



(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 I628176 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：103112259

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 02 日

(51)Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/04/04 印度

382/KOL/2013

(71)申請人：奧利安公司 (芬蘭) ORION CORPORATION (FI)

芬蘭

(72)發明人：拉賈克帕蘭 席瑞尼法桑 RAJAGOPALAN, SRINIVASAN (IN)；阿普克坦 布拉薩德 APPUKUTTAN, PRASAD (IN)；娜拉辛賈普蘭 艾爾姆剛 卡爾席卡亞 NARASINGAPURAM ARUMUGAM, KARTHIKEYAN (IN)；耶潔南馬塔達 拉法寇塔巴薩亞 UJJINAMATADA, RAVI KOTRABASIAH (IN)；喬治 席拉 GEORGE, SHYLA (IN)；林南尼 泰羅 LINNANEN, TERO (FI)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

CN 101679409A

WO 2005/021531A1

WO 2010/119284A1

WO 2011/038579A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 108 頁

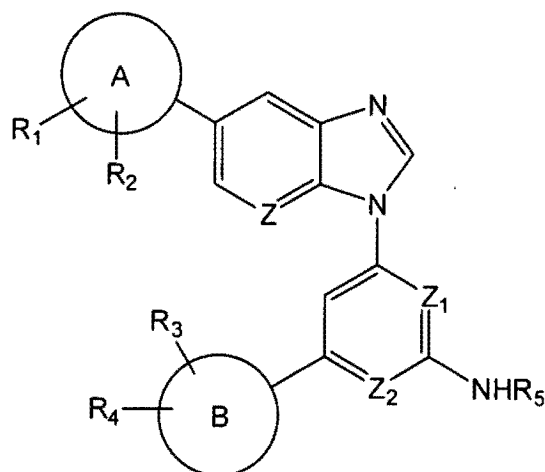
(54)名稱

蛋白質激酶抑制劑

PROTEIN KINASE INHIBITORS

(57)摘要

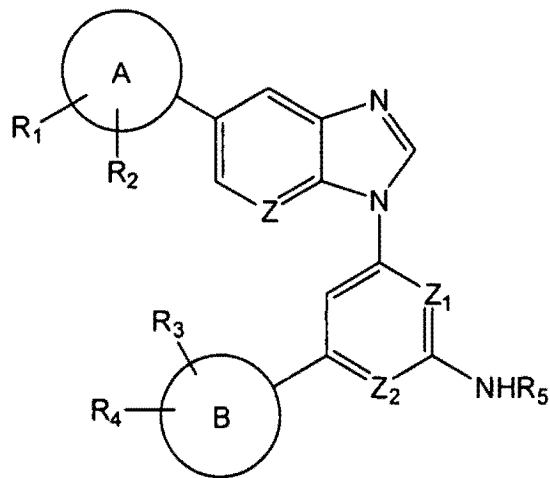
本發明揭示一種式(I)化合物



(I)

其中 R₁ 至 R₅、A、B、Z、Z₁ 及 Z₂ 如在申請專利範圍中所定義，及其醫藥學上可接受之鹽。式(I) 化合物具有作為 FGFR 抑制劑之效用，且適用於其中需要 FGFR 激酶抑制之病狀之治療，諸如癌症之治療。

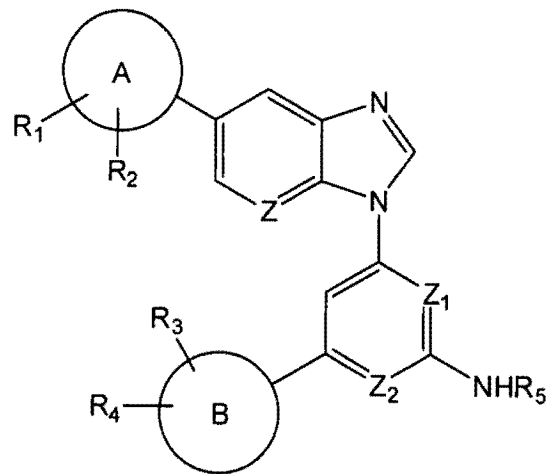
A compound of formula (I)



(I)

wherein R₁ to R₅, A, B, Z, Z₁ and Z₂ are as defined in the claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof are disclosed. The compounds of formula (I) possess utility as FGFR inhibitors and are useful in the treatment of a condition, where FGFR kinase inhibition is desired, such as cancer.

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

蛋白質激酶抑制劑

PROTEIN KINASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於例如癌症之治療的治療學上活性化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【先前技術】

【0002】 蛋白質激酶為調控多種細胞功能之一類蛋白質（酵素）。此藉由使蛋白質受質上之特定胺基酸磷酸化以導致受質蛋白質構形改變來實現。構形變化調節受質之活性或其與其他結合伴侶相互作用之能力。酪胺酸激酶為催化三磷酸腺苷（adenosine triphosphate；ATP）之末端磷酸酯向蛋白質受質上之酪胺酸殘基轉移的一小類蛋白質激酶。人類基因組含有大約 90 個酪胺酸激酶及 43 個酪胺酸激酶狀基因，其產物調控細胞增殖、存活、分化、功能及活動性。

【0003】 酪胺酸激酶為兩個品種，亦即受體及非受體酪胺酸激酶。受體酪胺酸激酶（例如 FGFR）為具有配體結合細胞外結構域及催化性細胞內激酶結構域之跨膜蛋白質，而非受體酪胺酸激酶（例如 c-ABL）不具有跨膜結構域且發現於細胞膜之細胞溶質、細胞核及內表面中。所有酪胺酸激酶之激酶結構域均具有雙葉架構，其中具有結合 ATP 及鎂之 N 末端葉、含有

活化環之 C 末端葉、及位於與多肽受質結合之葉之間的裂隙。

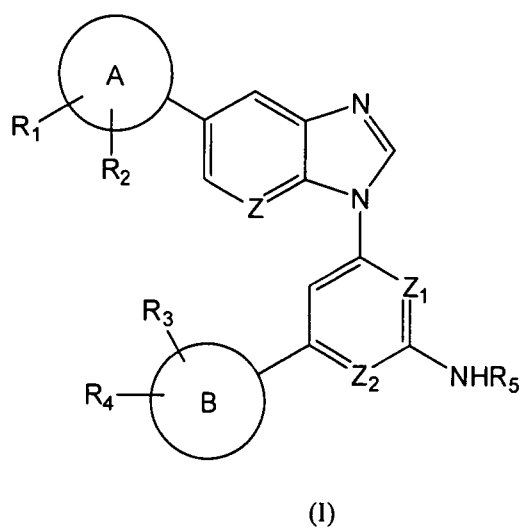
【0004】 受體酪胺酸激酶在配體結合至細胞外結構域時變為活化，導致在激酶結構域之活化環內受體寡聚化且調控用之酪胺酸自體磷酸化。此等現象使重要胺基酸殘基重新定向，藉此增強酵素之催化活性。

【0005】 已識別纖維母細胞生長因子（fibroblast growth factor；FGF）為許多生理過程（諸如發育及血管生成期間之細胞遷移、增殖、存活及分化）的重要媒介。FGF 家族目前存在超過 25 個已知成員。纖維母細胞生長因子受體（fibroblast growth factor receptor；FGFR）家族由四個成員組成，該等成員各自由額外細胞配體結合域、單一跨膜結構域及細胞內細胞質蛋白質酪胺酸激酶結構域構成。在用 FGF 刺激後，FGFR 經歷二聚化及轉磷酸化。在二聚化後，FGFR 活化下游信號傳導路徑（諸如 MAPK 及 PKB/Akt 路徑）之範圍（Zhou, W.等人 *Chemistry & Biology*, 2010, 17, 285）。已在許多腫瘤類型中報告異常 FGFR 信號傳導，包括多發性骨髓瘤、胃腫瘤、子宮內膜腫瘤、前列腺腫瘤及乳房腫瘤（Squires M.等人 *Mol Cancer Ther.*, 2011 年 9 月, 10:1542-1552）。FGF 亦在腫瘤血管生成中其作用，且介導對血管內皮生長因子受體 2（vascular endothelial growth factor receptor 2；VEGFR2）抑制劑之耐性（Casanovas, O.等人, *Cancer Cell*, 2005, 8, 299）。因此，FGF 及 FGFR 具有引發及/或促進腫瘤形成之潛力。歸因於此，FGF 信號傳導系統恰巧為引人注目之治療目標，主要因為以 FGFR 及/或 FGF 信號傳導為目標之療法可影響腫瘤細胞以及腫瘤血管生成兩者（Foote, K. M.等人, WO 2009/019518 A1）。因此，FGF 及 FGFR 具有引發及/或促進腫瘤形成之潛力。

【發明內容】

【0006】 已發現式 (I) 化合物抑制或調節某些蛋白質激酶（更特定言之蛋白質酪胺酸激酶）的活性。詳言之，已發現式 (I) 化合物為 FGFR 激酶之強力及選擇性抑制劑。本發明之化合物具有抗增生活性，且尤其適用於癌症之治療。

【0007】 本發明之化合物具有由式 (I) 表示之結構



其中

Z_1 為 N 且 Z_2 為 CH，或

Z_1 為 CH 且 Z_2 為 N，或

Z_1 及 Z_2 為 N；

Z 為 CH 或 N；

A 為苯環或 5-12 員雜環；

R_1 為 H、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基羰基、胺基、羥基、羥基 C_{1-7} 烷基、鹵基 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基胺基 C_{1-7} 烷基、
- R_{16} -C(O)- R_{17} 或 -E- R_6 ；

R_2 為 H、鹵素或 C_{1-7} 烷基；

B 爲 5-12 員碳環或雜環；

R₃ 爲 H、鹵素、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基、鹵基 C₁₋₇ 烷基或鹵基 C₁₋₇ 烷氧基；

R₄ 爲 H、鹵素、C₁₋₇ 烷基或側氧基；

R₅ 爲 H、-C(O)R₇、-SO₂R₈ 或視情況經取代之 5-6 員雜環；

R₆ 爲視情況經取代之 5-6 員雜環；

R₇ 爲 C₁₋₇ 烷基、C₂₋₇ 烯基、C₁₋₇ 烷氧基、C₁₋₇ 烷氧基 C₁₋₇ 烷基、羧基 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基羰基 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷基胺基 C₁₋₇ 烷基、-NH-R₁₀ 或 -NH-X₁-R₁₁；

