(2.290 g，94.9%)。

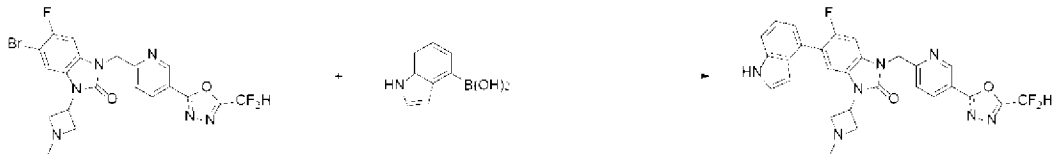
【0559】

[步驟6]合成5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

在室溫下將步驟5中製備的1-(氮雜環丁烷-3-基)-6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(1.540 g，3.109 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(1.318 g，6.219 mmol)及甲醛(37.00%水溶液，0.701 mL，9.328 mmol)溶解於二氯甲烷(15 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.570 g，36.0%)。

【0560】

[步驟7]合成化合物257



在室溫下將步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-

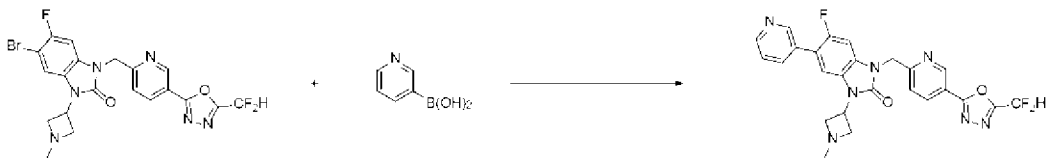
基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.140 g，0.275 mmol)、(1H-吲唑-4-基)硼酸(0.053 g，0.330 mmol)、碳酸銫(0.179 g，0.550 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.036 g，23.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 4H), 2.43 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 545.98 (M^+ + 1)。

【0561】

實例258：合成化合物258：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物258



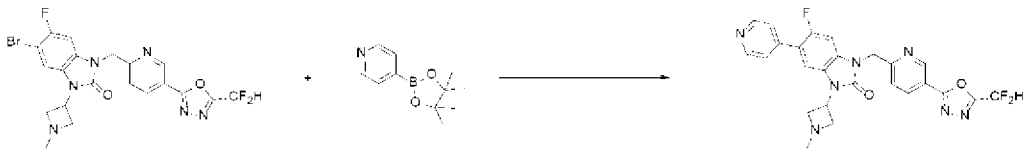
在室溫下將化合物257之步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.140 g，0.275 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.041 g，0.330 mmol)、碳酸銫(0.179 g，0.550 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.051 g，36.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.12 - 5.05 (m, 1H), 3.91 - 5.05 (m, 4H), 2.51 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 508.20 (M^+ + 1)。

【0562】

實例259：合成化合物259：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物259



在室溫下將化合物257之步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.140 g，0.275 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶(0.068 g，0.330 mmol)、碳酸銫(0.179 g，0.550 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.021 g，14.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 4H), 2.55 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 508.6 (M^+ + 1)。

【0563】

實例260：合成化合物260：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-(2,5-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在室溫下將1,2,4-三氟-5-硝基苯(3.660 g，20.669 mmol)、碳酸鉀(2.999 g，21.702 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(4.042 g，21.702 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液2小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至20%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(5.660 g，79.8%)。

【0564】

[步驟2]合成4-(2-氟-5-(甲基胺基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在室溫下將4-(2,5-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(5.660 g，16.486 mmol)步驟1中製備的、甲胺(33.00%於EtOH中之溶液，1.368 mL，19.783 mmol)、碳酸鉀(4.557 g，32.971 mmol)及碘化鉀(0.274 g，1.649 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈橙色固體形式之標題化合物(3.470 g，59.4%)。

【0565】

[步驟3]合成4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基胺基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將步驟2中製備的4-(2-氟-5-(甲基胺基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.460 g，9.764 mmol)溶解於甲醇(40 mL)中且在室溫下攪拌，其後在相同溫度下將10%-Pd/C (350 mg)緩慢添加至所得溶液中且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾以自其移除固體，其後在減壓下在無固體的情況下自所得濾液移除溶劑。隨後，使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈紫色固體形式之標題化合物(3.020 g，95.3%)。

【0566】

[步驟4]合成4-(6-氟-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在室溫下將步驟3中製備的4-(4-胺基-2-氟-5-(甲基胺基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.020 g，9.309 mmol)、三乙胺(1.298 mL，9.309 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，1.811 g，11.171 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(3.000 g，92.0%)。

【0567】

[步驟5]合成4-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-

6-氟-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在0℃下將步驟4中製備的4-(6-氟-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.000 g，8.562 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.514 g，12.843 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(2.732 g，9.418 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 40至80%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(2.950 g，61.6%)。

【0568】

[步驟6]合成1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

在室溫下將步驟5中製備的4-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.000 g，5.361 mmol)及三氟乙酸(4.106 mL，53.615 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液4小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行

萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 50至100%)純化且濃縮，得到呈紅色固體形式之標題化合物(2.150 g，87.3%)。

【0569】

[步驟7]合成化合物260

在室溫下將步驟6中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.218 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.435 mmol)及甲醛(0.020 g，0.653 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.071 g，68.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 4.2 Hz, 4H), 2.26 - 2.26 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 474.27 (M^+ + 1)。

【0570】

實例261：合成化合物261：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-

2-基)甲基)-6-氟-5-(4-異丙基哌嗪-1-基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物261

在室溫下將化合物260之步驟6中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.218 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.435 mmol)及丙烷-2-酮(0.038 g，0.653 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.107 g，97.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.05 - 3.03 (m, 4H), 2.74 - 2.67 (m, 5H), 1.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 502.05 (M^+ + 1)。

【0571】

實例262：合成化合物262：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(4-(2,2,3,3-四氟丙基)哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物262

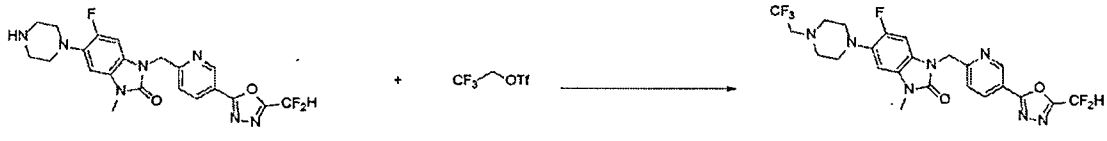
在室溫下將化合物260之步驟6中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.218 mmol)、碳酸鉀(0.060 g，0.435 mmol)及三氟甲烷磺酸2,2,3,3-四氟丙酯(0.063 g，0.239 mmol)溶解於乙腈(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至3%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.095 g，75.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.16 - 5.86 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.95 (t, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 573.96 (M^+ + 1)。

【0572】

實例263：合成化合物263：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物263



在室溫下將化合物260之步驟6中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁

二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.218 mmol)、碳酸鉀(0.060 g，0.435 mmol)及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.056 g，0.239 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.092 g，78.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 6H), 2.84 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 541.94 (M^+ + 1)。

【0573】

實例264：合成化合物264：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物264

在室溫下將化合物260之步驟6中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.218 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.435 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.047 g，0.653 mmol)溶解於二氯甲烷(2

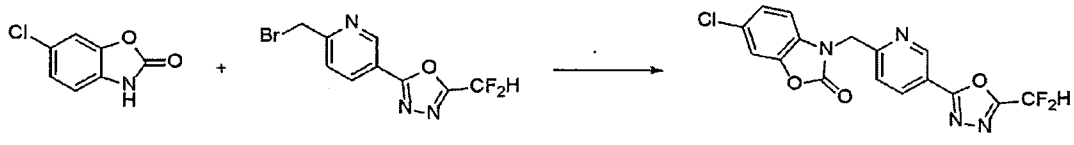
mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.055 g，48.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.64 (td, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 4H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.10 - 3.00 (m, 4H), 2.60 - 2.45 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 516.08 (M^+ + 1)。

【0574】

實例265：合成化合物265：6-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物265



在室溫下將6-氯苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.113 g，0.666 mmol)、2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.213 g，0.733 mmol)、碳酸鉀(0.138 g，1.000 mmol)及碘化鉀(0.011 g，0.067 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)，其後將所得溶液在100℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將二氯甲烷置於所得濃縮物中且攪拌以濾出沈澱固體，隨後用二氯甲烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.124 g，49.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.44 (m, 2H), 7.27 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 379.3 (M^+ + 1)。

【0575】

實例266：合成化合物266：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(4-(2-羥基乙醯基)哌嗪-1-基)-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物266

在室溫下將化合物260之步驟6中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.218 mmol)、2-羥基乙酸(0.018 g，0.239 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(EDC，0.068 g，0.435 mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(HOBt，0.059 g，0.435 mmol)及三乙胺(0.061 mL，0.435 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.061 g，54.5%)。

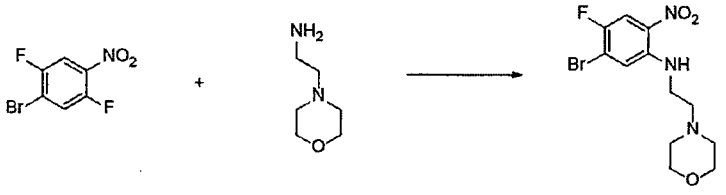
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H),

6.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.81 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 5H), 3.05 - 2.95 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 518.00 (M^+ + 1)。

【0576】

實例267：合成化合物267：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(2-嗎啉基乙基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

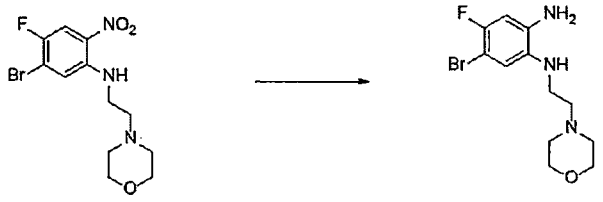
[步驟1]合成5-溴-4-氟-N-(2-嗎啉基乙基)-2-硝基苯胺



將1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯(2.000 g，8.404 mmol)、2-嗎啉基乙烷-1-胺(1.313 g，10.084 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(2.196 mL，12.606 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL) at 65℃，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將乙酸乙酯(20 mL)及已烷(10 mL)插入所得濃縮物中且攪拌以濾出沈澱固體，隨後用已烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈黃色固體形式之標題化合物(2.500 g，85.4%)。

【0577】

[步驟2]合成5-溴-4-氟-N^1-(2-嗎啉基乙基)苯-1,2-二胺

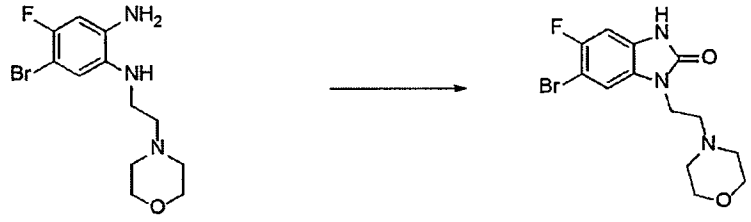


在室溫下將步驟1中製備的5-溴-4-氟-N-(2-嗎啉基乙基)-2-硝基苯胺

(2.500 g，7.180 mmol)溶解於乙醇(50 mL)，其後向其中緩慢添加雷尼鎳且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(1.800 g，78.8%，黑色固體)。

【0578】

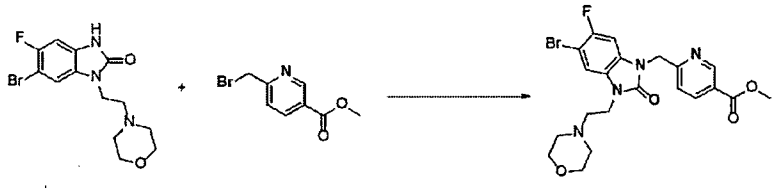
[步驟3]合成6-溴-5-氟-1-(2-嗎啉基乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟2中製備的5-溴-4-氟-N^1-(2-嗎啉基乙基)苯-1,2-二胺(1.800 g，5.657 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，1.376 g，8.485 mmol)溶解於四氫呋喃(50 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈紅色固體形式之標題化合物(1.230 g，63.2%)。

【0579】

[步驟4]合成6-((5-溴-6-氟-3-(2-嗎啉基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)菸鹼酸甲酯

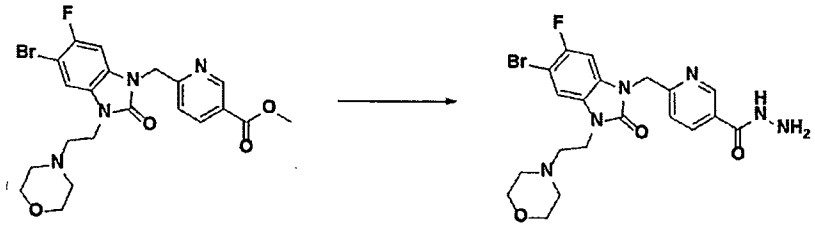


在0℃下將步驟3中製備的6-溴-5-氟-1-(2-嗎啉基乙基)-1,3-二氫-2H-

苯并[d]咪唑-2-酮(2.000 g，5.811 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.349 g，8.716 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將6-(溴甲基)菸鹼酸甲酯(1.337 g，5.811 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌18小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(1.160 g，40.5%)。

【0580】

[步驟5]合成6-((5-溴-6-氟-3-(2-嗎啉基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)菸鹼醯肼

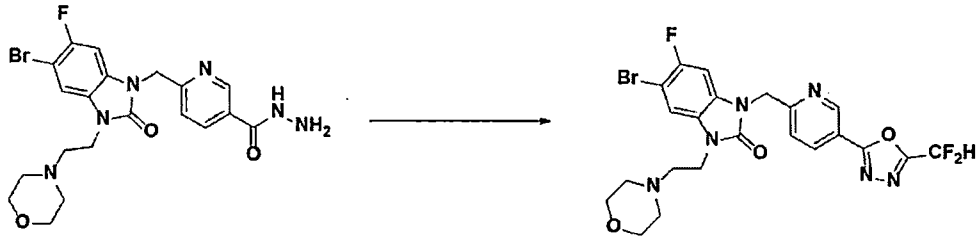


在80℃下將步驟4中製備的6-((5-溴-6-氟-3-(2-嗎啉基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)菸鹼酸甲酯(1.160 g，2.351 mmol)及單水合肼(2.286 mL，47.027 mmol)溶解於乙醇(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/已烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.652 g，56.2%)。

【0581】

[步驟6]合成5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲

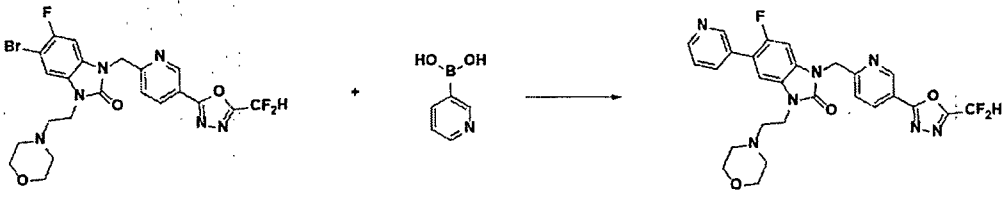
基)-6-氟-3-(2-嗎啉基乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在45℃下將步驟5中製備的6-((5-溴-6-氟-3-(2-嗎啉基乙基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)菸鹼醯肼(0.652 g，1.322 mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.493 mL，3.965 mmol)及咪唑(0.270 g，3.965 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/已烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(0.600 g，82.0%)。

【0582】

[步驟7]合成化合物267



將步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(2-嗎啉基乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.181 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.033 g，0.271 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.012 g，0.018 mmol)及碳酸銫(0.118 g，0.361 mmol)混合於1,4-二噁烷(9 mL)/水(3 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫

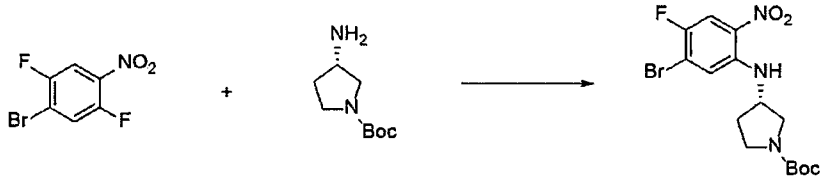
度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(0.060 g，60.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.62 ~ 8.61 (m, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 7.07 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 0.5H), 6.92 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 0.25H), 4.70 (s, 2H), 4.16 ~ 4.09 (m, 2H), 3.69 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.76 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H)。

【0583】

實例268：合成化合物268：(S)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成(S)-3-((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

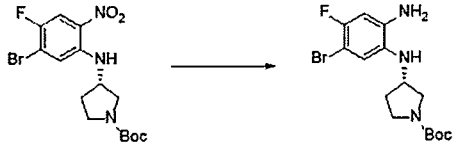


將1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯(2.000 g，8.404 mmol)、(S)-3-胺基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.878 g，10.084 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(2.196 mL，12.606 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL) at 65℃，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將乙酸乙酯(20 mL)及已烷(10 mL)插入所得

濃縮物中且攪拌以濾出沈澱固體，隨後用己烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈黃色固體形式之標題化合物(1.450 g，42.7%)。

【0584】

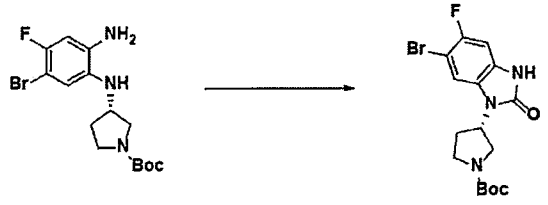
[步驟2]合成(S)-3-((2-胺基-5-溴-4-氟苯基)胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟1中製備的(S)-3-((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.45 g，3.587 mmol) 溶解於乙醇(50 mL)，其後將雷尼鎳緩慢添加至所得溶液中且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(1.23 g，91.6%，黑色固體)。

【0585】

[步驟3]合成(S)-3-(6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

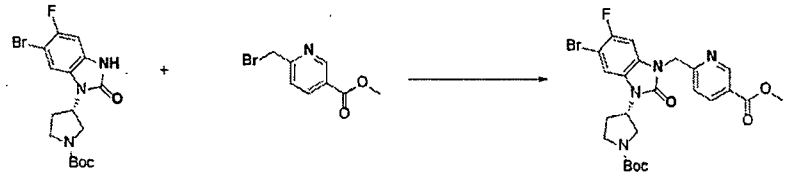


在室溫下將步驟2中製備的(S)-3-((2-胺基-5-溴-4-氟苯基)胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.230 g，3.287 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，0.799 g，4.930 mmol)溶解於四氫呋喃(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至

50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.830 g，63.1%)。

【0586】

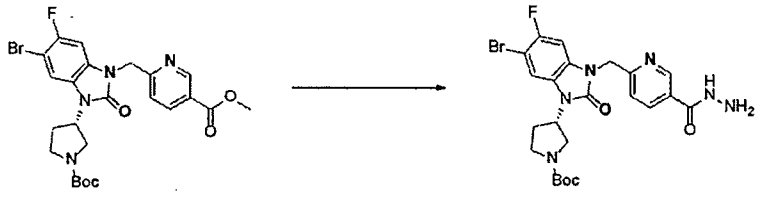
[步驟4]合成(S)-6-((5-溴-3-(1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-3-基)-6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)菸鹼酸甲酯



在0℃下將步驟3中製備的(S)-3-(6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.830 g，2.074 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.124 g，3.111 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將6-(溴甲基)菸鹼酸甲酯(0.525 g，2.281 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌18小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(0.634 g，55.6%)。

【0587】

[步驟5]合成(S)-3-(6-溴-5-氟-3-((5-(肼羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



在80℃下將步驟4中製備的(S)-6-((5-溴-3-(1-(第三丁氧基羰基)吡咯啶-3-基)-6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)菸鹼酸甲酯

(0.634 g，1.154 mmol)及單水合肼(1.122 mL，23.080 mmol)溶解於乙醇(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.634 g，100.0%，白色固體)。

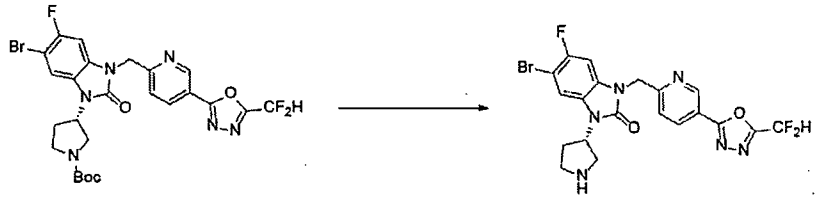
【0588】

[步驟6]合成(S)-3-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

在45℃下將步驟5中製備的(S)-3-(6-溴-5-氟-3-((5-(肼羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.634 g，1.154 mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.430 mL，3.462 mmol)及咪唑(0.236 g，3.462 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至70%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.500 g，71.1%)。

【0589】

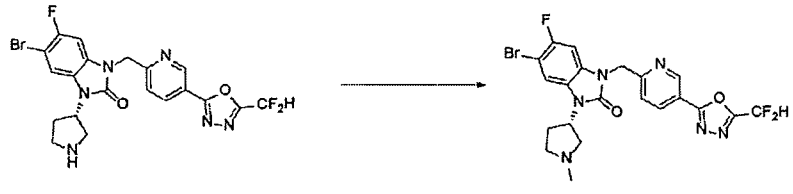
[步驟7]合成(S)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟6中製備的(S)-3-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.500 g，0.820 mmol)及三氟乙酸(0.628 mL，8.205 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入所得濃縮物中，且隨後用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.349 g，83.5%，黃色油狀物)。

【0590】

[步驟8]合成(S)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

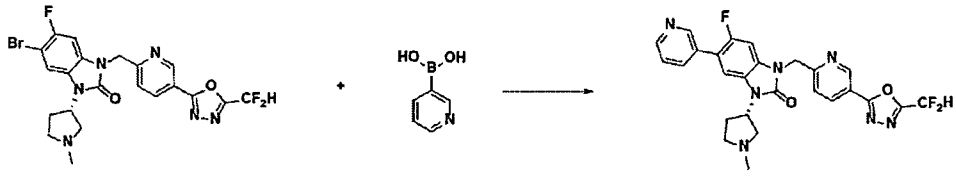


在室溫下將步驟7中製備的(S)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.349 g，0.685 mmol)、甲醛(0.041 g，1.371 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.290 g，1.371 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾

且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(0.300 g，83.7%)。

【0591】

[步驟9]合成化合物268



將(S)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.191 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.035 g，0.287 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.012 g，0.019 mmol)及碳酸銫(0.125 g，0.382 mmol)混合於1,4-二噁烷(9 mL)/水(3 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.010 g，10.0%)。

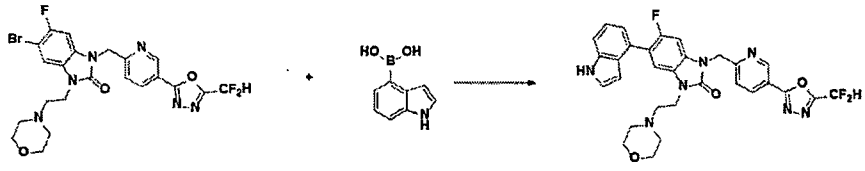
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 ~ 7.38 (m, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.25 (s, 2H), 3.17 ~ 3.15 (m, 2H), 1.70 ~ 1.60

(m, 1H), 2.45 ~ 2.38 (m, 5H), 2.35 ~ 2.20 (m, 2H)。

【0592】

實例269：合成化合物269：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1H-吲哚-4-基)-3-(2-嗎啉基乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物269



將5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(2-嗎啉基乙基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.200 g，0.361 mmol)、(1H-吲哚-4-基)硼酸(0.087 g，0.542 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.024 g，0.036 mmol)及碳酸銫(0.236 g，0.723 mmol)混合於1,4-二噁烷(9 mL)/水(3 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(0.100 g，46.9%)。

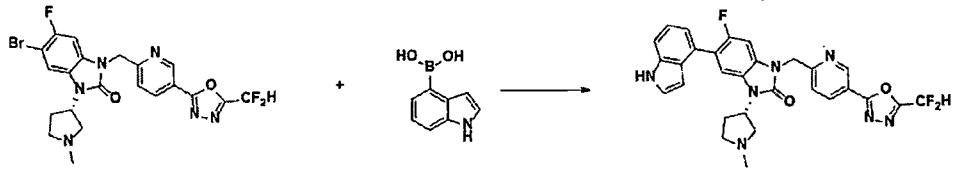
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.41 ~ 8.38 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 ~ 7.26 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.91 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 6.48 (d,

J = 2.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.17 ~ 4.08 (m, 2H), 3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.60 ~ 2.58 (m, 4H)。

【0593】

實例270：合成化合物270：(S)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1H-吲哚-4-基)-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物270



將(S)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.191 mmol)、(1H-吲哚-4-基)硼酸(0.046 g，0.287 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.012 g，0.019 mmol)及碳酸銫(0.125 g，0.382 mmol)混合於1,4-二噁烷(9 mL)/水(3 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(0.030 g，28.1%)。

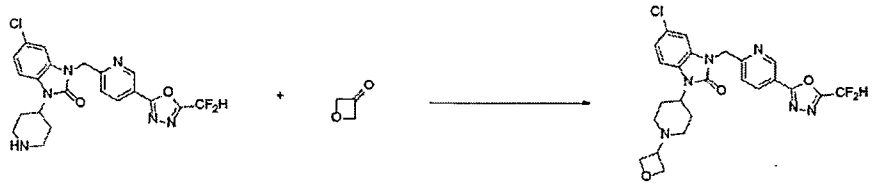
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 ~ 9.34 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 ~ 7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.3

Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 6.53 ~ 6.52 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.10 ~ 2.95 (m, 2H), 1.85 ~ 1.70 (m, 1H), 2.50 ~ 2.40 (m, 6H), 2.15 ~ 2.10 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 560.6 (M^+ + 1)。

【0594】

實例271：合成化合物271：5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物271



在室溫下將化合物213之步驟5中製備的5-氯-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.217 mmol)、氧雜環丁-3-酮(0.047 g，0.651 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.434 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.071 g，63.3%)。

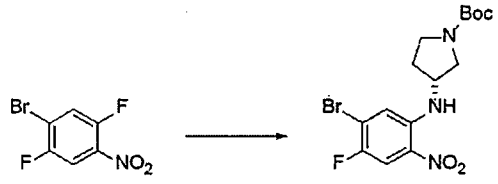
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 135.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.64 (td, J = 14.4, 7.5 Hz, 4H), 4.45 -

4.36 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.85 (dd, *J* = 12.0, 2.2 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 519.2 ($M^+ + 1$)。

【0595】

實例272：合成化合物272：(R)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

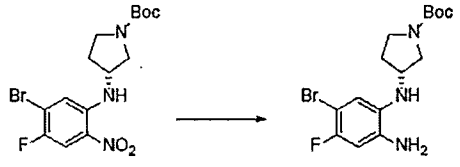
[步驟1]合成(R)-3-((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯(2.000 g，8.404 mmol)、(R)-3-胺基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.722 g，9.244 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(2.196 mL，12.606 mmol)溶解於四氫呋喃(50 mL)，其後將所得溶液在60℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(3.370 g，99.2%，橙色固體)。

【0596】

[步驟2]合成(R)-3-((2-胺基-5-溴-4-氟苯基)胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

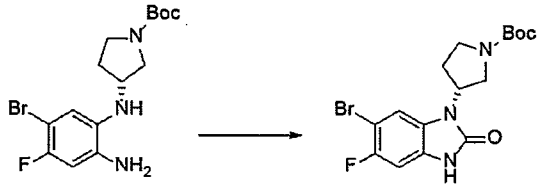


將步驟1中製備的(R)-3-((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(3.370 g，8.337 mmol)溶解於甲醇(100 mL)中且在室溫下攪

拌，其後在相同溫度下將雷尼鎳(350 mg)緩慢添加至所得溶液中且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(3.110 g，99.7%，棕色油狀物)。

【0597】

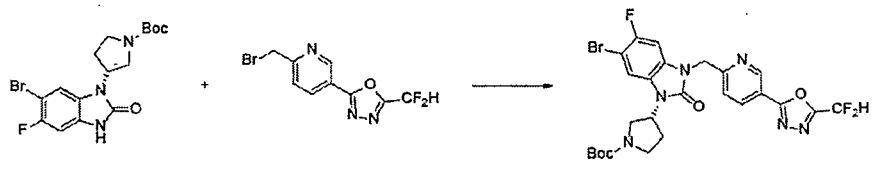
[步驟3]合成(R)-3-(6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟2中製備的(R)-3-((2-胺基-5-溴-4-氟苯基)胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(3.110 g，8.310 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，1.347 g，8.310 mmol)溶解於二氯甲烷(100 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。過濾沈澱固體，隨後用二氯甲烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈紫色固體形式之標題化合物(2.050 g，61.6%)。

【0598】

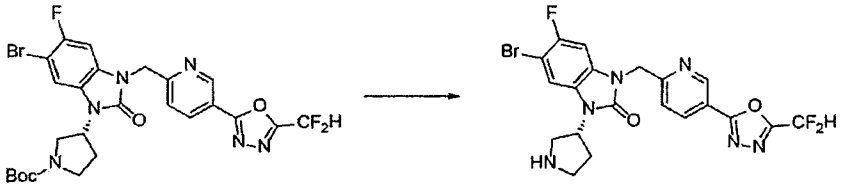
[步驟4]合成(R)-3-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟3中製備的(R)-3-(6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(2.050 g，5.122 mmol)、2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.634 g，5.634 mmol)、碳酸鉀(1.062 g，7.683 mmol)及碘化鉀(0.085 g，0.512 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)，其後將所得溶液在100℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入所得濃縮物中，且隨後用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至50%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(1.400 g，44.9%)。

【0599】

[步驟5]合成(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

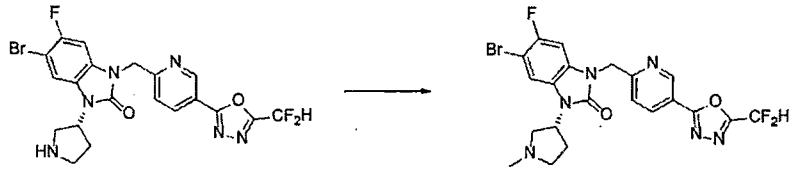


在室溫下將步驟4中製備的(R)-3-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.400 g，2.297 mmol)及三氟乙酸(1.056 mL，13.784 mmol)溶解於二氯甲烷(15 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物

(1.030 g，88.0%，橙色固體)。

【0600】

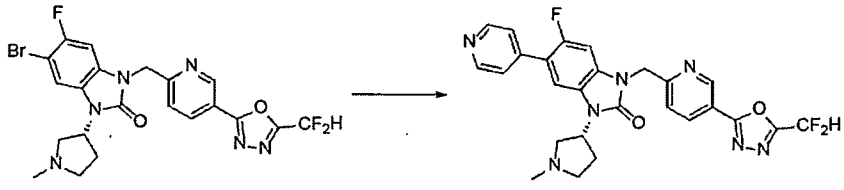
[步驟6]合成(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟5中製備的(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.500 g，0.982 mmol)及甲醛(38.00%溶液，0.108 mL，1.473 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.416 g，1.964 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.440 g，85.6%)。

【0601】

[步驟7]合成化合物272



在室溫下將步驟6中製備的(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.191 mmol)、吡啶-4-基硼酸(0.028 g，0.229 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，

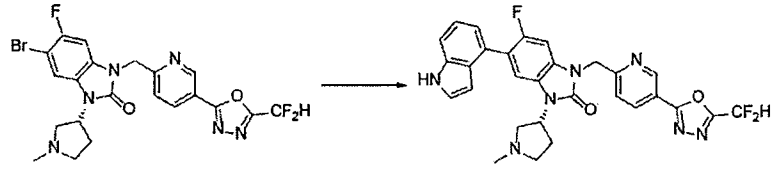
0.006 g，0.010 mmol)及碳酸銫(0.187 g，0.573 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入所得濃縮物中，且隨後用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.005 g，5.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 3H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 5.33 - 5.24 (m, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.19 - 2.16 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 522.5 (M^+ + 1)。

【0602】

實例273：合成化合物273：(R)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1H-吲哚-4-基)-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物273



在室溫下將(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.191 mmol)、(1H-吲哚-4-基)硼酸(0.037 g，0.229 mmol)、

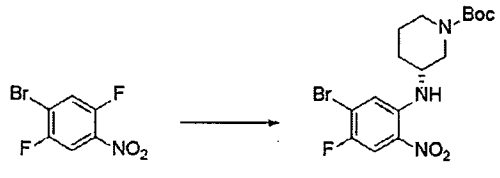
[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.006 g，0.010 mmol)及碳酸銫(0.187 g，0.573 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入所得濃縮物中，且隨後用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.015 g，14.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.31 - 5.26 (m, 3H), 3.11 (dd, *J* = 10.2, 4.0 Hz, 1H), 3.00 - 2.98 (m, 1H), 2.71 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 5H), 2.25 - 2.24 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 560.5 (M^+ + 1)。

【0603】

實例274：合成化合物274：(R)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

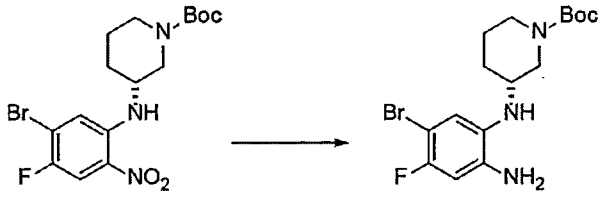
[步驟1]合成(R)-3-((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯(2.000 g，8.404 mmol)、(R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.851 g，9.244 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(2.196 mL，12.606 mmol)溶解於四氫呋喃(50 mL)，其後將所得溶液在60℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(3.290 g，93.6%，橙色固體)。

【0604】

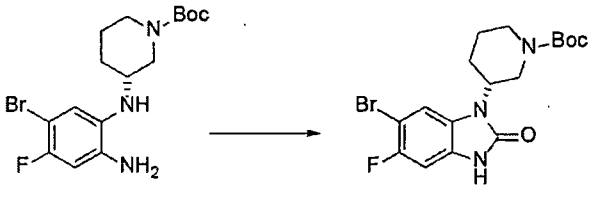
[步驟2]合成(R)-3-((2-胺基-5-溴-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將步驟1中製備的(R)-3-((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.290 g，7.866 mmol)溶解於甲醇(100 mL)中且在室溫下攪拌，其後在相同溫度下將雷尼鎳(350 mg)緩慢添加至所得溶液中且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(2.990 g，97.9%，棕色油狀物)。

【0605】

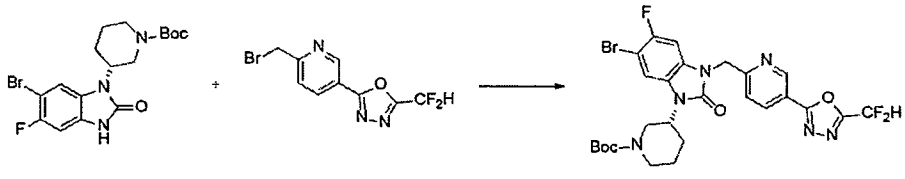
[步驟3]合成(R)-3-(6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟2中製備的(R)-3-((2-胺基-5-溴-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.990 g，7.701 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(1.249 g，7.701 mmol)溶解於二氯甲烷(100 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 5至40%)純化且濃縮，得到產物。隨後，將乙醚插入所得產物中且攪拌以濾出沈澱固體，隨後用乙醚洗滌，且隨後乾燥，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(1.440 g，45.1%)。

【0606】

[步驟4]合成(R)-3-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

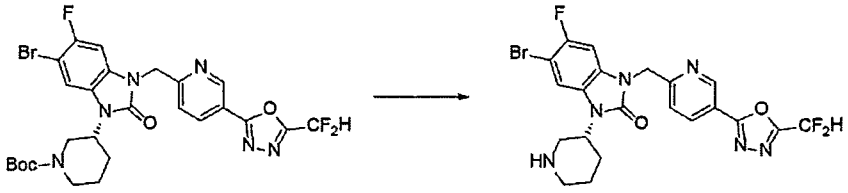


在室溫下將步驟3中製備的(R)-3-(6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.440 g，3.476 mmol)、2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.109 g，3.824 mmol)、碳酸鉀(0.721 g，5.214 mmol)及碘化鉀(0.058 g，0.348 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)，其後將所得溶液在100℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入所得濃縮物中，且隨後用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙

酸乙酯/己烷= 10至50%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(1.680 g，77.5%)。

【0607】

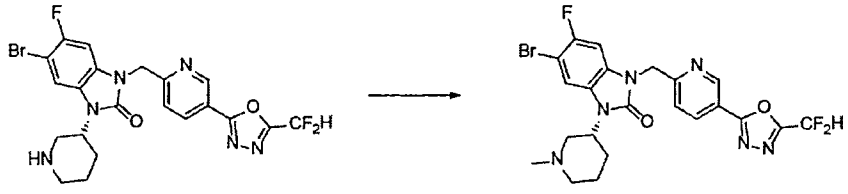
[步驟5]合成(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(哌啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟4中製備的(R)-3-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.680 g，2.695 mmol)及三氟乙酸(1.238 mL，16.169 mmol)溶解於二氯甲烷(15 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(1.290 g，91.5%，橙色固體)。

【0608】

[步驟6]合成(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

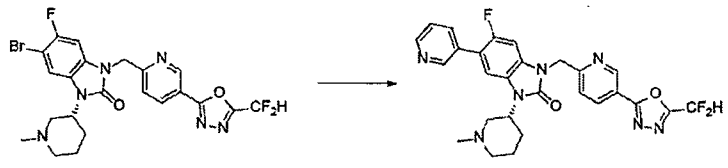


在室溫下將步驟5中製備的(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(哌啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-

酮(0.600 g，1.147 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.486 g，2.293 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後將甲醛(38.00%溶液，0.126 mL，1.720 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.360 g，58.4%)。

【0609】

[步驟7]合成化合物274



在室溫下將步驟6中製備的(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.186 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.027 g，0.223 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.182 g，0.558 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.054 g，54.2%)。

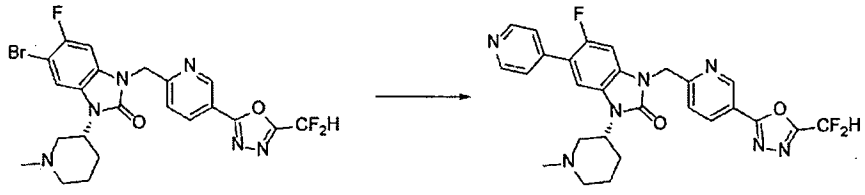
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.76 (s,

1H), 8.61 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.18 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 2.08 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.88 (m, 1H), 1.83 - 1.80 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 536.5 (M^+ + 1)。

【0610】

實例275：合成化合物275：(R)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物275



在室溫下將(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.186 mmol)、吡啶-4-基硼酸(0.027 g，0.223 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.182 g，0.558 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4

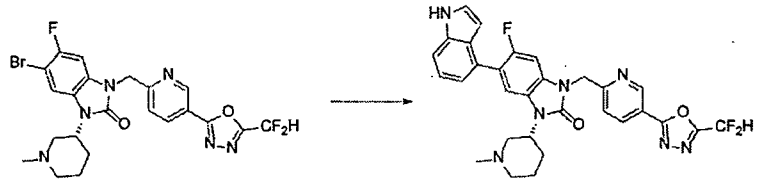
g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.054 g，54.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.38 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 3.72 - 3.70 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 4H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.28 - 1.27 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 536.5 (M^+ + 1)。

【0611】

實例276：合成化合物276：(R)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1H-吲哚-4-基)-3-(1-甲基哌啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物276



在室溫下將(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-甲基哌啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.186 mmol)、(1H-吲哚-4-基)硼酸(0.036 g，0.223 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.182 g，0.558 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固

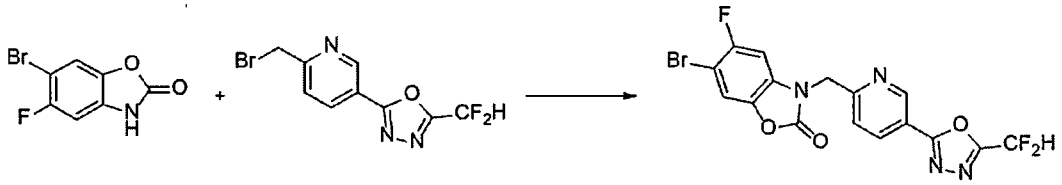
體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.080 g，74.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 6.49 - 6.48 (m, 1H), 5.32 - 5.26 (m, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 10.5, 3.8 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.75 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 3H); **LRMS** (ES) m/z 574.6 (M^+ + 1)。