R₈ 爲 C₁₋₇ 烷基、C₂₋₇ 烯基、C₃₋₇ 環烷基、羥基 C₁₋₇ 烷基、-NR₁₃R₁₄、-NH-X₂-R₁₅、苯基或視情況經取代之 5-6 員雜環；

R₁₀ 爲 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基；

R₁₁ 爲苯基或視情況經取代之 5-6 員雜環；

R₁₂ 爲 H 或 C₁₋₇ 烷基；

R₁₃ 及 R₁₄ 獨立地爲 H、C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基；

R₁₅ 爲苯基或視情況經取代之 5-6 員雜環；

R₁₆ 爲一鍵或 C₁₋₇ 烷基；

R₁₇ 爲 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基胺基、胺基或羥基；

E 爲一鍵或 C₁₋₇ 烷基；

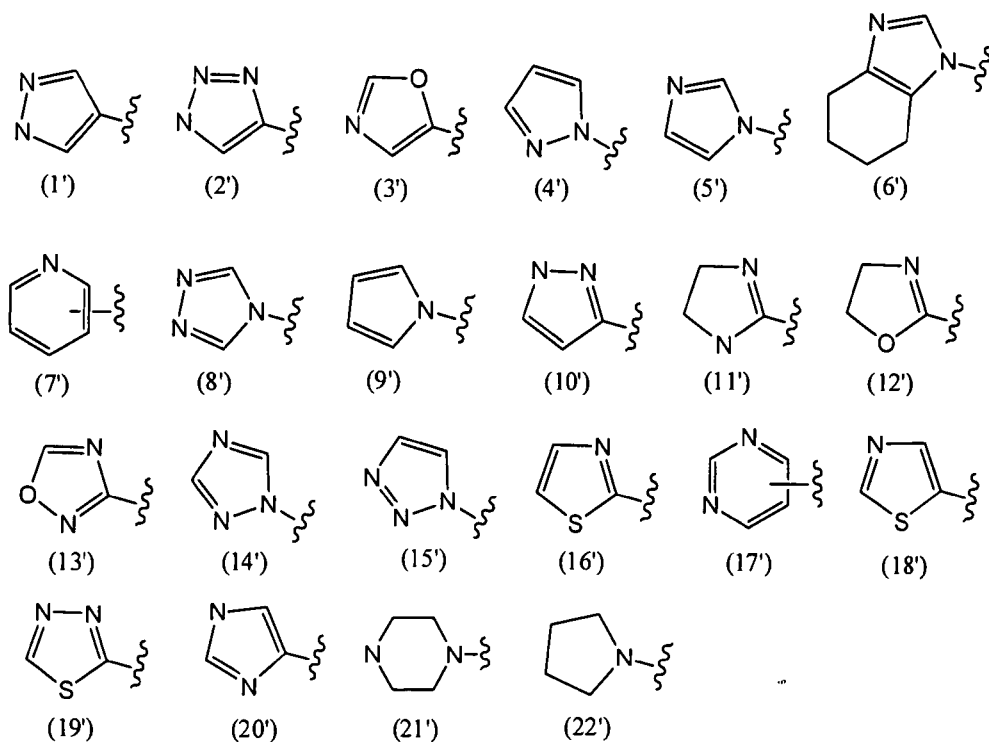
X₁ 及 X₂ 獨立地爲一鍵或 C₁₋₇ 烷基；

及其醫藥學上可接受之鹽。

【0008】 在一類化合物中爲其中 Z 爲 CH 之式 (I) 化合物。在另一類化合物中爲其中 Z₁ 爲 N 且 Z₂ 爲 CH 之式 (I) 化合物。在另一類化合物中爲其中 Z₁ 爲 CH 且 Z₂ 爲 N 之式 (I) 化合物。在另一類化合物中爲其中 Z₁

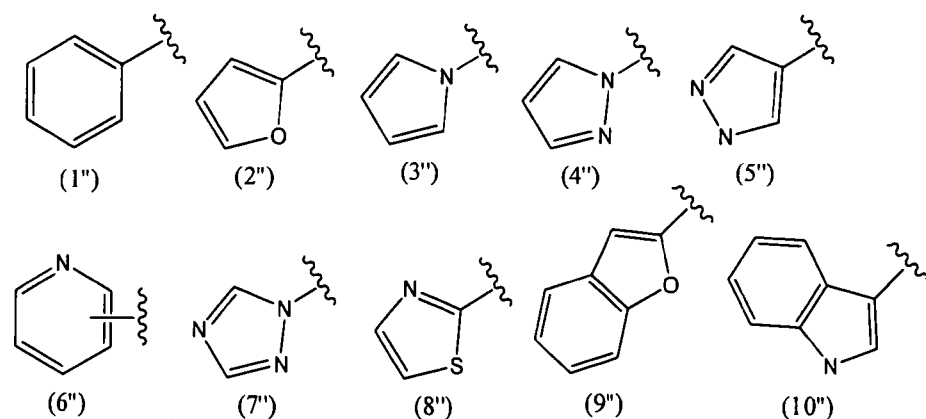
及 Z_2 為 N 之式 (I) 化合物。

【0009】 在以上任一類別之一個子類別中為其中環 A 為以下基團或其互變異構體中之任一者的式 (I) 化合物：



且如上文所定義之 R_1 及 R_2 附接至以上之 A 環上。

【0010】 在以上任一類別之一個子類別中為其中環 B 為以下基團或其互變異構體中之任一者的式 (I) 化合物：



且如上文所定義之 R_3 及 R_4 附接至以上之 B 環上。

【0011】 以上類別之另一個子類別為其中滿足以下之化合物：

A 為式 (1')、(2')、(3')、(4')、(5')、(7')、(14')、(16') 或 (20') 之環；

R₁ 為 H、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基、羥基 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷基胺基 C₁₋₇ 烷基或-E-R₆；

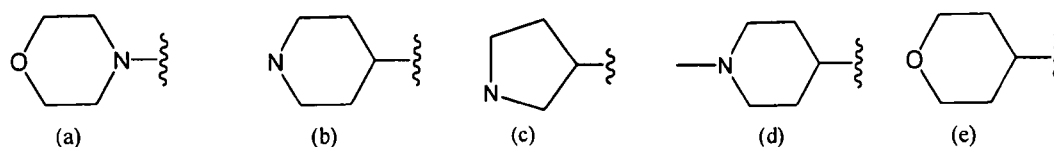
R₂ 為 H；

Z 為 CH；

B 為式 (1'')、(2'')、(3'')、(4'') 或 (6'') 之環；

E 為一鍵或 C₁₋₇ 烷基；

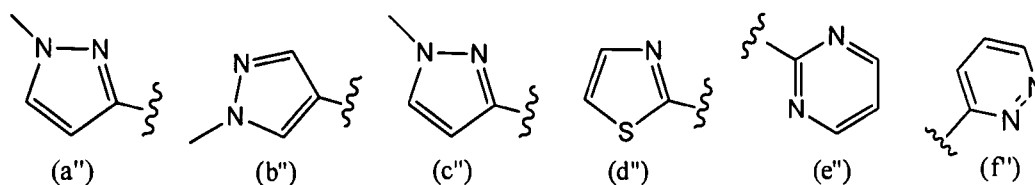
R₆ 為以下基團中之任一者：



R₃ 為 H、鹵素、C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基；

R₄ 為 H 或鹵素；

R₅ 為-C(O)R₇ 或-SO₂R₈ 或以下基團中之任一者：

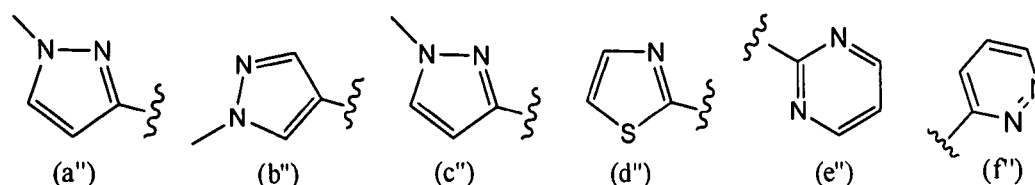


R₇ 為 C₁₋₇ 烷基、C₂₋₇ 烯基或-NH-R₁₀；

R₈ 為 C₁₋₇ 烷基、C₂₋₇ 烯基、C₃₋₇ 環烷基、羥基 C₁₋₇ 烷基或-NR₁₃R₁₄；且

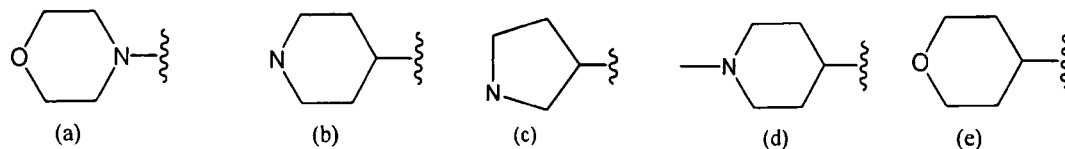
R₁₀ 為 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基。

【0012】 在一類化合物中為其中 R₅ 為-C(O)R₇ 或-SO₂R₈ 或以下基團中之任一者的式 (I) 化合物：



【0013】 在一類化合物中為其中 R_5 為 $-SO_2R_8$ 之式 (I) 化合物。

【0014】 在一類化合物中為其中 R_6 為以下基團中之任一者的式 (I) 化合物：



【0015】 本發明亦提供一種醫藥組成物，其包含式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑。

【0016】 本發明進一步提供一種式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於其中需要 FGFR 激酶抑制之病狀之治療的藥劑。

【0017】 本發明進一步提供一種式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於癌症之治療之藥劑。

【0018】 本發明提供一種式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於其中需要 FGFR 激酶抑制之病狀之治療。

【0019】 本發明提供一種式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於癌症之治療。

【0020】 本發明進一步提供一種用於其中需要 FGFR 激酶抑制之病狀之治療的方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量之式 (I) 化合物。

【0021】 本發明進一步提供一種用於癌症之治療之方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量之式 (I) 化合物。

【圖式簡單說明】

無

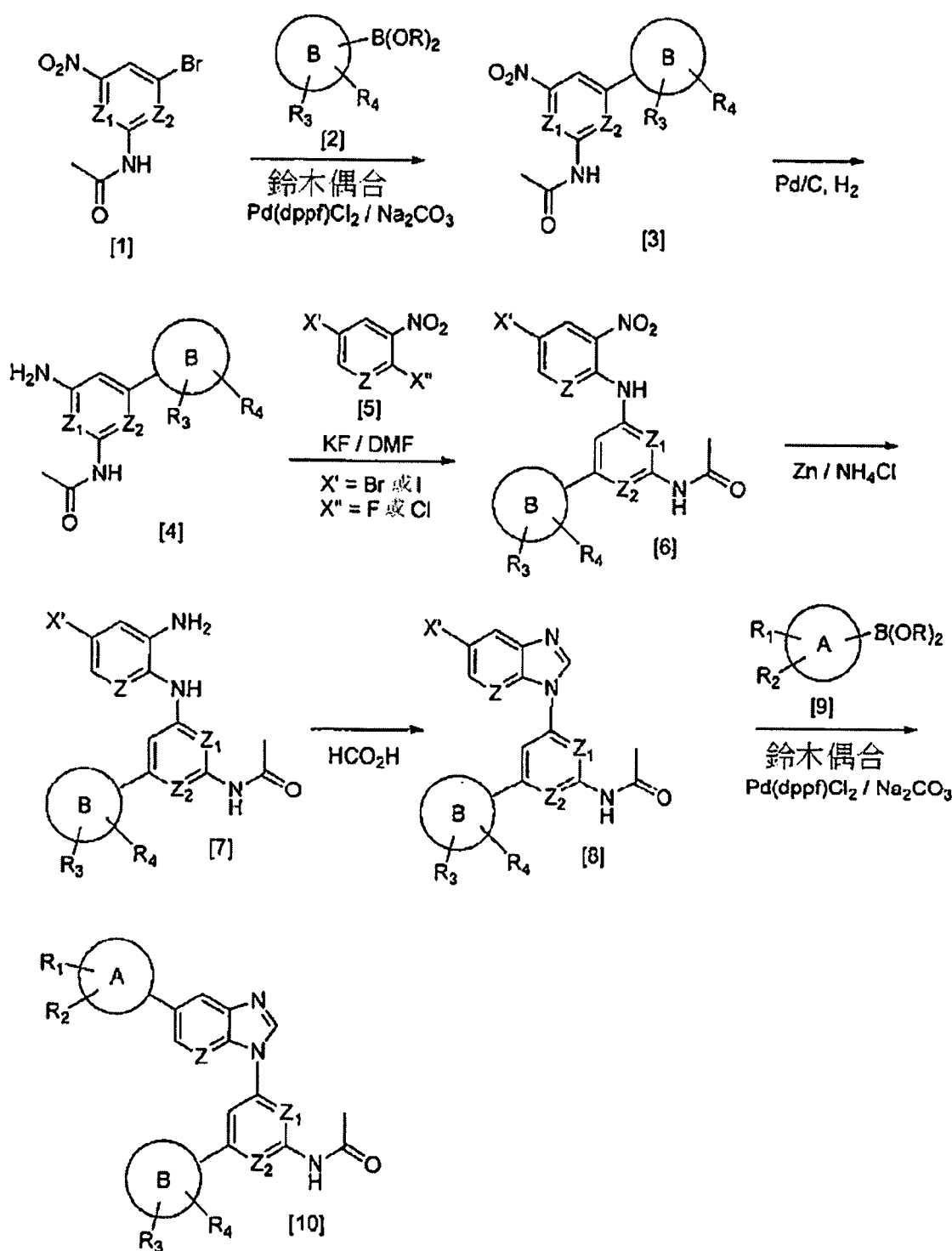
【實施方式】

【0022】 本發明之化合物可藉由類似地於文獻中已知之方法的多種合成途徑使用適合之起始物質來製備。式(I)化合物可例如類似於或根據以下反應流程來製備。包括於式(I)中的一些化合物可藉由使根據以下流程而獲得之其他式(I)化合物的官能基藉由熟知反應步驟(諸如氧化、還原、水解、醯化、烷基化、醯胺化、胺化、磺化及其他)而轉化來獲得。應注意在合成期間可以熟知方式使用任何適當之離去基,例如 N-保護基,諸如第三丁氧羰基(t-BOC)或苯磺醯基,以改良反應步驟之選擇性。

【0023】 其中 R_5 為 $-C(O)CH_3$ 之式(I)化合物可例如根據流程 1 來製備,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、環 A、環 B 及 Z、 Z_1 及 Z_2 如上文所定義,且 R 為氫或烷基。在流程 1 之方法中,在適合之溶劑(諸如 1,2-二甲氧基乙烷)中,在 $Pd(dppf)Cl_2$ 及碳酸鈉水溶液存在下,在高溫下使 N-(3-溴-5-硝基苯基)乙醯胺[1]與硼酸衍生物[2]或其適合之酯偶合。例如用氫及 Pd/C 催化劑、鐵粉及氯化鈣水溶液、或鋅及氯化銨水溶液來還原所獲得之化合物[3]的硝基,且在適合之溶劑(諸如 DMF)中,在氟化鉀存在下,在高溫下使所得胺[4]與化合物[5]反應,獲得化合物[6]。在化合物[5]中之 Z 為 CH 的情況下,X"適合地為氟,而當 Z 為 N 時,X"適合地為氫。例如藉由使用鋅及氯化銨水溶液或鐵粉及氯化鈣水溶液來還原化合物[6]中之硝基,且與甲酸一起加熱所得胺[7],在閉環反應中產生化合物[8]。最後,在適合之溶劑(諸如 1,2-二甲氧基乙烷)中,在 $Pd(dppf)Cl_2$ 及碳酸鈉水溶液存在下,在高溫下藉由化合

物[8]與硼酸衍生物[9]或其適合之酯之間的鈴木偶合（Suzuki coupling）來獲得化合物[10]。

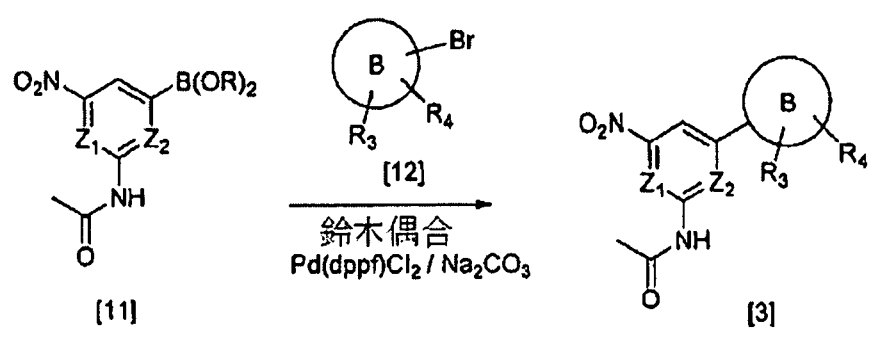
流程 1.



【0024】 或者，式[3]化合物可根據流程 2，在 Pd(dppf)Cl_2 及碳酸鈉水溶液存在下，使用硼酸衍生物[11]或其適合之酯來製備，其中 R_3 、 R_4 、 Z_1 及

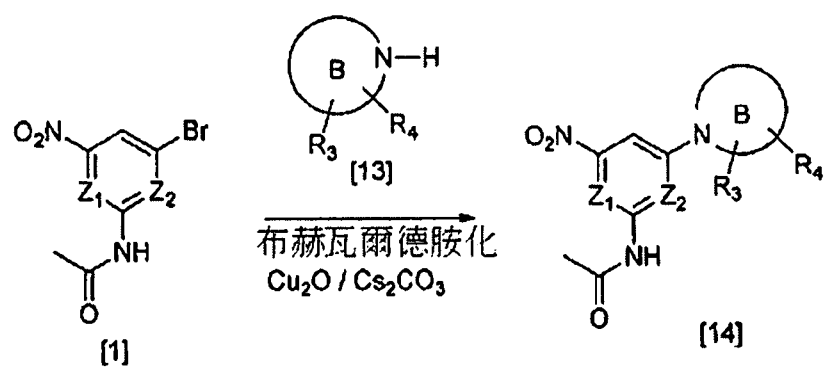
Z₂、環 B 及 R 如上文所定義。可例如藉由在 Pd(dppf)Cl₂ 及乙酸鉀存在下用雙(頻哪醇根基)二硼處理 N-(3-溴-5-硝基苯基)乙醯胺來製備化合物[11]。

流程 2.



【0025】 在化合物[3]中之 B 環為藉助於氮雜原子連接至苯基之雜環的情況下，該化合物[3]亦可根據流程 3，在諸如碳酸銫或碳酸鉀之鹼存在下使用銅催化之布赫瓦爾德胺化（Buchwald amination）來製備，其中 Z₁、Z₂、R₃ 及 R₄如上文所定義。

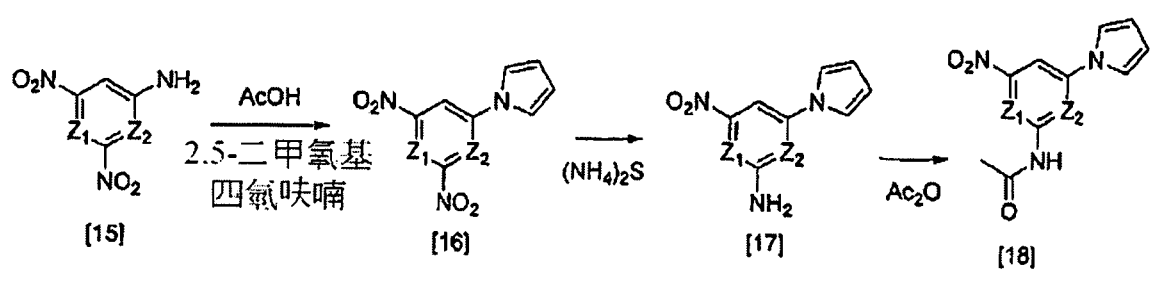
流程 3.