【0612】

實例277：合成化合物277：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

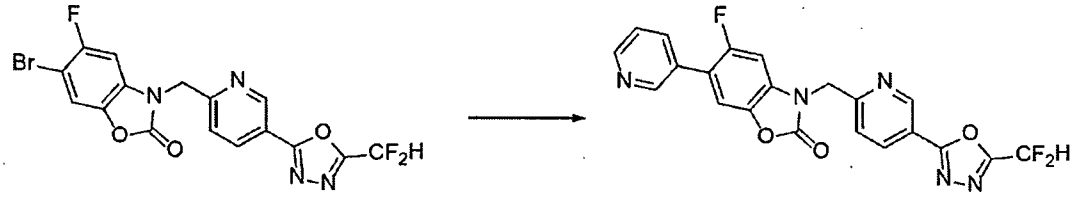


在室溫下將6-溴-5-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(3.000 g，12.930 mmol)、2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(3.938 g，13.577 mmol)、碳酸鉀(2.681 g，19.396 mmol)及碘化鉀(0.215 g，1.293 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(150 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將飽和碳酸氫鈉水溶液

倒入所得濃縮物中，且隨後用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯置於所得濃縮物中且攪拌，其後過濾沈澱固體，隨後用乙酸乙酯洗滌，且隨後乾燥，得到標題化合物。在減壓下進一步濃縮所得濾液，其後將甲醇置於所得濃縮物中且攪拌以濾出沈澱固體，隨後用甲醇洗滌，且隨後乾燥，得到呈橙色固體形式之標題化合物(4.650 g，81.5%)。

【0613】

[步驟2]合成化合物277



在室溫下將步驟1中製備的6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.227 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.033 g，0.272 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.007 g，0.011 mmol)及碳酸銫(0.222 g，0.680 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 20至60%)純化且濃縮，得到呈橙色固體形式之標題化合物(0.061 g，61.3%)。

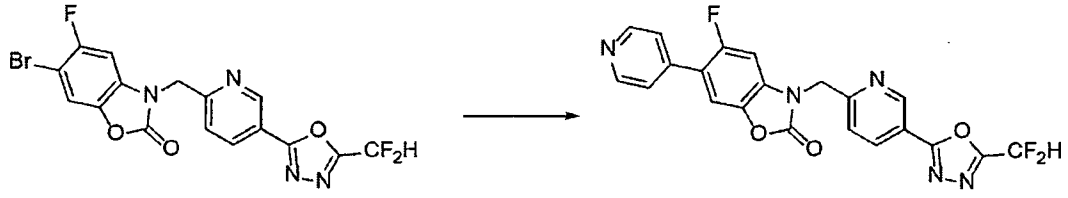
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.85 -

7.82 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.83 (m, 2H), 5.25 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 440.4 ($M^+ + 1$)。

【0614】

實例278：合成化合物278：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(吡啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物278



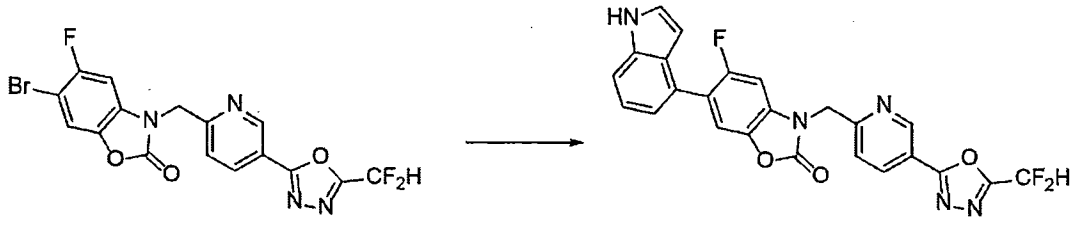
在室溫下將6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.227 mmol)、吡啶-4-基硼酸(0.033 g，0.272 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)(Pd(dtbpf)Cl_2，0.007 g，0.011 mmol)及碳酸銫(0.222 g，0.680 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至50%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.067 g，67.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.71 - 8.69 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 7.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.83 (m, 2H), 5.25 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 440.4 ($M^+ + 1$)。

【0615】

實例279：合成化合物279：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(1H-吲哚-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物279



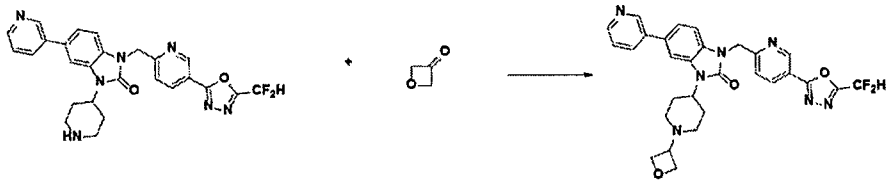
在室溫下將6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.227 mmol)、(1H-吲哚-4-基)硼酸(0.044 g，0.272 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.007 g，0.011 mmol)及碳酸銫(0.222 g，0.680 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至50%)純化且濃縮，得到產物。隨後，將乙醚及己烷插入所得產物中且攪拌以濾出沈澱固體，隨後用己烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.021 g，19.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.32 brs, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.09 - 6.83 (m, 2H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 5.27 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 478.4 (M^+ + 1)。

【0616】

實例280：合成化合物280：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物280



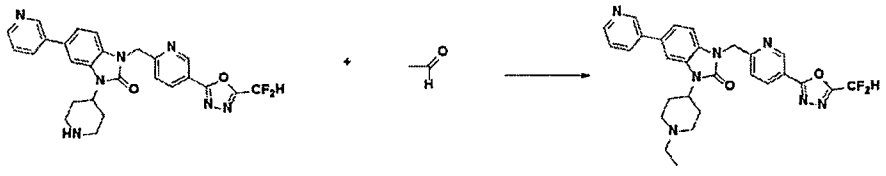
在室溫下將1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.162 g，0.322 mmol)、氧雜環丁-3-酮(0.046 g，0.643 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.136 g，0.643 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(0.100 g，55.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 ~ 9.30 (m, 1H), 8.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.91 ~ 7.87 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.47 ~ 7.44 (m, 1H), 7.41 ~ 7.38 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 5.33 (s, 2H), 4.72 ~ 4.66 (m, 4H), 4.53 ~ 4.47 (m, 1H), 3.59 ~ 3.56 (m, 1H), 2.98 ~ 2.95 (m, 2H), 2.61 ~ 2.52 (m, 2H), 2.17 ~ 2.06 (m, 2H), 1.95 ~ 1.92 (m, 2H)。

【0617】

實例281：合成化合物281：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物281



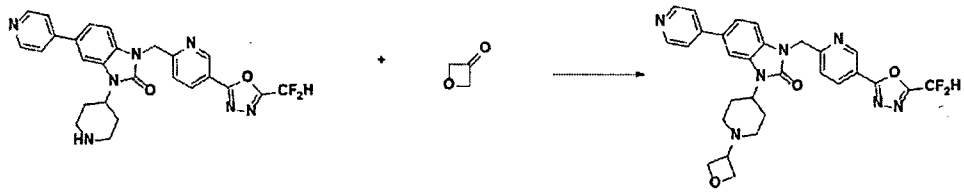
在室溫下將1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.143 g，0.284 mmol)、乙醛(0.025 g，0.568 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.120 g，0.568 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(0.080 g，53.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 5.33 (s, 2H), 4.63 ~ 4.54 (m, 1H), 3.33 ~ 3.31 (m, 2H), 2.76 ~ 2.64 (m, 4H), 2.37 ~ 2.32 (m, 2H), 1.97 ~ 1.94 (m, 2H), 1.25 ~ 1.19 (m, 3H)。

【0618】

實例282：合成化合物282：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物282



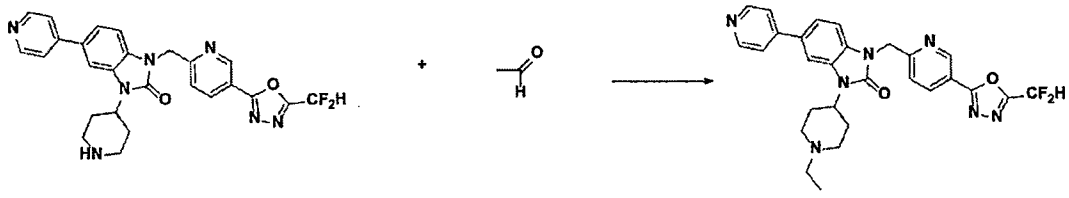
在室溫下將1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.199 mmol)、氧雜環丁-3-酮(0.029 g，0.397 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.084 g，0.397 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(0.065 g，58.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.66 (dd, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 5.32 (s, 2H), 4.73 ~ 4.66 (m, 4H), 4.60 ~ 4.40 (m, 1H), 3.60 ~ 3.56 (m, 1H), 3.30 ~ 2.99 (m, 2H), 2.60 ~ 2.56 (m, 2H), 2.12 ~ 2.05 (m, 2H), 1.95 ~ 1.92 (m, 2H)。

【0619】

實例283：合成化合物283：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-乙基哌啶-4-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物283



在室溫下將1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(哌啶-4-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.199 mmol)、乙醛(0.017 g，0.397 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.084 g，0.397 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈無色油狀形式之標題化合物(0.050 g，47.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 5.34 (s, 2H), 4.65 ~ 4.60 (m, 1H), 3.37 ~ 3.34 (m, 2H), 2.76 ~ 2.66 (m, 4H), 2.39 ~ 2.33 (m, 2H), 1.99 ~ 1.94 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0620】

實例284：合成化合物284：5-(4-((1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物284

在室溫下將化合物260之步驟6中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.218 mmol)、1H-吲哚-4-甲醛(0.063 g，0.435 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.435 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.099 g，77.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.74 - 6.72 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.06 - 3.05 (m, 4H), 2.80 - 2.65 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 589.2 (M^+ + 1)。

【0621】

實例285：合成化合物285：5-(4-((1H-吡唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-

2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物285

在室溫下將化合物260之步驟6中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.218 mmol)、1H-吡唑-4-甲醛(0.042 g，0.435 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.435 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.079 g，67.1%)。

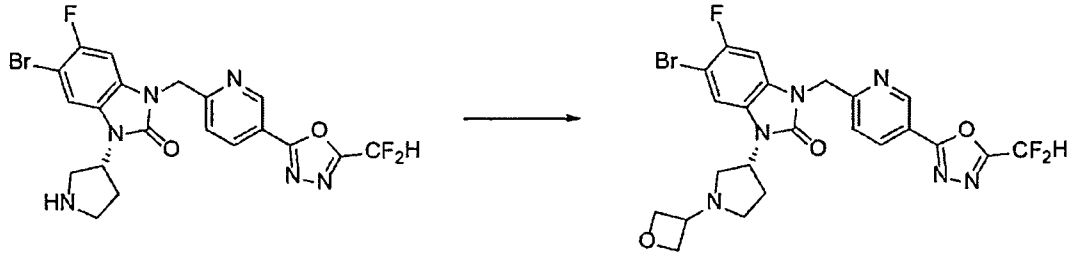
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.10 - 2.95 (m, 4H), 2.70 - 2.55 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 540.2 (M^+ + 1)。

【0622】

實例286：合成化合物286：(R)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)吡咯啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-

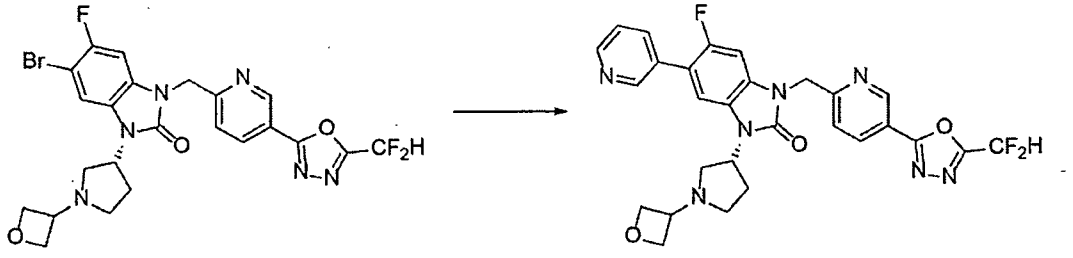
2-酮



在室溫下將(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.500 g，0.982 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.094 mL，1.473 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.416 g，1.964 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至3%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.300 g，54.1%)。

【0623】

[步驟2]合成化合物286



在室溫下將步驟1中製備的(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.177 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.026 g，0.212 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)(Pd(dtbpf)Cl_2，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.173 g，0.531 mmol)混

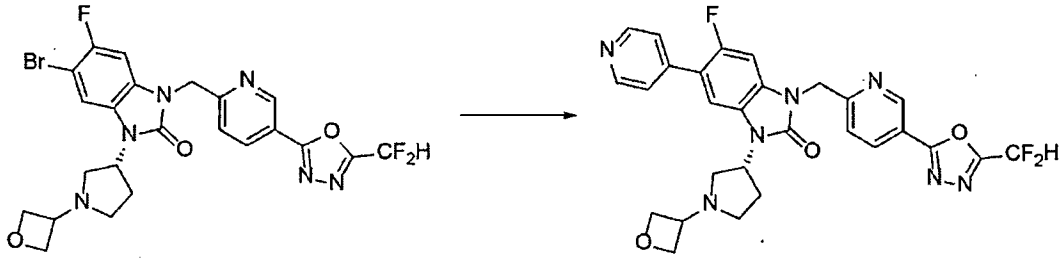
合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(0.024 g，24.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 5.33 - 5.24 (m, 3H), 4.79 - 4.73 (m, 2H), 4.68 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.66 - 2.64 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 564.5 (M^+ + 1)。

【0624】

實例287：合成化合物287：(R)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)吡咯啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物287



在室溫下將(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-

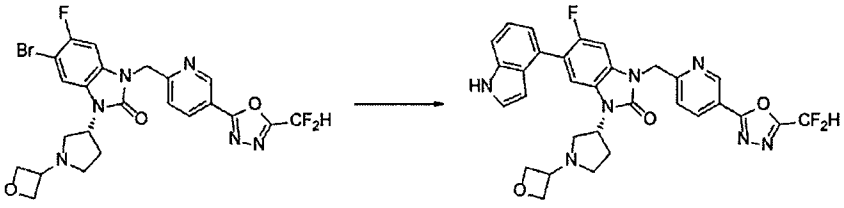
基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.177 mmol)、吡啶-4-基硼酸(0.026 g，0.212 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.173 g，0.531 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.049 g，49.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 5.33 - 5.24 (m, 3H), 4.83 - 4.76 (m, 2H), 4.70 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 1H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 564.5 ($M^+ + 1$)。

【0625】

實例288：合成化合物288：(R)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1H-吲唑-4-基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物288



在室溫下將(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)吡咯啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.177 mmol)、(1H-吲唑-4-基)硼酸(0.006 g，0.035 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.173 g，0.531 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.032 g，30.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.41 - 8.39 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 4H), 7.08 - 6.83 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.32 - 5.27 (m, 3H), 4.68 - 4.62 (m, 4H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 3.02 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 3H); **LRMS** (ES) m/z 602.5 (M^+ + 1)。

【0626】

實例289：合成化合物289：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1H-吲唑-4-基)-3-((1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-(((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

在室溫下將1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯(5.000 g，21.009 mmol)、4-(胺基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.853 g，27.312 mmol)、碳酸鉀(5.807 g，42.019 mmol)及碘化鉀(0.349 g，2.101 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌5小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈橙色固體形式之標題化合物(7.910 g，87.1%)。

【0627】

[步驟2]合成4-(((2-胺基-5-溴-4-氟苯基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將步驟1中製備的4-(((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(7.910 g，18.298 mmol)溶解於甲醇(100 mL)中且在室溫下攪拌，其後在相同溫度下將雷尼鎳(800 mg)緩慢添加至所得溶液中且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(7.340 g，99.7%，棕色固體)。

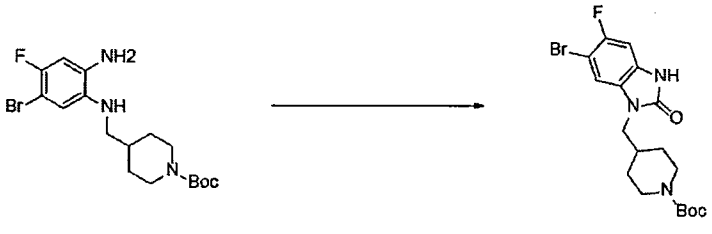
【0628】

[步驟3]合成4-((6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

在室溫下將步驟2中製備的4-(((2-胺基-5-溴-4-氟苯基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(7.340 g，18.245 mmol)、三乙胺(2.543 mL，18.245 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，3.550 g，21.894 mmol)溶解於二氯甲烷(100 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 20至80%)純化且濃縮，得到呈紫色固體形式之標題化合物(6.670 g，85.4%)。

【0629】

[步驟4]合成4-((6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

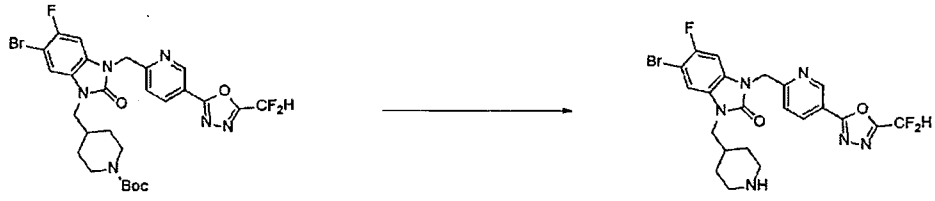


將步驟3中製備的4-((6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.270 g，9.970 mmol)、氫化鈉(60.00%，0.598 g，14.954 mmol)及2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(3.181 g，10.967 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50

mL)，其後將所得溶液在0℃下攪拌30分鐘且在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 25至60%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(4.100 g，64.5%)。

【0630】

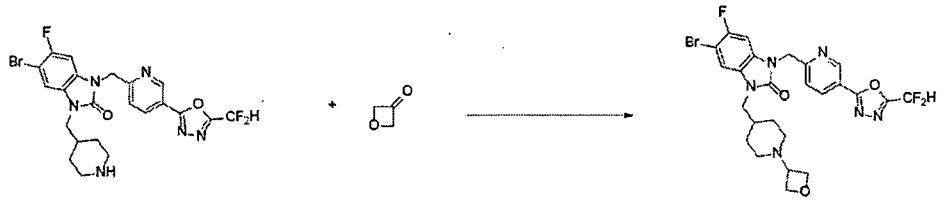
[步驟5]合成5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(哌啶-4-基甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟4中製備的4-((6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.100 g，6.432 mmol)及三氟乙酸(4.925 mL，64.318 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(3.640 g，105.3%，棕色固體)。

【0631】

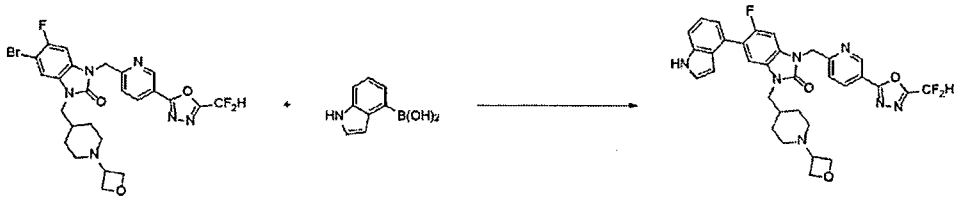
[步驟6]合成5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-((1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟5中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(哌啶-4-基甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(3.450 g，6.421 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(2.722 g，12.841 mmol)及氧雜環丁-3-酮(1.388 g，19.262 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(3.210 g，84.3%)。

【0632】

[步驟7]合成化合物289



在室溫下將步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-((1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯 并[d]咪 唑-2-酮(0.150 g，0.253 mmol)、(1H-吲 哚-4-基)硼 酸(0.049 g，0.303 mmol)、碳酸銫(0.165 g，0.506 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.013 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒

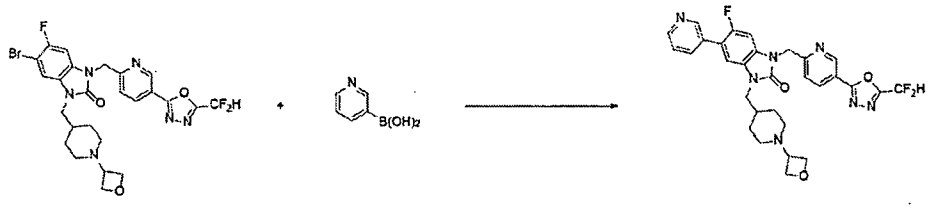
入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.081 g，50.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 6.91 (t, *J* = 51.7 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.59 (td, *J* = 12.1, 5.9 Hz, 4H), 3.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.72 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.94 - 1.90 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 4H), 1.51 - 1.41 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 631.5 (M^+ + 1)。

【0633】

實例290：合成化合物290：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-((1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)甲基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物290



在室溫下將化合物289之步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-((1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.253 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.037 g，0.303 mmol)、碳酸銫(0.165 g，0.506 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.013 mmol)混合於1,4-二噁

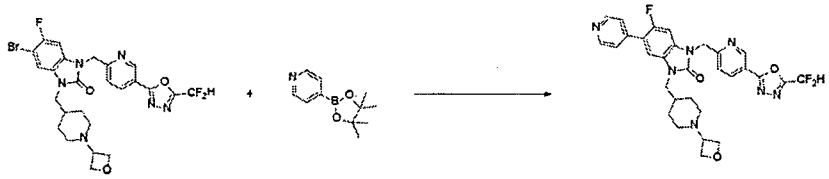
烷(2.1 mL)/水(0.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.035 g，23.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.59 (td, *J* = 12.2, 6.0 Hz, 4H), 3.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 592.5 (M^+ + 1)。

【0634】

實例291：合成化合物291：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-((1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)甲基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物291



在室溫下將化合物289之步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-((1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.253 mmol)、4-

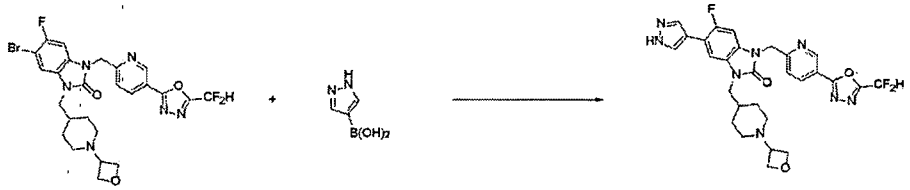
(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶(0.062 g，0.303 mmol)、碳酸銫(0.165 g，0.506 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.013 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.100 g，66.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.58 (td, *J* = 13.1, 6.6 Hz, 4H), 3.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 4H), 1.48 - 1.41 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 592.6 (M^+ + 1)。

【0635】

實例292：合成化合物292：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-((1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)甲基)-5-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物292



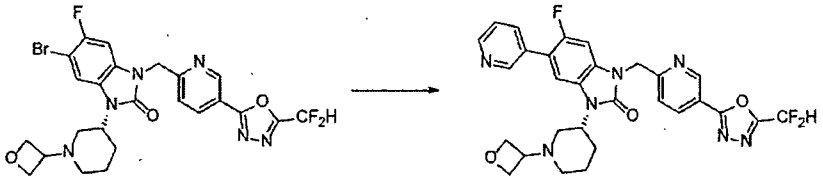
在室溫下將化合物289之步驟6中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-((1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.253 mmol)、(1H-吡唑-4-基)硼酸(0.034 g，0.303 mmol)、碳酸銫(0.165 g，0.506 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.008 g，0.013 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.1 mL)/水(0.7 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.072 g，48.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.79 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.63 (td, *J* = 14.8, 7.7 Hz, 4H), 3.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 2.78 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 4H), 1.61 - 1.52 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 581.3 (M^+ + 1)。

【0636】

實例293：合成化合物293：(R)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物293



在室溫下將(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.173 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.025 g，0.207 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.169 g，0.518 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(0.030 g，30.1%)。

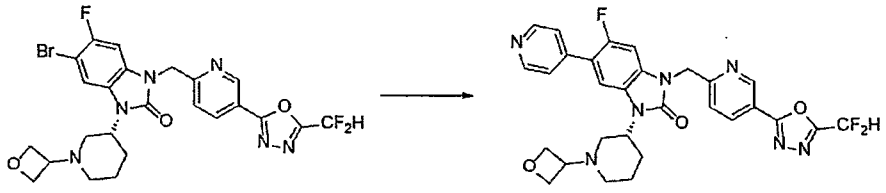
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 5.27 - 5.26 (m, 2H), 4.70 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.68 - 4.63 (m, 3H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.70 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.33 - 2.29 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.92 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 578.6 (M^+ + 1)。

【0637】

實例294：合成化合物294：(R)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)

吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物294



在室溫下將(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.173 mmol)、吡啶-4-基硼酸(0.025 g，0.207 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.169 g，0.518 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.008 g，8.0%)。

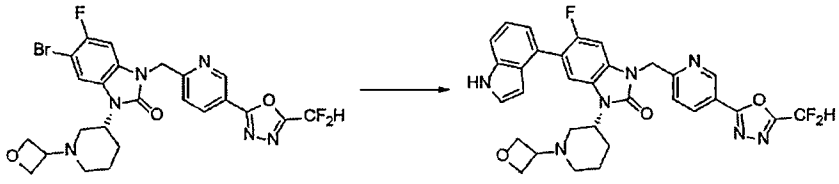
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 8.40 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 5.31 - 5.22 (m, 2H), 4.73 - 4.69 (m, 1H), 4.66 - 4.64 (m, 3H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 1H), 2.91 - 2.89 (m, 1H), 2.81 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.72 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.70 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.93 (m, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 578.6 (M^+ +

1)。

【0638】

實例295：合成化合物295：(R)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1H-吲哚-4-基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物295



在室溫下將(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.173 mmol)、(1H-吲哚-4-基)硼酸(0.033 g，0.207 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.169 g，0.518 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(0.013 g，12.2%)。

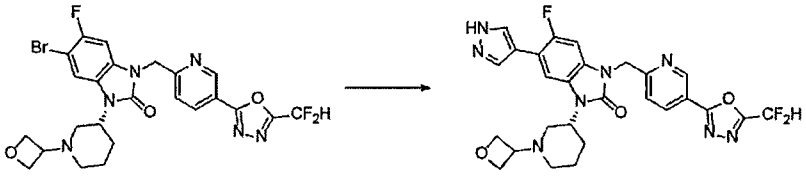
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.83 (m, 2H), 6.48 - 6.47 (m, 1H), 5.34 - 5.25 (m, 2H), 4.70 - 4.63 (m, 4H), 4.54 - 4.48 (m, 1H),

3.61 - 3.57 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.68 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.90 - 1.87 (m, 2H), 1.80 - 1.76 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 616.2 ($M^+ + 1$)。

【0639】

實例296：合成化合物296：(R)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物296



在室溫下將(R)-5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.173 mmol)、(1H-吡唑-4-基)硼酸(0.023 g，0.207 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.006 g，0.009 mmol)及碳酸銫(0.169 g，0.518 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(0.008 g，8.2%)。

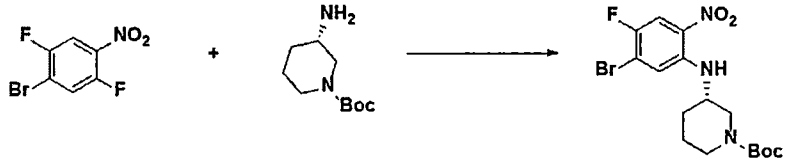
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J*

= 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 5.24 - 5.24 (m, 2H), 4.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.70 - 4.63 (m, 3H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 3H), 1.90 - 1.87 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 567.5 ($M^+ + 1$)。

【0640】

實例297：合成化合物297：(S)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

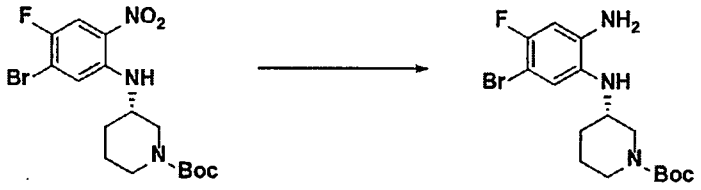
[步驟1]合成(S)-3-((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯(4.000 g，16.807 mmol)、(S)-3-胺基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(3.757 g，20.169 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(3.513 mL，20.169 mmol)溶解於四氫呋喃(30 mL)在65℃，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(5.140 g，73.1%)。

【0641】

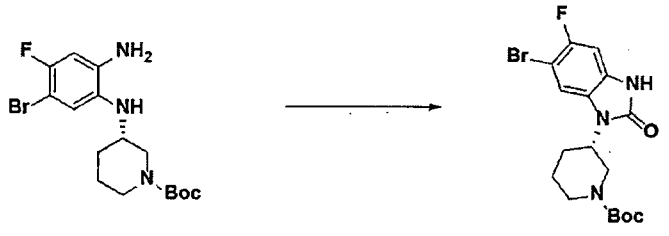
[步驟2]合成(S)-3-((2-胺基-5-溴-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟1中製備的(S)-3-((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.140 g，12.289 mmol) 溶解於乙醇(50 mL)，其後將雷尼鎳緩慢添加至所得溶液中且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(4.500 g，94.3%，黃色固體)。

【0642】

[步驟3]合成(S)-3-(6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

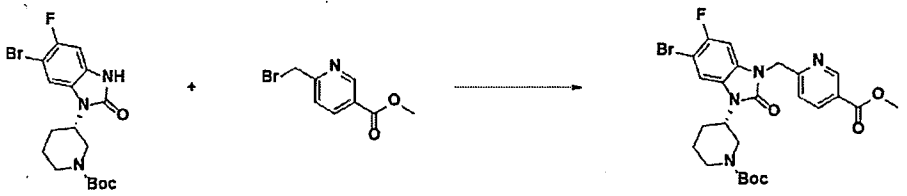


在室溫下將步驟2中製備的(S)-3-((2-胺基-5-溴-4-氟苯基)胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.140 g，13.238 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，3.220 g，19.857 mmol)溶解於四氫呋喃(50 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(3.190 g，58.2%)。

【0643】

[步驟4]合成(S)-6-((5-溴-3-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基)-6-氟-2-側氧

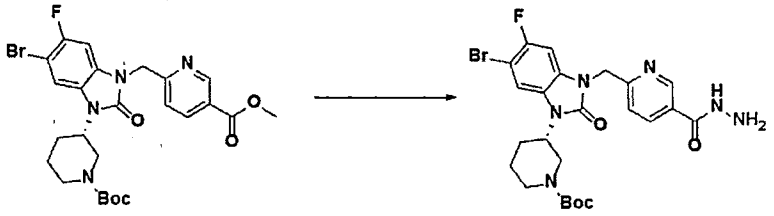
基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)菸鹼酸甲酯



在0℃下將步驟3中製備的(S)-3-(6-溴-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.190 g，7.700 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.462 g，11.550 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將6-(溴甲基)菸鹼酸甲酯(2.126 g，9.240 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌18小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(2.570 g，59.2%)。

【0644】

[步驟5]合成(S)-3-(6-溴-5-氟-3-((5-(肼羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

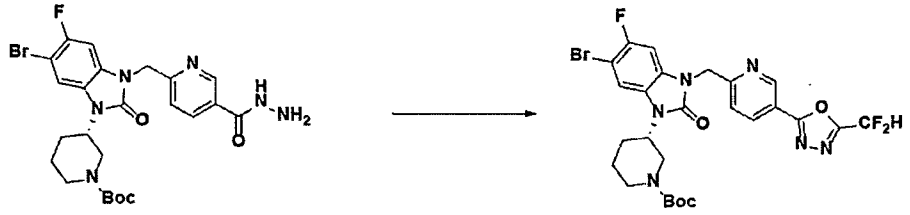


在80℃下將步驟4中製備的 (S)-6-((5-溴-3-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基)-6-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)菸鹼酸甲酯(2.570 g，4.561 mmol)及單水合肼(4.434 mL，91.229 mmol)溶解於乙醇(20 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後在無額外純

化過程之情況下使用標題化合物(2.570 g，100.0%，白色固體)。

【0645】

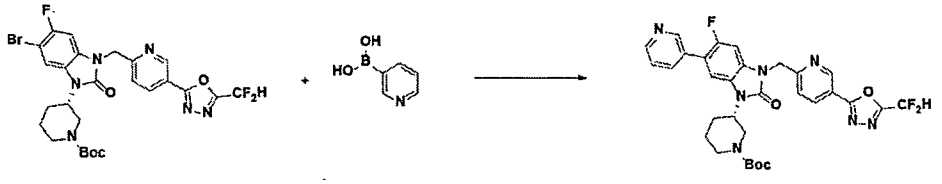
[步驟6]合成(S)-3-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在45℃下將步驟5中製備的(S)-3-(6-溴-5-氟-3-((5-(肼羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.700 g，4.792 mmol)、2,2-二氟乙酸酐(1.787 mL，14.376 mmol)及咪唑(0.979 g，14.376 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(2.400 g，80.3%)。

【0646】

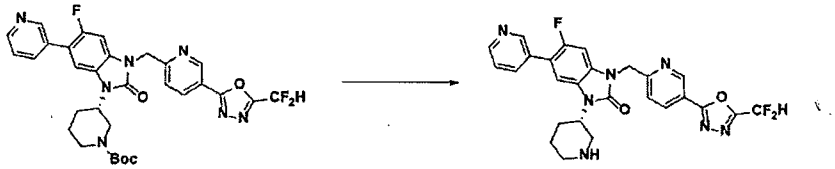
[步驟7]合成(S)-3-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-6-(吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將步驟6中製備的(S)-3-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.600 g，0.962 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.177 g，1.444 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) ($Pd(dppf)Cl_2$，0.070 g，0.096 mmol)及碳酸銫(0.627 g，1.925 mmol)混合於1,4-二噁烷(9 mL)/水(3 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至100%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.410 g，68.5%)。

【0647】

[步驟8]合成(S)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(哌啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

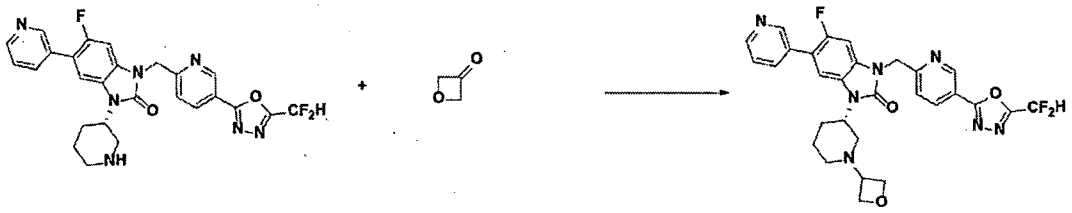


在室溫下將步驟7中製備的(S)-3-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-6-(吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.410 g，0.660 mmol)及三氟乙酸(0.505 mL，6.596 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入所得濃縮物中，且隨後用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在

無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.360 g，104.7%，黃色油狀物)。

【0648】

[步驟9]合成化合物297



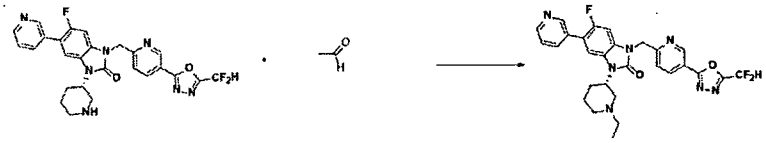
在室溫下將步驟8中製備的(S)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(哌啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.144 g，0.276 mmol)、氧雜環丁-3-酮(0.040 g，0.552 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.117 g，0.552 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(0.100 g，62.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (dd, *J* = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.87 ~ 7.85 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.92 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.30 (s, 2H), 4.70 ~ 4.62 (m, 4H), 4.50 ~ 4.47 (m, 1H), 3.62 ~ 3.59 (m, 1H), 2.92 ~ 2.78 (m, 2H), 2.72 ~ 2.67 (m, 1H), 2.33 ~ 2.29 (m, 1H), 2.04 ~ 1.81 (m, 4H)。

【0649】

實例298：合成化合物298：(S)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-乙基哌啶-3-基)-6-氟-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物298



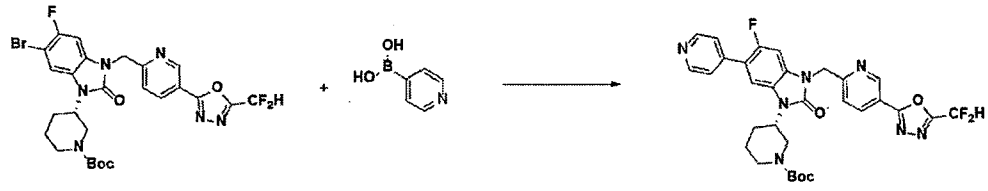
在室溫下將(S)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(哌 啶-3-基)-5-(吡 啶-3-基)-1,3-二 氫-2H-苯 并[d]咪 唑-2-酮(0.139 g，0.267 mmol)、乙醛(0.655 mL，11.741 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.113 g，0.533 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物(0.100 g，68.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.90 ~ 7.87 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 4.9, 0.4 Hz, 1H), 7.28 ~ 7.25 (m, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.90 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.30 (s, 2H), 4.61 ~ 4.54 (m, 1H), 3.22 ~ 3.07 (m, 2H), 2.88 ~ 2.82 (m, 1H), 2.64 ~ 2.57 (m, 2H), 2.41 ~ 2.37 (m, 1H), 2.14 ~ 2.03 (m, 1H), 1.98 ~ 1.86 (m, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0650】

實例299：合成化合物299：(S)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

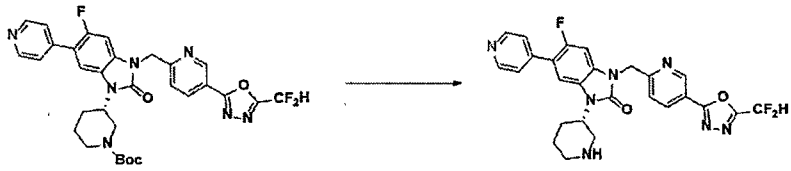
[步驟1]合成(S)-3-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-6-(吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將(S)-3-(6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.800 g，1.283 mmol)、吡啶-4-基硼酸(0.237 g，1.925 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) ($Pd(dppf)Cl_2$，0.094 g，0.128 mmol)及碳酸銫(0.836 g，2.566 mmol)混合於1,4-二噁烷(9 mL)/水(3 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至100%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.514 g，64.4%)。

【0651】

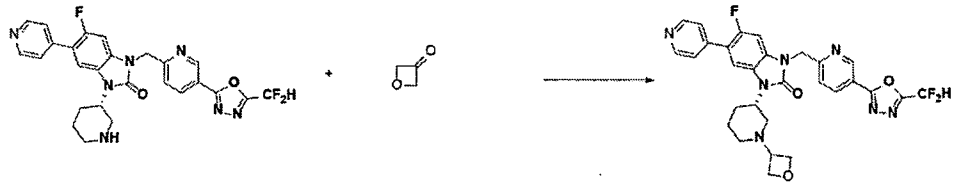
[步驟2]合成(S)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(哌啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟1中製備的(S)-3-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-6-(吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.514 g，0.827 mmol)及三氟乙酸(0.633 mL，8.269 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入所得濃縮物中，且隨後用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.450 g，104.4%，黃色油狀物)。

【0652】

[步驟3]合成化合物299



在室溫下將步驟2中製備的(S)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(哌啶-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.130 g，0.249 mmol)、氧雜環丁-3-酮(0.036 g，0.499 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.106 g，0.499 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈白色泡

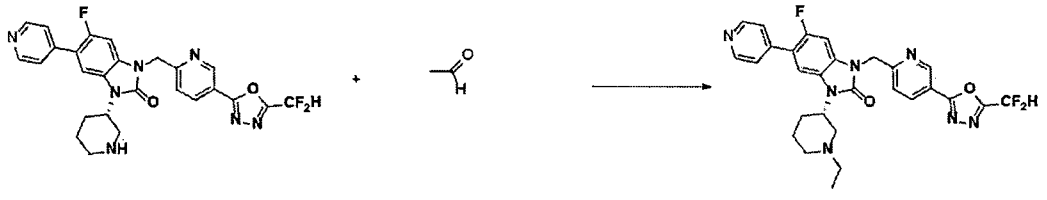
沫固體形式之標題化合物(0.080 g，55.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.51 ~ 7.47 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.93 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.31 (s, 2H), 4.68 ~ 4.58 (m, 4H), 4.48 ~ 4.42 (m, 1H), 3.63 ~ 3.60 (m, 1H), 2.92 ~ 2.88 (m, 1H), 2.82 ~ 2.79 (m, 1H), 2.79 ~ 2.69 (m, 1H), 2.35 ~ 2.31 (m, 1H), 2.05 ~ 1.92 (m, 3H), 1.81 ~ 1.79 (m, 1H)。

【0653】

實例300：合成化合物300：(S)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(1-乙基哌啶-3-基)-6-氟-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物300



在室溫下將(S)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(哌 啶-3-基)-5-(吡 啶-4-基)-1,3-二 氫-2H-苯 并[d]咪 唑-2-酮(0.168 g，0.322 mmol)、乙醛(0.791 mL，14.191 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.137 g，0.644 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈白色泡沫固體形式之標題化合物