【0026】 在化合物[3]中之 B 環為藉助於氮原子連接至苯基之吡咯環的情況下，該化合物[3]亦可根據流程 4，自 3,5-二硝基苯胺[15]及 2,5-二甲氧基四氫呋喃來製備，其中 Z₁ 及 Z₂如上文所定義。使用硫化銨來還原所形成之吡咯衍生物[16]以獲得化合物[17]，該化合物隨後與乙酸酐反應，得到化合物[18]。

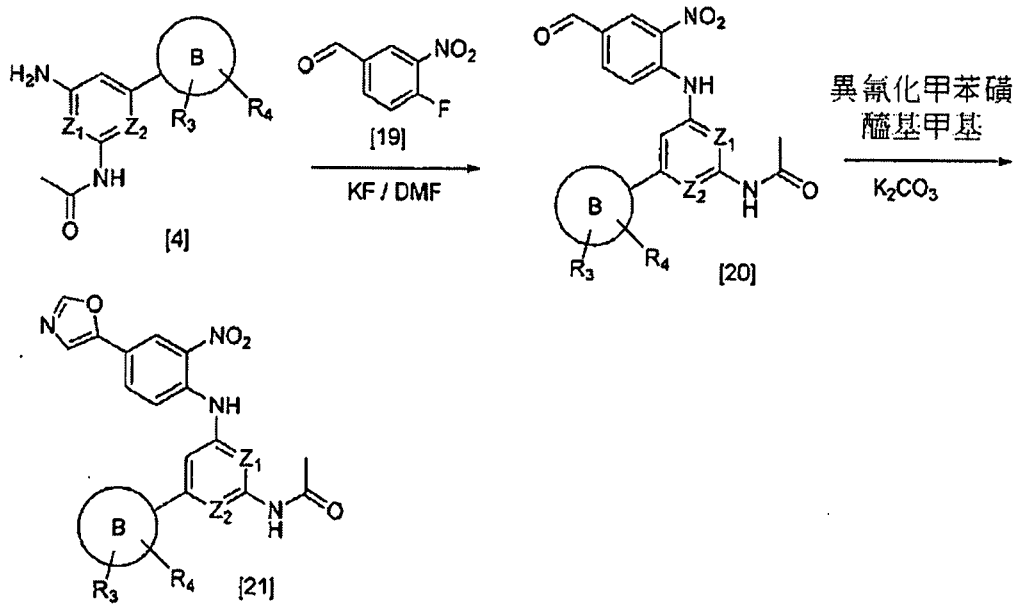


流程 4.



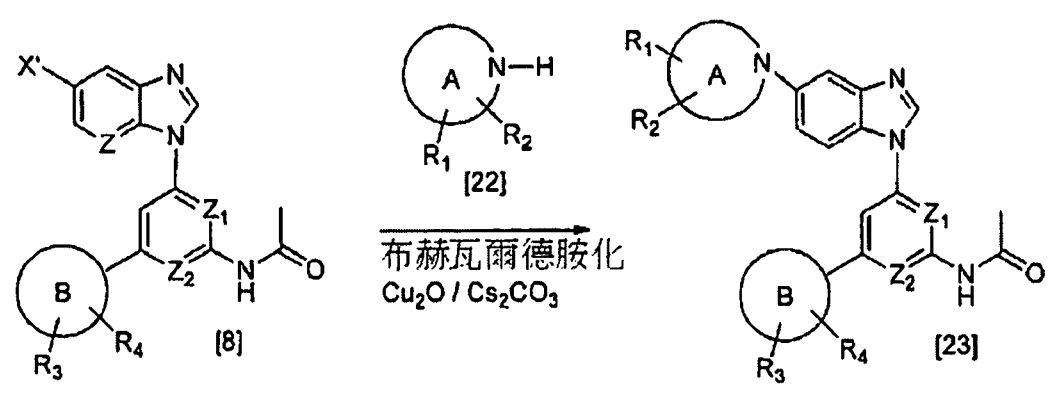
【0027】 在其中化合物[10]中之環 A 為噁唑-5-基環的情況下，該化合物[10]亦可根據流程 5 來製備，其中環 B、R₃、R₄、Z₁ 及 Z₂如上文所定義。在此方法中，用 4-氟-3-硝基苯甲醛處理化合物[4]，且其後使所得化合物[20]與異氰化甲苯磺醯基甲基反應，在閉環反應中產生噁唑-5-基化合物[21]。化合物[21]之硝基可例如藉由氫化而進一步還原以產生相應胺，該胺隨後可根據流程 1 用甲酸處理，在閉環反應中得到終產物。

流程 5.



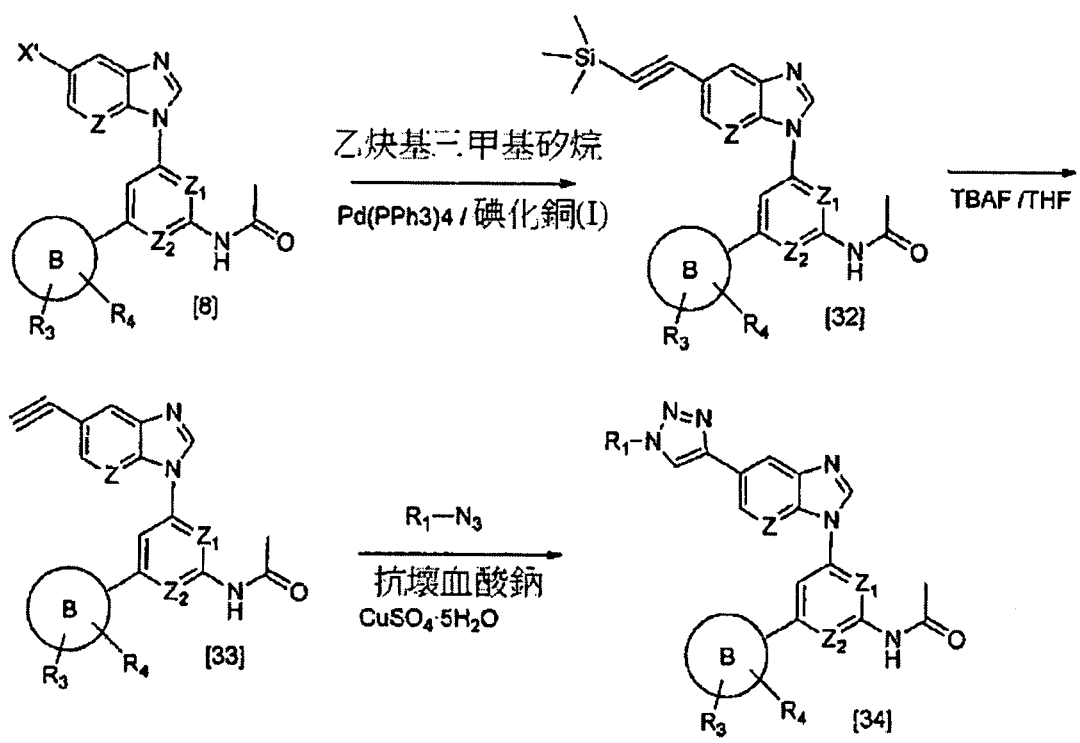
【0028】 在其中化合物[10]中之環 A 為藉助於氮雜原子連接至雙環碳原子之雜環的情況下，該化合物[10]亦可根據流程 6 使用布赫瓦爾德偶合來製備，其中 X'、環 B、R₁、R₂、R₃、R₄、Z₁ 及 Z₂如上文所定義。

流程 6.



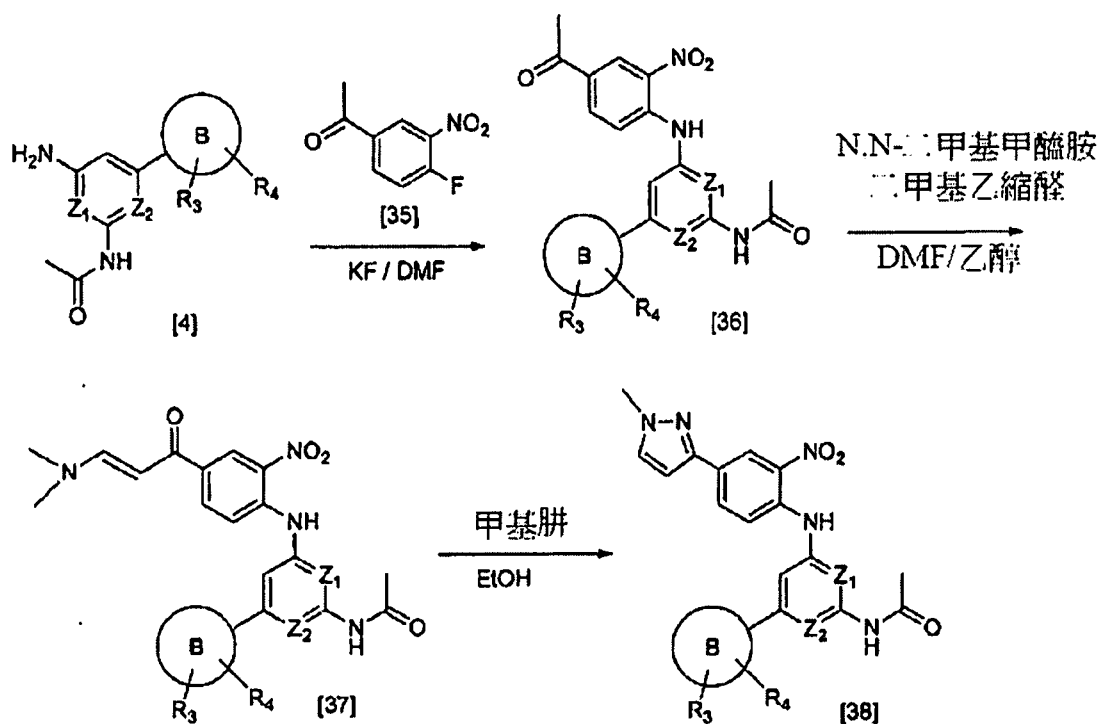
【0029】 在其中化合物[10]中之環 A 為 1H-1,2,3-三唑-4-基環且 R₂ 為氫的情況下，該化合物[10]可根據流程 7 來製備，其中 X'、Z、R₁、R₃R₄、Z₁、Z₂及環 B 如上文所定義。藉由在肆(三苯膦)鈀(0) (Pd(PPh₃)₄) 及碘化銅(I)存在下與乙炔基三甲基矽烷反應來使起始化合物[8]矽烷化，產生化合物[32]。用 TBAF 處理以得到乙炔基化合物[33]，該乙炔基化合物可在適合之溶劑(諸如 DMSO:THF:水 (1:1:1) 或 DMSO:DCM:水 (1:1:1)) 中與疊氮基化合物 R₁-N₃ 反應，得到化合物[34]。

流程 7.