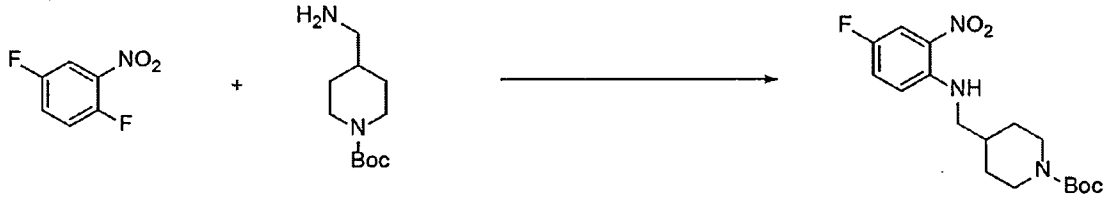
(0.110 g，62.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.65 ~ 8.64 (m, 2H), 8.38 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.52 ~ 7.47 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.90 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.25 (s, 2H), 4.61 ~ 4.55 (m, 1H), 3.25 ~ 3.21 (m, 1H), 3.12 ~ 3.09 (m, 1H), 2.89 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.67 ~ 2.60 (m, 2H), 2.45 ~ 2.40 (m, 1H), 2.21 ~ 2.15 (m, 1H), 2.18 ~ 1.87 (m, 3H), 1.20 ~ 1.15 (m, 3H)。

【0654】

實例301：合成化合物301：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-((1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-(((4-氟-2-硝基苯基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

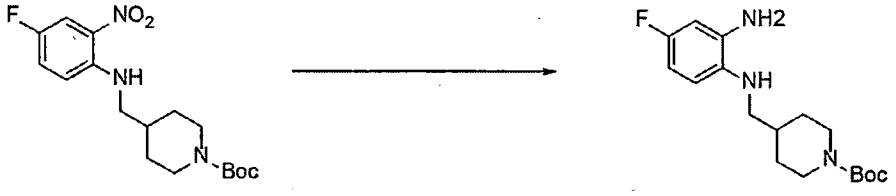


在室溫下將1,4-二氟-2-硝基苯(0.300 g，1.886 mmol)、4-(胺基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.525 g，2.451 mmol)、碳酸鉀(0.521 g，3.771 mmol)及碘化鉀(0.031 g，0.189 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈橙色固體形式之標題化合物(0.484 g，

72.6%)。

【0655】

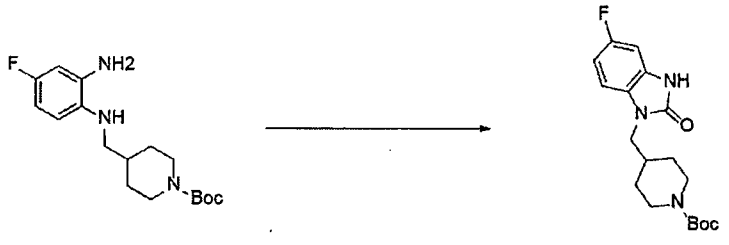
[步驟2]合成4-(((2-胺基-4-氟苯基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將步驟1中製備的4-(((4-氟-2-硝基苯基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.484 g，1.370 mmol)溶解於甲醇(13 mL)中且在室溫下攪拌，其後在相同溫度下將10%-Pd/C (50 mg)緩慢添加至所得溶液中且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.426 g，96.2%，棕色固體)。

【0656】

[步驟3]合成4-((5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

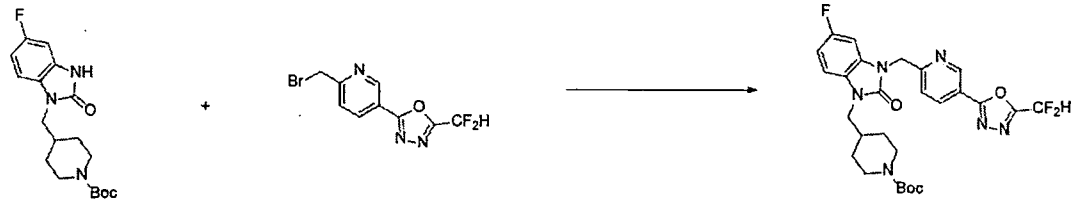


在室溫下將步驟2中製備的4-(((2-胺基-4-氟苯基)胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.426 g，1.317 mmol)、三乙胺(0.184 mL，1.317 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，0.256 g，1.581 mmol)溶解於二氯甲烷(7 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈棕色固

體形式之標題化合物(0.154 g，33.5%)。

【0657】

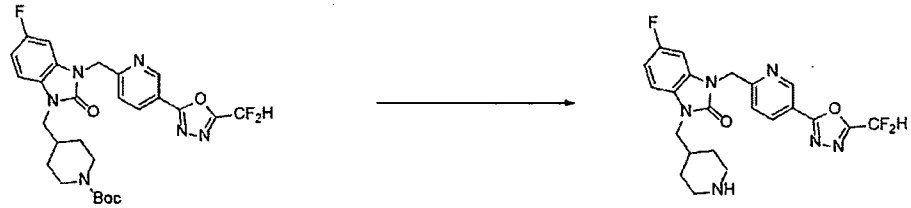
[步驟4]合成4-((3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將步驟3中製備的4-((5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.154 g，0.441 mmol)、氫化鈉(60.00%，0.026 g，0.661 mmol)及2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.141 g，0.485 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，其後將所得溶液在0℃下攪拌10分鐘且在室溫下再攪拌3小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.150 g，60.9%)。

【0658】

[步驟5]合成3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

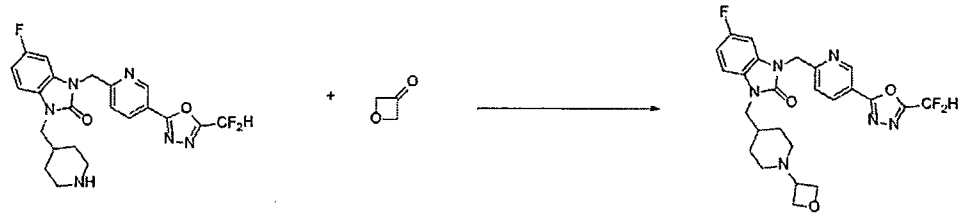


在室溫下將步驟4中製備的4-((3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.150 g，0.269 mmol)及三氟乙酸(0.206 mL，

2.685 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液3小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.120 g，97.5%，棕色固體)。

【0659】

[步驟6]合成化合物301



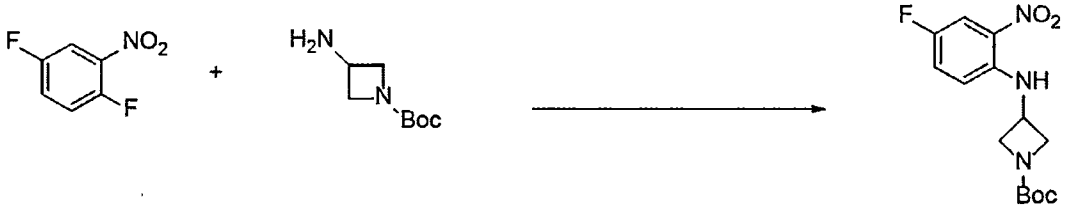
在室溫下將步驟5中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(哌啶-4-基甲基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.120 g，0.262 mmol)、氧雜環丁-3-酮(0.057 g，0.785 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.111 g，0.524 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.087 g，64.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (dd, *J* = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.71 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 4.58 (td, *J* = 12.7, 6.3 Hz, 4H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.72 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 4H), 1.49 - 1.39 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 515.5 (M^+ + 1)。

【0660】

實例302：合成化合物302：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁烷-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

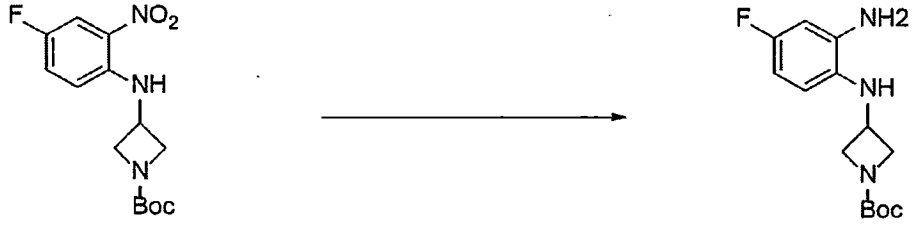
[步驟1]合成3-((4-氟-2-硝基苯基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將1,4-二氟-2-硝基苯(0.300 g，1.886 mmol)、3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.422 g，2.451 mmol)、碳酸鉀(0.521 g，3.771 mmol)及碘化鉀(0.031 g，0.189 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈橙色固體形式之標題化合物(0.571 g，97.3%)。

【0661】

[步驟2]合成3-((2-胺基-4-氟苯基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

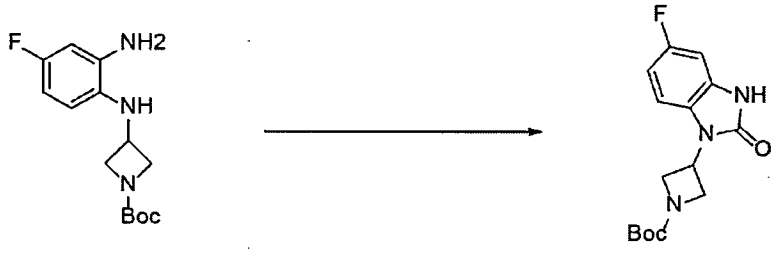


將步驟1中製備的3-((4-氟-2-硝基苯基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.571 g，1.834 mmol)溶解於甲醇(16 mL)中且在室溫下攪拌，其後

在相同溫度下將10%-Pd/C (50 mg)緩慢添加至所得溶液中且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.532 g，103.2%，棕色固體)。

【0662】

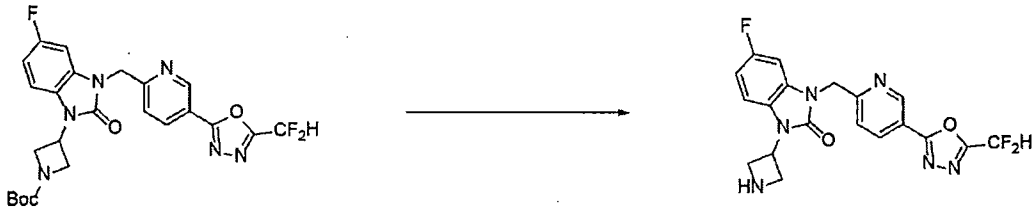
[步驟3]合成3-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟2中製備的3-((2-胺基-4-氟苯基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.532 g，1.891 mmol)、三乙胺(0.264 mL，1.891 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，0.368 g，2.269 mmol)溶解於二氯甲烷(8 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.222 g，38.3%)。

【0663】

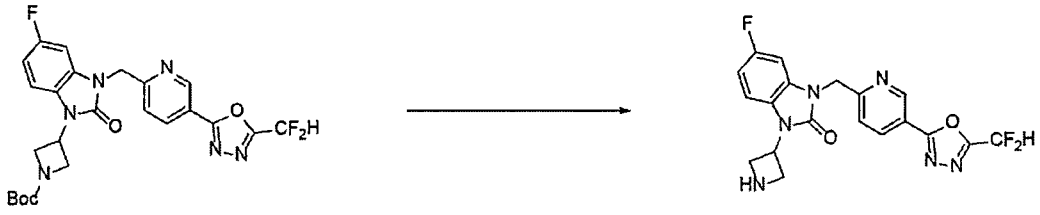
[步驟4]合成1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟3中製備的3-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.320 g，0.620 mmol)及三氟乙酸(0.474 mL，6.196 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液3小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.250 g，96.9%，棕色固體)。

【0664】

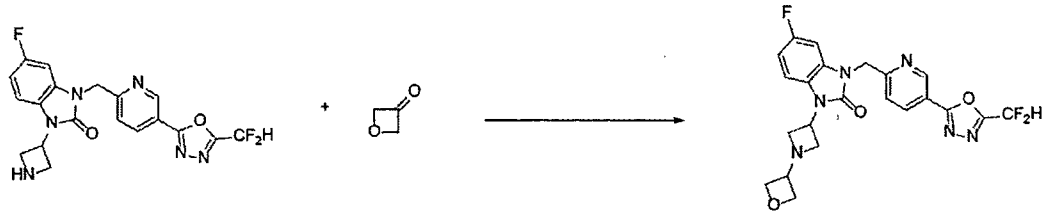
[步驟5]合成1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將步驟4中製備的3-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.320 g，0.620 mmol)及三氟乙酸(0.474 mL，6.196 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液3小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.250 g，96.9%，棕色固體)。

【0665】

[步驟6]合成化合物302



在室溫下將步驟5中製備的1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.250 g，0.600 mmol)、氧雜環丁-3-酮(0.130 g，1.801 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.255 g，1.201 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.038 g，13.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.76 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.76 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.60 (dd, *J* = 6.6, 5.3 Hz, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 3H), 3.82 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 473.5 (M^+ + 1)。

【0666】

實例303：合成化合物303：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物303

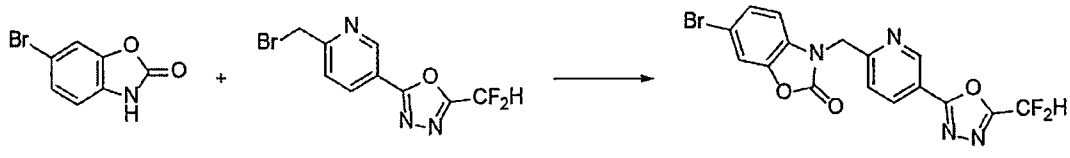
在室溫下將化合物147之步驟4中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.218 mmol)、菸鹼醛(0.070 g，0.653 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.092 g，0.435 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.062 g，51.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 4.8, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 0.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.91 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.70 - 2.50 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 551.4 (M^+ + 1)。

【0667】

實例304：合成化合物304：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

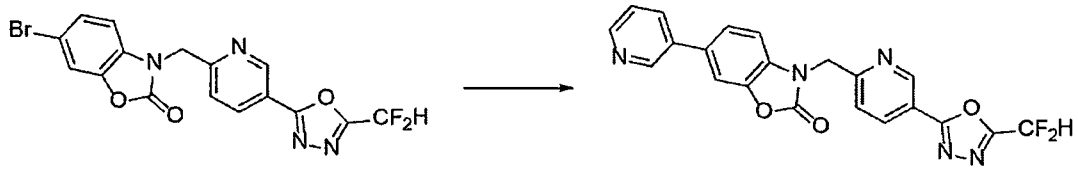


在室溫下將6-溴苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(1.000 g，4.672 mmol)、2-

(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(1.491 g，5.140 mmol)、碳酸鉀(0.969 g，7.009 mmol)及碘化鉀(0.078 g，0.467 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)，其後將所得溶液在100℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入所得濃縮物中，且隨後用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。將甲醇置於所得濃縮物中且攪拌，其後過濾沈澱固體，隨後用甲醇洗滌，且隨後乾燥，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(1.250 g，63.2%)。

【0668】

[步驟2]合成化合物304



在室溫下將步驟1中製備的6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.236 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.035 g，0.284 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.008 g，0.012 mmol)及碳酸銫(0.231 g，0.709 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至40%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(0.008

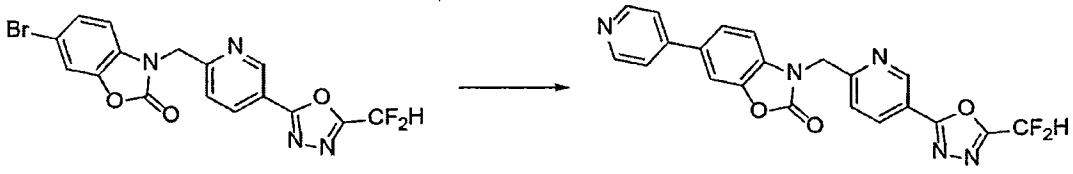
g，8.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.72 (dd, *J* = 75.5, 1.1 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08 - 6.83 (m, 1H), 5.19 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 422.4 (M^+ + 1)。

【0669】

實例305：合成化合物305：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(吡啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物305



在室溫下將6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.236 mmol)、吡啶-4-基硼酸(0.035 g，0.284 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.008 g，0.012 mmol)及碳酸銫(0.231 g，0.709 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至40%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.012 g，12.1%)。

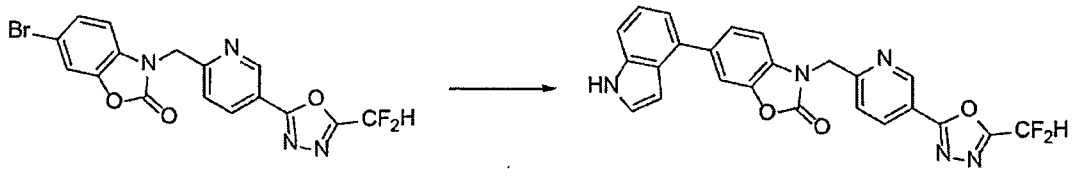
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* =

6.2 Hz, 2H), 8.43 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 - 6.83 (m, 1H), 5.28 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 422.4 (M^+ + 1)。

【0670】

實例306：合成化合物306：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1H-吲哚-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物306



在室溫下將6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.236 mmol)、(1H-吲哚-4-基)硼酸(0.046 g，0.284 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.008 g，0.012 mmol)及碳酸銫(0.231 g，0.709 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 5至20%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.007 g，6.4%)。

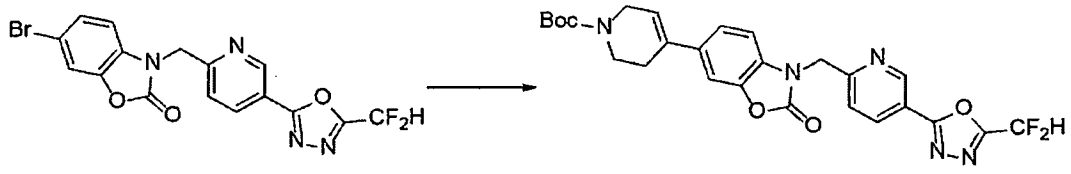
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 4.38 (brs, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.11 - 6.83 (m, 2H), 6.70 -

6.68 (m, 1H), 5.30 (s, 2H); **LRMS** (ES) m/z 460.5 (M^+ + 1)。

【0671】

實例307：合成化合物307：4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

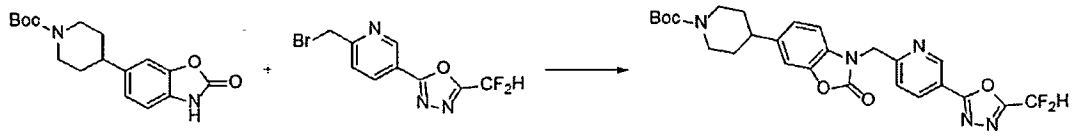
[步驟1]合成4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.800 g，1.890 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)- 甲酸第三丁酯(0.701 g，2.269 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)(Pd(dtbpf)Cl_2，0.062 g，0.095 mmol)及碳酸銫(1.848 g，5.671 mmol)混合於1,4-二噁烷(9 mL)/水(3 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/已烷= 10至30%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.286 g，28.8%)。

【0672】

[步驟2]合成化合物307



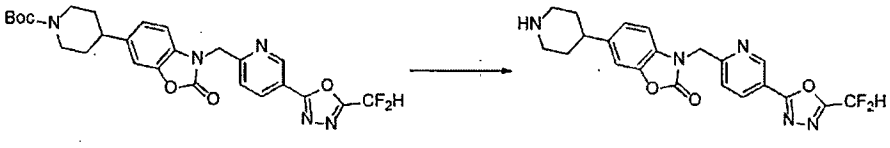
在室溫下將步驟1中製備的4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.390 g，1.225 mmol)、2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.391 g，1.347 mmol)、碳酸鉀(0.254 g，1.837 mmol)及碘化鉀(0.020 g，0.122 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)，其後將所得溶液在100℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將碳酸氫鈉飽和水溶液倒入所得濃縮物中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至40%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.116 g，18.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.26 - 4.25 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 1.82 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 428.4 (M^+ + 1)。

【0673】

實例308：合成化合物308：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物308



在室溫下4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.116 g，0.220 mmol)及三氟乙酸(0.118 mL，1.539 mmol)溶解於二氯甲烷(3

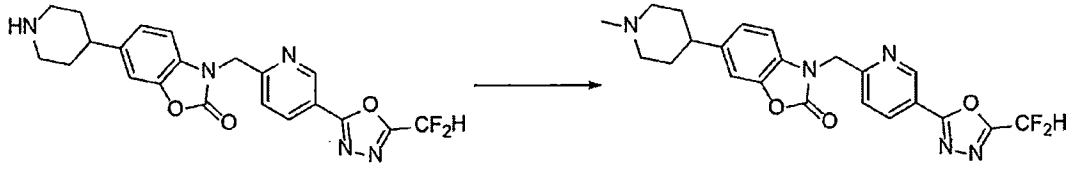
mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液2小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下得到標題化合物(0.093 g，99.0%，黃色固體)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 3.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.78 (td, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 2H), 2.70 - 2.6388 (m, 1H), 1.84 - 1.83 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 428.5 (M^+ + 1)。

【0674】

實例309：合成化合物309：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物309



在室溫下3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.090 g，0.211 mmol)及甲醛(37.00%溶液，0.024 mL，0.316 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.089 g，0.421 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色油狀形式之標題化合物(0.026

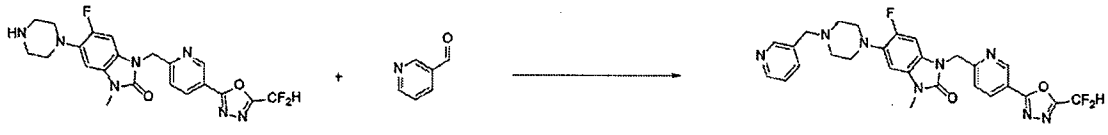
g，28.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 2.98 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.53 - 2.48 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.47 - 1.25 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 442.3 (M^+ + 1)。

【0675】

實例310：合成化合物310：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(1H-吲哚-4-基)-3-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁烷-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

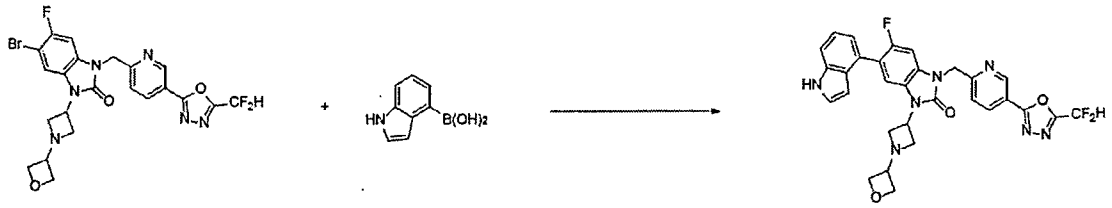
[步驟1]合成5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁烷-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮



在室溫下將化合物257之步驟5中製備的1-(氮雜環丁烷-3-基)-6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(2.390 g，4.826 mmol)、氧雜環丁-3-酮(0.695 g，9.651 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(2.046 g，9.651 mmol)溶解於二氯甲烷(45 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.530 g，19.9%)。

【0676】

[步驟2]合成化合物310



在室溫下將步驟1中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁烷-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.272 mmol)、(1H-吲哚-4-基)硼酸(0.053 g，0.326 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.177 g，0.544 mmol)混合於1,4-二噁烷(2 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.115 g，71.7%)。

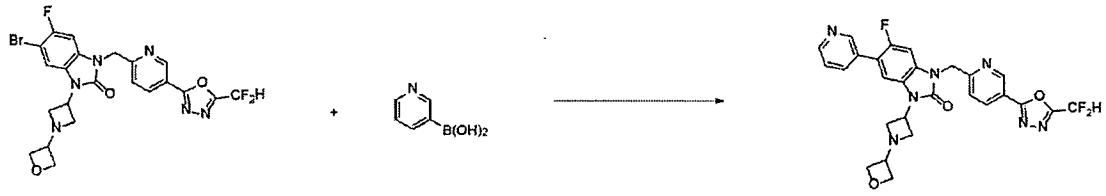
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.67 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 3H), 3.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 588.7 (M^+ + 1)。

【0677】

實例311：合成化合物311：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-

2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁烷-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物311



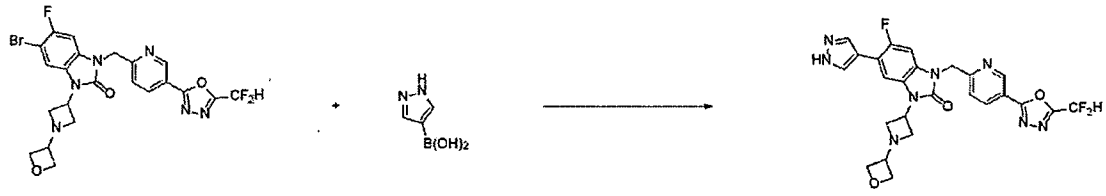
在室溫下將化合物310之步驟1中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁烷-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.272 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.040 g，0.326 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.007 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.177 g，0.544 mmol)混合於1,4-二噁烷(2 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.087 g，58.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.7, 1.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.12 - 5.05 (m, 1H), 4.71 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 3H), 3.82 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 550.6 (M^+ + 1)。

【0678】

實例312：合成化合物312：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁烷-3-基)-5-(1H-吡唑-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物312



在室溫下將化合物310之步驟1中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環丁烷-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.272 mmol)、(1H-吡唑-4-基)硼酸(0.037 g，0.326 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(0.009 g，0.014 mmol)及碳酸銫(0.177 g，0.544 mmol)混合於1,4-二噁烷(2 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.074 g，50.2%)。

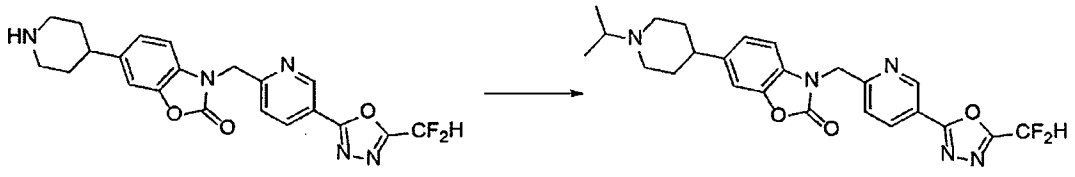
^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 9.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.88 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.23 - 5.15 (m, 1H), 4.90 - 4.79 (m, 2H), 4.65 (dd, *J* = 6.9, 4.9 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.96 (t, *J* = 8.3

Hz, 2H); **LRMS** (ES) m/z 539.5 ($M^+ + 1$)。

【0679】

實例313：合成化合物313：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-異丙基哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物313



在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.234 mmol)及丙酮(0.020 g，0.351 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.099 g，0.468 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈橙色固體形式之標題化合物(0.036 g，32.8%)。

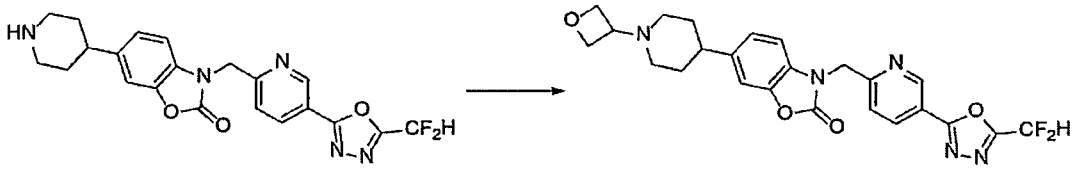
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 3.16 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.40 (td, *J* = 11.5, 3.4 Hz, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 470.5 ($M^+ + 1$)。

【0680】

實例314：合成化合物314：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-

2-基)甲基)-6-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物314



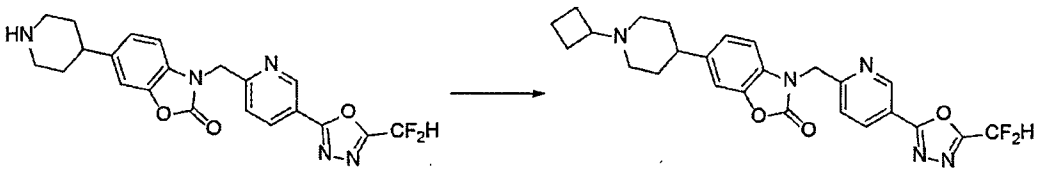
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.234 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.025 g，0.351 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.099 g，0.468 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，其後經由層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/1%-已烷水溶液= 70至100%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.062 g，54.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.70 - 4.64 (m, 4H), 3.53 - 3.50 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 1.97 - 1.77 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 484.5 (M^+ + 1)。

【0681】

實例315：合成化合物315：6-(1-環丁基哌啶-4-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物315



在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.234 mmol)及環丁酮(0.025 g，0.351 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.099 g，0.468 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.025 g，22.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 3.27 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.01 - 2.97 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.26 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 3H), 2.02 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.77 (m, 1H), 1.76 - 1.71 (m, 1H); **LRMS** (ES) m/z 482.6 (M^+ + 1)。

【0682】

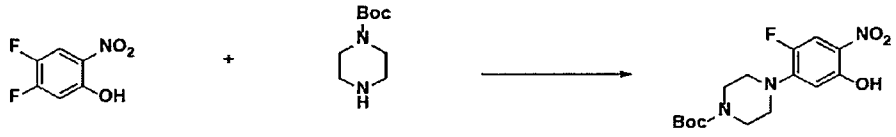
實例316：合成化合物316：4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

[步驟1]合成4,5-二氟-2-硝基苯酚

在室溫下將3,4-二氟苯酚(7.160 g，55.039 mmol)及硝酸鐵(III)-$9H_2O$ (22.236 g，55.039 mmol)混合於乙醇(50 mL)，其後在回流下加熱所得混合物16小時且冷卻至室溫。隨後，在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將乙酸乙酯(20 mL)及已烷(10 mL)插入所得濃縮物中且攪拌以濾出沈澱固體，隨後用已烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈黃色固體形式之標題化合物(7.850 g，81.5%)。

【0683】

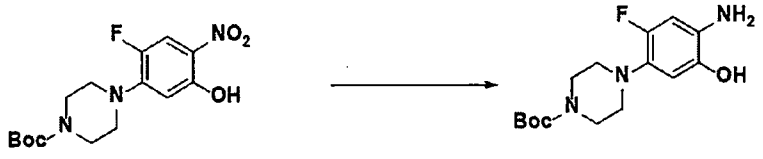
[步驟2]合成4-(2-氟-5-羥基-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟1中製備的4,5-二氟-2-硝基苯酚(7.850 g，44.834 mmol)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(16.702 g，89.668 mmol)及碳酸鉀(12.393 g，89.668 mmol)混合於甲苯(50 mL)，其後在回流下加熱所得混合物18小時且冷卻至室溫。隨後，將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。將乙酸乙酯(20 mL)及已烷(10 mL)插入所得濃縮物中且攪拌以濾出沈澱固體，隨後用已烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈黃色固體形式之標題化合物(8.300 g，54.2%)。

【0684】

[步驟3]合成4-(4-胺基-2-氟-5-羥基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

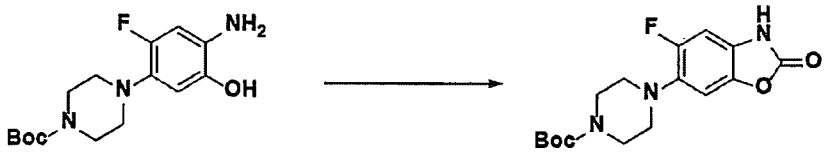


在室溫下將步驟2中製備的4-(2-氟-5-羥基-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.780 g，2.285 mmol)溶解於乙醇(50 mL)，其後將雷尼鎳緩慢

添加至所得溶液中且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.500 g，70.3%，白色固體)。

【0685】

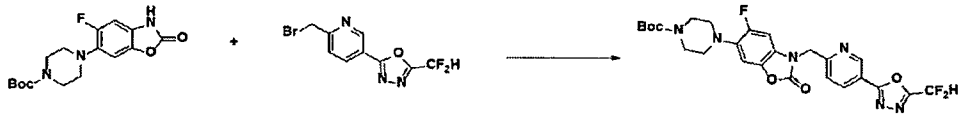
[步驟4]合成4-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟3中製備的4-(4-胺基-2-氟-5-羥基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.500 g，1.606 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，0.391 g，2.409 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.205 g，37.8%)。

【0686】

[步驟5]合成化合物316



在0℃下將步驟4中製備的4-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.205 g，0.608 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.028 g，0.699 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌30分鐘。將2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲

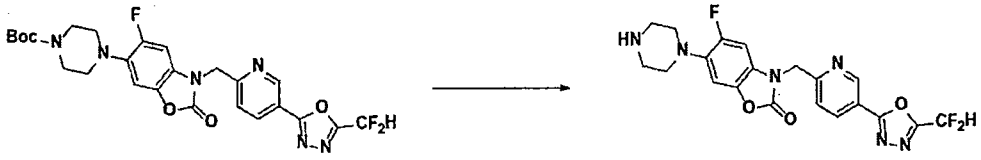
基)-1,3,4-噁二唑(0.212 g，0.729 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌2小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至50%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.200 g，60.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.16 (s, 2H), 3.59 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.96 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.48 (s, 9H)。

【0687】

實例317：合成化合物317：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(哌嗪-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



在室溫下將4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.300 g，0.549 mmol)及三氟乙酸(0.420 mL，5.489 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入所得濃縮物中，且隨後

用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.210 g，85.7%，黃色固體)。

【0688】

[步驟2]合成化合物317

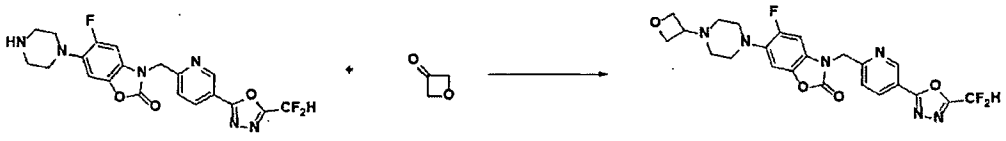
在室溫下將步驟1中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(哌嗪-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.110 g，0.246 mmol)、甲醛(37.00%溶液，0.037 mL，0.493 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.104 g，0.493 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.061 g，53.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 6.80 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.07 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.67 ~ 2.63 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。

【0689】

實例318：合成化合物318：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物318



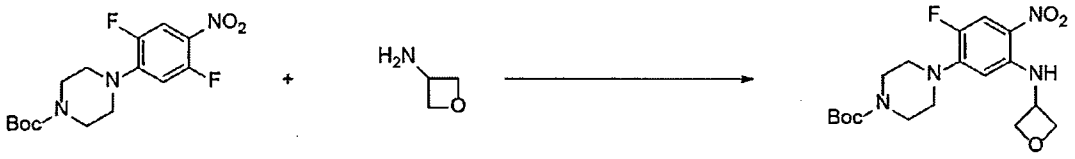
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(哌嗪-1-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.224 mmol)、3-氧雜環丁烷(0.026 mL，0.448 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.448 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將水倒入反應混合物中且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.040 g，35.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.96 ~ 6.95 (m, 1H), 6.95 (s, 0.5H), 6.82 (s, 0.25H), 6.82 ~ 6.80 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.73 ~ 4.64 (m, 4H), 3.62 ~ 3.56 (m, 1H), 3.10 ~ 3.08 (m, 4H), 2.55 ~ 2.52 (m, 4H)。

【0690】

實例319：合成化合物319：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

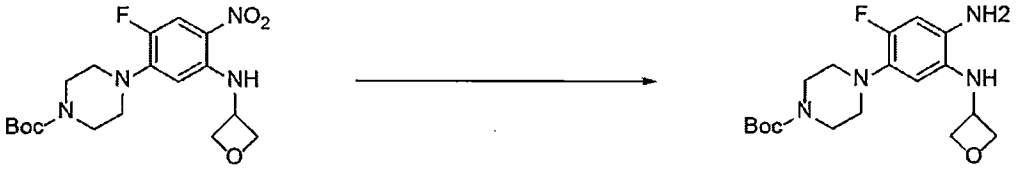
[步驟1]合成4-(2-氟-4-硝基-5-(氧雜環丁-3-基胺基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將4-(2,5-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(4.640 g，13.515 mmol)、氧雜環丁-3-胺(1.087 g，14.866 mmol)、碳酸鉀(3.736 g，27.029 mmol)及碘化鉀(0.224 g，1.351 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(5.520 g，103.0%，黃色固體)。

【0691】

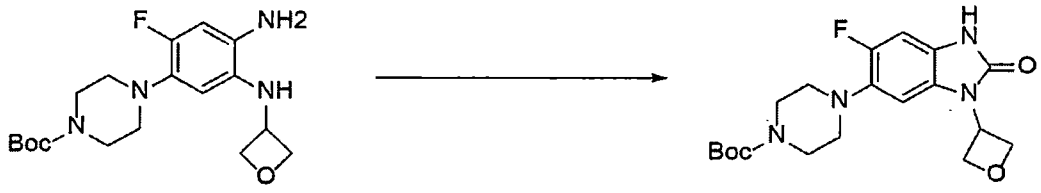
[步驟2]合成4-(4-胺基-2-氟-5-(氧雜環丁-3-基胺基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將步驟1中製備的4-(2-氟-4-硝基-5-(氧雜環丁-3-基胺基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(5.520 g，13.925 mmol)溶解於甲醇(60 mL)中且在室溫下攪拌，其後在相同溫度下將10%-Pd/C (550 mg)緩慢添加至所得溶液中且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(4.870 g，95.4%，紫色固體)。

【0692】

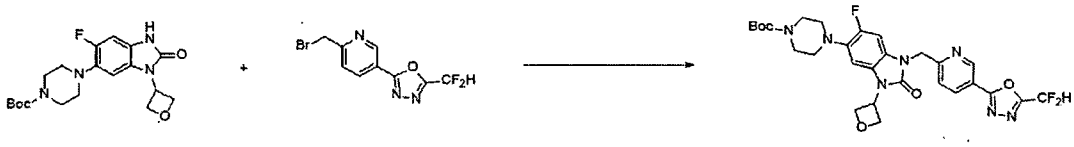
[步驟3]合成4-(6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟2中製備的4-(4-胺基-2-氟-5-(氧雜環丁-3-基胺基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(4.870 g，13.290 mmol)、三乙胺(1.852 mL，13.290 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，2.801 g，17.277 mmol)溶解於二氯甲烷(70 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，80 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈紫色固體形式之標題化合物(4.710 g，90.3%)。

【0693】

[步驟4]合成4-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將步驟3中製備的4-(6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.000 g，5.096 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(25 mL) 中，其後在0℃下將氫化鈉(60.00%，0.306 g，7.645 mmol)添加到所得溶液中，隨後在相同溫度下攪拌30分鐘，且隨後在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾

且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/已烷= 30至70%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(1.960 g，63.9%)。

【0694】

[步驟5]合成1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

在室溫下將步驟4中製備的4-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.960 g，3.258 mmol)及三氟乙酸(2.495 mL，32.580 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(1.000 g，61.2%)。

【0695】

[步驟6]合成化合物319

在室溫下將步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并

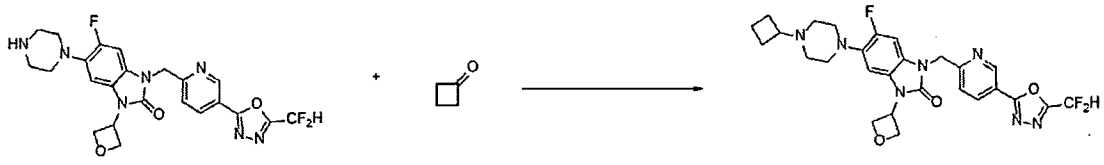
[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.199 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.085 g，0.399 mmol)及甲醛(0.018 g，0.598 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.077 g，75.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 12.0, 7.7 Hz, 2H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.66 - 5.60 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.14 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.11 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.70 - 2.50 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 516.3 (M^+ + 1)。

【0696】

實例320：合成化合物320：5-(4-環丁基哌嗪-1-基)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物320



在室溫下將化合物319之步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.199 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.085 g，0.399 mmol)及環丁酮(0.042 g，0.598 mmol)溶解於二氯甲烷

(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.073 g，66.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (dd, *J* = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.66 - 5.59 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.19 - 5.10 (m, 4H), 3.11 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.70 - 2.45 (m, 4H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 556.3 (M^+ + 1)。

【0697】

實例321：合成化合物321：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物321

在室溫下將化合物319之步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.199 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.085 g，0.399 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.043 g，0.598 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉

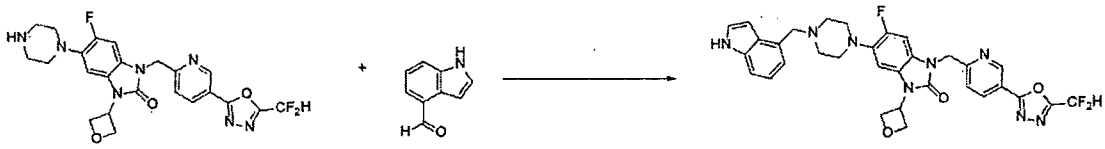
水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.081 g，72.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.65 - 5.60 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.14 (td, *J* = 9.8, 5.3 Hz, 4H), 4.66 (td, *J* = 12.1, 5.9 Hz, 4H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.70 - 2.50 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 558.3 (M^+ + 1)。

【0698】

實例322：合成化合物322：5-(4-((1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物322



在室溫下將化合物319之步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.199 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.085 g，0.399 mmol)及1H-吲哚-4-甲醛(0.087 g，0.598 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過

濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.078 g，61.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.74 - 6.73 (m, 1H), 5.66 - 5.59 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.10 (t, *J* = 4.3 Hz, 4H), 2.80 - 2.60 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 632.4 (M^+ + 1)。

【0699】

實例323：合成化合物323：5-(4-((1H-吡唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物323

在室溫下將化合物319之步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.199 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.085 g，0.399 mmol)及1H-吡唑-4-甲醛(0.057 g，0.598 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所

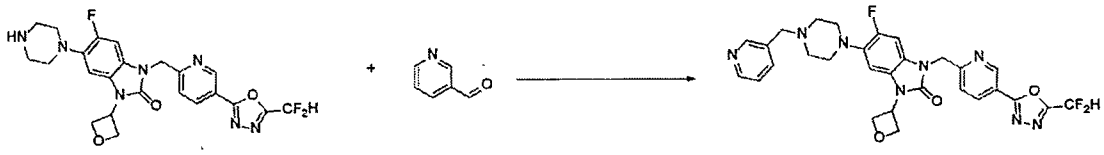
得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.094 g，80.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H) 7.54 (s, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 50.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.66 - 5.59 (m, 1H), 5.19 - 5.12 (m, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.20 - 3.00 (m, 4H), 2.80 - 2.50 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 582.3 ($M^+ + 1$)。

【0700】

實例324：合成化合物324：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物324



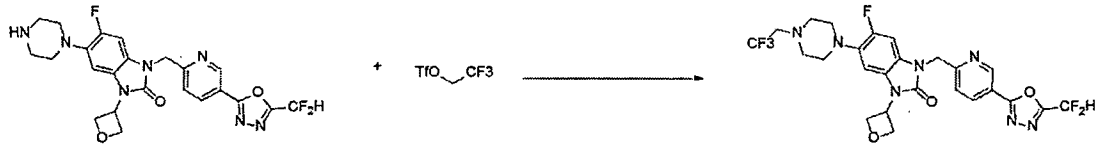
在室溫下將化合物319之步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.199 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.085 g，0.399 mmol)及菸鹼醛(0.064 g，0.598 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.085 g，72.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.26 (dd, *J* = 8.1, 4.5 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.66 - 5.59 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.16 - 5.10 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.10 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.80 - 2.60 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 593.6 (M^+ + 1)。

【0701】

實例325：合成化合物325：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物325



在室溫下將化合物319之步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-(氧雜環丁-3-基)-5-(哌嗪-1-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.100 g，0.199 mmol)、三乙胺(0.056 mL，0.399 mmol)及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.093 g，0.399 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.102 g，87.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J*

= 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.67 - 5.60 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.18 - 5.11 (m, 4H), 3.12 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.04 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 584.2 (M^+ + 1)。

【0702】

實例326：合成化合物326：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(2-(二甲胺基)乙基)-6-氟-5-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物326

5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(2-(二甲胺基)乙基)-6-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.293 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.054 g，0.440 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (Pd(dtbpf)Cl_2，0.019 g，0.029 mmol)及碳酸銫(0.239 g，0.733 mmol)混合於1,4-二噁烷(9 mL)/水(3 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.060 g，40.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (s,

1H), 8.62 ~ 8.61 (m, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.88 ~ 7.86 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.13 ~ 7.11 (m, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.91 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.31 (s, 2H), 4.15 ~ 4.11 (m, 2H), 2.79 ~ 2.75 (m, 2H), 2.40 (s, 6H)。

【0703】

實例327：合成化合物327：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(2-(二甲胺基)乙基)-6-氟-5-(吡啶-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物327

將5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-3-(2-(二甲胺基)乙基)-6-氟-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.293 mmol)、吡啶-4-基硼酸(0.054 g，0.440 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) (Pd(dtbpf)Cl_2，0.019 g，0.029 mmol)及碳酸銫(0.239 g，0.733 mmol)混合於1,4-二噁烷(9 mL)/水(3 mL)中，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鈉脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈棕色油狀形式之標題化合物(0.050 g，33.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.51 ~ 7.46 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.95 (s, 0.5H), 6.91 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 0.25H), 5.30 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H)。

【0704】

實例328：合成化合物328：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成4-(2-氟-4-硝基-5-(吡啶-3-基胺基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將吡啶-3-胺(0.663 g，7.049 mmol)溶解於四氫呋喃(40 mL)，其後將雙(三甲基矽基)胺基鋰(26.00%，4.536 g，7.049 mmol)緩慢添加至所得溶液中且攪拌，同時將溫度維持在0℃下，且隨後向其中添加4-(2,5-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.200 g，6.408 mmol)，且在室溫下攪拌18小時。將水倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/已烷= 0至100%)純化且濃縮，得到呈紅色固體形式之標題化合物(0.504 g，18.8%)。

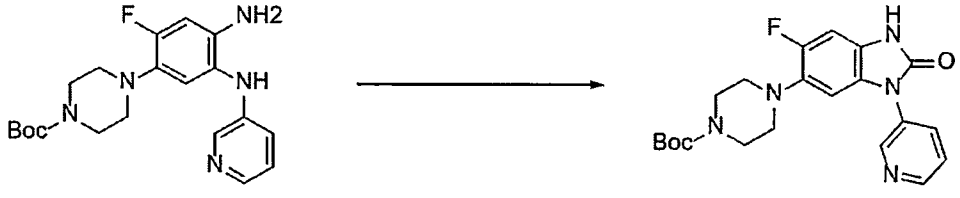
【0705】

[步驟2]合成4-(4-胺基-2-氟-5-(吡啶-3-基胺基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將步驟1中製備的4-(2-氟-4-硝基-5-(吡啶-3-基胺基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.504 g，1.207 mmol)溶解於甲醇(5 mL)/四氫呋喃(2 mL)中且在室溫下攪拌，其後在相同溫度下將10%-Pd/C (50 mg)緩慢添加至所得溶液中且在相同溫度下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.460 g，98.3%，棕色固體)。

【0706】

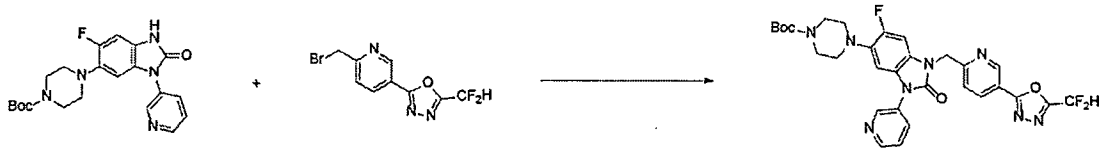
[步驟3]合成4-(6-氟-2-側氧基-3-(吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將步驟2中製備的4-(4-胺基-2-氟-5-(吡啶-3-基胺基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.430 g，1.110 mmol)、三乙胺(0.155 mL，1.110 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(CDI，0.216 g，1.332 mmol)溶解於二氯甲烷(6 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至30%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.449 g，97.9%)。

【0707】

[步驟4]合成4-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-2-側氧基-3-(吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將步驟3中製備的4-(6-氟-2-側氧基-3-(吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.440 g，1.064 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中，其後將氫化鈉(60.00%，0.064 g，1.596 mmol)緩慢添加至所得溶液中且攪拌30分鐘，同時將溫度維持在0℃下。隨後，向所得混合物中添加2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.340 g，1.171 mmol)且在室溫下再攪拌4小時。將水倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 0至100%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.490 g，74.0%)。

【0708】

[步驟5]合成1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(哌嗪-1-基)-3-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

在室溫下將步驟4中製備的4-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-2-側氧基-3-(吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.490 g，0.787 mmol)及三氟乙酸(0.603

mL，7.870 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至60%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.267 g，64.9%)。

【0709】

[步驟6]合成化合物328

在室溫下將步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(哌嗪-1-基)-3-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.130 g，0.249 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.105 g，0.498 mmol)及甲醛(37.00%，0.061 g，0.746 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.086 g，64.5%)。

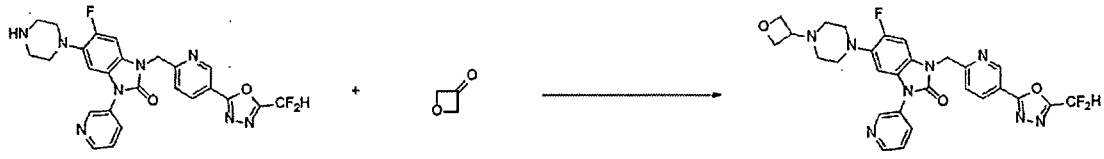
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (td, *J* = 5.0, 2.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.26 (s,

2H), 3.10 - 2.90 (m, 4H), 2.70 - 2.40 (m, 4H), 2.32 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 537.5 ($M^+ + 1$)。

【0710】

實例329：合成化合物329：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物329



在室溫下將化合物328之步驟5中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-5-(哌嗪-1-基)-3-(吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.130 g，0.249 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.105 g，0.498 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.054 g，0.746 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.113 g，78.4%)。

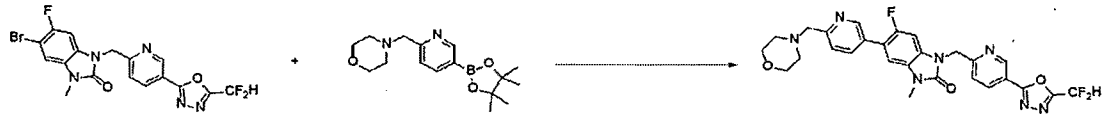
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.64 (td, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 4H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.03 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H),

2.60 - 2.45 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 579.3 (M^+ + 1)。

【0711】

實例330：合成化合物330：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(6-((N-嗎啉基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物330



在室溫下將化合物147之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.200 g，0.440 mmol)、4-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)甲基)嗎啉(0.161 g，0.528 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.014 g，0.022 mmol)及碳酸銫(0.170 g，0.881 mmol)混合於1,4-二噁烷(2.5 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(0.188 g，77.5%)。

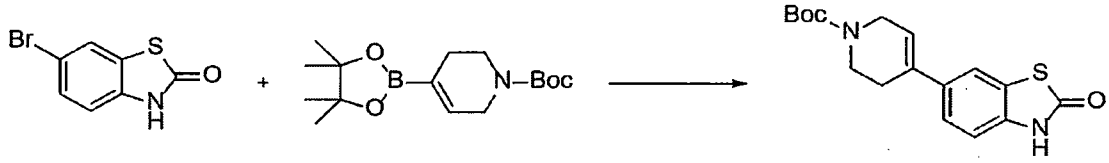
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (td, *J* = 5.0, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.71 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.67 (s,

2H), 3.46 (s, 3H), 2.51 (t, J = 4.4 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 553.4 (M^+ + 1)。

【0712】

實例331：合成化合物331：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

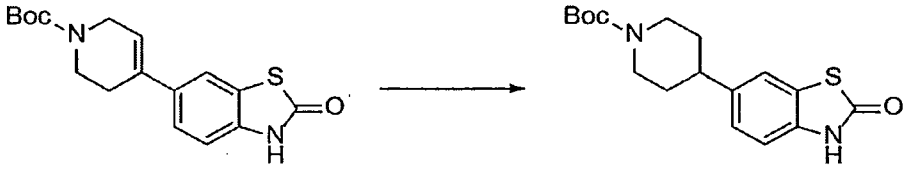
[步驟1]合成4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯



在室溫下將6-溴苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(1.500 g，6.519 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)- 甲酸第三丁酯(2.419 g，7.823 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)($Pd(dppf)Cl_2$，0.239 g，0.326 mmol)及碳酸銫(6.372 g，19.558 mmol)溶解於1,4-二噁烷(30 mL)/水(10 mL)，其後將所得溶液在100℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 5至30%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.700 g，14.7%)。

【0713】

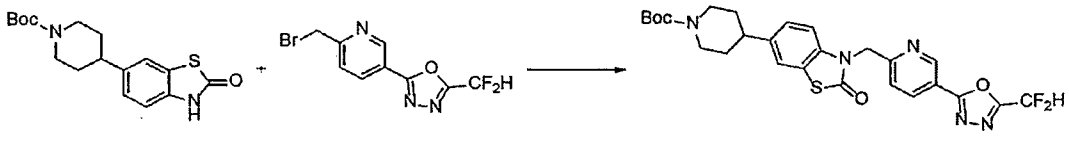
[步驟2]合成4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將步驟1中製備的4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(0.700 g，2.106 mmol)溶解於甲醇(50 mL)中且在室溫下攪拌，其後在相同溫度下將10%-Pd/C (70 mg)緩慢添加至所得溶液中且在50℃下在與其連接的氫氣球存在下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。經由矽藻土墊過濾反應混合物以自其移除固體，其後在減壓下自所得濾液移除溶劑，且隨後在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.217 g，30.8%，淡黃色固體)。

【0714】

[步驟3]合成4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

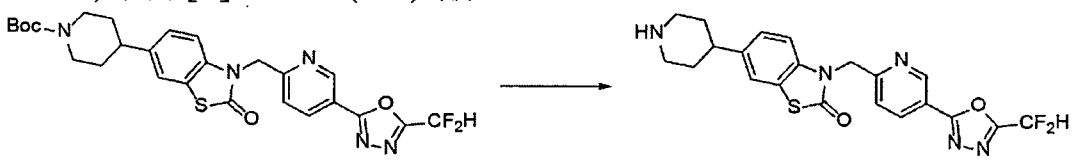


在室溫下將步驟2中製備的4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.217 g，0.649 mmol)、2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.207 g，0.714 mmol)、碳酸鉀(0.135 g，0.973 mmol)及碘化鉀(0.011 g，0.065 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，其後將所得溶液在100℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中且用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至20%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.100 g，28.4%)。

【0715】

[步驟4]合成3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-

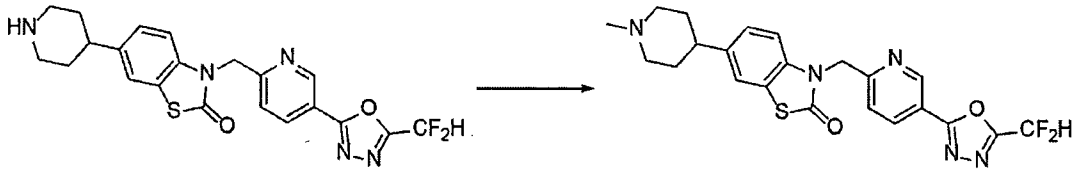
(哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮



在室溫下將步驟3中製備的4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.100 g，0.184 mmol)及三氟乙酸(0.014 mL，0.184 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.064 g，78.4%，黃色油狀物)。

【0716】

[步驟5]合成化合物331



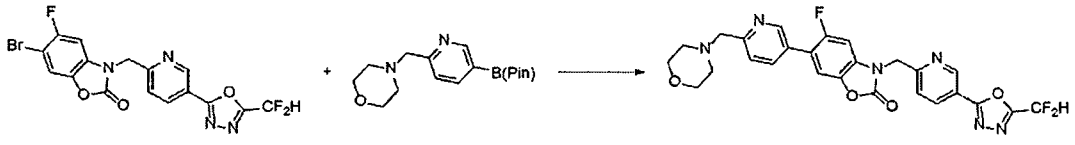
在室溫下將步驟4中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(0.064 g，0.144 mmol)、甲醛(37.00%溶液，0.016 mL，0.216 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.061 g，0.289 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和氯化鈉水溶液倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.055 g，83.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.33 - 2.32 (m, 2H), 2.06 - 2.04 (m, 2H), 1.91 - 1.88 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 458.4 (M^+ + 1)。

【0717】

實例332：合成化合物332：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(6-((N-嗎啉基)甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物332



在室溫下將6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.227 mmol)、4-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)甲基)嗎啉(0.083 g，0.272 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.007 g，0.011 mmol)及碳酸銫(0.148 g，0.453 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2.5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.009 g，7.4%)。

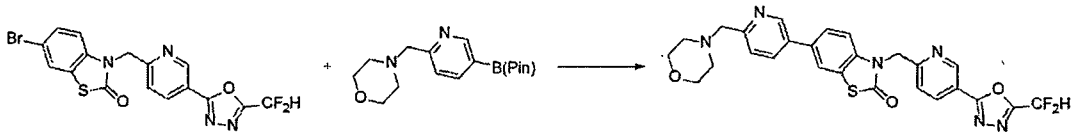
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.60

(m, 2H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.83 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.82 (brs, 6H), 2.64 (brs, 4H); **LRMS** (ES) m/z 539.4 (M^+ + 1)。

【0718】

實例333：合成化合物333：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(6-((N-嗎啉基)甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物333



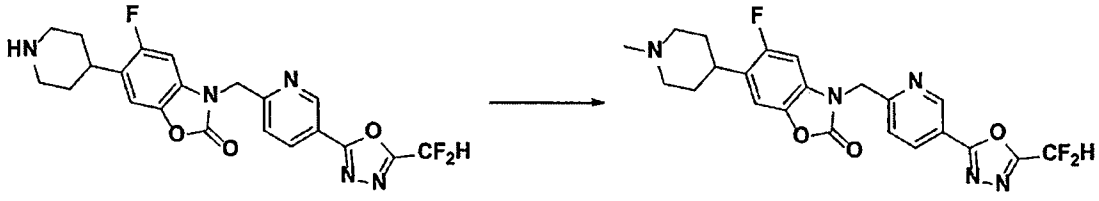
在室溫下將6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.228 mmol)、4-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)甲基)嗎啉(0.083 g，0.273 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.007 g，0.011 mmol)及碳酸銫(0.148 g，0.455 mmol)混合於1,4-二噁烷(1.5 mL)/水(0.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2.5%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(0.034 g，27.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.79 - 3.75 (m, 6H), 2.59 (brs, 4H); **LRMS** (ES) m/z 537.4 (M^+ + 1)。

【0719】

實例334：合成化合物334：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物334



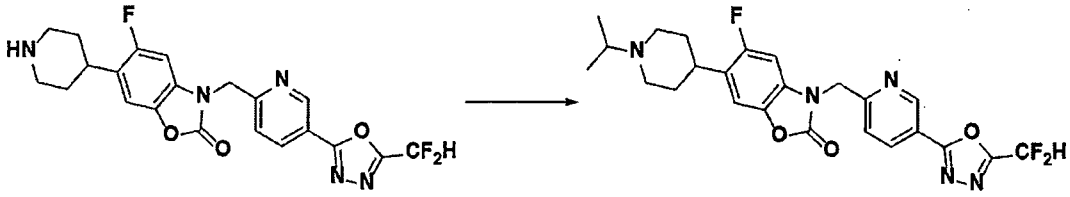
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.225 mmol)及甲醛(37.00%溶液，0.025 mL，0.337 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.449 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.060 g，58.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.12 - 3.09 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.06 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 460.4 (M^+ + 1)。

【0720】

實例335：合成化合物335：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(1-異丙基哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物335



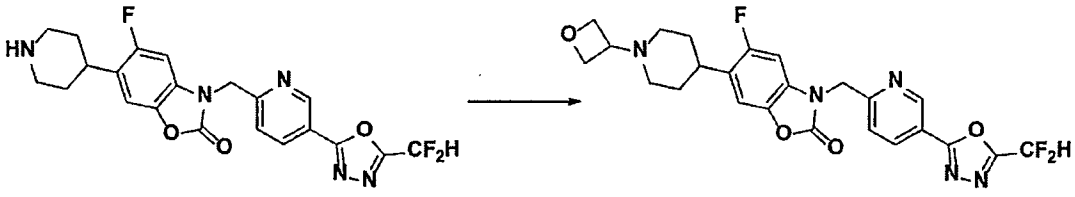
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.225 mmol)及丙酮(0.025 mL，0.337 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.095 g，0.449 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.056 g，51.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.12 - 3.09 (m, 2H), 2.92 - 2.91 (m, 2H), 2.40 - 2.35 (m, 2H), 1.88 - 1.87 (m, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 488.5 (M^+ + 1)。

【0721】

實例336：合成化合物336：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物336



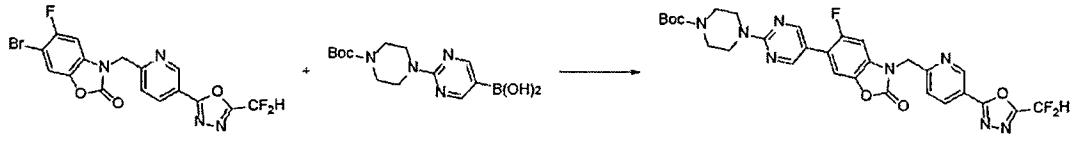
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(哌啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.635 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.061 mL，0.953 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.269 g，1.271 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.042 g，13.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.74 - 4.70 (m, 4H), 3.58 - 3.57 (m, 1H), 2.93 - 2.92 (m, 3H), 2.03 - 2.02 (m, 2H), 1.65 - 1.64 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 502.4 (M^+ + 1)。

【0722】

實例337：合成化合物337：4-(5-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

[步驟1]合成化合物337



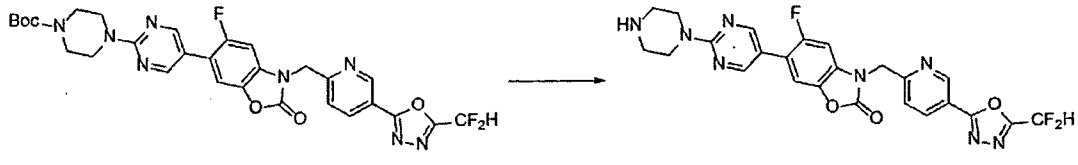
在室溫下將6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.500 g，1.133 mmol)、2-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.418 g，1.360 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.037 g，0.057 mmol)及碳酸銫(0.739 g，2.267 mmol)混合於1,4-二噁烷(9 mL)/水(3 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/已烷= 10至70%)純化且濃縮，得到呈淡棕色固體形式之標題化合物(0.200 g，28.3%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.45 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.83 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.93 - 3.91 (m, 4H), 3.57 - 3.55 (m, 4H), 1.52 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 625.2 (M^+ + 1)。

【0723】

實例338：合成化合物338：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

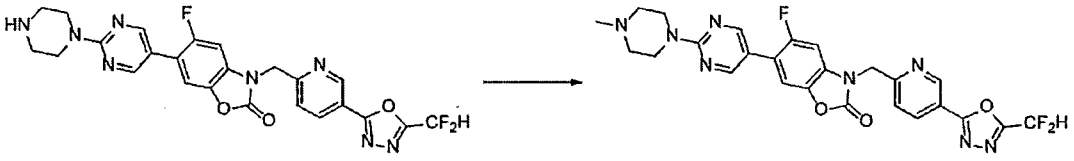


在室溫下將4-(5-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)

甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.241 g，0.386 mmol)及三氟乙酸(0.295 mL，3.859 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.132 g，65.2%，棕色固體)。

【0724】

[步驟2]合成化合物338



在室溫下將步驟1中製備的3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲 基)-5-氟-6-(2-(哌 嗪-1-基)嘧 啶-5-基)苯 并[d]噁 唑-2(3H)-酮(0.070 g，0.133 mmol)及甲醛(37.00%溶液，0.015 mL，0.200 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.057 g，0.267 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2, 47 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.046 g，64.0%)。

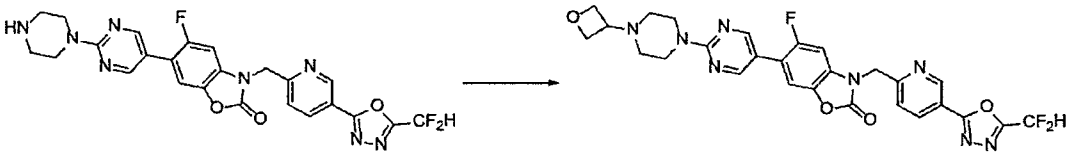
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 8.47 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.79 - 3.77 (m, 4H), 2.38 - 2.36 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 539.1

($M^+ + 1$)。

【0725】

實例339：合成化合物339：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(2-(4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物339



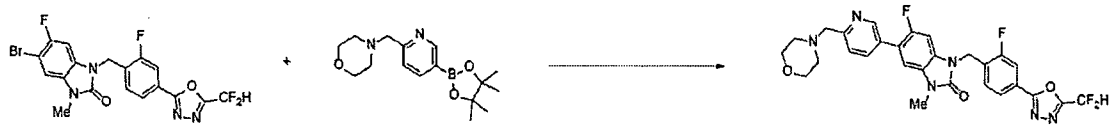
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.060 g，0.114 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.012 g，0.172 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.048 g，0.229 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2.5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.026 g，39.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 8.47 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.57 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.49 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.81 - 3.80 (m, 4H), 3.50 - 3.49 (m, 1H), 2.34 - 2.33 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 581.5 ($M^+ + 1$)。

【0726】

實例340：合成化合物340：1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-甲基-5-(6-((N-嗎啉基)甲基)吡啶-3-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物340



在室溫下將化合物148之步驟1中製備的5-溴-1-(4-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氟苯甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.200 g，0.424 mmol)、4-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)甲基)嗎啉(0.155 g，0.509 mmol)、碳酸銫(0.277 g，0.849 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.014 g，0.021 mmol)混合於1,4-二噁烷(2 mL)/水(0.6 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.135 g，55.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.60 - 2.45 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 569.35 (M^+ + 1)。

【0727】

實例341：合成化合物341：4-(5-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

[步驟1]合成化合物341

在室溫下將化合物147之步驟4中製備的5-溴-1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(1.500 g，3.302 mmol)、(2-(4-(第三丁氧基羰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(1.221 g，3.963 mmol)、碳酸銫(2.152 g，6.605 mmol)及[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.108 g，0.165 mmol)混合於1,4-二噁烷(9 mL)/水(3 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。反應混合物經由玻璃過濾器過濾以自其移除固體，其後將碳酸氫鈉飽和水溶液倒入所得濾液中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/已烷= 50至70%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.590 g，28.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.35 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.86 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.52 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 638.38 (M^+ + 1)。

【0728】

實例342：合成化合物342：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物342

在室溫下將化合物341之步驟1中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.118 g，0.558 mmol)及甲醛(37.00%，0.068 g，0.837 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.141 g，91.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.88 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.48 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 552.35 (M^+ + 1)。

【0729】

實例343：合成化合物343：1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(2-(4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮

[步驟1]合成化合物343

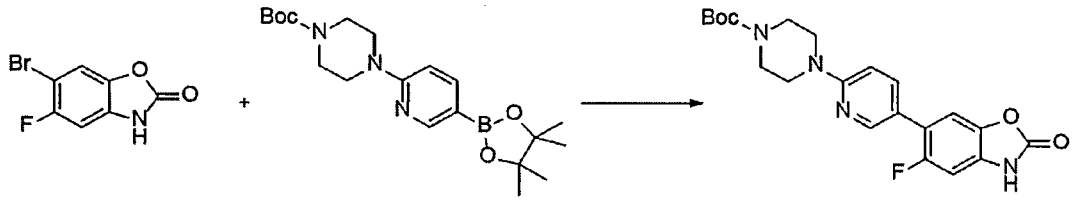
在室溫下將化合物341之步驟1中製備的1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-氟-3-甲基-5-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(0.150 g，0.279 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.118 g，0.558 mmol)及氧雜環丁-3-酮(0.060 g，0.837 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.115 g，69.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 8.34 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 51.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.67 (td, *J* = 7.5, 5.6 Hz, 4H), 3.91 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.40 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 594.24 (M^+ + 1)。

【0730】

實例344：合成化合物344：4-(5-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

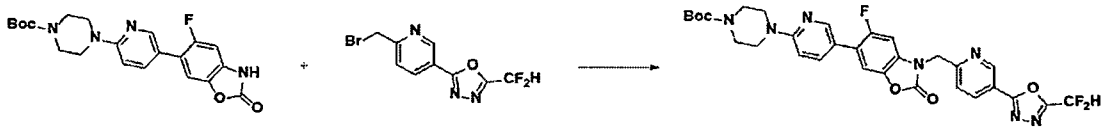
[步驟1]合成4-(5-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將6-溴-5-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.500 g，2.155 mmol)、4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.007 g，2.586 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.070 g，0.108 mmol)及碳酸銫(1.404 g，4.310 mmol)混合於1,4-二噁烷(4 mL)/水(1 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱30分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。將乙醚(20 mL)置於所得濃縮物中且攪拌，其後過濾沈澱固體，隨後用乙醚洗滌，且隨後乾燥，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.783 g，87.7%)。

【0731】

[步驟2]合成化合物344



在室溫下將步驟1中製備的4-(5-(5-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.783 g，1.889 mmol)、2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.603 g，2.078 mmol)、碳酸鉀(0.392 g，2.834 mmol)及碘化鉀(0.031 g，0.189 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)，其後將所得溶液在100℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其

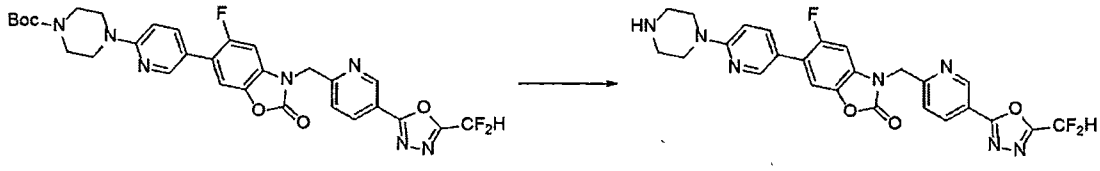
後將碳酸氫鈉飽和水溶液倒入所得濃縮物中，且隨後用乙酸乙酯進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。將乙醚置於所得濃縮物中且攪拌，其後過濾沈澱固體，隨後用乙醚洗滌，且隨後乾燥，得到呈灰色固體形式之標題化合物(0.794 g，67.4%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.83 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.62 - 3.60 (m, 8H), 1.51 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 624.4 (M^+ + 1)。

【0732】

實例345：合成化合物345：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物345



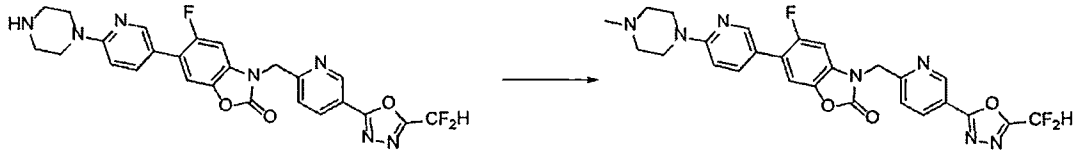
在室溫下4-(5-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.045 g，0.072 mmol)及三氟乙酸(0.028 mL，0.361 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液4小時。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後將飽和碳酸氫鈉水溶液及二氯甲烷置於所得濃縮物中且攪拌，以濾出沈澱固體，隨後用已烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.023 g，60.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.45 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 6H), 2.86 (brs, 2H); **LRMS** (ES) m/z 524.1 (M^+ + 1)。

【0733】

實例346：合成化合物346：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物346



在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.200 g，0.382 mmol)及甲醛(37.00%溶液，0.043 mL，0.573 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.162 g，0.764 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到產物。隨後，將乙醚插入所得產物中且攪拌，以濾出沈澱固體，隨後用乙醚洗滌，且隨後乾燥，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.011 g，5.4%)。

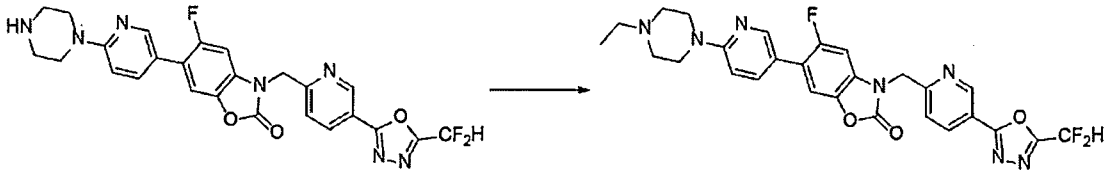
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 7.5, 2.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2

Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.83 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.72 (brs, 4H), 2.68 (brs, 4H), 2.45 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 538.4 (M^+ + 1)。

【0734】

實例347：合成化合物347：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物347



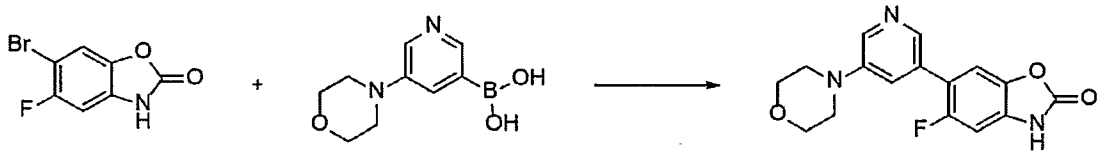
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.200 g，0.382 mmol)、乙醛(0.032 mL，0.573 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.162 g，0.764 mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.011 g，5.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.32 (brs, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.70 - 3.67 (m, 4H), 2.64 - 2.63 (m, 4H), 2.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H); **LRMS** (ES) m/z 552.4 (M^+ + 1)。

【0735】

實例348：合成化合物348：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(5-嗎啉基吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

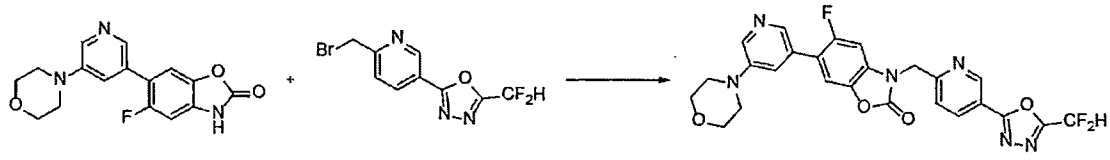
[步驟1]合成5-氟-6-(5-嗎啉基吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮



在室溫下將6-溴-5-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.200 g，0.862 mmol)、(2-嗎啉基吡啶-4-基)硼酸(0.215 g，1.034 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.028 g，0.043 mmol)及碳酸銫(0.562 g，1.724 mmol)溶解於1,4-二噁烷(15 mL)/水(0.5 mL)，其後將所得溶液在100℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至50%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.064 g，23.5%)。

【0736】

[步驟2]合成化合物348



在室溫下將步驟1中製備的5-氟-6-(5-嗎啉基吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.064 g，0.203 mmol)、2-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑(0.071 g，0.244 mmol)、碳酸鉀(0.042 g，0.304 mmol)

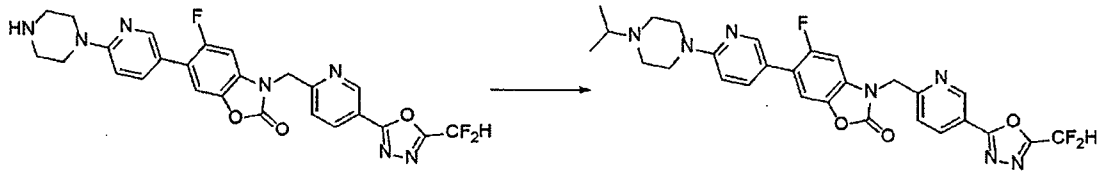
及碘化鉀(0.003 g，0.020 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，其後將所得溶液在100℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至50%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.016 g，15.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.83 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.29 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 525.1 (M^+ + 1)。

【0737】

實例349：合成化合物349：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(6-(4-異丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物349



在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.200 g，0.382 mmol)、丙酮(0.042 mL，0.573 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.162 g，0.764 mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著

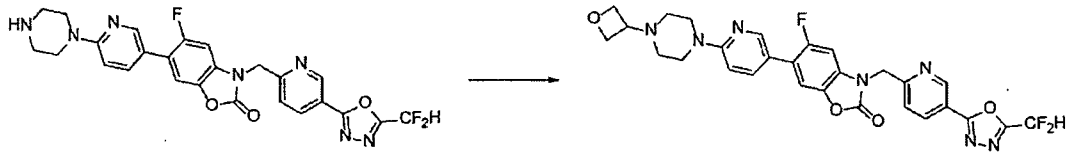
在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈棕色固體形式之標題化合物(0.056 g，25.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.70 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.92 - 2.89 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 566.2 ($M^+ + 1$)。

【0738】

實例350：合成化合物350：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(6-(4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物350



在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.200 g，0.382 mmol)、氧雜環丁-3-酮(0.037 mL，0.573 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.162 g，0.764 mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液18小時。將飽和氯化鈉水溶液倒入反應混合物中，其後用二氯甲烷進行萃取，隨後經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且隨後在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；

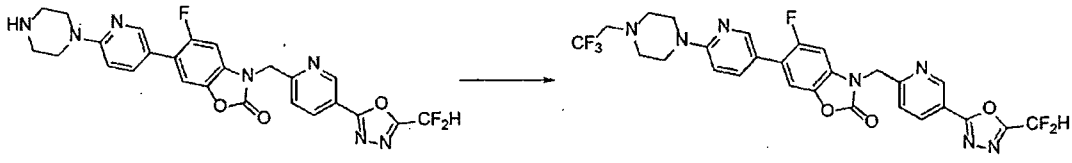
甲醇/二氯甲烷= 0至2.5%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.011 g，5.0%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.83 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.73 (brs, 4H), 3.71 - 3.61 (m, 6H), 2.53 (brs, 4H); **LRMS** (ES) m/z 580.3 (M^+ + 1)。

【0739】

實例351：合成化合物351：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物351



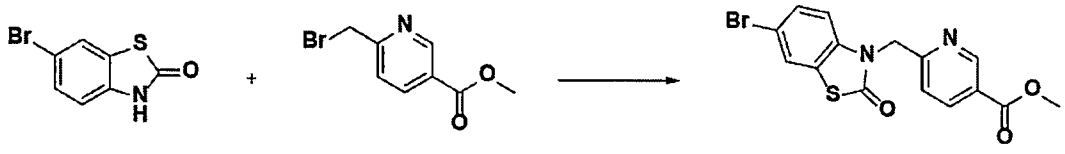
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.200 g，0.382 mmol)、三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.133 g，0.573 mmol)及碳酸鉀(0.106 g，0.764 mmol)溶解於乙腈(5 mL)，其後在回流下加熱所得溶液18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至50%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.028 g，12.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.83 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.66 - 3.65 (m, 4H), 3.06 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 606.2 (M^+ + 1)。

【0740】

實例352：合成化合物352：4-(4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

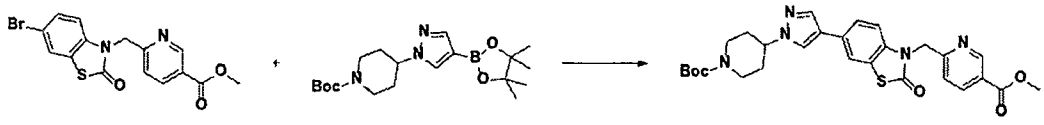
[步驟1]合成6-((6-溴-2-側氧基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)甲基)菸鹼酸甲酯



在室溫下將6-溴苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(1.000 g，4.346 mmol)、6-(溴甲基)菸鹼酸甲酯(2.000 g，8.693 mmol)、碳酸鉀(1.201 g，8.693 mmol)及碘化鉀(0.072 g，0.435 mmol)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)，其後將所得溶液在100℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/已烷= 5至15%)純化且濃縮，得到產物。隨後，將乙醚插入所得產物中且攪拌，以濾出沈澱固體，隨後用乙醚洗滌，且隨後乾燥，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.700 g，42.5%)。

【0741】

[步驟2]合成6-((6-(1-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2-側氧基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)甲基)菸鹼酸甲酯



在室溫下將步驟1中製備的6-((6-溴-2-側氧基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)甲基)菸鹼酸甲酯(0.700 g，1.846 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.836 g，2.215 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.060 g，0.092 mmol)及碳酸銫(1.203 g，3.692 mmol)溶解於1,4-二噁烷(12 mL)/水(3 mL)，其後將所得溶液在100℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/已烷= 20至60%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.920 g，90.7%)。

【0742】

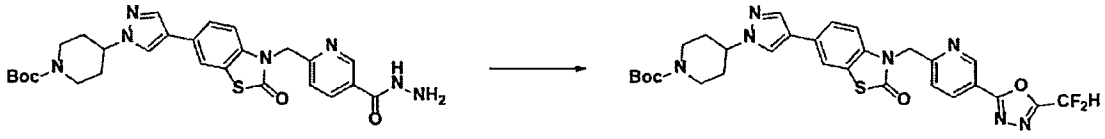
[步驟3]合成4-(4-(3-((5-(肼羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

在室溫下將步驟2中製備的6-((6-(1-(1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2-側氧基苯并[d]噻唑-3(2H)-基)甲基)菸鹼酸甲酯(0.920 g，1.674 mmol)及單水合肼(0.813 mL，16.738 mmol)溶解於乙醇(10 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室

溫來完成反應。過濾沈澱固體，隨後用乙醇洗滌，且隨後乾燥，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.717 g，77.9%)。

【0743】

[步驟4]合成化合物352



在室溫下將步驟3中製備的4-(4-(3-((5-(肼羰基)吡啶-2-基)甲基)-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.717 g，1.304 mmol)及咪唑(0.266 g，3.913 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)，其後向所得溶液中添加2,2-二氟乙酸酐(0.487 mL，3.913 mmol)，隨後在回流下加熱18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，且用二氯甲烷進行萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，接著用無水硫酸鎂脫水，接著過濾且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，12 g濾筒；乙酸乙酯/己烷 = 5至40%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.856 g，107.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.18 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.97 - 1.93 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 610.3 (M^+ + 1)。

【0744】

實例353：合成化合物353：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-

2-基)甲基)-6-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物353

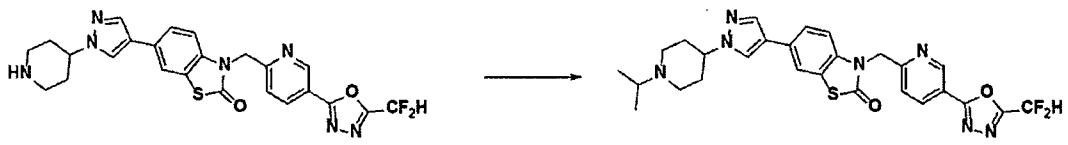
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-(哌 啶-4-基)-1H-吡 唑-4-基)苯 并[d]噻 唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.196 mmol)及甲醛(38.00%溶液，0.022 mL，0.294 mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.083 g，0.393 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.068 g，66.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05 - 6.81 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 524.3 (M^+ + 1)。

【0745】

實例354：合成化合物354：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物354



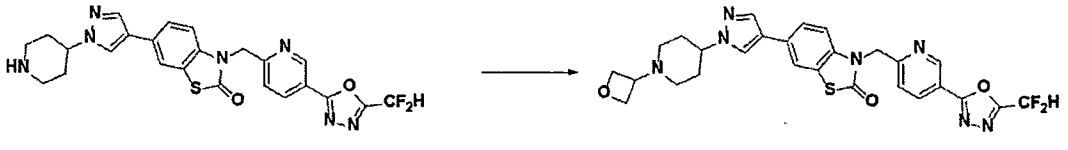
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-(哌 啶-4-基)-1H-吡 唑-4-基)苯 并[d]噻 唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.196 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.083 g，0.393 mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)，其後將丙酮(0.022 mL，0.294 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡橙色固體形式之標題化合物(0.025 g，23.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10 - 6.82 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.09 - 3.08 (m, 2H), 2.89 - 2.88 (m, 2H), 2.41 - 2.40 (m, 2H), 2.26 - 2.24 (m, 2H), 2.08 - 2.06 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 552.4 (M^+ + 1)。

【0746】

實例355：合成化合物355：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲 基)-6-(1-(1-(氧雜環丁-3-基)哌 啶-4-基)-1H-吡 唑-4-基)苯 并[d]噻 唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物355



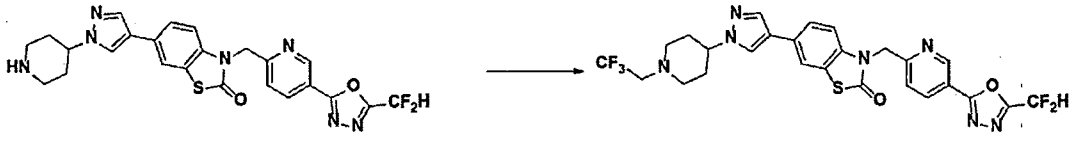
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-(哌 啶-4-基)-1H-吡 唑-4-基)苯 并[d]噻 唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.196 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.083 g，0.393 mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)，其後將3-氧雜環丁酮(0.019 mL，0.294 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/已烷= 50至90%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.045 g，40.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10 - 6.82 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.72 - 4.64 (m, 4H), 4.21 - 4.17 (m, 1H), 3.58 - 3.55 (m, 1H), 2.93 - 2.91 (m, 2H), 2.26 - 2.23 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 566.3 (M^+ + 1)。

【0747】

實例356：合成化合物356：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物356



在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-(哌 啶-4-基)-1H-吡 唑-4-基)苯 并[d]噻 唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.196

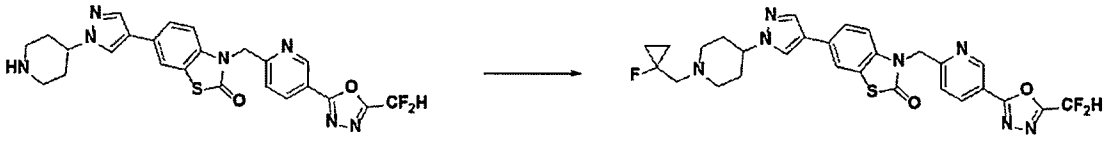
mmol)、三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.042 mL，0.294 mmol)及碳酸鉀(0.054 g，0.393 mmol)溶解於乙腈(4 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/已烷= 20至60%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.075 g，64.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.11 - 6.82 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 4H), 2.62 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 592.2 (M^+ + 1)。

【0748】

實例357：合成化合物357：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-(1-((1-氟環丙基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物357



在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(1-(哌 啶-4-基)-1H-吡 唑-4-基)苯 并[d]噻 唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.196 mmol)及1-氟環丙烷-1-甲醛(0.026 g，0.294 mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.083 g，0.393 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物

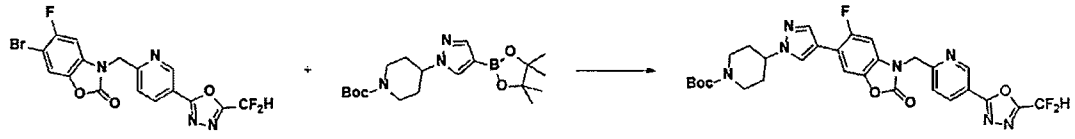
中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 50至90%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.067 g，58.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 - 6.82 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.82 (d, *J* = 21.4 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 0.68 - 0.62 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 582.3 (M^+ + 1)。

【0749】

實例358：合成化合物358：4-(4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

[步驟1]合成化合物358



在室溫下將6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(2.000 g，4.534 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.053 g，5.440 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.148 g，0.227 mmol)及碳酸銫(2.954 g，9.067 mmol)混合於1,4-二噁烷(20 mL)/水(5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓

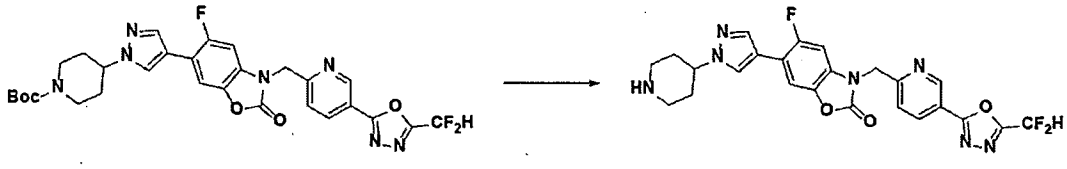
下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，40 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 20至70%)純化且濃縮，得到呈淡橙色固體形式之標題化合物(0.491 g，17.7%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.08 - 6.83 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.19 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.00 - 1.96 (m, 2H), 1.51 (s, 9H); **LRMS** (ES) m/z 612.2 (M^+ + 1)。

【0750】

實例359：合成化合物359：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物359



在室溫下將4-(4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.591 g，0.966 mmol)及三氟乙酸(0.370 mL，4.832 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液6小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。在無額外純化過程之情況下使用標題化合物(0.515 g，104.2%，淺褐色固體)。

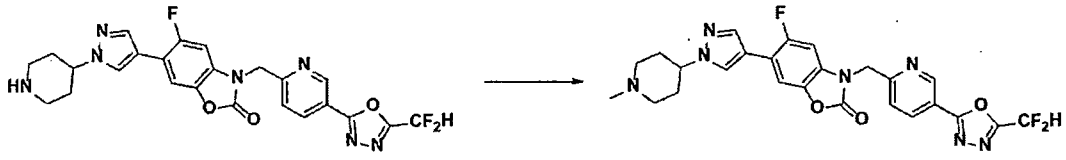
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.47

(dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.45 (m, 1H), 7.31 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 2.90 - 2.88 (m, 2H), 2.12 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 512.0 (M^+ + 1)。

【0751】

實例360：合成化合物360：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲 基)-5-氟-6-(1-(1-甲 基 哌 啶-4-基)-1H-吡 唑-4-基)苯 并[d]噁 唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物360



在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(1-(哌 啶-4-基)-1H-吡 唑-4-基)苯 并[d]噁 唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.196 mmol)及甲醛(38.00%溶液，0.021 mL，0.293 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.083 g，0.391 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至10%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.023 g，22.4%)。

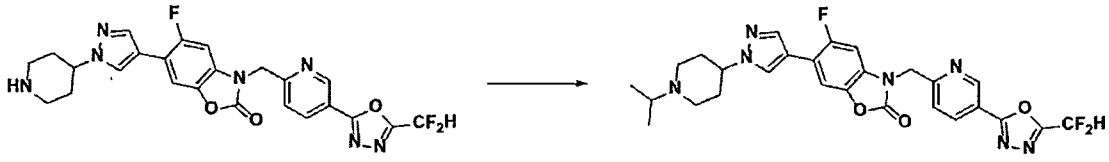
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.80 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.8

Hz, 1H), 7.08 - 6.83 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.26 - 4.25 (m, 1H), 3.15 - 3.14 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36 - 2.19 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 526.2 (M+ + 1)。

【0752】

實例361：合成化合物361：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物361



在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.196 mmol)及丙酮(0.022 mL，0.293 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.083 g，0.391 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.018 g，16.6%)。

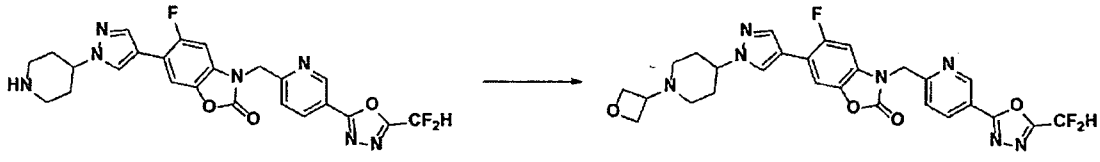
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.80 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 3.51 - 3.49 (m, 2H), 3.11 - 3.08 (m, 1H), 2.37 - 2.36 (m, 2H), 2.25 -

2.19 (m, 2H), 2.13 - 2.11 (m, 2H), 1.32 - 1.13 (m, 6H); **LRMS** (ES) m/z 554.5 ($M^+ + 1$)。

【0753】

實例362：合成化合物362：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(1-(1-(氧雜環丁-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物362



在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.196 mmol)及3-氧雜環丁酮(0.019 mL，0.293 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.083 g，0.391 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2.5%)純化且濃縮，得到呈淡黃色固體形式之標題化合物(0.056 g，5.1%)。

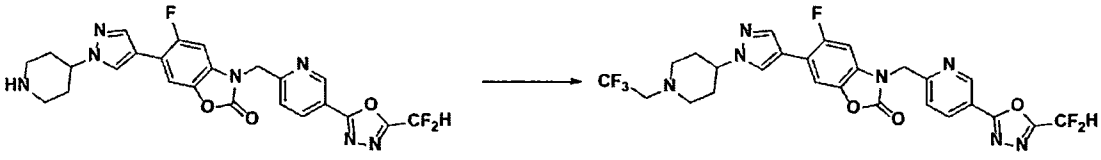
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.80 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.08 - 6.83 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.72 - 4.64 (m, 4H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 2.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.23 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 2.03 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 568.4 (M^+ +

1)。

【0754】

實例363：合成化合物363：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(1-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物363



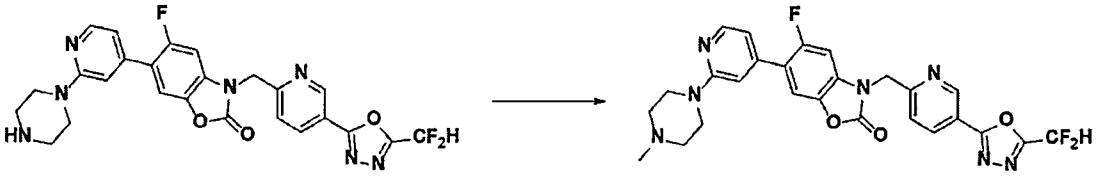
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.196 mmol)、三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.042 mL，0.293 mmol)及碳酸鉀(0.054 g，0.391 mmol)溶解於乙腈(4 mL)，其後將所得溶液在80℃下攪拌18小時，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，隨後將水倒入所得濃縮物中，且用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 10至40%)純化且濃縮，得到呈黃色固體形式之標題化合物(0.006 g，5.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.08 - 6.83 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.21 - 4.20 (m, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 4H), 2.63 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 4H); **LRMS** (ES) m/z 594.3 (M^+ + 1)。

【0755】

實例364：合成化合物364：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物364



在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.191 mmol)及甲醛(38.00%溶液，0.021 mL，0.287 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.382 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.072 g，70.1%)。

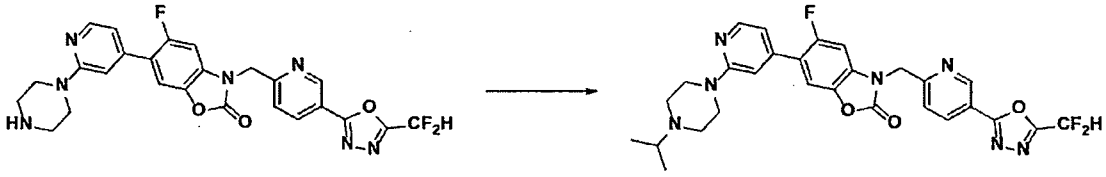
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 6.74 (brs, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.62 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.55 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H); **LRMS** (ES) m/z 538.3 (M^+ + 1)。

【0756】

實例365：合成化合物365：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(2-(4-異丙基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-

酮

[步驟1]合成化合物365



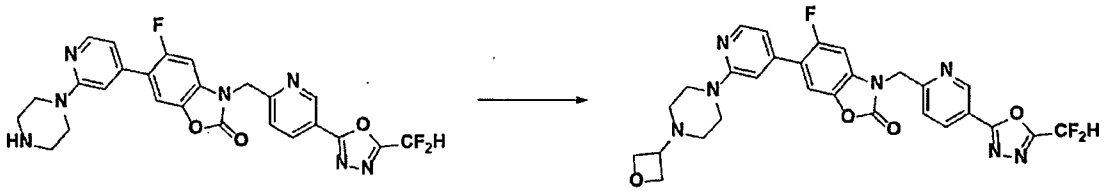
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.191 mmol)及丙酮(0.021 mL，0.287 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.382 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.072 g，66.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.82 (m, 2H), 6.73 (brs, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.60 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.65 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 1.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H); **LRMS** (ES) m/z 566.1 (M^+ + 1)。

【0757】

實例366：合成化合物366：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(2-(4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物366



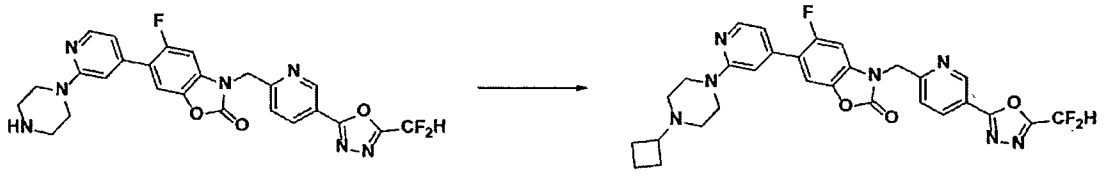
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.191 mmol)及3-氧雜環丁酮(0.018 mL，0.287 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.382 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2.5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.030 g，27.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.83 (m, 2H), 6.77 - 6.74 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.73 - 4.67 (m, 4H), 4.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.57 - 3.54 (m, 1H), 2.47 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H); **LRMS** (ES) m/z 580.4 (M^+ + 1)。

【0758】

實例367：合成化合物367：6-(2-(4-環丁基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成化合物367



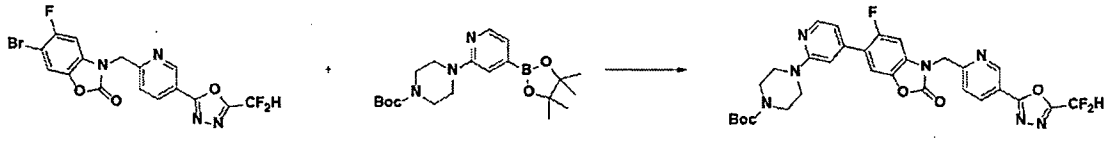
在室溫下將3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮(0.100 g，0.191 mmol)及環丁酮(0.021 g，0.287 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)，其後將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.081 g，0.382 mmol)添加至所得溶液中且在相同溫度下攪拌18小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液倒入反應混合物中，隨後用二氯甲烷進行萃取，接著經由塑膠過濾器過濾以自其移除固體殘餘物及水溶液層，且接著在減壓下濃縮。使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，4 g濾筒；甲醇/二氯甲烷= 0至2.5%)純化且濃縮，得到呈白色固體形式之標題化合物(0.052 g，47.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 6.74 - 6.43 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 2H), 1.77 - 1.73 (m, 2H); **LRMS** (ES) m/z 578.4 (M^+ + 1)。

【0759】

實例368：合成化合物368：3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-6-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[步驟1]合成4-(4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

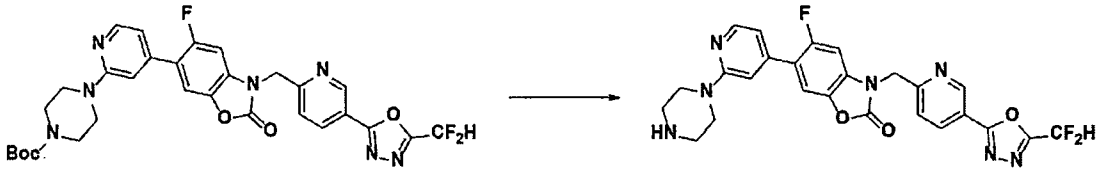


在室溫下將6-溴-3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)

甲基)-5-氟苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(2.000 g，4.534 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.118 g，5.440 mmol)、[1,1'-雙(二-第三丁基膦)二茂鐵]二氯化鈀(II)($Pd(dtbpf)Cl_2$，0.148 g，0.227 mmol)及碳酸銫(2.954 g，9.067 mmol)混合於1,4-二噁烷(10 mL)/水(2.5 mL)，其後用微波照射所得混合物，隨後在100℃下加熱20分鐘，且隨後藉由將溫度降低至室溫來完成反應。在減壓下自反應混合物移除溶劑，其後使所得濃縮物經由管柱層析(SiO_2，24 g濾筒；乙酸乙酯/己烷= 5至20%)純化且濃縮，得到呈灰色固體形式之標題化合物(1.260 g，44.6%)。

【0760】

[步驟2]合成化合物368



在室溫下將步驟1中製備的4-(4-(3-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)-5-氟-2-側氧基-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.000 g，1.604 mmol)及三氟乙酸(0.982 mL，12.829 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)，其後在相同溫度下攪拌所得溶液5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液及二氯甲烷置於反應混合物中且攪拌，以濾出沈澱固體，隨後用二氯甲烷洗滌，且隨後乾燥，得到呈粉紅色固體形式之標題化合物(0.830 g，98.9%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.45 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.92

(d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.75 (brs, 4H), 3.17 (brs, 4H); **LRMS** (ES) m/z 524.1 (M^+ + 1)。

【0761】

量測及分析本發明化合物之活性的協定

<實驗實例1>HDAC酶活性抑制之鑑別(活體外)

選擇性HDAC6抑制劑對於HDAC1抑制之選擇性至關重要，其為引起副作用之原因，且因此鑑別出HDAC1/6酶選擇性及細胞選擇性(HDAC1：組蛋白乙醯化/HDAC6：微管蛋白乙醯化)。

【0762】

1. 實驗方法

測試材料之HDAC酶抑制能力藉由使用HDAC1螢光藥物發現分析套組(Enzolifesciences：BML-AK511)及HDAC6人類重組(Calbiochem：382180)來量測。就HDAC1分析而言，以100、1000及10000 nM之濃度處理樣品。就HDAC6分析而言，以0.1、1、10、100及1000 nM之濃度處理樣品。在以上樣品處理之後，反應在37℃下繼續60分鐘，隨後用顯影劑處理，且隨後在37℃下進行反應30分鐘，其後藉由使用FlexStatin3 (分子裝置)來量測螢光強度(Ex 390，Em 460)。

【0763】

2. 實驗結果

根據以上實驗方法得到的HDAC酶抑制活性之量測結果展示於下表2中。

[表2]

化合物	HDAC6 IC_{50} (μM)	HDAC1 IC_{50} (μM)	化合物	HDAC6 IC_{50} (μM)	HDAC1 IC_{50} (μM)
1	0.236	>10	**185**	0.202	>10
2	0.203	>10	**186**	0.554	>10
3	0.115	>10	**187**	0.064	>10
4	0.178	>10	**188**	0.030	>10
5	0.340	>10	**189**	0.037	>10
6	0.203	>10	**190**	0.046	>10
7	0.264	>10	**191**	0.037	>10
8	0.171	>10	**192**	0.079	>10
9	0.332	>10	**193**	0.048	>10
10	0.222	>10	**194**	0.084	>10
11	0.241	>10	**195**	0.050	>10
12	0.160	>10	**196**	0.126	>10
13	0.161	>10	**197**	0.235	>10
14	0.209	>10	**198**	0.195	>10
15	0.193	>10	**199**	0.175	>10
16	0.239	>10	**200**	0.040	>10
17	0.214	>10	**201**	0.070	>10
18	0.267	>10	**202**	0.139	>10
19	2.422	>10	**203**	0.105	>10
20	0.285	>10	**204**	0.140	>10
21	0.299	>10	**205**	0.739	>10
22	0.109	>10	**206**	0.058	>10
23	0.241	>10	**207**	0.173	>10
24	0.137	>10	**208**	0.013	>10
25	0.084	>10	**209**	0.017	>10
26	0.209	>10	**210**	0.038	>10
27	0.110	>10	**211**	0.048	>10
28	0.064	>10	**212**	0.010	>10
29	0.210	>10	**213**	0.014	>10
30	0.444	>10	**214**	0.015	>10
31	0.108	>10	**215**	0.020	>10
32	0.228	>10	**216**	0.018	>10
33	0.169	>10	**217**	0.006	>10
34	0.235	>10	**218**	0.044	>10
35	0.203	>10	**219**	0.033	>10

36	0.131	>10	**220**	0.018	>10
37	0.158	>10	**221**	0.008	>10
38	0.202	>10	**222**	0.021	>10
39	0.167	>10	**223**	0.016	>10
40	0.155	>10	**224**	0.008	>10
41	0.092	>10	**225**	0.011	>10
42	0.106	>10	**226**	0.010	>10
43	0.121	>10	**227**	0.032	>10
44	0.076	>10	**228**	0.047	>10
45	0.121	>10	**229**	0.312	>10
46	0.103	>10	**230**	0.016	>10
47	0.126	>10	**231**	0.009	>10
48	0.022	>10	**232**	0.643	>10
49	0.035	>10	**233**	0.107	>10
50	0.039	>10	**234**	0.054	>10
51	0.032	>10	**235**	0.103	>10
52	0.034	>10	**236**	0.068	>10
53	0.037	>10	**237**	1.137	>10
54	0.039	>10	**238**	0.203	>10
55	0.039	>10	**239**	0.051	>10
56	0.034	>10	**240**	0.027	>10
57	0.036	>10	**241**	0.094	>10
58	0.028	>10	**242**	0.046	>10
59	0.038	>10	**243**	0.017	>10
60	0.031	>10	**244**	0.074	>10
61	0.032	>10	**245**	0.684	>10
62	0.259	>10	**246**	0.023	>10
63	0.057	>10	**247**	0.009	>10
64	0.044	>10	**248**	0.006	>10
65	0.084	>10	**249**	0.018	>10
66	0.072	>10	**250**	0.018	>10
67	0.041	>10	**251**	0.374	>10
68	0.034	>10	**252**	0.207	>10
69	0.028	>10	**253**	0.271	>10
70	0.031	>10	**254**	0.472	>10
71	0.019	>10	**255**	0.048	>10
72	0.026	>10	**256**	0.008	>10
73	0.080	>10	**257**	0.012	>10
74	0.070	>10	**258**	0.013	>10

75	0.046	>10	**259**	0.014	>10
76	0.031	>10	**260**	0.045	>10
77	0.035	>10	**261**	0.057	>10
78	0.079	>10	**262**	0.107	>10
79	0.066	>10	**263**	0.059	>10
80	0.061	>10	**264**	0.061	>10
81	0.015	>10	**265**	0.046	>10
82	0.023	>10	**266**	0.039	>10
83	0.049	>10	**267**	0.042	>10
84	0.036	>10	**268**	0.020	>10
85	0.031	>10	**269**	0.006	>10
86	0.028	>10	**270**	0.019	>10
87	0.063	>10	**271**	0.027	>10
88	0.038	>10	**272**	0.029	>10
89	0.038	>10	**273**	0.014	>10
90	0.031	>10	**274**	0.012	>10
91	0.058	>10	**275**	0.016	>10
92	0.062	>10	**276**	0.015	>10
93	0.040	>10	**277**	0.021	>10
94	0.045	>10	**278**	0.017	>10
95	0.051	>10	**279**	0.015	>10
96	0.036	>10	**280**	0.018	>10
97	0.032	>10	**281**	0.018	>10
98	0.028	>10	**282**	0.016	>10
99	0.037	>10	**283**	0.023	>10
100	0.039	>10	**284**	0.059	>10
101	0.044	>10	**285**	0.033	>10
102	0.059	>10	**286**	0.009	>10
103	0.342	>10	**287**	0.014	>10
104	0.283	>10	**288**	0.010	>10
105	0.640	>10	**289**	0.004	>10
106	0.391	>10	**290**	0.007	>10
107	0.174	>10	**291**	0.009	>10
108	0.148	>10	**292**	0.003	>10
109	0.623	>10	**293**	0.008	>10
110	0.234	>10	**294**	0.011	>10
111	0.322	>10	**295**	0.010	>10
112	0.864	>10	**296**	0.005	>10
113	0.065	>10	**297**	0.010	>10

114	0.088	>10	**298**	0.009	>10
115	0.077	>10	**299**	0.013	>10
116	0.084	>10	**300**	0.013	>10
117	0.024	>10	**301**	0.029	>10
118	0.042	>10	**302**	0.038	>10
119	0.080	>10	**303**	0.029	>10
120	1.313	>10	**304**	0.037	>10
121	3.153	>10	**305**	0.050	>10
122	>5.00	>10	**306**	0.034	>10
123	0.792	>10	**307**	0.399	>10
124	0.950	>10	**308**	0.456	>10
125	0.602	>10	**309**	0.053	>10
126	0.029	>10	**310**	0.006	>10
127	0.459	>10	**311**	0.012	>10
128	0.798	>10	**312**	0.006	>10
129	>3.00	>10	**313**	0.165	>10
130	0.288	>10	**314**	0.112	>10
131	0.606	>10	**315**	0.118	>10
132	0.281	>10	**316**	0.091	>10
133	0.020	>10	**317**	0.015	>10
134	0.020	>10	**318**	0.056	>10
135	0.019	>10	**319**	0.039	>10
136	0.012	>10	**320**	0.041	>10
137	0.019	>10	**321**	0.053	>10
138	0.019	>10	**322**	0.029	>10
139	0.031	>10	**323**	0.035	>10
140	0.054	>10	**324**	0.042	>10
141	0.012	>10	**325**	0.070	>10
142	0.018	>10	**326**	0.160	>10
143	0.071	>10	**327**	0.058	>10
144	0.077	>10	**328**	0.085	>10
145	0.315	>10	**329**	0.127	>10
146	0.130	>10	**330**	0.022	>10
147	0.015	>10	**331**	0.061	>10
148	0.061	>10	**332**	0.043	>10
149	0.040	>10	**333**	0.038	>10
150	0.043	>10	**334**	0.064	>10
151	0.055	>10	**335**	0.075	>10
152	0.034	>10	**336**	0.044	>10

153	0.016	>10	**337**	0.672	>10
154	0.042	>10	**338**	0.047	>10
155	0.020	>10	**339**	0.052	>10
156	0.102	>10	**340**	0.065	>10
157	0.159	>10	**341**	0.208	>10
158	0.138	>10	**342**	0.016	>10
159	0.071	>10	**343**	0.019	>10
160	0.092	>10	**344**	0.671	>10
161	0.040	>10	**345**	0.022	>10
162	0.039	>10	**346**	0.047	>10
163	0.091	>10	**347**	0.062	>10
164	0.061	>10	**348**	0.025	>10
165	0.010	>10	**349**	0.055	>10
166	0.034	>10	**350**	0.033	>10
167	0.138	>10	**351**	0.151	>10
168	0.040	>10	**352**	0.170	>10
169	0.021	>10	**353**	0.019	>10
170	0.211	>10	**354**	0.016	>10
171	0.040	>10	**355**	0.023	>10
172	0.034	>10	**356**	0.084	>10
173	0.031	>10	**357**	0.042	>10
174	0.050	>10	**358**	0.130	>10
175	0.050	>10	**359**	0.033	>10
176	0.042	>10	**360**	0.027	>10
177	0.071	>10	**361**	0.023	>10
178	0.020	>10	**362**	0.031	>10
179	0.145	>10	**363**	0.075	>10
180	0.038	>10	**364**	0.026	>10
181	0.068	>10	**365**	0.033	>10
182	0.118	>10	**366**	0.052	>10
183	0.073	>10	**367**	0.312	>10
184	0.137	>10	**368**	0.018	>10

【0764】

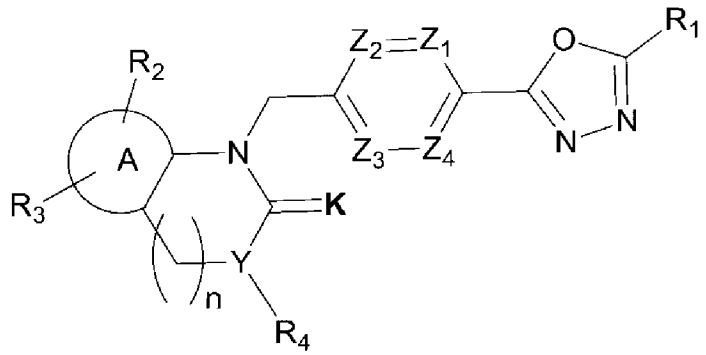
參考表2，可鑑別出根據本發明之1,3,4-噁二唑衍生物的極佳HDAC1/6酶選擇性。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

由以下化學式I表示之化合物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽：

[化學式I]

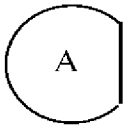


其中，

Z_1至Z_4各自獨立地為N或CR_a，其中R_a為H、X、C_1-C_4烷基或O-(C_1-C_4烷基)，且當CR_a為2或更多個時，R_a可彼此不同；

K為O或S；

R_1為CX_3或CX_2H；



為C_6-C_{12}伸芳基或C_2-C_{10}伸雜芳基；

R_2及R_3各自獨立地為H、X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜環烯基、$N(R_b)(R_c)$、NH-(C_1-C_4烷基)-$N(R_b)(R_c)$、NH-O-(C_1-C_4烷基)或$NHC(=O)$-R_5，

其中C_1-C_4烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環烯基或C_2-C_{10}雜環烷基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環

烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4鹵基烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}鹵基環烷基)、(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、S(O_2)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-N(R_b)(R_c)、C(=O)-R_6、-N(R_b)(R_c)、(C_1-C_4烷基)-N(R_b)(R_c)、O-(C_1-C_4烷基)、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C(=O)O-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_1-C_4烷基)-C(=O)-R_7或(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_8；

Y為CH、N、O或S{其中當Y為O或S時，R_4不存在}；

R_4為H、C_1-C_4烷基、C_3-C_7環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基或C(=O)-R_9，

其中C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、O-(C_1-C_4烷基)、-N(R_b)(R_c)、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_{10}、S(O_2)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_{11}、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或C(=O)-(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)；

R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}及R_{11}各自獨立地為H、C_1-C_4烷基、(C_1-C_4烷基)-OH、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_2-C_{10}雜環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、O-(C_1-C_4烷基)、C_3-C_7環烷基或(C_1-C_4烷基)-N(R_b)(R_c)，

其中C_6-C_{12}芳基或C_2-C_{10}雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經以下

取代：C_1-C_4烷基、X或C_1-C_4鹵基烷基；

R_b及R_c各自獨立地為H、C_1-C_4烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)NH(C_1-C_4烷基)、(C_1-C_4烷基)N(C_1-C_4烷 基)$_2$、(C_1-C_4烷 基)-O-(C_1-C_4烷 基)、C(=O)-(C_1-C_4烷 基)、C(=O)-(C_2-C_{10}雜 芳 基)、C(=O)-(C_2-C_{10}雜 環 烷 基)或C(=O)-(C_3-C_{10}環 烷 基)；

X為鹵素原子；及

n為選自0、1、2及3之任一整數。

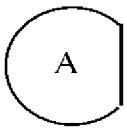
【請求項2】

如請求項1之由化學式I表示之化合物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽，其中在以上化學式I中，

Z_1至Z_4各自獨立地為N或CR_a，其中R_a為H、X、C_1-C_4烷基或O-(C_1-C_4烷基)，且當CR_a為2或更多個時，R_a可彼此不同；

K為O或S；

R_1為CX_3或CX_2H；



為C_6-C_{12}伸芳基或C_2-C_{10}伸雜芳基，其中C_2-C_{10}伸雜芳基可包含至少一個N；

R_2及R_3各自獨立地為H、X、C_1-C_4鹵基烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜環烯基、N(R_b)(R_c)或C_2-C_{10}雜芳基，

其中C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環烯基或C_2-C_{10}雜環烷基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)、(C_2-C_{10}雜環

烷基)-(C_1-C_4鹵基烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}鹵基環烷基)、S(O_2)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_6、O-(C_1-C_4烷基)或(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_8；

Y為CH、N、O或S{其中當Y為O或S時，R_4不存在}；

R_4為C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜芳基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)，

其中C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、O-(C_1-C_4烷基)、-N(R_b)(R_c)、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_{10}、S(O_2)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_{11}、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_6-C_{12}芳基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)；

R_6、R_8、R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_4烷基、(C_1-C_4烷基)-OH、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_2-C_{10}雜環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基或O-(C_1-C_4烷基)，

其中C_6-C_{12}芳基或C_2-C_{10}雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵基烷基；

R_b及R_c各自獨立地為H、C_1-C_4烷基或C(=O)-(C_1-C_4烷基)；

X為鹵素原子；及

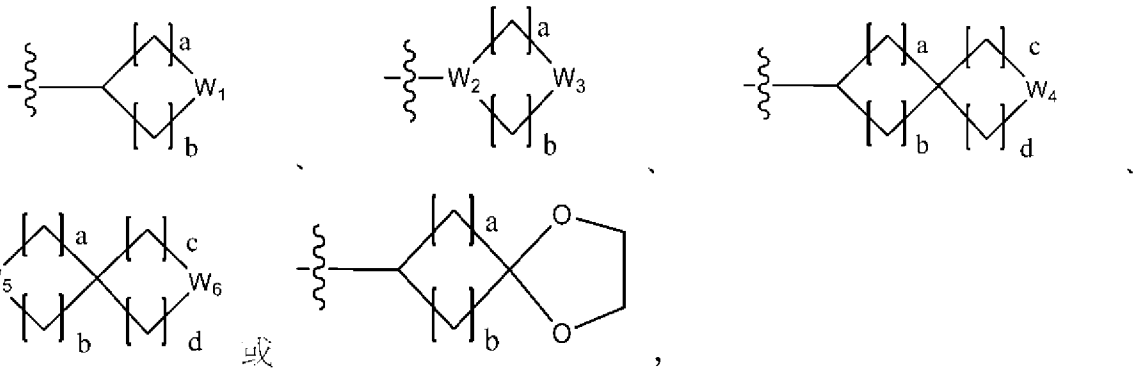
n為選自0、1、2及3之任一整數。

【請求項3】

如請求項1之由化學式I表示之化合物、其立體異構體或其醫藥學上

可接受之鹽，其中在以上化學式I中，

C_2-C_{10}雜環烷基為



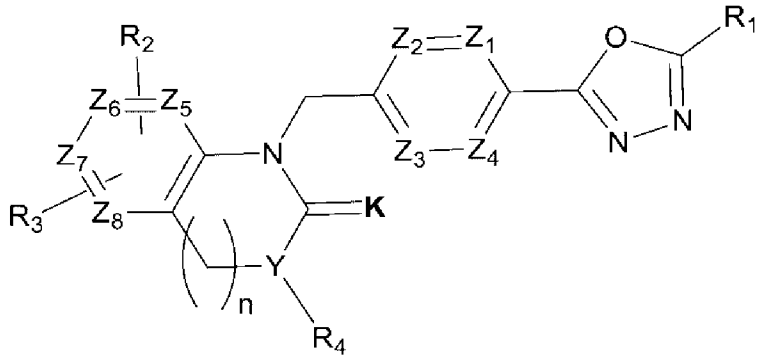
其中W_1至W_6各自獨立地為N、NH、O、S或SO_2，及

a至d各自獨立地為1、2或3之整數。

【請求項4】

如請求項1之由化學式I表示之化合物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽，其中由以上化學式I表示之化合物為由以下化學式II表示之化合物：

[化學式II]



其中，

Z_1至Z_4各自獨立地為N或CR_a，其中R_a為H、X、C_1-C_4烷基或O-(C_1-C_4烷基)，且當CR_a為2或更多個時，R_a可彼此不同；

Z_5至Z_8各自獨立地為CR_2、CR_3、CH或N，其中Z_5至Z_8包含CR_2、CR_3、CH及N，包含CR_2、CR_3及兩個N，或包含CR_2、CR_3及兩個CH；

K為O或S；

R_1為CX_3或CX_2H；

R_2及R_3各自獨立地為H、X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜環烯基、$N(R_b)(R_c)$、NH-(C_1-C_4烷基)-$N(R_b)(R_c)$、NH-O-(C_1-C_4烷基)或$NHC(=O)$-R_5，

其中C_1-C_4烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環烯基或C_2-C_{10}雜環烷基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4鹵基烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}鹵基環烷基)、(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、$S(O_2)$-(C_1-C_4烷基)、$C(=O)$-$N(R_b)(R_c)$、$C(=O)$-R_6、-$N(R_b)(R_c)$、(C_1-C_4烷基)-$N(R_b)(R_c)$、O-(C_1-C_4烷基)、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、$C(=O)O$-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_1-C_4烷基)-$C(=O)$-R_7或(C_2-C_{10}雜環烷基)-$C(=O)$-R_8；

Y為CH、N、O或S{其中當Y為O或S時，R_4不存在}；

R_4為H、C_1-C_4烷基、C_3-C_7環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基或$C(=O)$-R_9，

其中C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、O-(C_1-C_4烷基)、-$N(R_b)(R_c)$、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_2-

C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_{10}、S(O_2)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_{11}、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或C(=O)-(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)；

R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}及R_{11}各自獨立地為H、C_1-C_4烷基、(C_1-C_4烷基)-OH、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_2-C_{10}雜環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、O-(C_1-C_4烷基)、C_3-C_7環烷基或(C_1-C_4烷基)-N(R_b)(R_c)，

其中C_6-C_{12}芳基或C_2-C_{10}雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基、X或C_1-C_4鹵基烷基；

R_b及R_c各自獨立地為H、C_1-C_4烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)NH(C_1-C_4烷基)、(C_1-C_4烷基)N(C_1-C_4烷基)$_2$、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-(C_2-C_{10}雜芳基)、C(=O)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或C(=O)-(C_3-C_{10}環烷基)；

X為鹵素原子；及

n為選自0、1、2及3之任一整數。

【請求項5】

如請求項4之由化學式I表示之化合物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽，其中在以上化學式II中，

Z_1至Z_4各自獨立地為N或CR_a，其中R_a為H、X、C_1-C_4烷基或O-(C_1-C_4烷基)，且當CR_a為2或更多個時，R_a可彼此不同；

Z_5至Z_8各自獨立地為CR_2、CR_3、CH或N，其中Z_5至Z_8包含CR_2、

CR_3、CH及N，或包含CR_2、CR_3及兩個CH (然而，當Z_5至Z_8包含CR_2、CR_3、CH及N時，Z_6為N)；

K為O或S；

R_1為CX_3或CX_2H；

R_2及R_3各自獨立地為H、X、C_1-C_4鹵基烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜環烯基、$N(R_b)(R_c)$或C_2-C_{10}雜芳基，

其中C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環烯基或C_2-C_{10}雜環烷基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4鹵基烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}鹵基環烷基)、$S(O_2)$-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_6、O-(C_1-C_4烷基)或(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_8；

Y為CH、N、O或S{其中當Y為O或S時，R_4不存在}；

R_4為C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜芳基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)，

其中C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、O-(C_1-C_4烷基)、-$N(R_b)(R_c)$、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_{10}、$S(O_2)$-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_{11}、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_6-C_{12}芳基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)；

R_6、R_8、R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_4烷基、(C_1-C_4烷基)-OH、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_2-C_{10}雜環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基或O-(C_1-C_4烷基)，

其中C_6-C_{12}芳基或C_2-C_{10}雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵基烷基；

R_b及R_c各自獨立地為H、C_1-C_4烷基或C(=O)-(C_1-C_4烷基)；

X為鹵素原子；及

n為選自0、1、2及3之任一整數。

【請求項6】

如請求項4之由化學式I表示之化合物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽，其中在以上化學式II中，