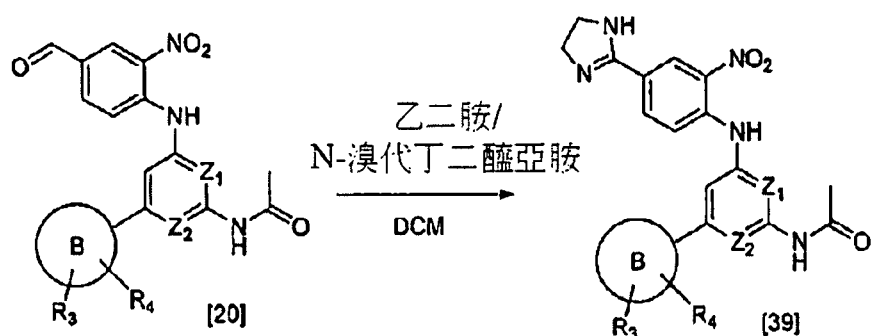
【0030】 在其中化合物[10]中之環 A 為 1-甲基-1H-吡唑-3-基環的情況下，該化合物[10]亦可根據流程 8 來製備，其中 R_3 、 R_4 、 Z_1 、 Z_2 及環 B 如上文所定義。在此方法中，用 1-(4-氟-3-硝基苯基)乙酮處理化合物[4]，且其後使所得化合物[36]與 DMF-二甲基縮醛反應，產生噁唑-5-基化合物[37]。用甲基肼後續處理，在閉環反應中產生化合物[38]。化合物[38]之硝基可例如藉由銨及鋅水溶液而進一步還原以產生相應胺，該胺隨後可根據流程 1 用甲酸處理，在閉環反應中得到終產物。

流程 8.



【0031】 在其中化合物[10]中之環 A 為 1H-咪唑-2-基環的情況下，該化合物[10]亦可根據流程 9 來製備，其中 R_3 、 R_4 、 Z_1 、 Z_2 及環 B 如上文所定義。在此方法中，用乙二胺及 *N*-溴代丁二醯亞胺處理流程 5 之化合物[20]，在閉環反應中得到化合物[39]。化合物[39]之硝基可例如藉由鉍及鋅水溶液而進一步還原以產生相應胺，該胺隨後可根據流程 1 用甲酸處理，在閉環反應中得到終產物。

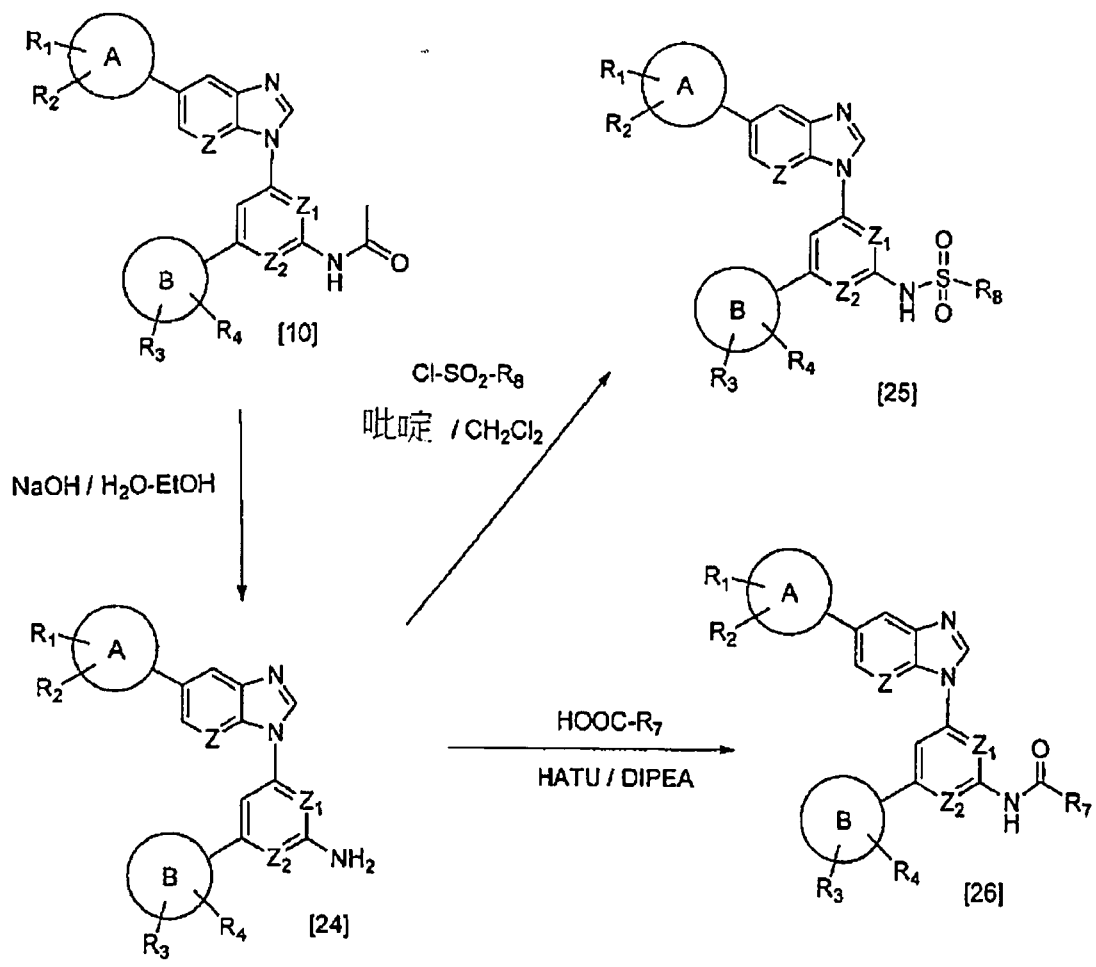
流程 9.



【0032】 可例如根據流程 10 來製備其中 R_5 不為 $-C(O)CH_3$ 之各種式(I)

化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 、 Z 、 Z_1 、 Z_2 、環 A 及環 B 如上文所定義。可例如藉由在鹼（諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀水溶液）或酸（諸如 HCl 水溶液）存在下於乙醇中加熱來將乙醯胺化合物[10]轉化為其相應胺[24]。所獲得之胺[24]可用作後續反應步驟之起始物質。其中 R_5 為 $-SO_2R_8$ 之式 (I) 化合物可例如藉由在吡啶存在下於適合之溶劑（諸如 DCM）中用 $Cl-SO_2R_8$ 處理胺[24]來製備。其中 R_5 為 $-C(O)R_7$ 且 R_7 為 C_{1-7} 烷基或 C_{1-7} 烷基胺基 C_{1-7} 烷基之式 (I) 化合物可例如藉由在 2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基金尿六氟磷酸甲銨（HATU）及 DIPEA 存在下於適合之溶劑（諸如 DMF）中使胺[24]與 $HOOC-R_7$ 反應來製備。

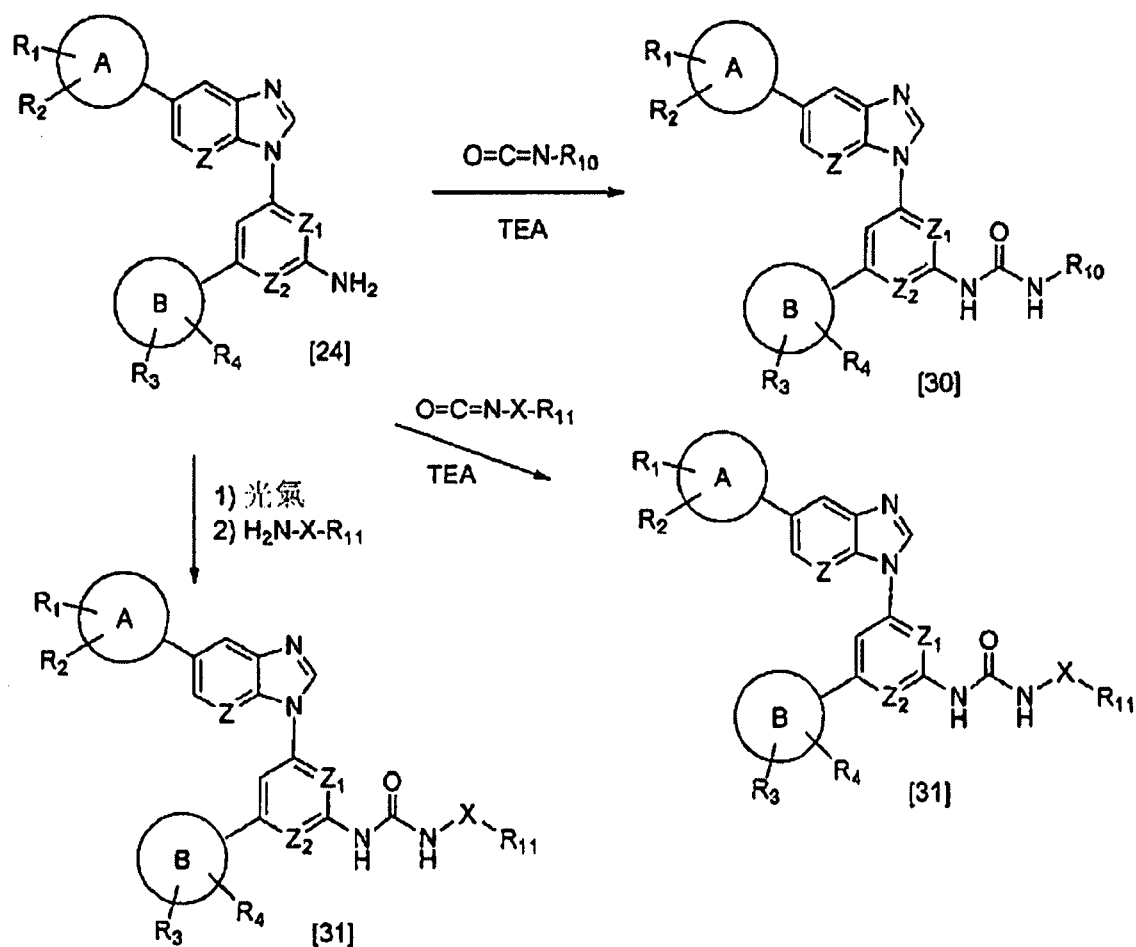
流程 10.



【0033】 其中 R_7 為 $-NH-R_{10}$ 或 $-NH-X-R_{11}$ 之式 (I) 化合物可例如根據流

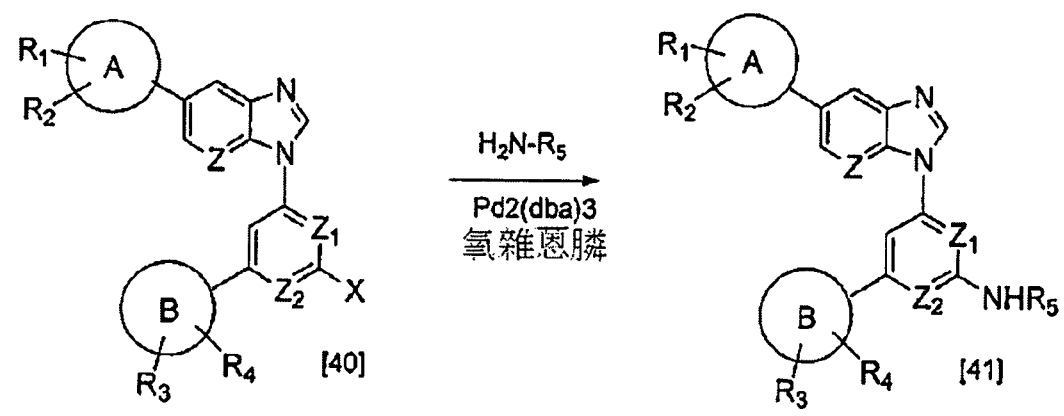
程 11 藉由在適合之鹼（諸如三乙胺（TEA））存在下使胺[24]在適合之溶劑（諸如正丁醇）中與異氰酸酯基衍生物 $O=O=N-R_{10}$ 或 $O=C=N-X-R_{11}$ 反應來製備。或者，其中 R_7 為 $-NH-X-R_{11}$ 之化合物可藉由在適合之溶劑（諸如 DCM）中用光氣處理胺[24]，且隨後用 H_2N-X-R_{11} 處理來製備，參見流程 11。

流程 11.



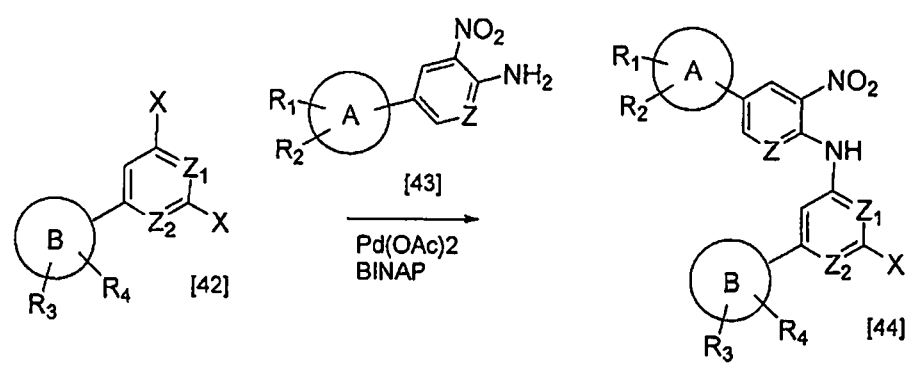
【0034】 其中 R_5 為 $-C(O)R_7$ 、 $-SO_2R_8$ 或視情況經取代之 5-6 員雜環的化合物亦可根據流程 12，自其中 X 為鹵素（Br 或 Cl）且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Z 、 Z_1 、 Z_2 及環 B 如上文所定義之化合物[40]開始，在金屬螯合配體（諸如氧雜蒽膦（Xantphos））存在下使用鈀（例如 $Pd_2(dba)_3$ ）催化之 C-N 偶合來製備。

流程 12.



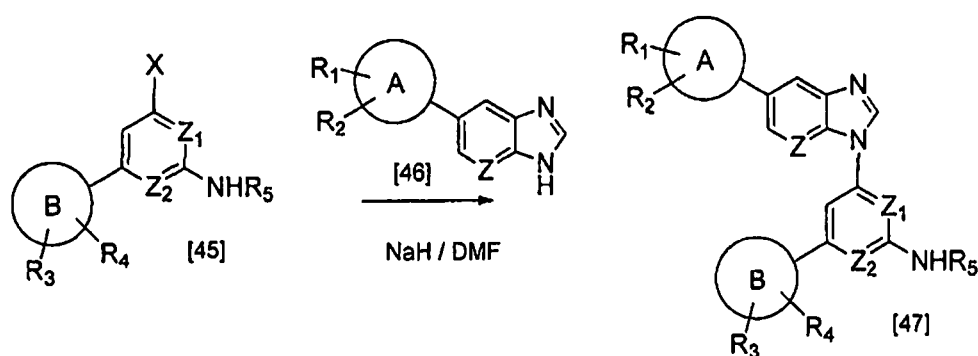
【0035】 式 (I) 化合物亦可根據流程 13，藉由使化合物[42]與化合物[43]反應產生化合物[44]（其中 X 為鹵素（諸如 Cl 或 Br）且 $R_1、R_2、R_3、R_4、Z、Z_1、Z_2$ 及環 B 如上文所定義），繼而進行如流程 1 中之雙環閉環，及根據流程 12 加成-NHR₅基團來製備。

流程 13.



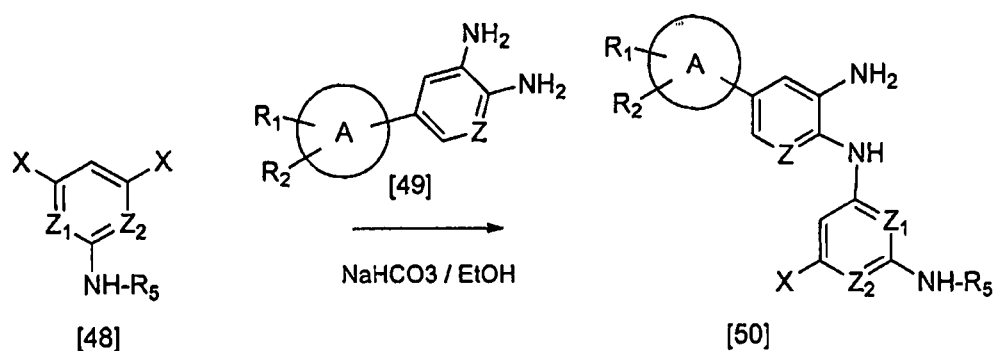
【0036】 式 (I) 化合物亦可根據流程 14，藉由使化合物[45]與化合物[46]反應來製備，其中 X 為鹵素（諸如 Cl 或 Br，且 $R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、Z、Z_1、Z_2$ 及環 A 及 B 如上文所定義。

流程 14.



【0037】 式 (I) 化合物亦可根據流程 15，藉由使化合物[48]與化合物[49]反應來製備，其中 X 為鹵素（諸如 Cl 或 Br，且 R₁、R₂、R₅、Z、Z₁、Z₂及環 A 及 B 如上文所定義。所形成之化合物[50]可如流程 1 中所描述經受雙環閉環且藉由鈴木偶合加成 B 環，獲得式 (I) 化合物。

流程 15.



【0038】 醫藥學上可接受之鹽在醫藥領域中為人所熟知。適合之鹽的非限制性實例包括金屬鹽、銨鹽、有機鹼之鹽、無機酸之鹽、有機酸之鹽、及鹼性或酸性胺基酸之鹽。金屬鹽之非限制性實例包括鹼金屬鹽，諸如鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽。無機或有機酸之鹽的非限制性實例包括氯化物、溴化物、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磺酸鹽、甲酸鹽、酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽及抗壞血酸鹽。醫藥學上可接受之酯在適當時可藉由已知方法使用醫藥領域中習知且保持

自由形式之藥理學特性的醫藥學上可接受之酸來製備。此等酯之非限制性實例包括脂族或芳族醇之酯，例如甲酯、乙酯、丙酯、異丙酯、丁酯、異丁酯、第二丁酯、第三丁酯。磷酸酯及碳酸酯亦處於本發明之範疇內。

【0039】 本文所採用之術語具有以下意義：

【0040】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「鹵基」或「鹵素」係指氯、溴、氟或碘。

【0041】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「C₁₋₇烷基」係指具有 1、2、3、4、5、6 或 7 個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基。C₁₋₇烷基之代表性實例包括（但不限於）甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基及正己基。術語「C₁₋₃烷基」係指具有 1、2 或 3 個碳原子的「C₁₋₇烷基」之一個較佳具體實例。

【0042】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「C₃₋₇環烷基」係指含有 3、4、5、6 或 7 個碳原子之飽和環烴基。環烷基之代表性實例包括（但不限於）環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0043】 如本文所採用之術語「C₃₋₇環烷基 C₁₋₇烷基」係指如本文所定義之 C₃₋₇環烷基經由如本文所定義之 C₁₋₇烷基附接至親本分子部分上。

【0044】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「C₂₋₇烯基」係指具有 2 至 7 個碳原子且含有一或若干個雙鍵之脂族烴基。代表性實例包括（但不限於）乙烯基、丙烯基及環己烯基。

【0045】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「羥基」係指-OH 基團。如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術

語「氰基」係指-CN 基團。如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「羧基」係指-COOH 基團。如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「羰基」係指以雙鍵結合至氧原子上之碳原子 (C=O)。如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「側氧基」係指藉由雙鍵連接至另一個原子上之氧原子 (=O)。

【0046】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「C₁₋₇ 烷氧基」係指如本文所定義之 C₁₋₇ 烷基經由氧原子附接至親本分子部分上。C₁₋₇ 烷氧基之代表性實例包括（但不限於）甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。