Z_1至Z_4各自獨立地為N或CR_a，其中R_a為H、X、C_1-C_4烷基或O-(C_1-C_4烷基)，且當CR_a為2或更多個時，R_a可彼此不同；

Z_5至Z_8各自獨立地為CR_2、CR_3、CH或N，其中Z_5至Z_8包含CR_2、CR_3、CH及N，或包含CR_2、CR_3及兩個CH (然而，當Z_5至Z_8包含CR_2、CR_3、CH及N時，Z_6為N)；

K為O或S；

R_1為CX_3或CX_2H；

R_2及R_3各自獨立地為H、X、C_1-C_4鹵基烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜環烯基、N(R_b)(R_c)或C_2-C_{10}雜芳基，

其中C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環烯基或C_2-C_{10}雜環烷基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_1-

C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4鹵基烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}鹵基環烷基)、S(O_2)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_6、O-(C_1-C_4烷基)或(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_8；

Y為N、O或S {其中當Y為O或S時，R_4不存在}；

R_4為C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜芳基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)，

其中C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、O-(C_1-C_4烷基)、-N(R_b)(R_c)、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_{10}、S(O_2)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_{11}、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_6-C_{12}芳基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)；

R_6、R_8、R_{10}及R_{11}各自獨立地為C_1-C_4烷基、(C_1-C_4烷基)-OH、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_2-C_{10}雜環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基或O-(C_1-C_4烷基)，

其中C_6-C_{12}芳基或C_2-C_{10}雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵基烷基；

R_b及R_c各自獨立地為H、C_1-C_4烷基或C(=O)-(C_1-C_4烷基)；

X為鹵素原子；及

n為選自0、1、2及3之任一整數。

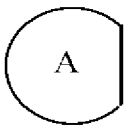
【請求項7】

如請求項1之由化學式I表示之化合物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽，其中在以上化學式I中，

Z_1至Z_4各自獨立地為N或CR_a，其中R_a為H或X，且當CR_a為2或更多個時，R_a可彼此不同；

K為O；

R_1為CF_3或CF_2H；



為伸苯基或伸吡啶基，

R_2及R_3各自獨立地為H、X、C_1-C_4鹵基烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜環烯基、$N(R_b)(R_c)$或C_2-C_{10}雜芳基，

其中C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基、C_2-C_{10}雜環烯基或C_2-C_{10}雜環烷基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：X、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)、(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4鹵基烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_3-C_{10}環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_1-C_4烷基)-(C_3-C_{10}鹵基環烷基)、$S(O_2)$-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_6、O-(C_1-C_4烷基)或(C_2-C_{10}雜環烷基)-C(=O)-R_8；

Y為N、O或S {其中當Y為O或S時，R_4不存在}；

R_4為C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、C_2-C_{10}雜芳基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)，

其中C_1-C_4烷基、C_2-C_{10}雜環烷基或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵基烷基、O-(C_1-C_4烷基)、-$N(R_b)(R_c)$、C_3-C_{10}環烷基、C_2-C_{10}雜環烷基、(C_2-C_{10}雜環

烷基)-C(=O)-R_{10}、S(O_2)-(C_1-C_4烷基)、C(=O)-R_{11}、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_6-C_{12}芳基、(C_2-C_{10}雜環烷基)-(C_2-C_{10}雜環烷基)或(C_1-C_4烷基)-(C_2-C_{10}雜芳基)；

R_6為C_1-C_4烷基、O-(C_1-C_4烷基)或(C_1-C_4烷基)-OH；

R_8為O-(C_1-C_4烷基)；

R_{10}為C_1-C_4烷基；

R_{11}為C_1-C_4烷基、(C_1-C_4烷基)-OH、(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、C_2-C_{10}雜環烷基、C_6-C_{12}芳基、C_2-C_{10}雜芳基或O-(C_1-C_4烷基)，其中C_6-C_{12}芳基或C_2-C_{10}雜芳基中之至少一個H可各自獨立地經以下取代：C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵基烷基；

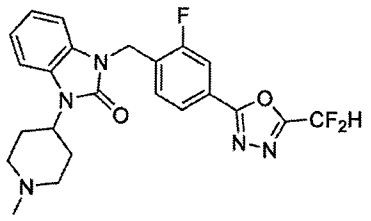
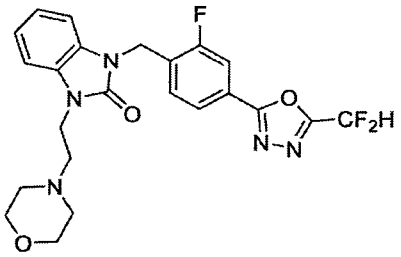
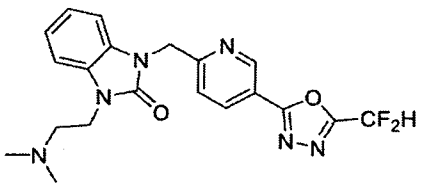
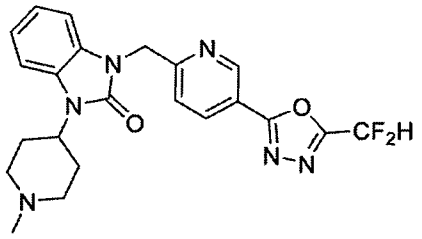
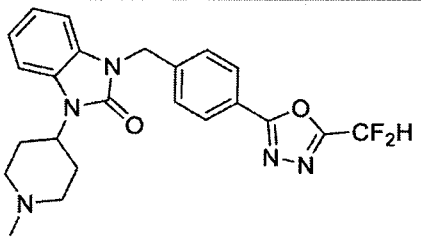
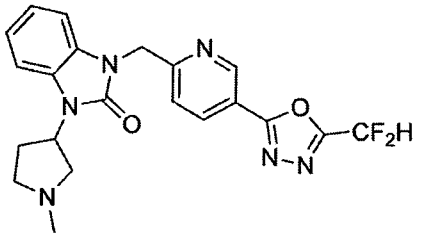
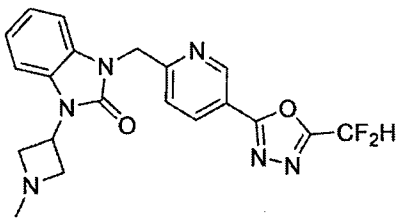
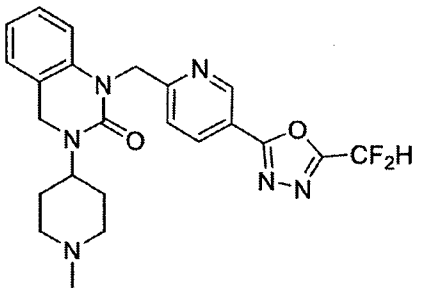
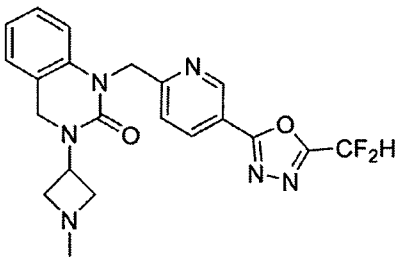
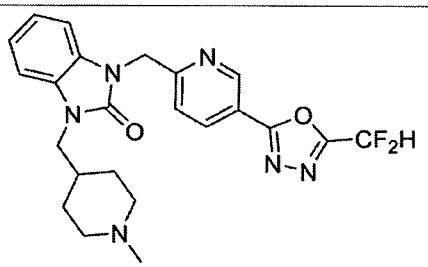
R_b及R_c各自獨立地為H、C_1-C_4烷基或C(=O)-(C_1-C_4烷基)；

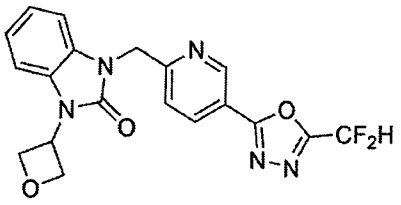
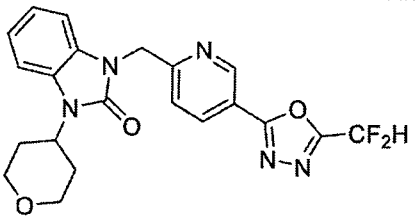
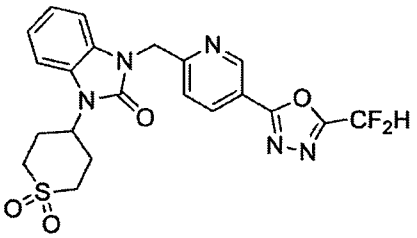
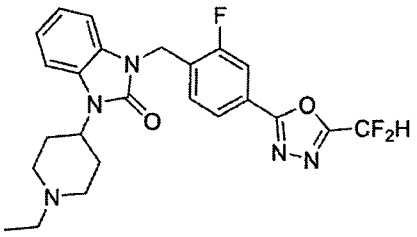
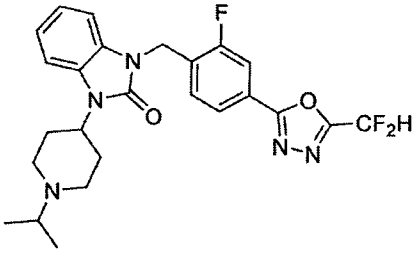
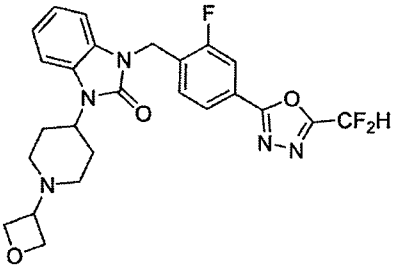
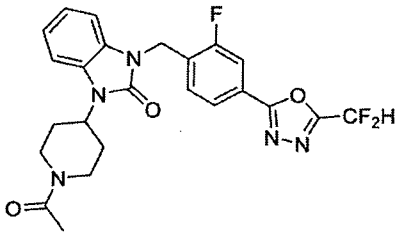
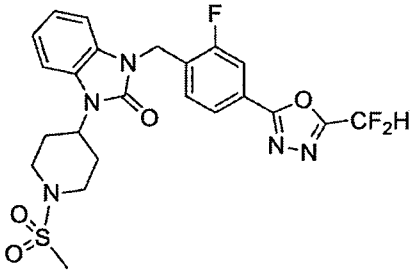
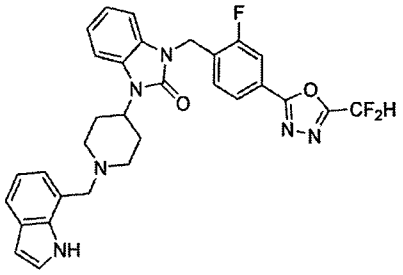
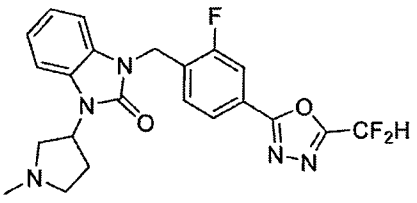
X為F、Cl或Br；及

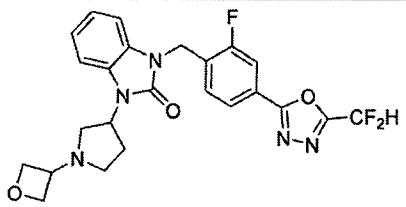
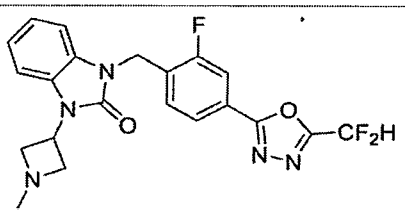
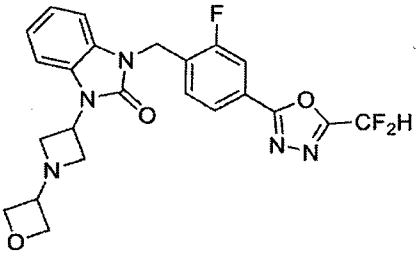
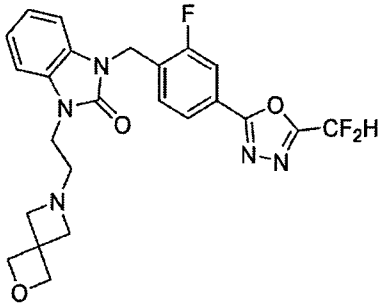
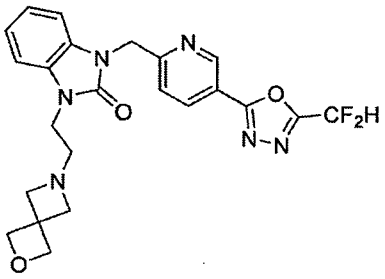
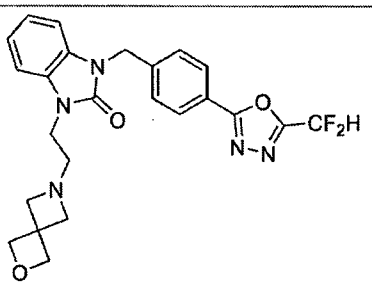
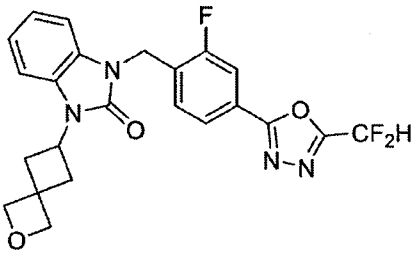
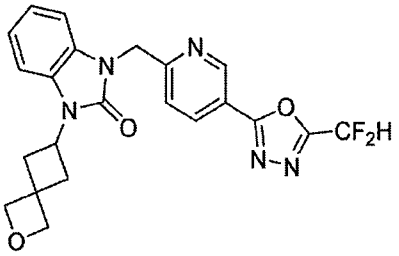
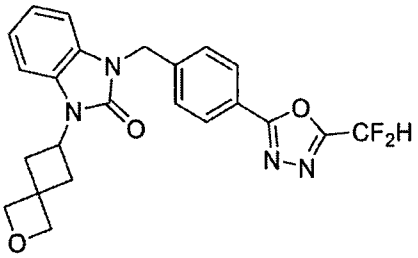
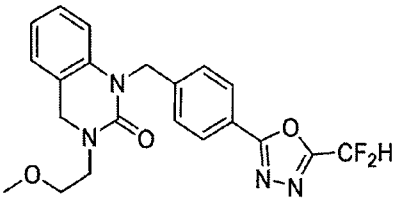
n為0或1。

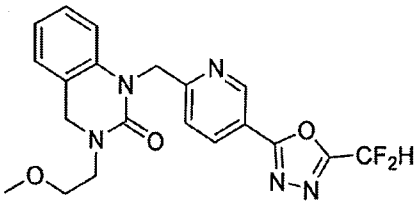
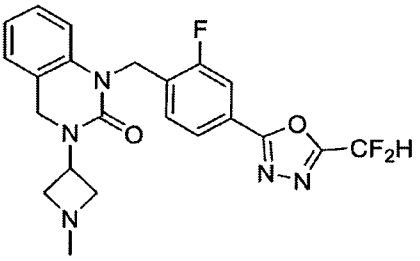
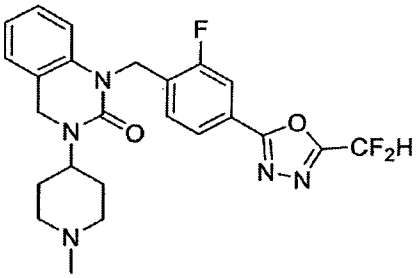
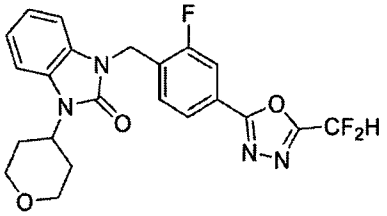
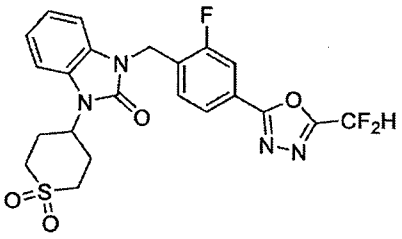
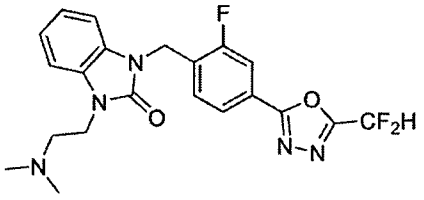
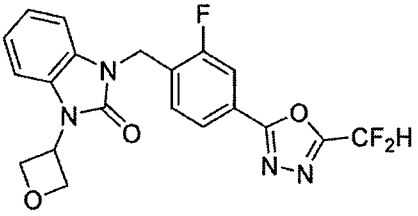
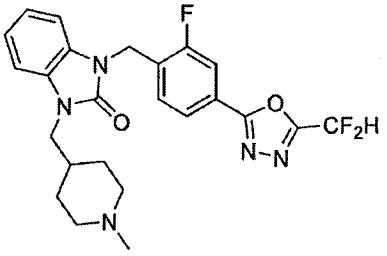
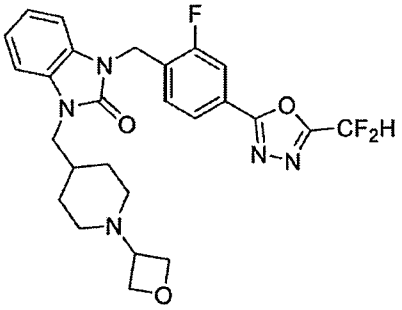
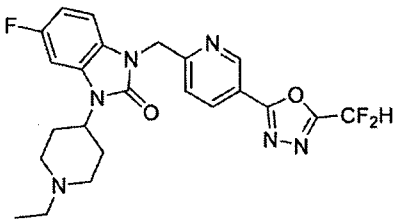
【請求項8】

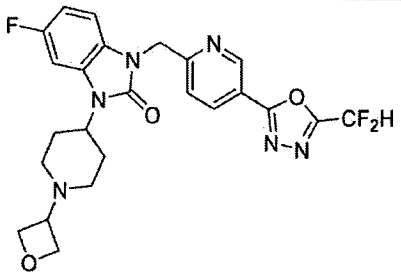
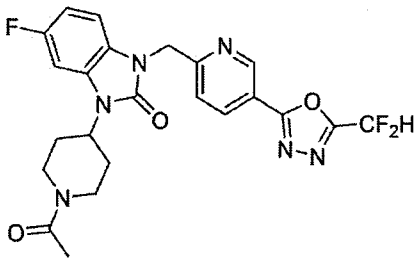
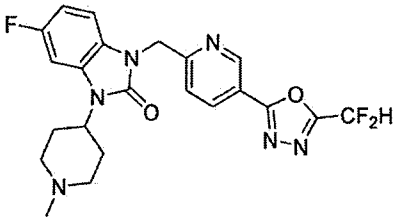
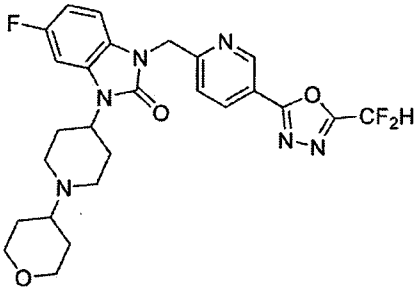
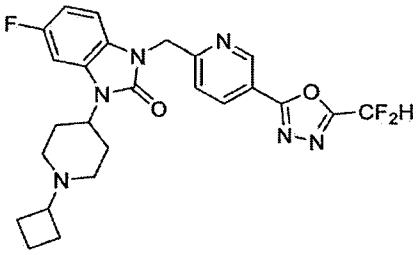
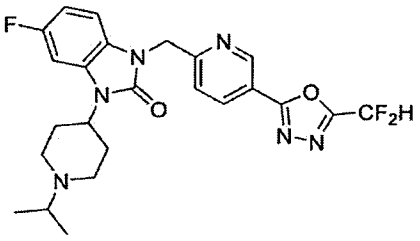
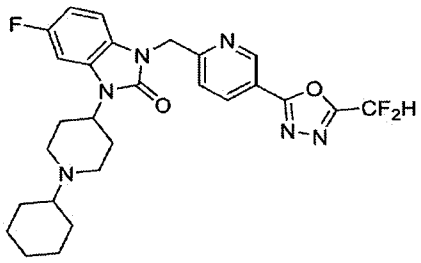
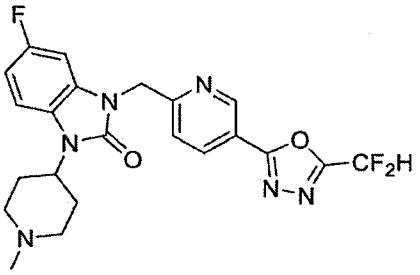
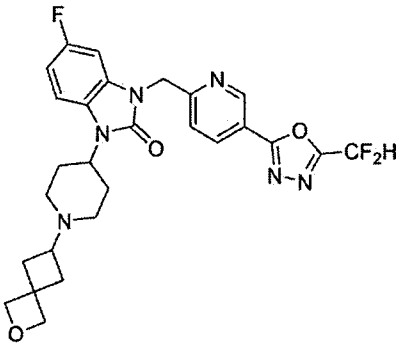
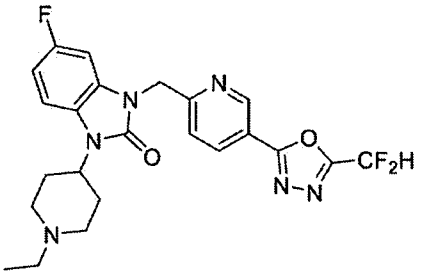
如請求項1之由化學式I表示之化合物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽，其中該等化合物選自由以下化合物1至368表示之化合物組成之群：

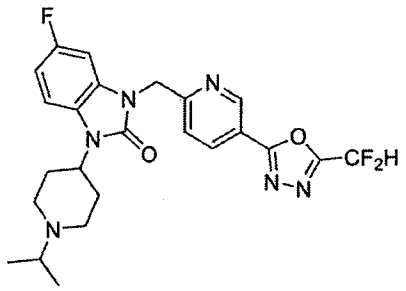
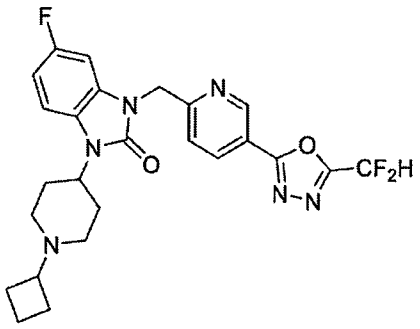
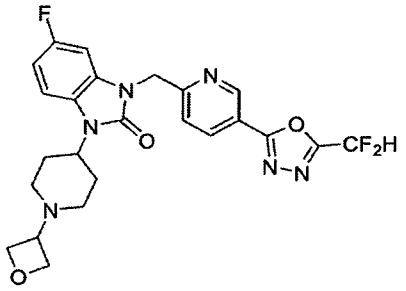
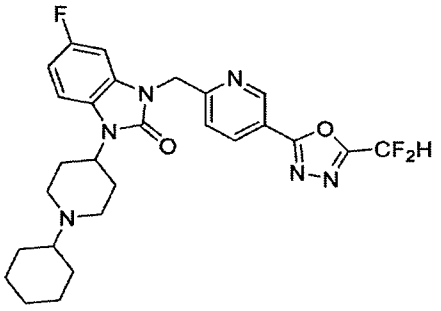
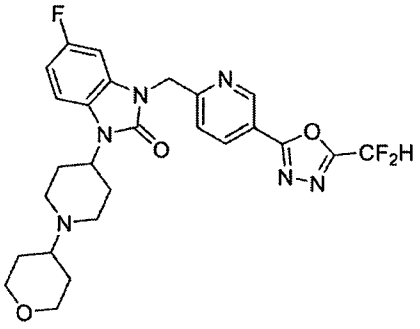
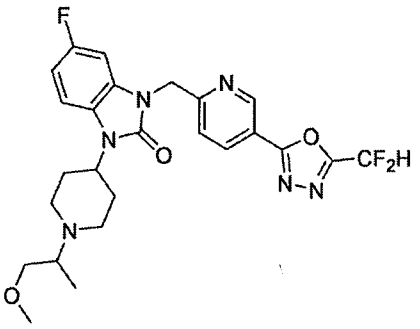
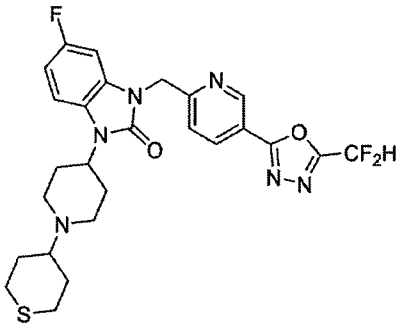
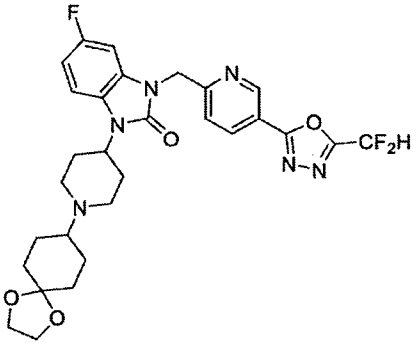
化合物	結構	化合物	結構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

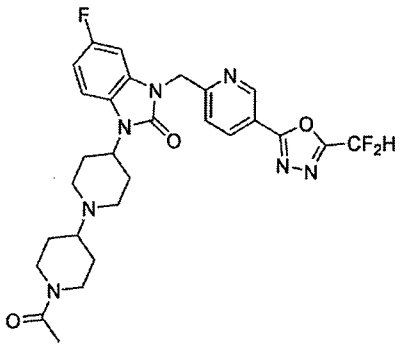
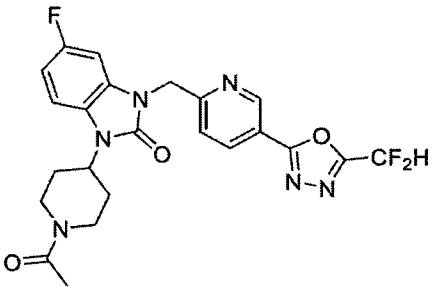
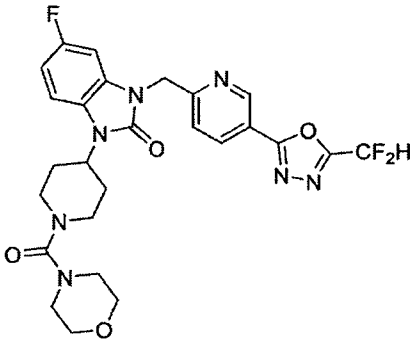
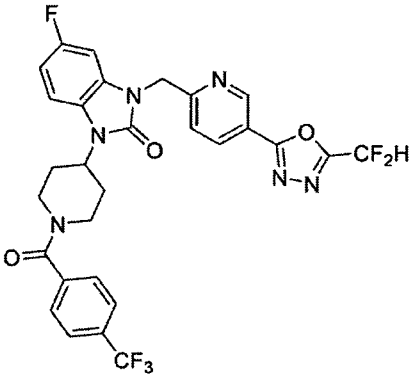
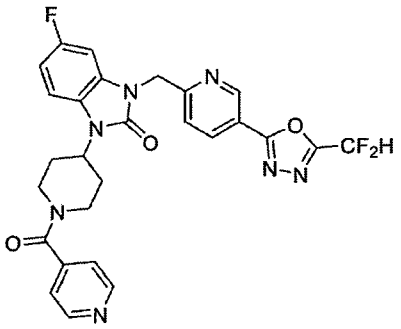
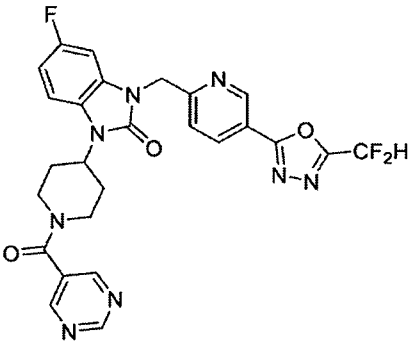
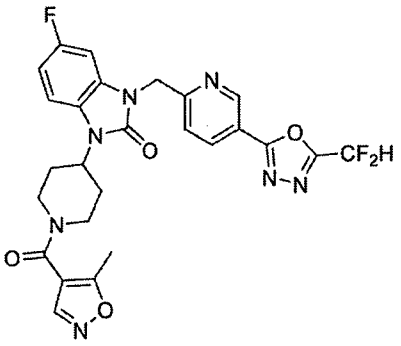
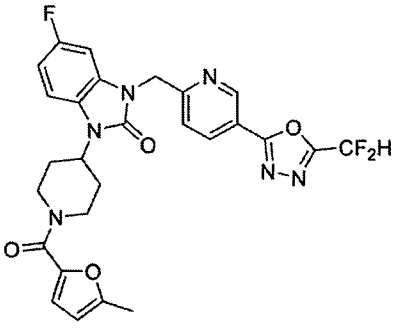
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

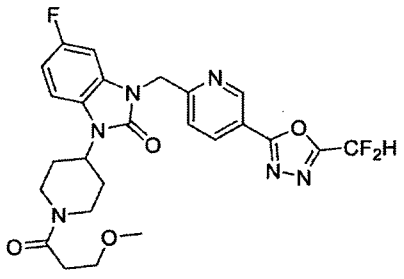
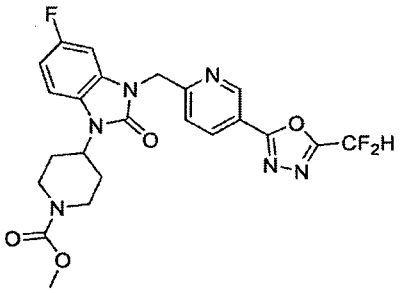
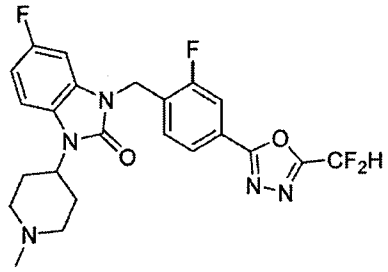
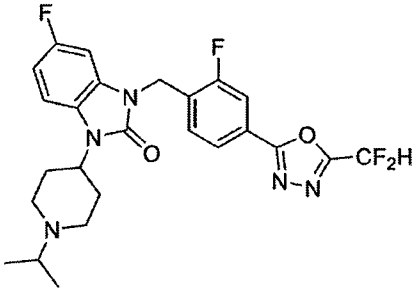
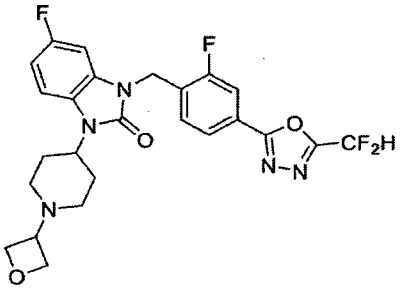
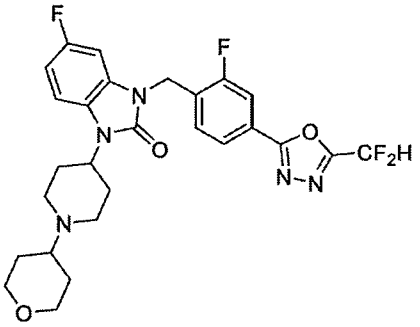
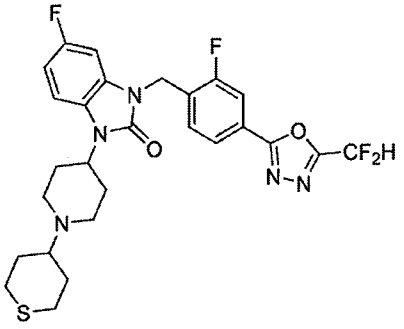
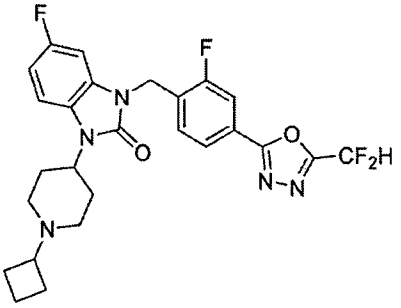
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

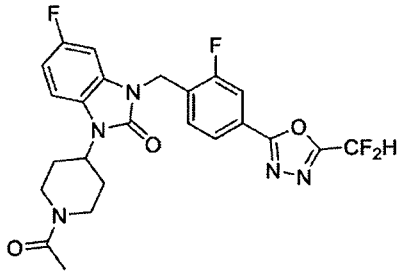
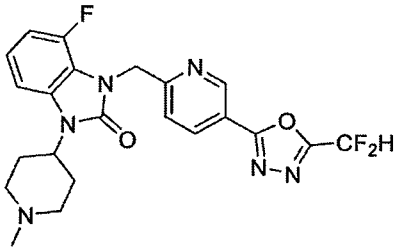
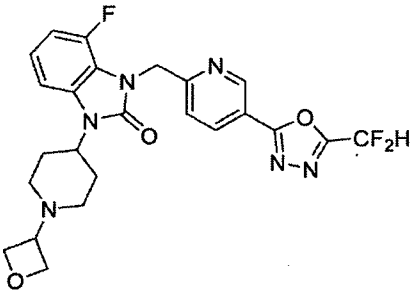
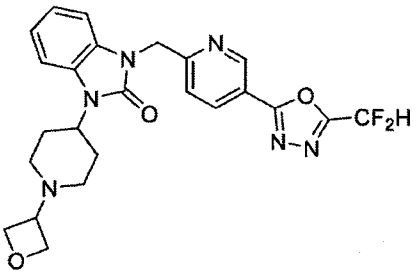
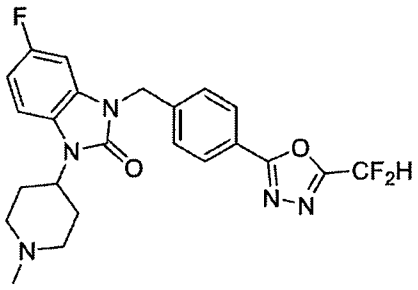
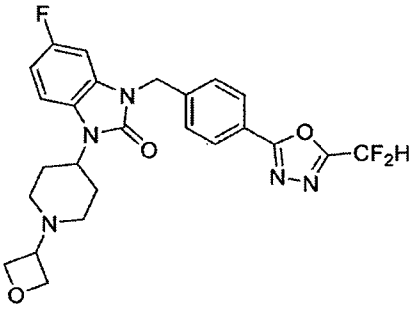
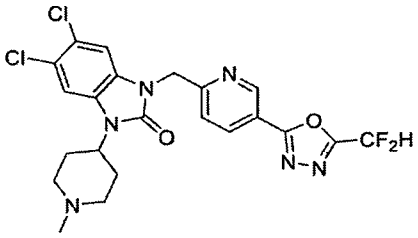
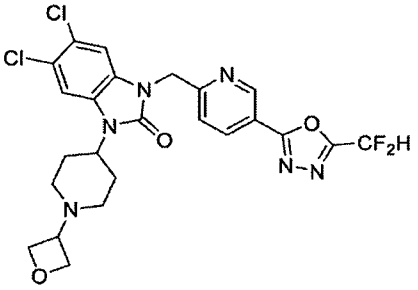
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

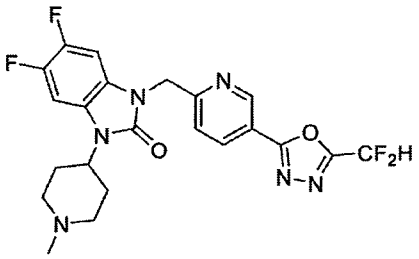
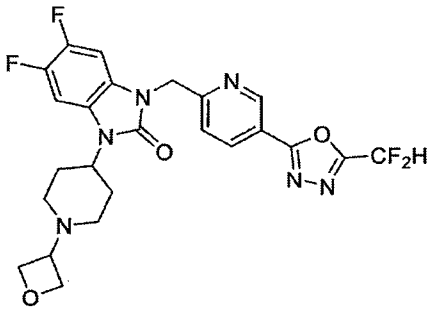
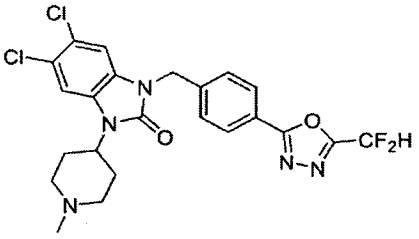
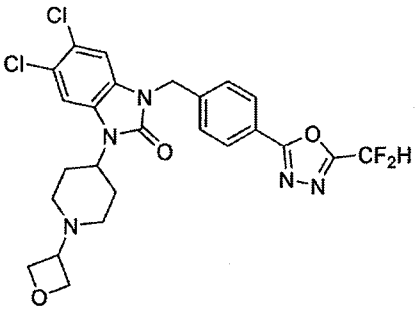
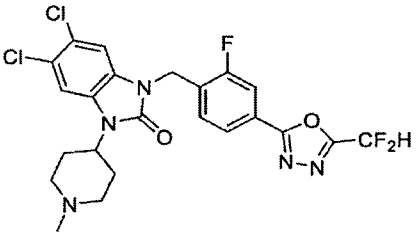
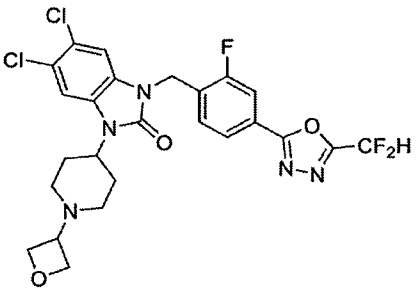
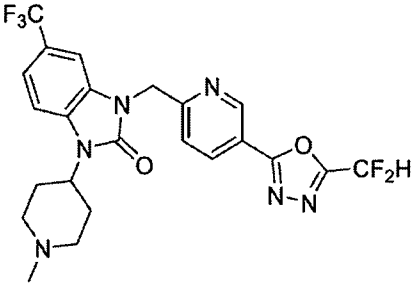
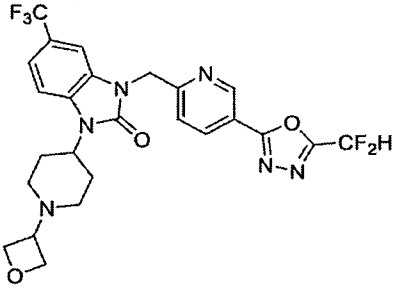
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

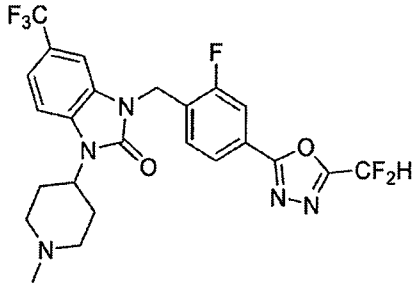
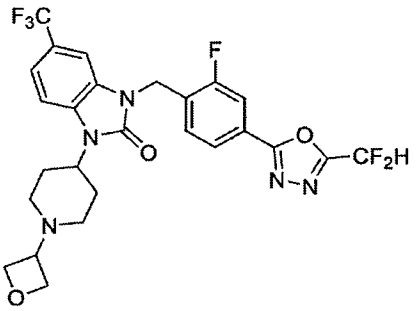
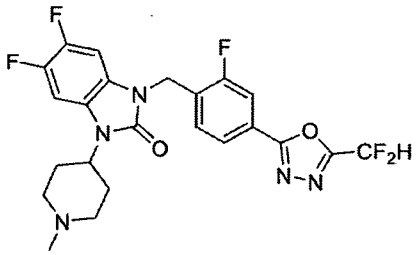
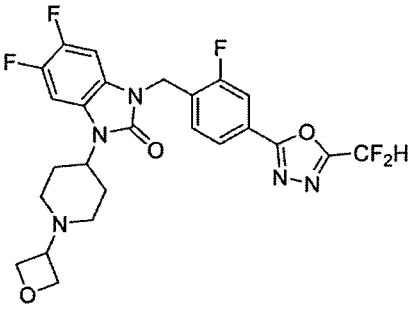
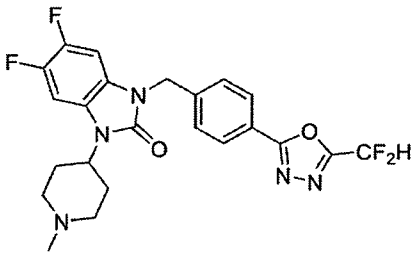
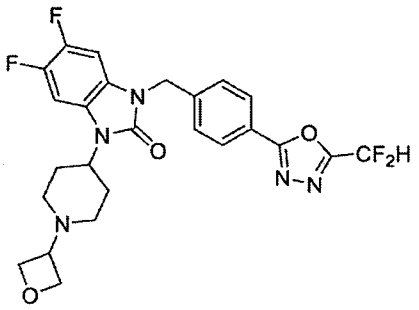
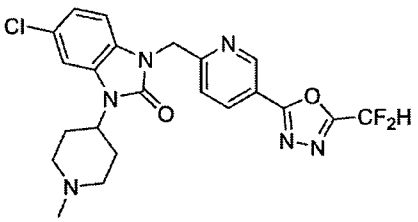
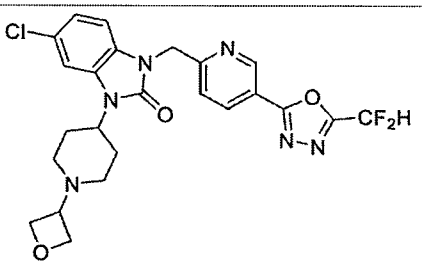
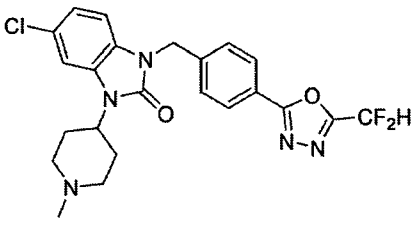
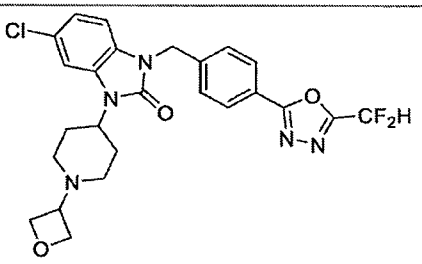
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