【0047】 如本文所採用之術語「羥基 C₁₋₇ 烷基」係指至少一個如本文所定義之羥基經由如本文所定義之 C₁₋₇ 烷基附接至親本分子部分上。羥基 C₁₋₇ 烷基之代表性實例包括（但不限於）羥基甲基、2,2-二羥基乙基、1-羥基乙基、3-羥基丙基、1-羥基丙基、1-甲基-1-羥基乙基及 1-甲基-1-羥基丙基。

【0048】 如本文所採用之術語「鹵基 C₁₋₇ 烷基」係指至少一個如本文所定義之鹵素經由如本文所定義之 C₁₋₇ 烷基附接至親本分子部分上。鹵基 C₁₋₇ 烷基之代表性實例包括（但不限於）氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氯乙基及 3-溴丙基。

【0049】 如本文所採用之術語「氰基 C₁₋₇ 烷基」係指如本文所定義之氰基經由如本文所定義之 C₁₋₇ 烷基附接至親本分子部分上。氰基 C₁₋₇ 烷基之代表性實例包括（但不限於）氰基甲基、1-氰基乙基、1-氰基丙基及 2-氰基丙基。

【0050】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「羧

基 C₁₋₇烷基」係指如本文所定義之羧基經由如本文所定義之 C₁₋₇烷基附接至親本分子部分上。

【0051】 如本文所採用之術語「鹵基 C₁₋₇烷氧基」係指至少一個如本文所定義之鹵素經由如本文所定義之 C₁₋₇烷氧基附接至親本分子部分上。

【0052】 如本文所採用之術語「苯基 C₁₋₇烷氧基」係指至少一個苯基經由如本文所定義之 C₁₋₇烷氧基附接至親本分子部分上。

【0053】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「C₁₋₇烷基羰基」係指如本文所定義之 C₁₋₇烷基經由如本文所定義之羰基附接至親本分子部分上。

【0054】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「C₁₋₇烷氧羰基」係指如本文所定義之 C₁₋₇烷氧基經由如本文所定義之羰基附接至親本分子部分上。

【0055】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「C₁₋₇烷氧羰基 C₁₋₇烷基」係指如本文所定義之 C₁₋₇烷氧羰基經由如本文所定義之 C₁₋₇烷基附接至親本分子部分上。

【0056】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「胺基羰基」係指胺基經由如本文所定義之羰基附接至親本分子部分上。

【0057】 如本文所採用之術語「胺基 C₁₋₇烷基」係指至少一個胺基經由如本文所定義之 C₁₋₇烷基附接至親本分子部分上。胺基 C₁₋₇烷基之代表性實例包括（但不限於）胺基甲基、2-胺基乙基、1-胺基乙基、2,2-二胺基乙基、3-胺基丙基、2-胺基丙基、4-胺基丁基及 1-甲基-1-胺基乙基。

【0058】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語

「C₁₋₇烷基胺基」係指至少一個如本文所定義之 C₁₋₇烷基經由胺基附接至親本分子部分上。C₁₋₇烷基胺基之代表性實例包括（但不限於）甲胺基、乙胺基、丙胺基、丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、及 *N*-乙基-*N*-甲胺基。

【0059】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「C₁₋₇烷基胺基 C₁₋₇烷基」係指至少一個如本文所定義之 C₁₋₇烷基胺基經由如本文所定義之 C₁₋₇烷基附接至親本分子部分上。

【0060】 如本文按原樣或作為另一個基團之一部分而採用的術語「羧基 C₁₋₇烷基胺基」係指至少一個如本文所定義之羧基經由如本文所定義之 C₁₋₇烷基胺基附接至親本分子部分上。

【0061】 如本文所採用之術語「C₁₋₇烷氧基 C₁₋₇烷基」係指至少一個如本文所定義之 C₁₋₇烷氧基經由如本文所定義之 C₁₋₇烷基附接至親本分子部分上。

【0062】 如本文所採用之術語「C₁₋₇烷氧羰基 C₁₋₇烷基」係指至少一個如本文所定義之 C₁₋₇烷氧羰基經由如本文所定義之 C₁₋₇烷基附接至親本分子部分上。

【0063】 如本文中與各種殘基結合使用之術語「經取代之」係指鹵素取代基（諸如氟、氯、溴、碘）、或 C₁₋₇烷基、C₃₋₇環烷基、鹵基 C₁₋₇烷基、羥基、胺基、C₁₋₇烷氧基、C₁₋₇醯基 C₁₋₇烷基胺基、胺基 C₁₋₇烷基、硝基、氰基、硫氫基或甲基磺醯基取代基。較佳為鹵素、C₁₋₇烷基、鹵基 C₁₋₇烷基、羥基、胺基、C₁₋₇烷氧基及甲基磺醯基取代基。尤佳為 1 至 3 個 C₁₋₃烷基取代基。

【0064】 「經取代之」基團可含有 1 至 3 個，較佳地 1 或 2 個上述取

代基。

【0065】 如本文所採用之術語「5-6 員雜環」係指具有 5 或 6 個環原子，其中 1-4 個原子為選自由 N、O 及 S 組成之群之雜原子的飽和、部分飽和或芳族環。5-6 員雜環之代表性實例包括（但不限於）吡啶基、1,2,4-三唑-1-基、1,2,3-三唑-1-基、嘧啶基、吡啶基、四唑基、哌嗪基、呋喃基、嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、噻唑基、異噻唑基、吡嗪基、四氫哌喃基、1,2,4-噁二唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基及 4,5-二氫咪唑基環。

【0066】 如本文所採用之術語「5-12 員雜環」係指具有 5 至 12 個環原子，其中 1-5 個原子為選自由 N、O 及 S 組成之群之雜原子的單環或雙環飽和、部分飽和或芳族環。5-12 員雜環之代表性實例包括以上給出之實例，且另外包括（但不限於）吡啶基、吡啶并[1,5-a]嘧啶基、苯并[d]咪唑基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、4,5,6,7-四氫苯并[d]咪唑基及苯并呋喃基環。

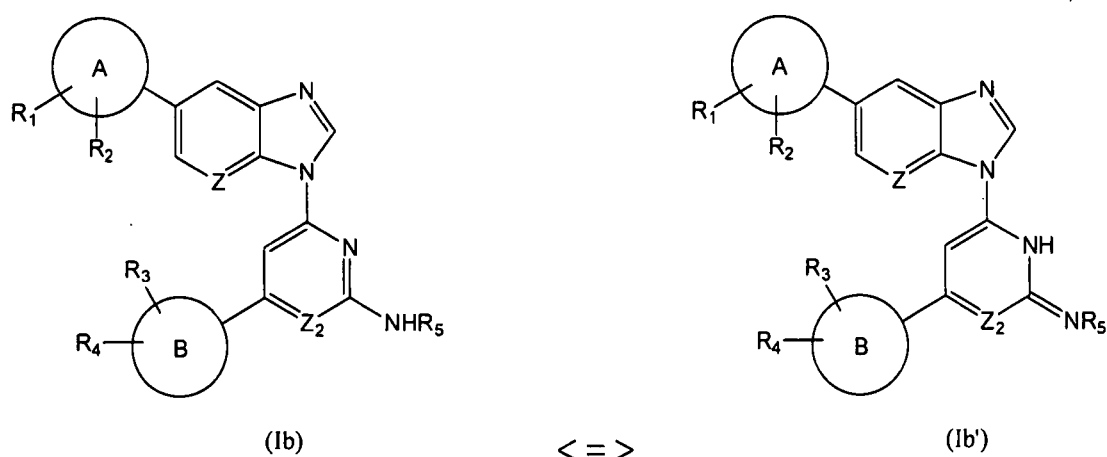
【0067】 如本文所採用之術語「5-12 員碳環」係指具有 5 至 12 個僅由碳原子組成之環原子的飽和、部分飽和或芳族環。5-12 員碳環之代表性實例包括（但不限於）苯基、萘基及環己基環。

【0068】 以上式 (I) 之定義包括且僅包括化合物之所有可能同位素及異構體（諸如立體異構體），包括幾何異構體（例如 *Z* 及 *E* 異構體（順及反異構體））及光學異構體（諸如非對映異構體及對映異構體）及前藥酯（例如磷酸酯及碳酸酯）。

【0069】 熟習此項技術者應瞭解本發明之化合物可含有至少一個對掌性中心。相應地，化合物可以光學活性或外消旋形式存在。應理解式 (I) 包括任何外消旋或光學活性形式或其混合物。在一個具體實例中，化合物

為純(R)異構體。在另一個具體實例中，化合物為純(S)異構體。在另一個具體實例中，化合物為(R)及(S)異構體之混合物。在另一個具體實例中，化合物為包含等量(R)及(S)異構體之外消旋混合物。化合物可含有兩個對掌性中心。在此情況下，根據一個具體實例，本發明之化合物為純非對映異構體。根據其他具體實例，化合物為若干非對映異構體之混合物。單獨之異構體可使用相應異構形式之起始物質來獲得，或可在製備最終化合物之後根據習知分離方法來分離。為自其混合物分離光學異構體（例如對映異構體或非對映異構體），可使用習知拆分方法，例如分步結晶。

【0070】 本發明之化合物亦可以其中化合物之質子自一個原子轉移至另一個的互變異構體或其平衡混合物形式存在。互變異構體之實例包括（但不限於）醯胺基-醯亞胺基、酮-烯醇、苯酚-酮、肟-亞硝基、硝基-酸硝基（nitro-aci）、亞胺-烯胺及其類似物。即使可能僅描繪一個互變異構形式，仍意欲藉由化合物式（I）來涵蓋式（I）化合物之多個互變異構形式。舉例而言，式（Ib'）化合物



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Z 、 Z_2 及環 A 及 B 如上文所定義，為式（Ib）醯胺基化合物之醯亞胺基互變異構體，且因此處於如本文所定義之式（I）的

範疇內。

【0071】 較佳式 (I) 化合物之實例包括：

4-(2,4-二氟苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺醯胺；

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺醯胺；

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺醯胺；

N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺醯胺；

N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺醯胺；

N-(3-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺；

N-(3-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)乙醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(6-(5-(1H-吡唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(2,4-二氟苯基)-吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(3,5-二氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺；