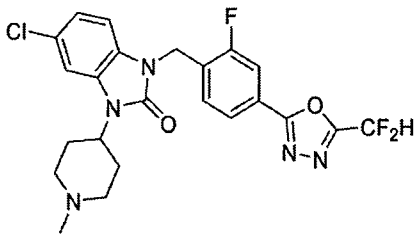
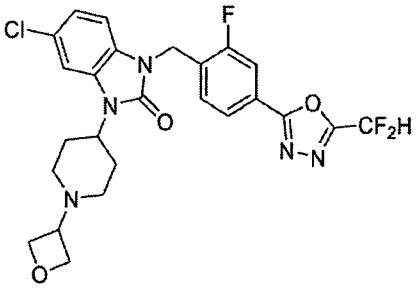
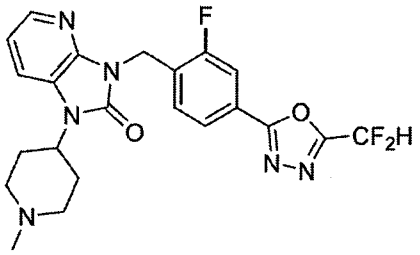
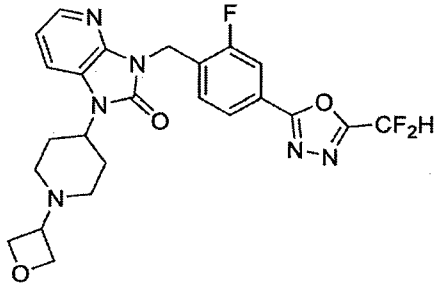
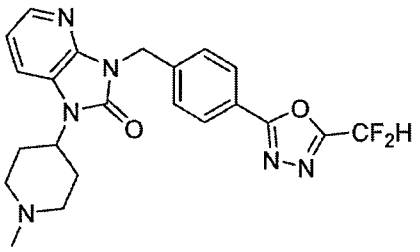
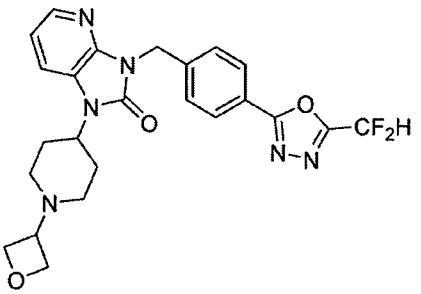
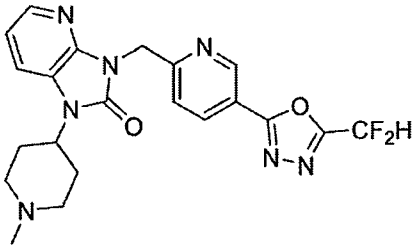
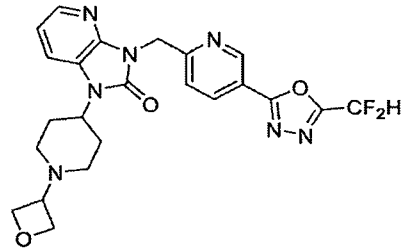
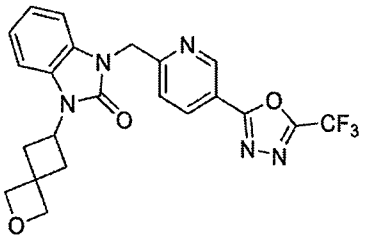
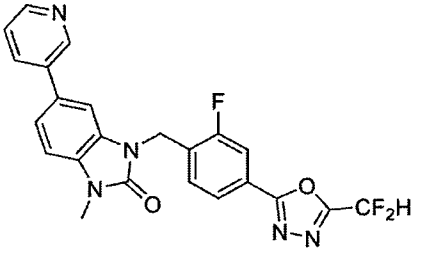
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

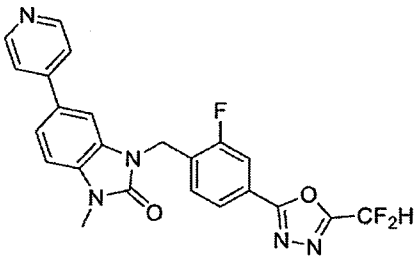
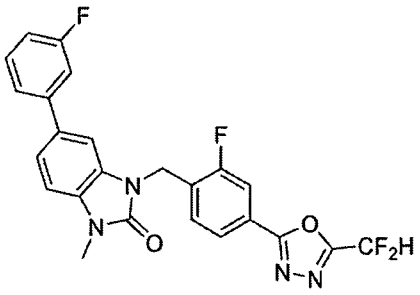
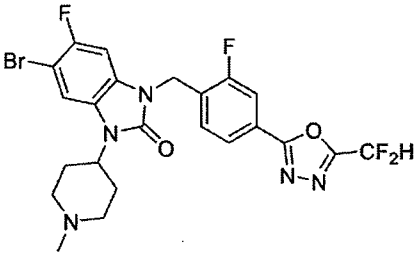
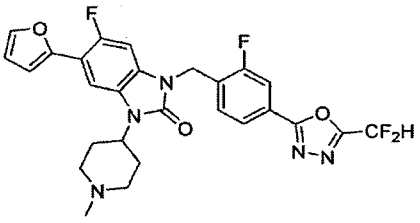
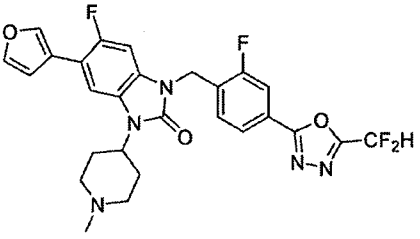
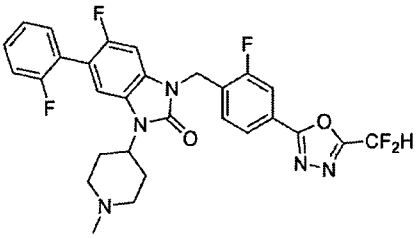
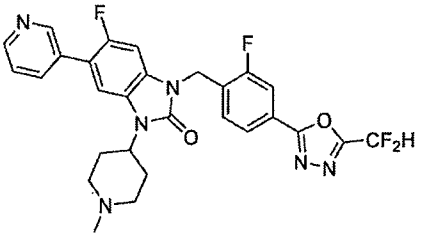
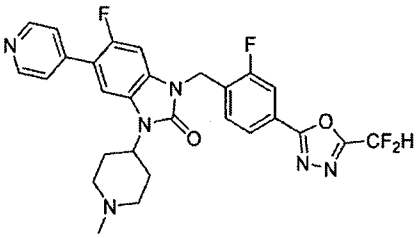
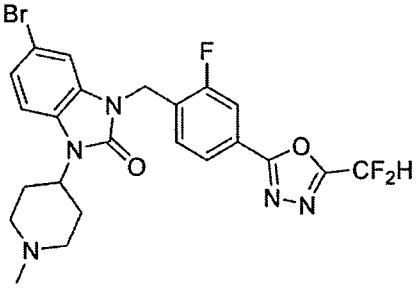
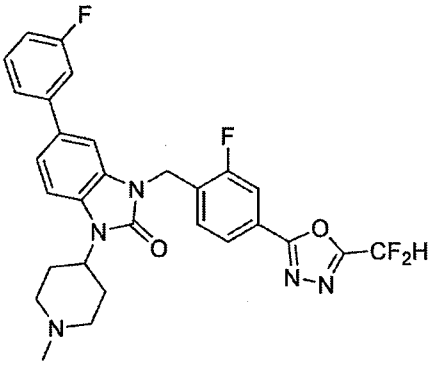
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

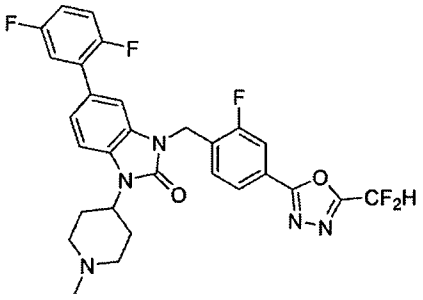
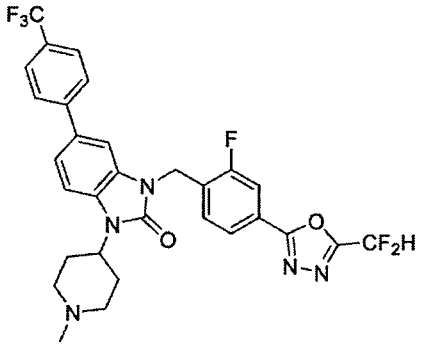
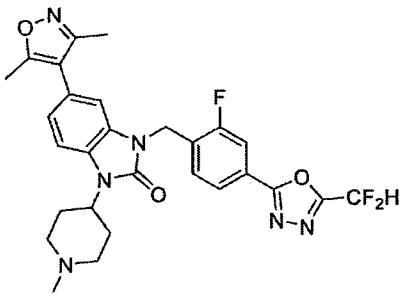
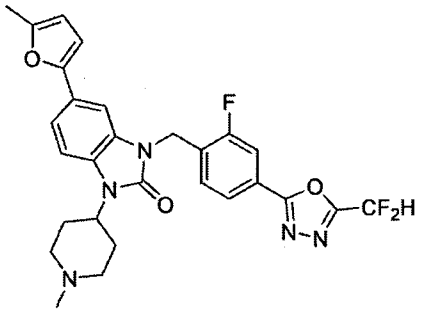
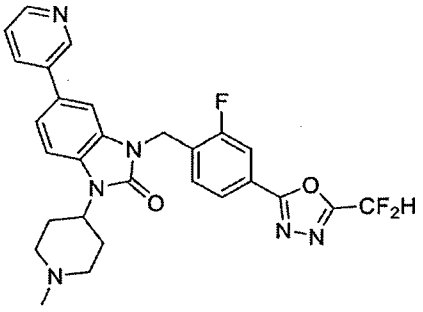
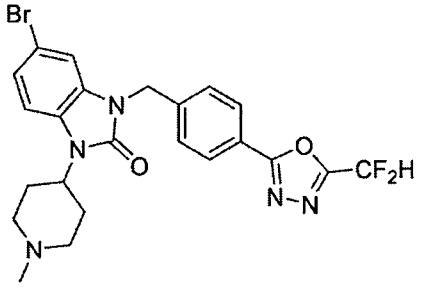
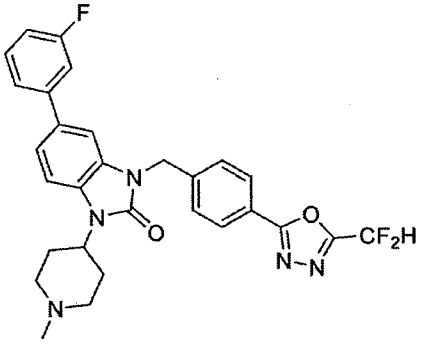
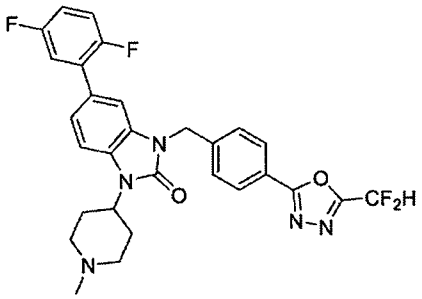
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

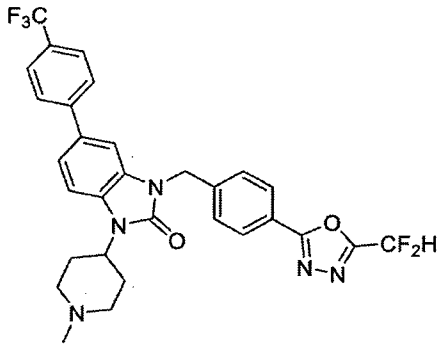
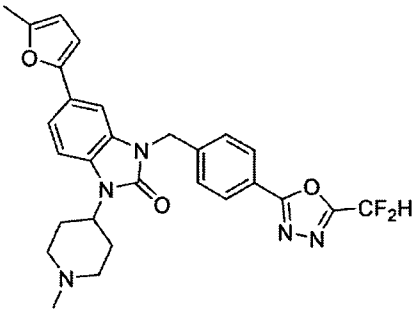
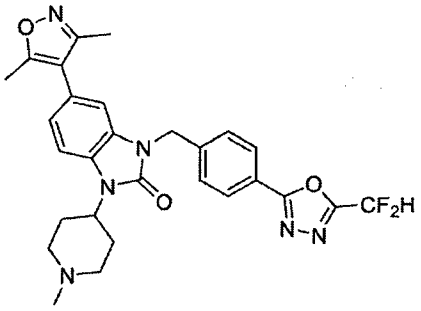
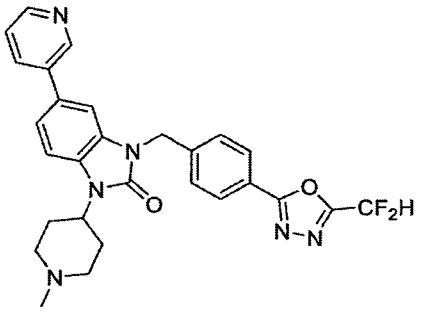
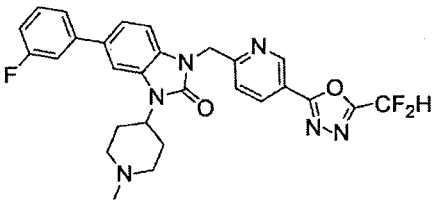
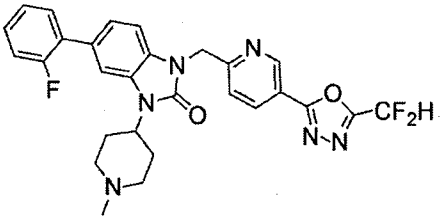
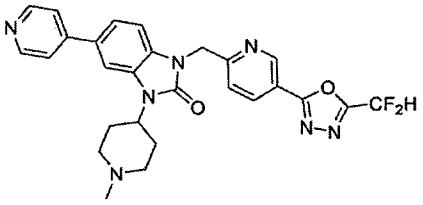
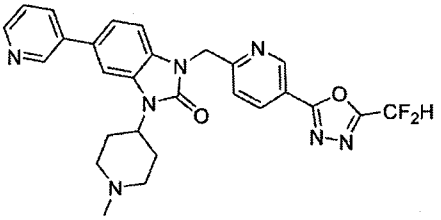
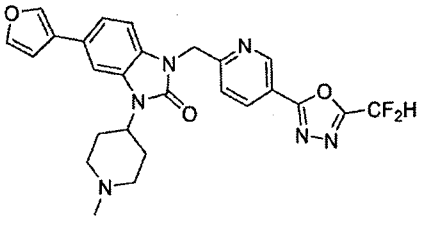
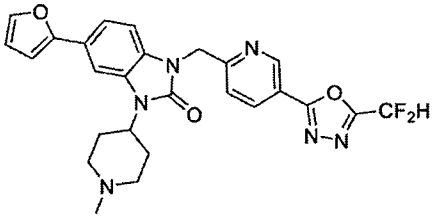
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

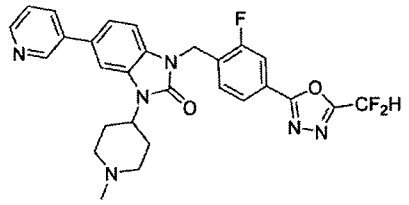
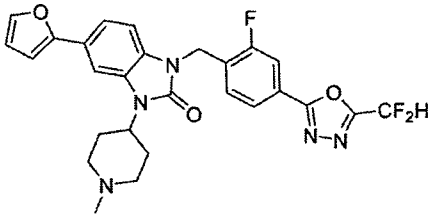
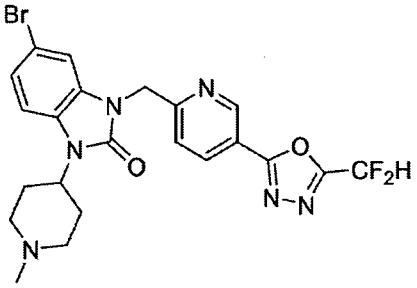
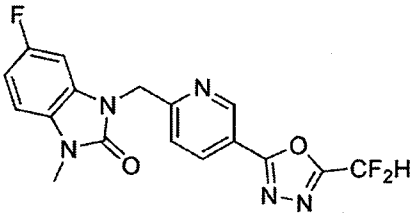
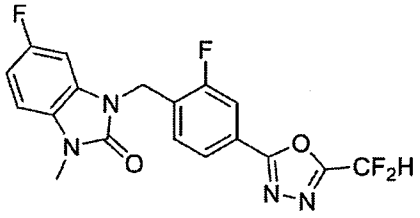
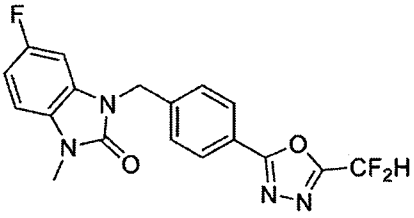
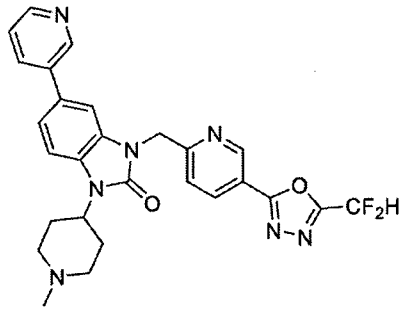
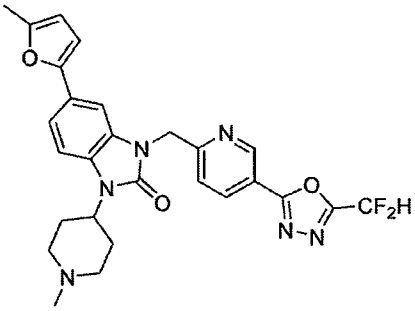
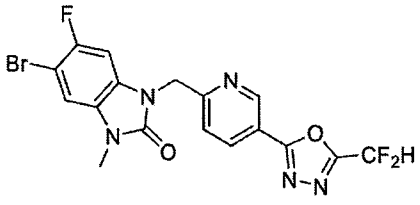
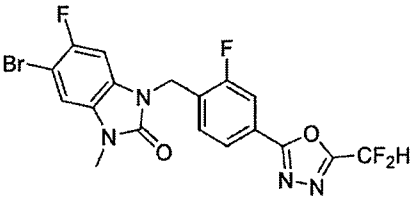
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

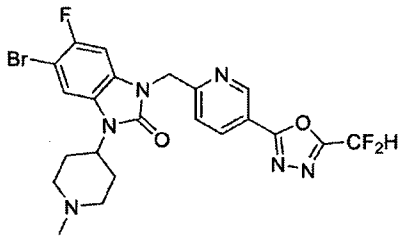
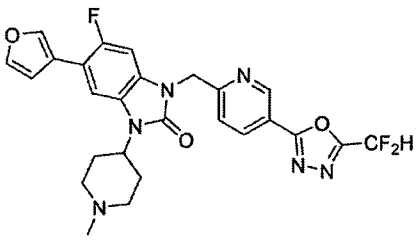
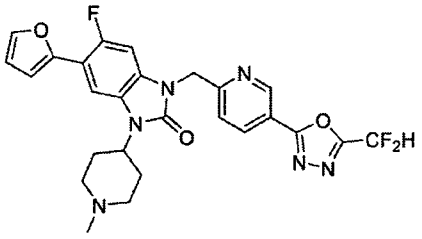
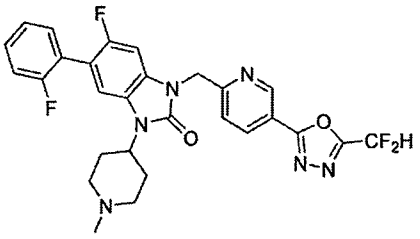
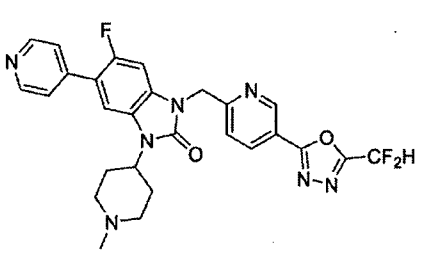
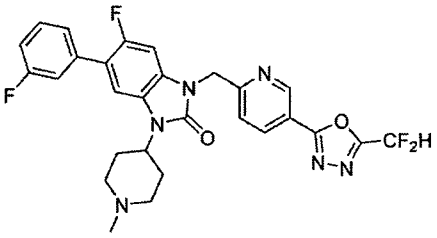
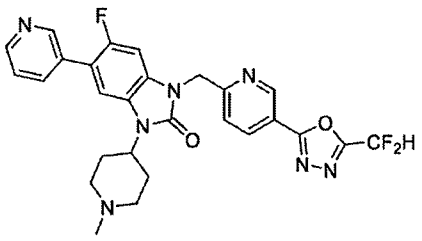
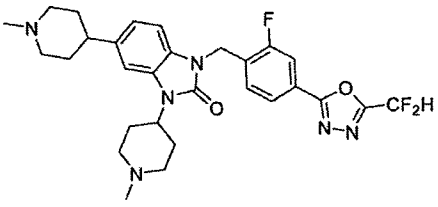
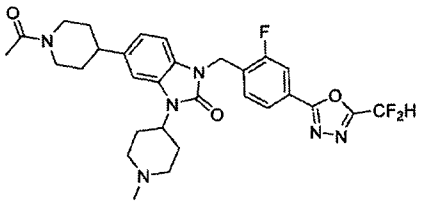
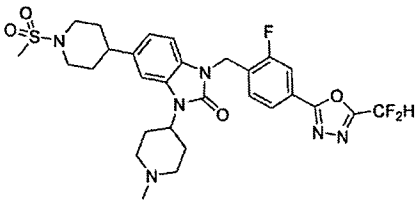
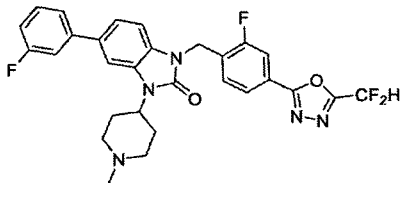
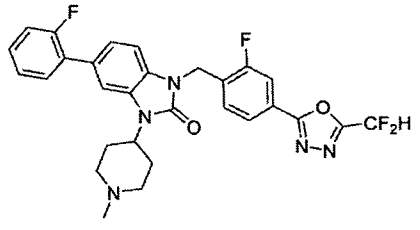
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

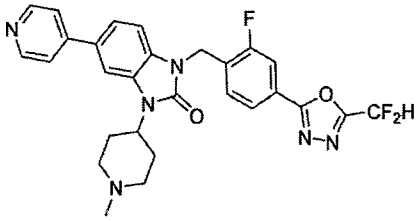
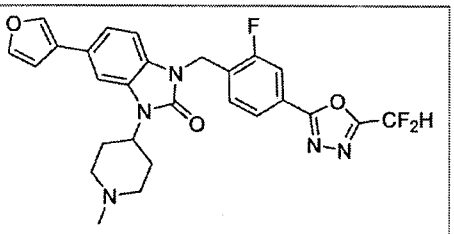
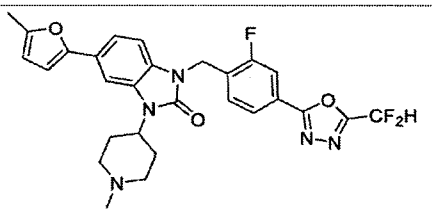
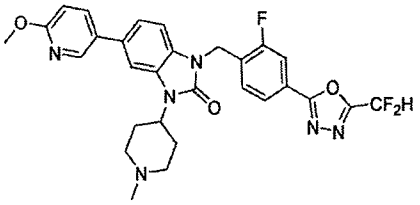
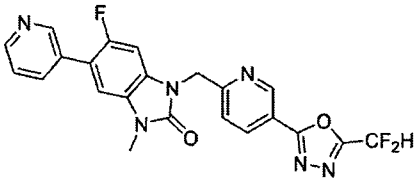
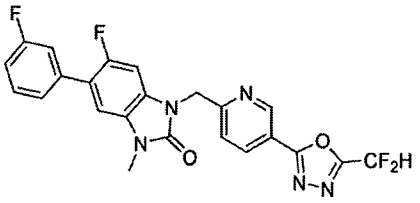
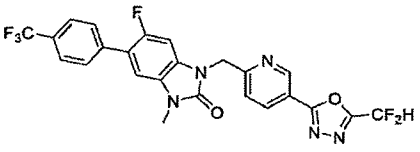
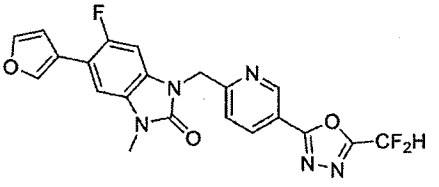
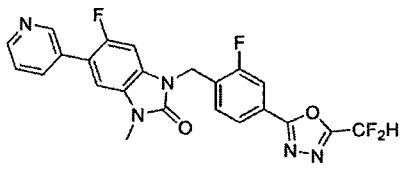
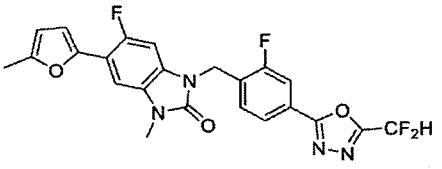
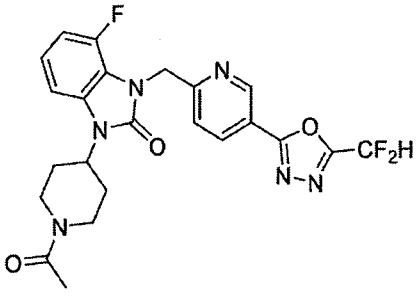
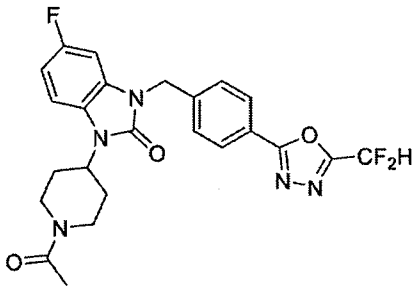
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	

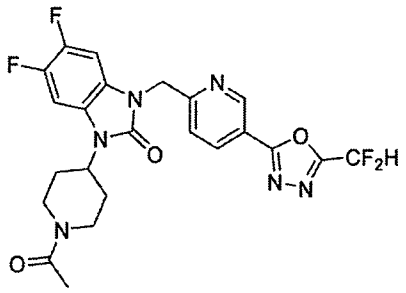
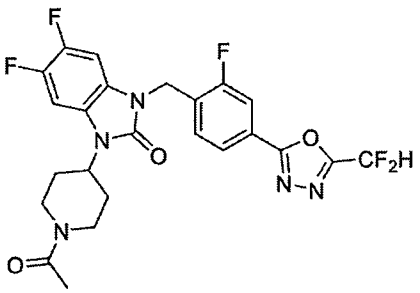
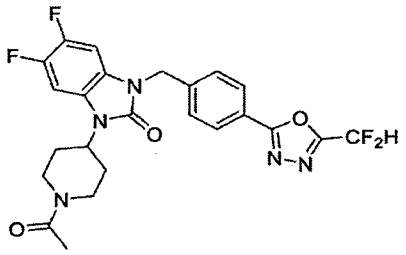
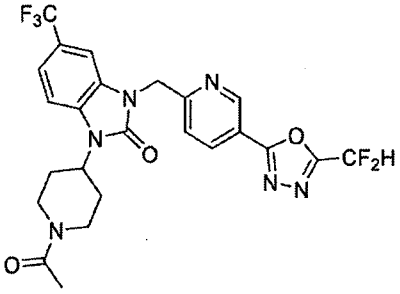
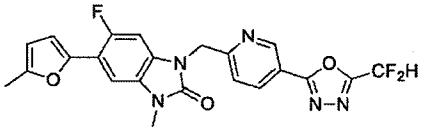
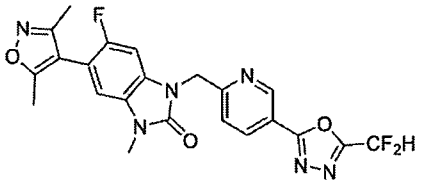
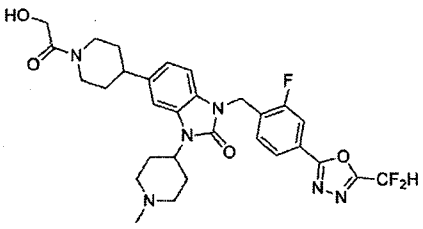
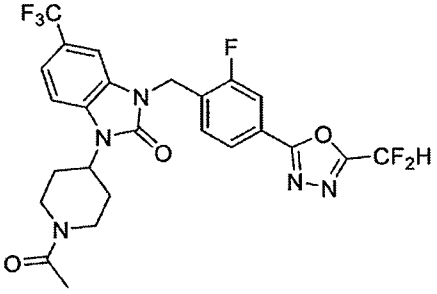
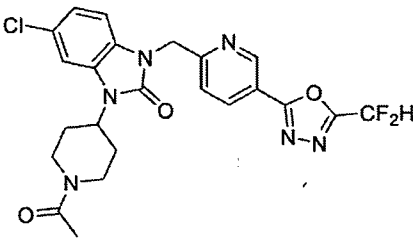
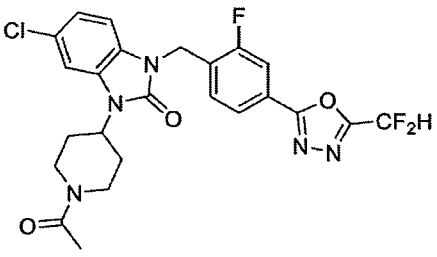
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

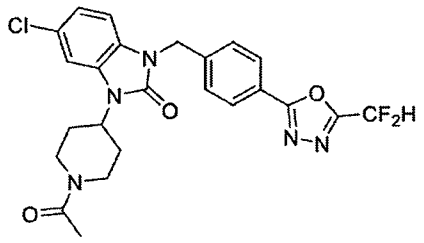
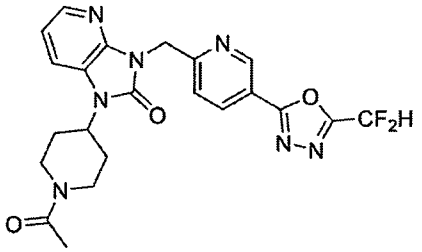
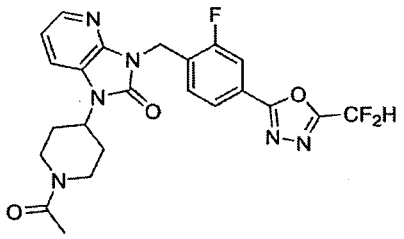
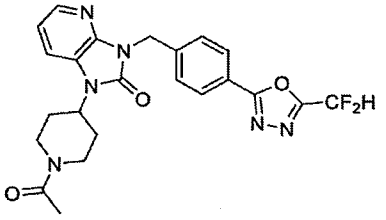
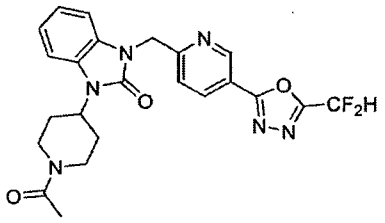
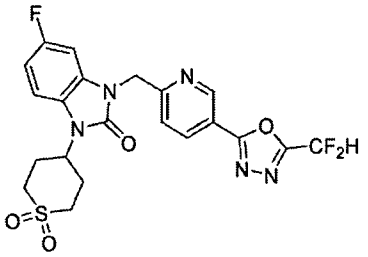
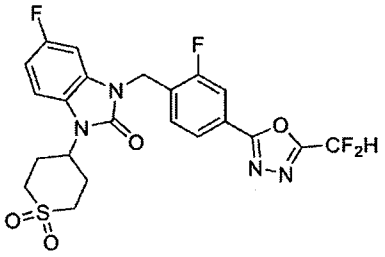
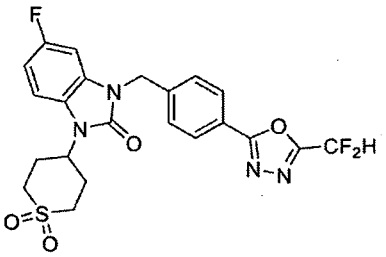
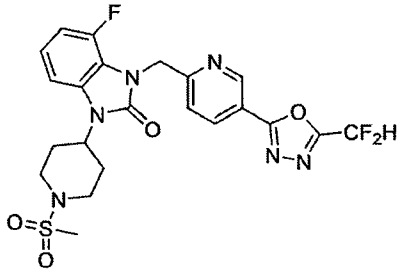
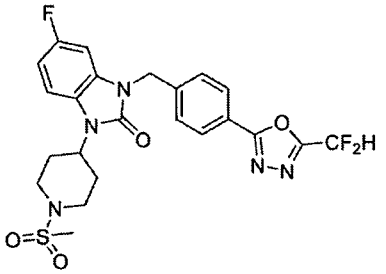
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	

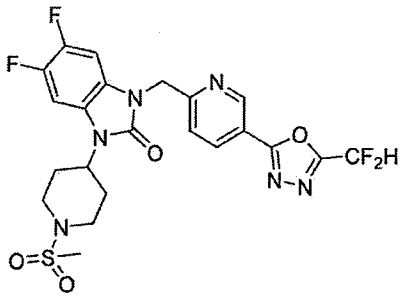
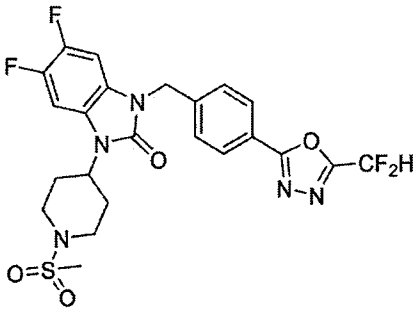
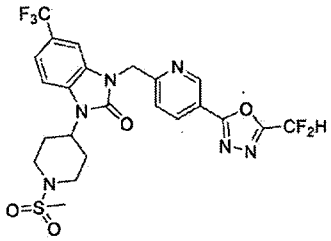
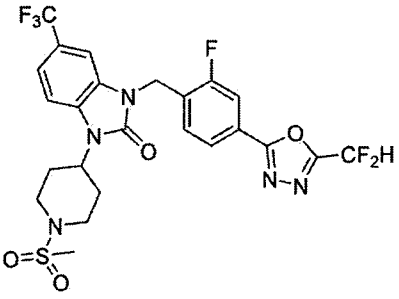
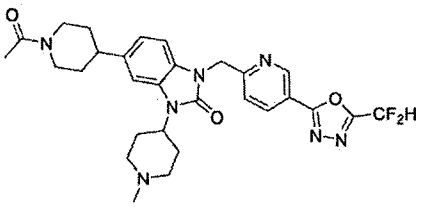
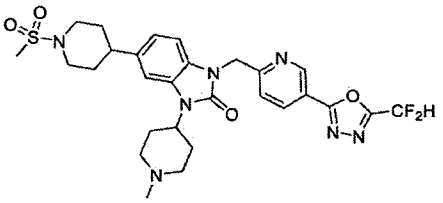
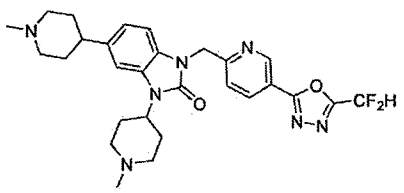
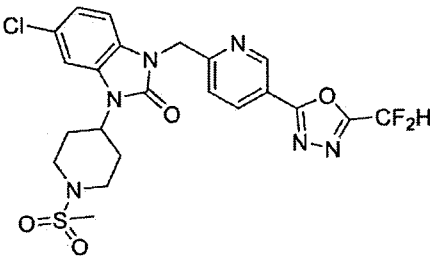
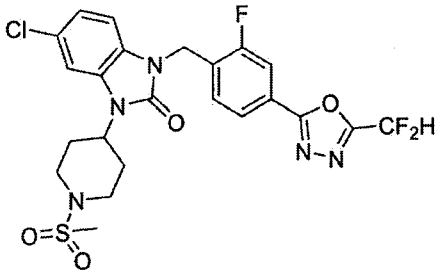
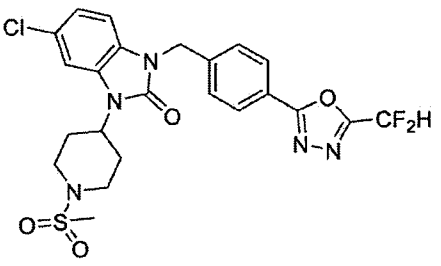
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

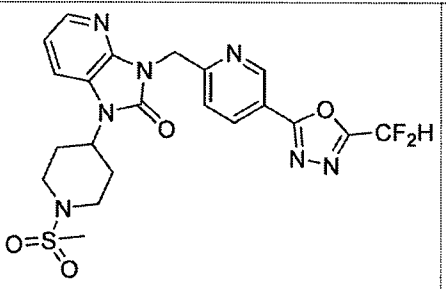
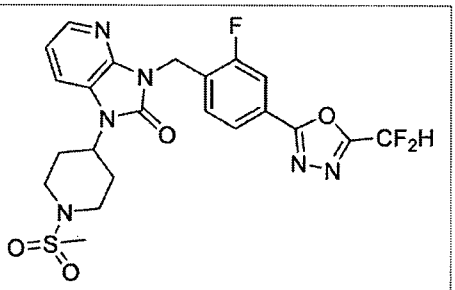
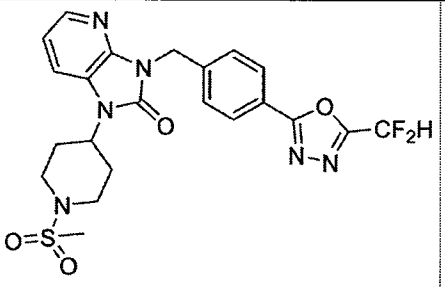
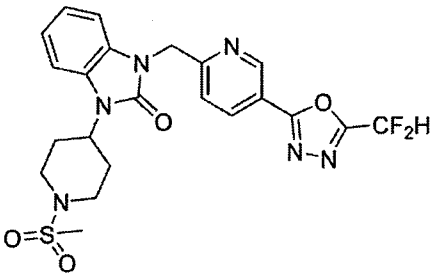
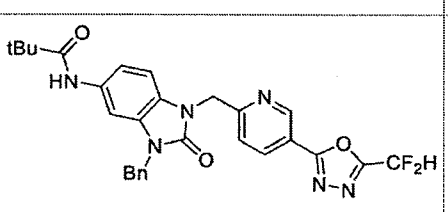
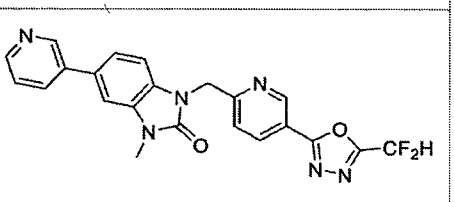
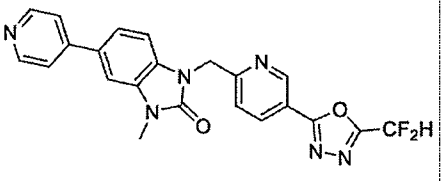
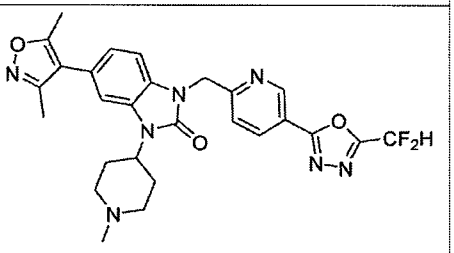
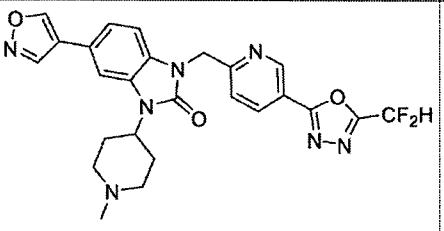
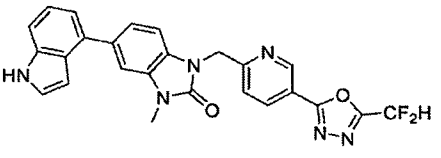
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

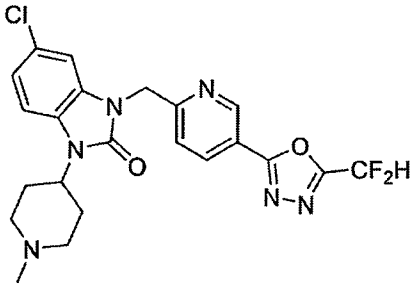
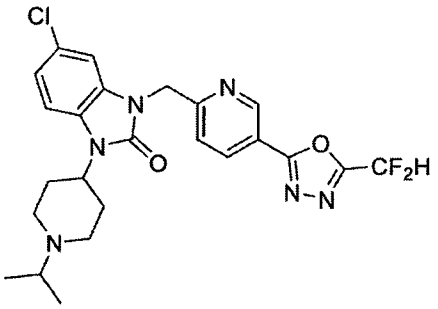
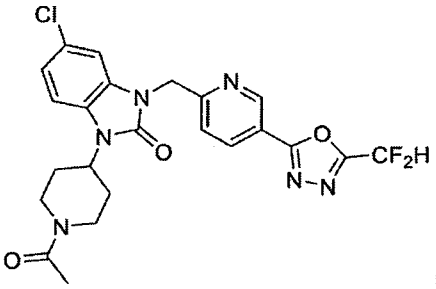
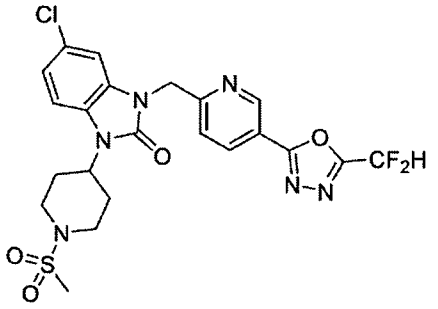
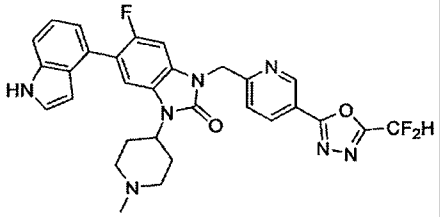
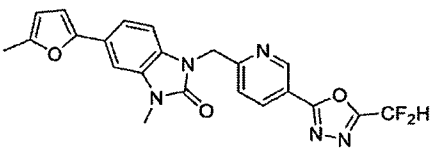
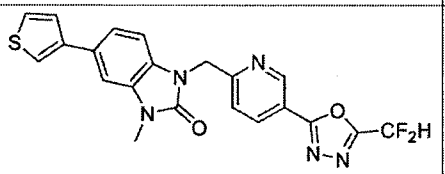
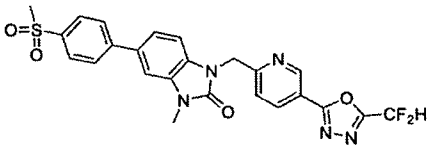
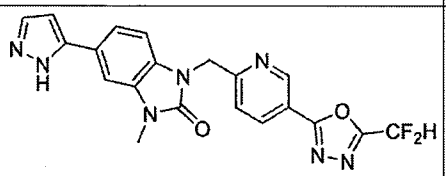
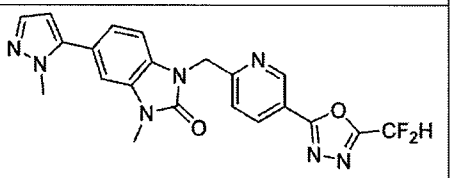
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

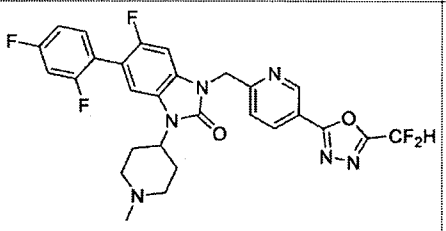
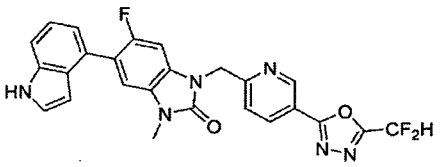
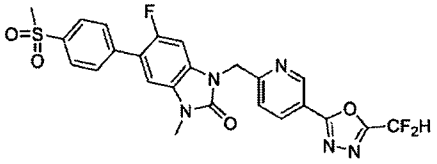
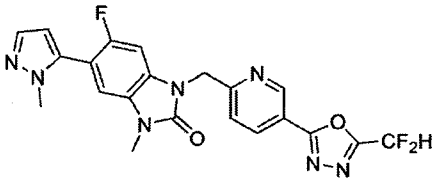
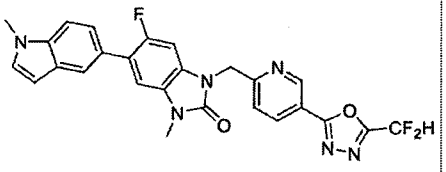
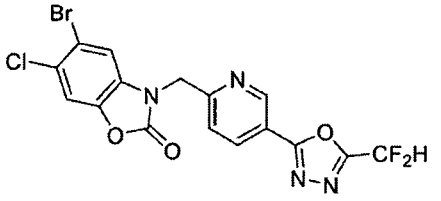
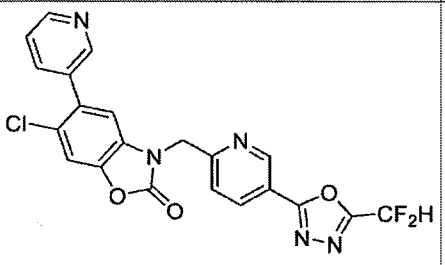
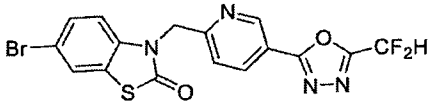
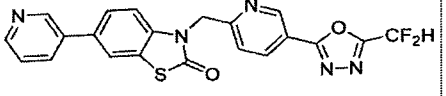
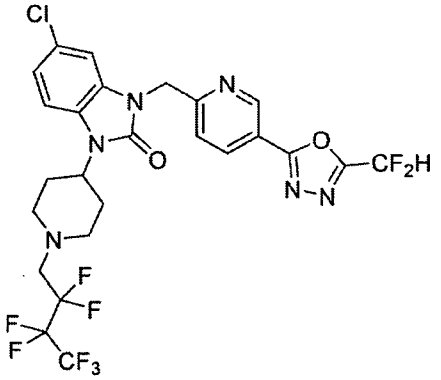
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	

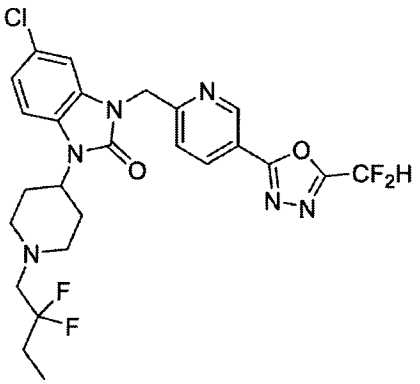
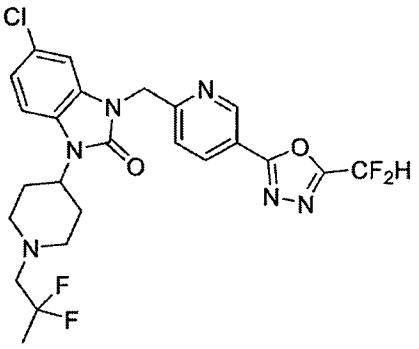
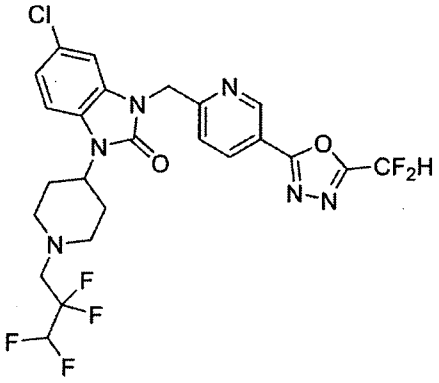
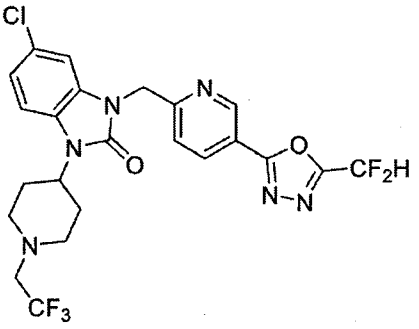
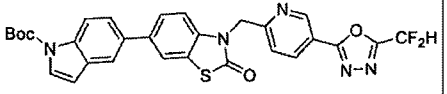
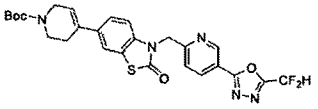
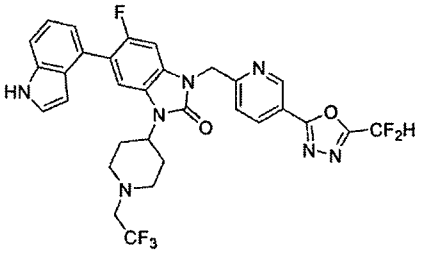
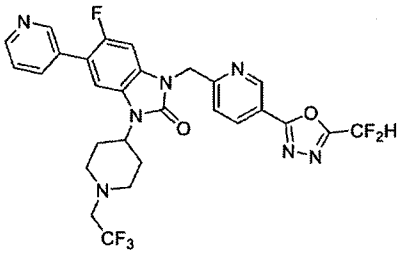
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

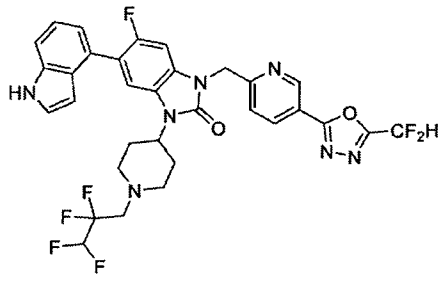
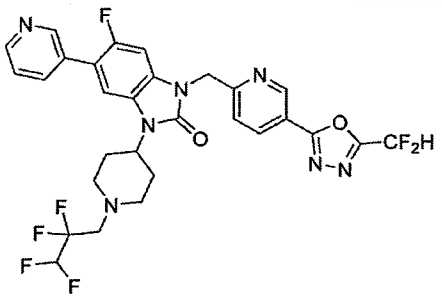
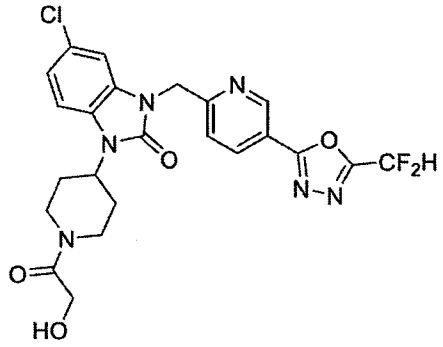
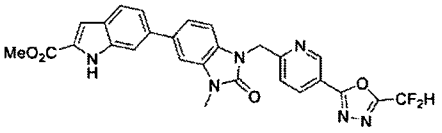
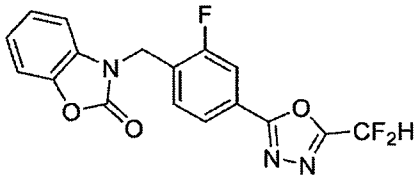
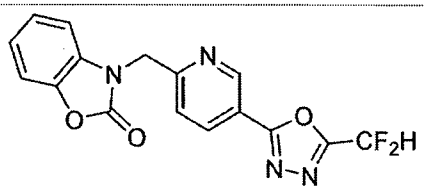
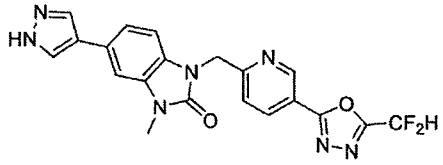
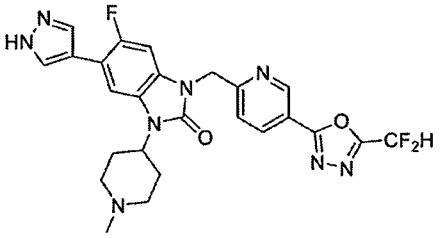
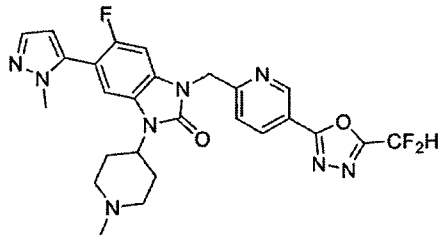
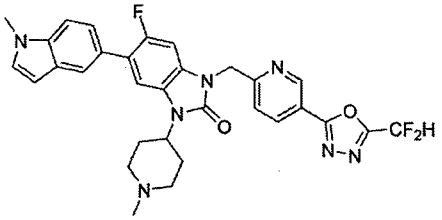
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

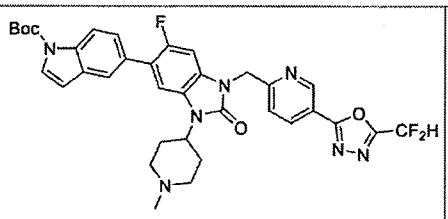
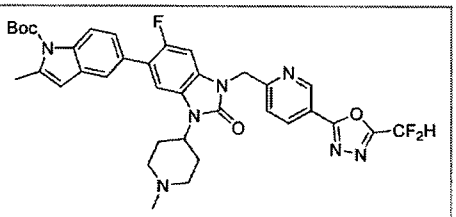
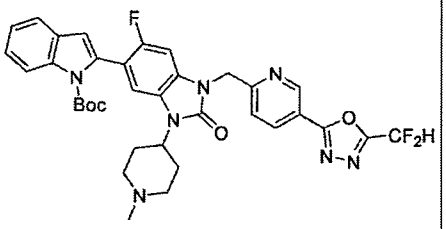
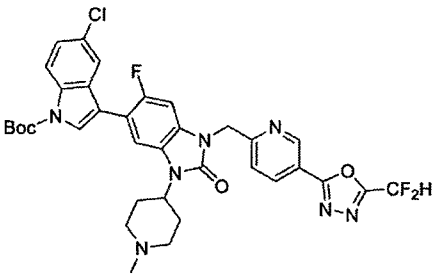
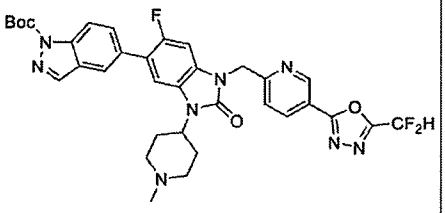
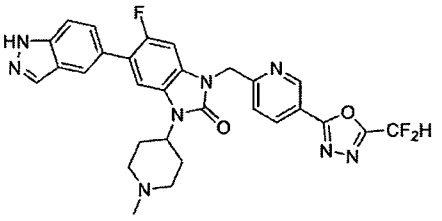
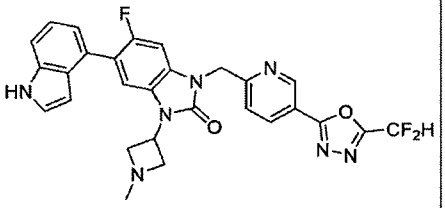
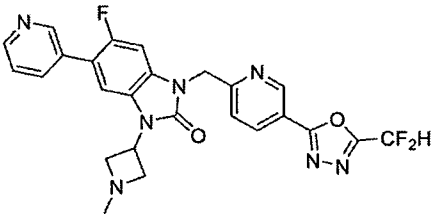
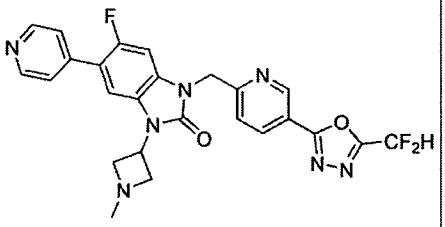
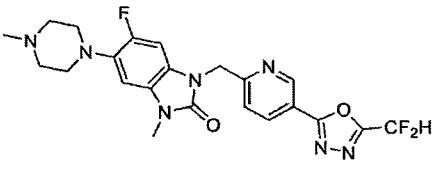
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	

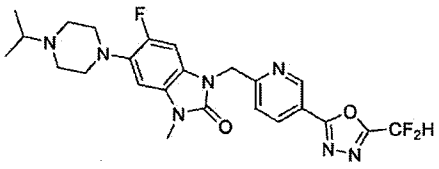
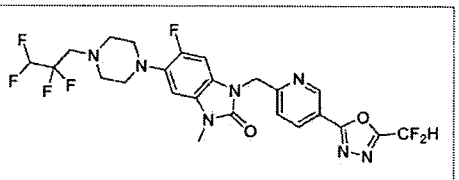
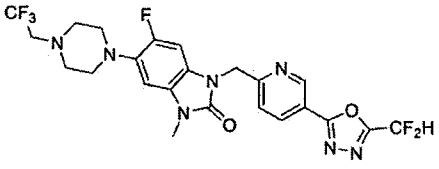
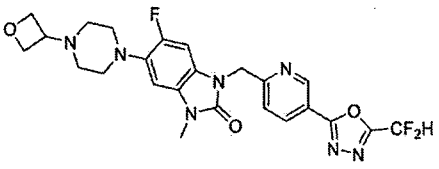
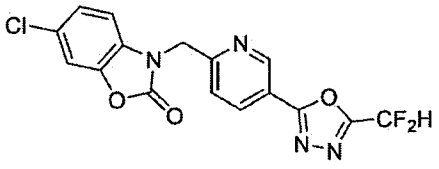
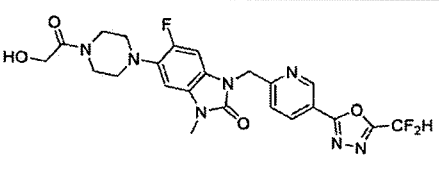
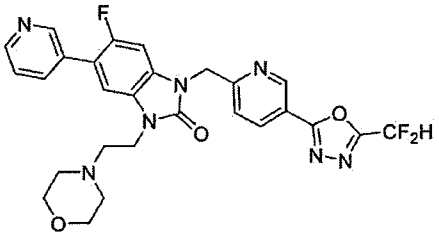
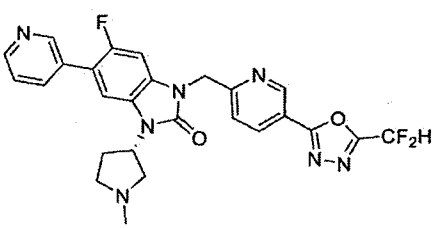
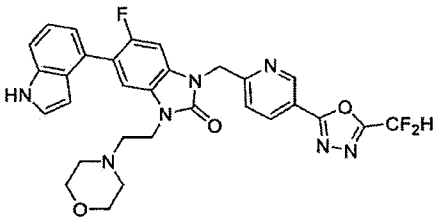
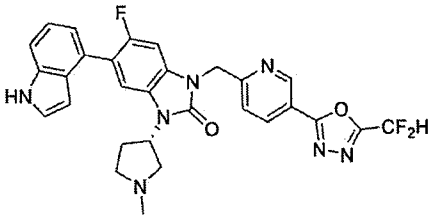
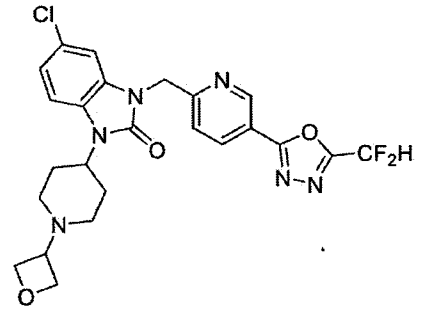
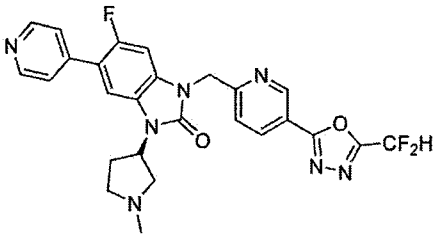
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	

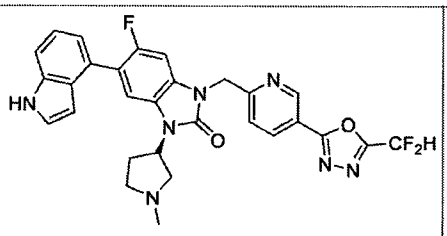
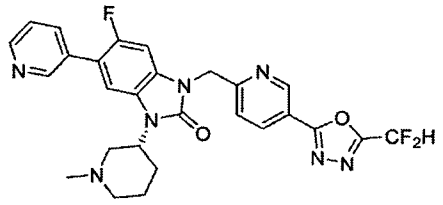
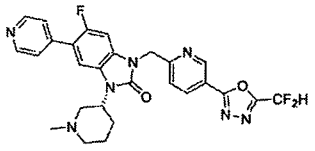
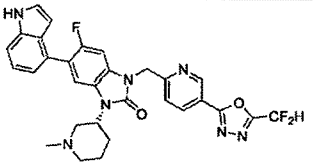
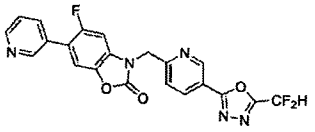
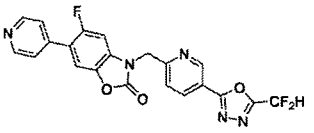
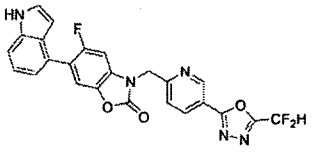
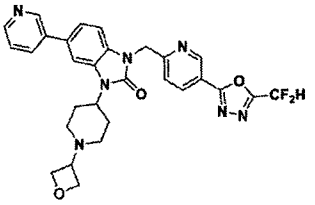
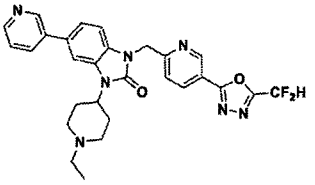
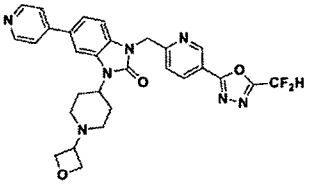
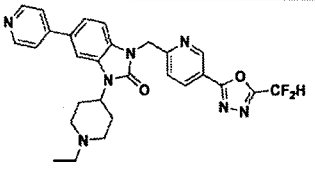
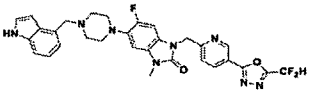
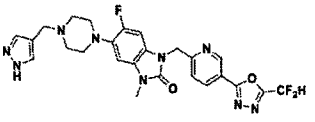
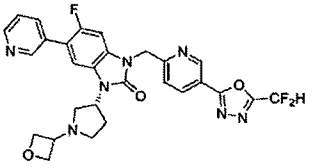
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	

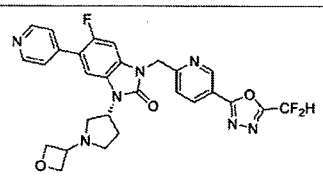
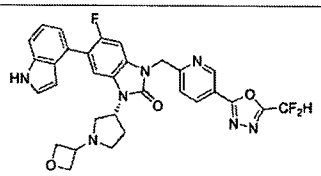
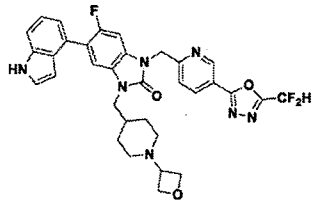
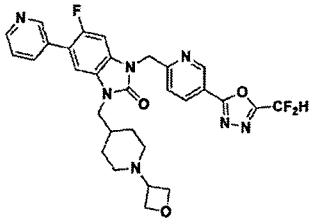
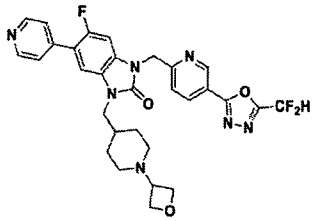
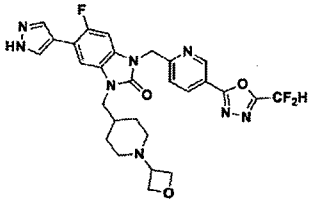
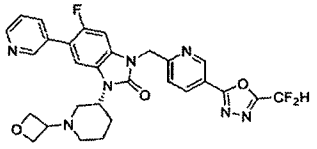
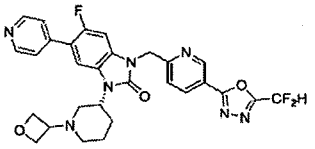
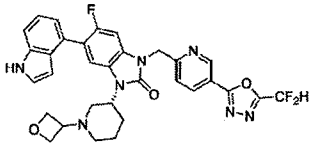
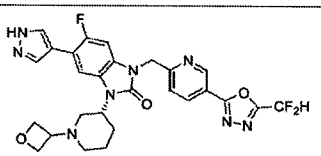
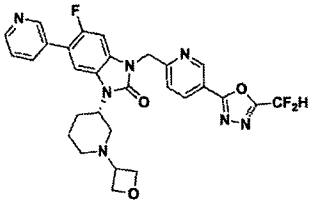
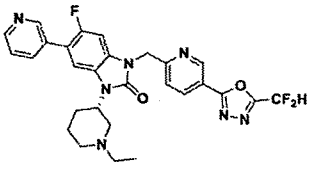
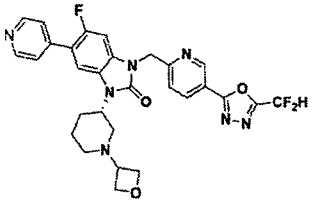
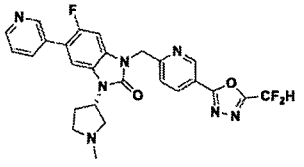
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	

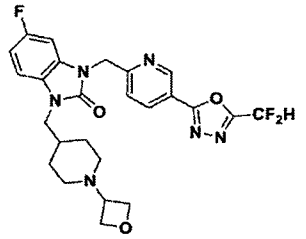
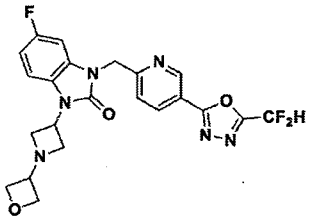
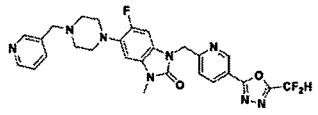
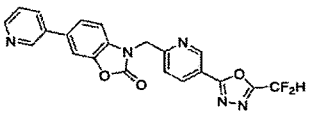
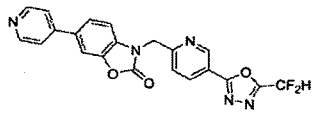
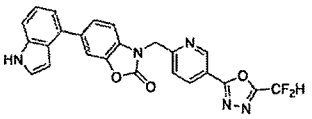
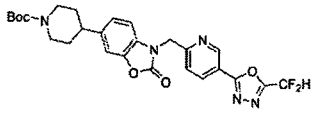
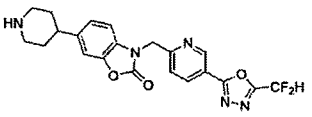
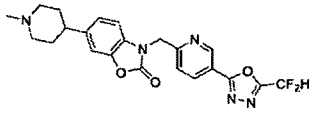
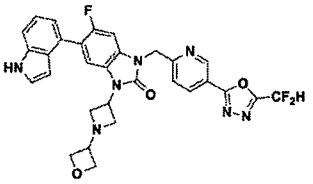
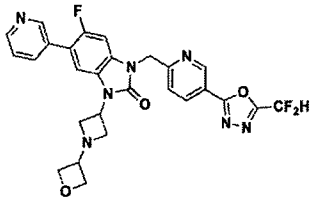
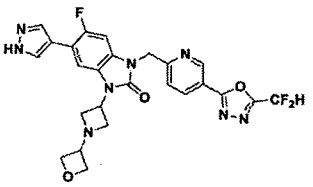
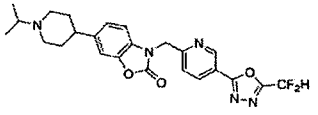
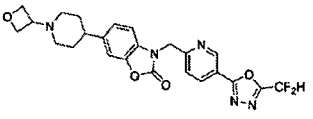
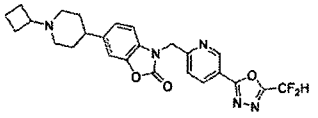
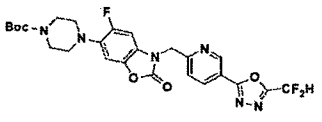
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	

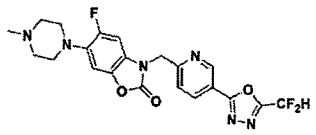
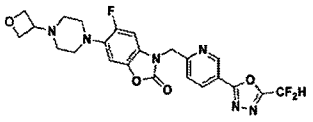
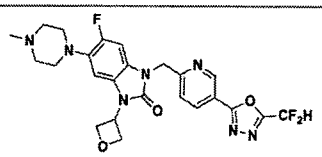
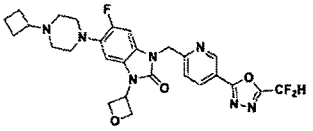
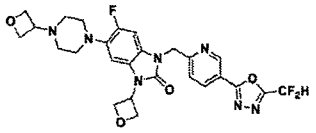
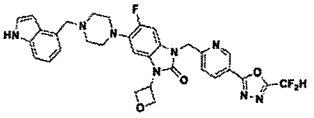
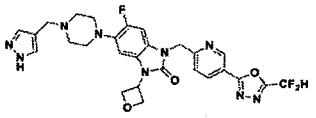
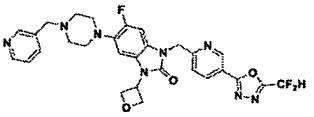
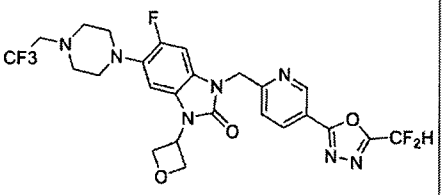
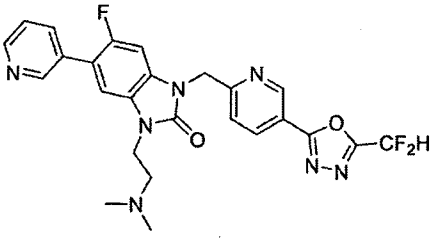
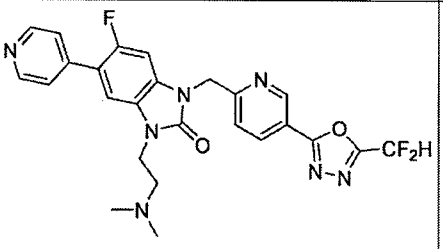
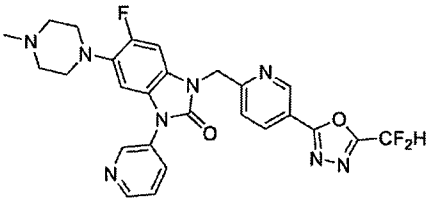
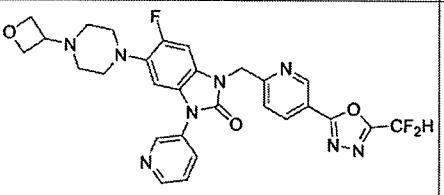
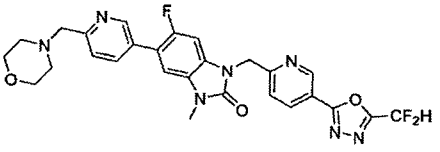
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	

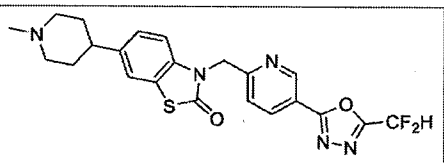
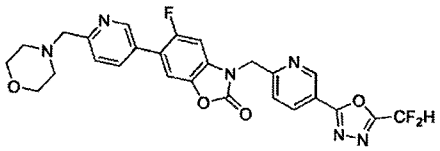
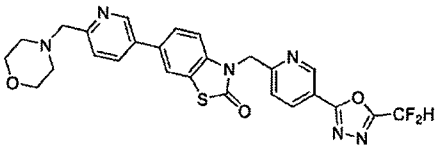
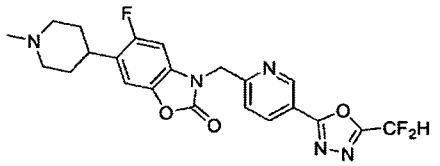
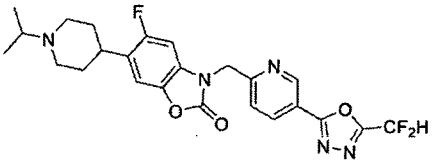
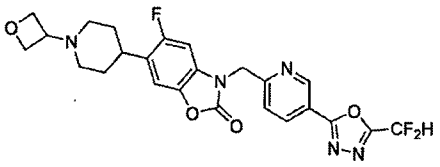
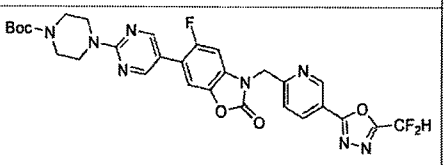
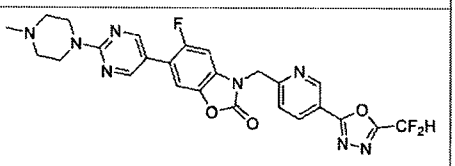
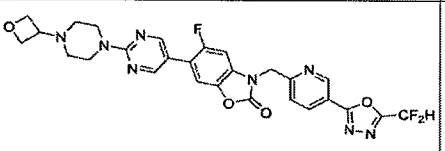
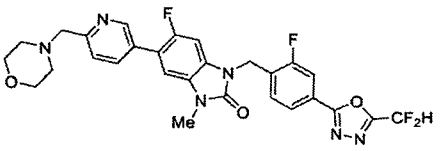
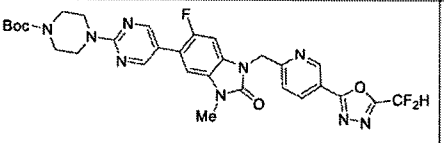
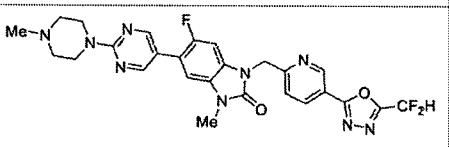
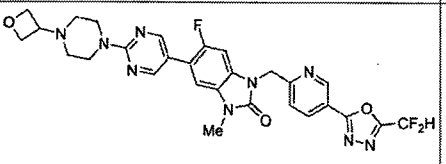
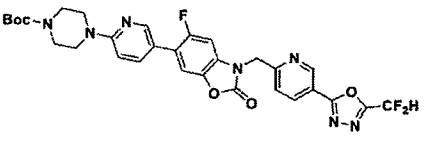
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	

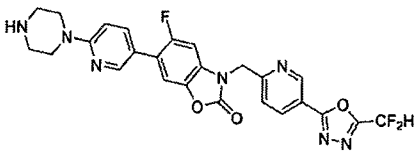
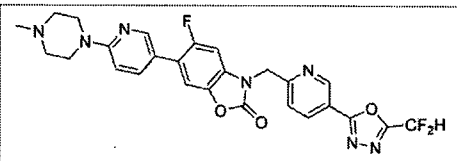
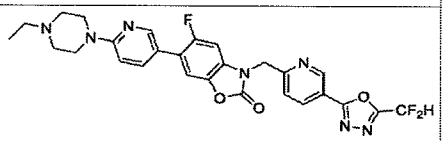
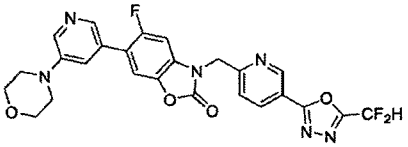
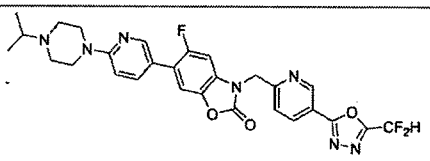
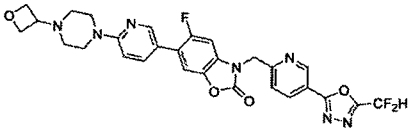
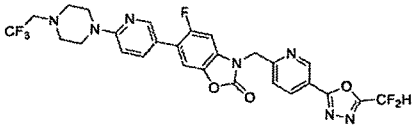
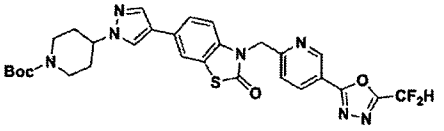
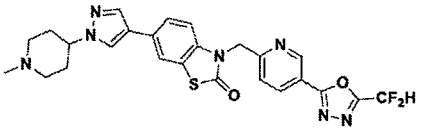
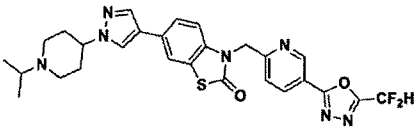
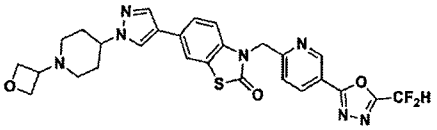
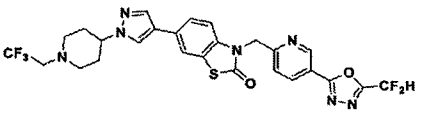
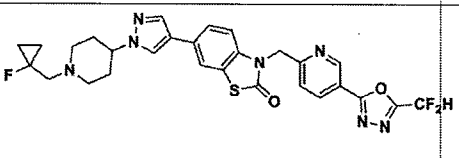
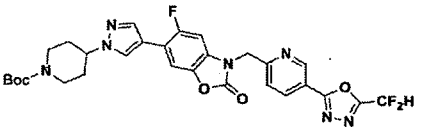
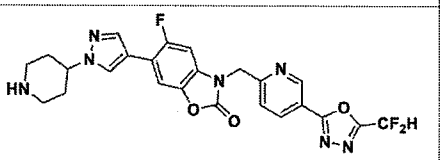
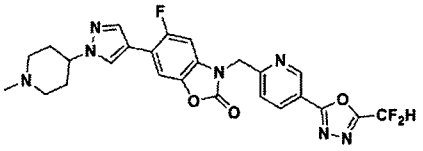
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	

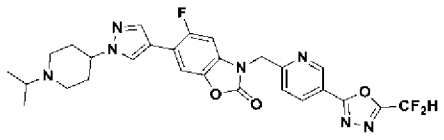
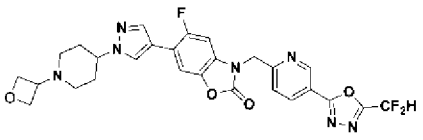
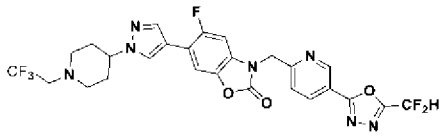
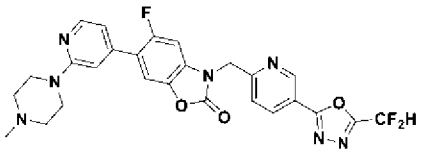
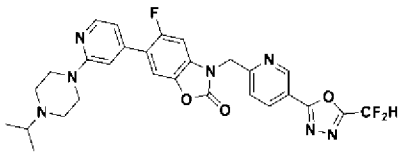
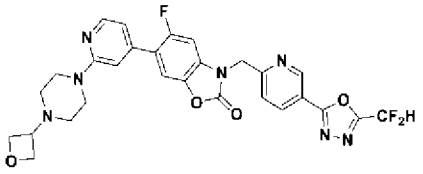
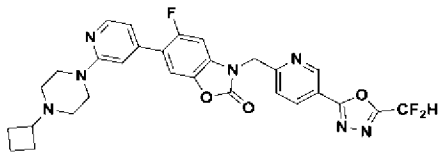
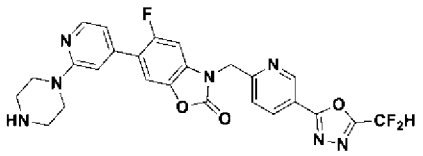
287		288	
289		290	
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	

301		302	
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	

317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	
329		330	

331		332	
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	
341		342	
343		344	

345		346	
347		348	
349		350	
351		352	
353		354	
355		356	
357		358	
359		360	

361		362	
363		364	
365		366	
367		368	

。

【請求項9】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至8中任一項之由化學式I表示之化合物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽作為有效組分。

【請求項10】

一種如請求項1至8中任一項之由化學式I表示之化合物、其立體異構體或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項9之醫藥組合物的用途，其用於製備用以治療組蛋白去乙醯酶6活性相關疾病之藥劑。

【請求項11】

如請求項10之用途，其中該等組蛋白去乙醯酶6活性相關疾病為至少一種選自由以下組成之群：傳染病、腫瘤、內分泌病變、營養及代謝疾病、心理及行為障礙、神經疾病、眼睛及眼附屬器疾病、循環系統疾病、呼吸道疾病、消化系統疾病、皮膚及皮下組織疾病、肌肉骨胳系統及結締組織疾病，或畸形、變形(deformities)，及染色體畸變(aberration)。