N-(3,5-二氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)乙醯胺；

N-(4-(2-氯苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(3-氯-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺；

N-(5-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺；

N-(6-(5-(1H-咪唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(2,4-二氟苯基)-吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(吡咯啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(6-(2,4-二氟苯基)-4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

(Z)-N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2(1H)-亞基)丙烷-2-磺醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體。

【0072】 本發明之化合物可以治療學上有效之量向患者投予，該治療學上有效之量視患者之年齡、重量、族群、條件、待治療之病狀、所用之投藥途徑及活性成分而定，通常介於每日約 0.1 至約 1000 mg 之範圍內。本發明之化合物可使用此項技術中已知之原理調配為劑型。化合物可按原樣或與適合之醫藥賦形劑組合以錠劑、顆粒劑、膠囊、栓劑、乳劑、懸浮液

或溶液形式向患者提供。選擇適用於組成物之成分為一般技術者之日常工作。亦可使用適合之載劑、溶劑、凝膠形成成分、分散液形成成分、抗氧化劑、顏料、甜味劑、潤濕化合物、及通常用於此技術領域之其他成分。含有活性化合物之組成物可經腸或非經腸提供，其中經口途徑為較佳方式。活性化合物在組成物中之含量為每所有組成物重量之約 0.5% 至 100%，較佳約 0.5% 至約 20%。

【0073】 本發明之化合物可以唯一活性成分形式或與一或多種其他活性成分組合向個體提供，以用於治療特定疾病，例如癌症。

【0074】 將藉由以下實驗及實施例更詳細地解釋本發明。實驗及實施例僅意欲用於說明目的，而不限制在申請專利範圍中所界定的本發明之範疇。

實驗

1. FGFR1 激酶之抑制

FGFR1 分析

【0075】 在 TR-FRET 分析中使用 FGFR1 激酶篩選化合物。使用 5 ng 之 FGFR1 [Upstate, USA] 激酶來用於分析。在室溫下將化合物與激酶一起培育 30 分鐘。在培育之後，添加受質混合物[40 nM 超輕聚 GT (Perkin Elmer, USA) 及 13 μ M ATP (Sigma)]。在 30 分鐘激酶反應之後，藉由添加 40 mM EDTA 來停止以上反應。以 0.5 nM 添加 Eu 標記之抗磷酸酪胺酸抗體[Perkin Elmer, USA]，且量測 615 nm/665 nm 處之螢光發射[在 340 nm 處激發]最初在 100 nM 及 1 μ M 濃度下篩選化合物。使用 100 nM 之 FGFR1 下抑制>50%之

化合物用於全劑量反應研究。分析中之最終 DMSO 濃度為 1%。對 IC₅₀ 測定，自 20 mM DMSO 儲備溶液進行 1/3 連續稀釋。將 2 μ l 之此等溶液轉移至含有 20 μ l 反應混合物之測試孔中[總反應體積 20 μ l]。在 Perkin Elmer Wallac 1420 多標記計數器 Victor 3 中量測螢光。藉由使用 GraphPad Prism 軟體 V5 根據 S 形曲線擬合方程式擬合劑量反應資料來測定 IC₅₀。

結果

【0076】 所選擇之本發明之化合物對不同激酶的酵素活性及選擇性呈現在表 1 中。發現本發明之化合物為強力及選擇性 FGFR 激酶抑制劑。

表 1. FGFR1 激酶之抑制

化合物	1000 nM 下的 FGFR1 之抑制 (%)	FGFR1 抑制之 IC ₅₀ (nM)
實施例 1	97	16.5
實施例 2	99	3.9
實施例 4	98	4.3
實施例 5	99	1.1
實施例 6	99	1.7
實施例 8	99	5.42
實施例 10	97	5.8
實施例 11	98	2.8
實施例 14	98	14.4
實施例 16	97	3.4
實施例 17	96	4.6
實施例 18	97	5
實施例 19	96	28.5
實施例 21	99	3.7
實施例 22	97	9.2
實施例 23	97	10
實施例 25	97	3.1
實施例 26	94	21.9
實施例 28	97	7.2
實施例 29	97	9.7
實施例 30	96	24
實施例 32	99	21.7
實施例 33	99	2
實施例 34	99	1.6
實施例 35	99	2
實施例 36	99	4.7
實施例 37	99	1.3
實施例 43	94	43.4
實施例 44	-	1.7

【0077】 藉由以下實施例說明本發明之化合物的製備。

實施例

【0078】 除非另外提及，否則已以+ve 模式記錄 LCMS 資料。

中間物實施例 1.



4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺

【0079】 藉由 N_2 鼓泡使 4-溴-2-硝基苯胺 (6 g, 27.6 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (15 ml) 中之溶液脫氣 5 分鐘。添加 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑 (6.90 g, 33.1 mmol, 1.2 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。依次添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (2.25 g, 27.6 mmol, 0.1 當量) 及碳酸鈉水溶液 (8.79 g, 82.9 mmol, 3.0 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 $90^\circ C$ 下加熱 2 小時。用水使反應混合物中止, 且用乙酸乙酯 (3×50 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層, 且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 40% 乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物, 以 75% 產率得到標題產物 (4.5 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 218.21; 質量觀測值: 218.9 $[M+H]^+$ (rt: 0.390 分鐘)。

中間物實施例 2.

3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

a) 3-(甲磺醯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

【0080】 向 3-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (0.5 g, 2.67 mmol, 1.0 當量) 於 DCM (10 ml) 中之溶液中添加 TEA (0.8 ml, 5.35 mmol, 2.0 當量)。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。隨後添加甲磺醯氯 (0.23 ml, 2.94 mmol, 1.1 當量), 且攪拌混合物 3 小時。隨後用水使混合物中止, 且用 CH_2Cl_2 (3×50 ml) 萃取。蒸餾出溶劑, 以 86% 產率得到標題產物 (0.6 g)。

b) 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

【0081】 在 0°C 下向 4 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑 (0.6 g, 2.26 mmol) 於 DMF 中之溶液中添加氫化鈉 (0.108 g, 4.53 mmol, 2 當量) 及中間物實施例 2(a)之化合物 (0.44 g, 2.26 mmol, 1.0 當量)。在室溫下攪拌混合物 1 小時，且在 90°C 下加熱 4 小時，且用冰中止，且如中間物實施例 1 中萃取。蒸餾出溶劑，以 50%產率得到粗殘餘物 (0.4 g)。

c) 3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

【0082】 使用中間物實施例 1 之操作步驟向 5-溴-1H-苯并[d]咪唑 (0.050 g, 0.15 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 ml) 中之經脫氣 (N₂鼓泡) 溶液中添加中間物實施例 2(B)之化合物 (0.052 g, 0.15 mmol, 1 當量)、Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0.015 mmol, 0.1 當量) 及碳酸鉍 (0.118 g, 0.36 mmol, 2.5 當量)。在 90°C 下加熱混合物 16 小時。如在中間物實施例 1 中，使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑，以 40%產率得到產物 (20 mg)。LC-MS (ESI)：質量計算值：353.2；質量觀測值：354.4 [M+H]⁺ (rt: 0.11 分鐘)。

中間物實施例 3.

4-(1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺

a) 2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙胺

【0083】 向 4-碘-1H-吡唑 (2.8 g, 10 mmol) 於乙腈 (50 ml) 中之溶液中添加碳酸鉍 (5.04 g, 15 mmol, 1.5 當量) 及 2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽 (2.96 g, 20 mmol, 2 當量)，且在室溫下攪拌混合物 8 小時。用水使混合物中止，且用 EtOAc (3 × 150 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，以 38%產率得到粗產物 (1 g)。



b) 4-(1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺

【0084】 藉由 N₂ 鼓泡使實施例 3(a)之化合物 (0.5 g, 1.9 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (15 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加 2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯胺 (0.74 g, 2.8 mmol, 1.5 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 Pd(dppf)Cl₂ (0.16 g, 0.2 mmol, 0.1 當量) 及碳酸鈉水溶液 (0.5 g, 4.7 mmol, 2.5 當量), 且在 90 °C 下加熱混合物 16 小時。如在中間物實施例 1 中, 使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 70%乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物, 以 65%產率得到標題產物 (0.3 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 275.14; 質量觀測值: 276.15 [M+H]⁺ (rt: 0.18 分鐘)。

中間物實施例 4.

5-(1H-吡唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑

a) 2-硝基-4-(1H-吡唑-1-基)苯胺

【0085】 向 4-溴-2-硝基苯胺 (3 g, 13.8 mmol) 於 DMF (12 ml) 中之溶液中添加吡唑 (1.12 g, 16.4 mmol, 1.2 當量)、氧化銅(I) (0.1 g, 0.69 mmol, 0.05 當量) 及碳酸銨 (8 g, 24.6 mmol, 1.8 當量)。且在 100°C 下加熱混合物隔夜。如在中間物實施例 1 中, 使混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑, 且藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 20%乙酸乙酯/己烷) 來純化粗殘餘物, 以 53.5%產率得到標題產物 (1.5 g)。

b) 5-(1H-吡唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0086】 在甲酸 (20 ml) 中使實施例 4(a)之化合物 (0.5 g, 2.5 mmol)

及鐵粉 (1.39 g, 25 mmol, 10 當量) 的混合物回流隔夜。蒸餾出甲酸，且將粗產物溶解於乙酸乙酯中，且過濾。用水、鹽水洗滌乙酸乙酯層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，以 87% 產率得到標題產物 (0.4 g)。LC-MS (ESI)：質量計算值：184.07；質量觀測值：185.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.097 分鐘)。

中間物實施例 5.

N-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

a) 2,6-二氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶

【0087】 藉由 N_2 鼓泡使 2,6-二氯-4-碘吡啶 (1.5 g, 5.49 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (15 ml) 中之溶液脫氣 5 分鐘。添加 2,4-二氟苯基硼酸 (0.86 g, 5.49 mmol, 1 當量)，且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.358 g, 0.43 mmol, 0.08 當量) 及碳酸鈉水溶液 (1.45 g, 13.7 mmol, 2.5 當量)，且在 90°C 下加熱混合物 16 小時。如在中間物實施例 1 中，使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析 (60-120 矽膠，3% 乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物，以 98.5% 產率得到標題產物 (1.4 g)。

b) N-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0088】 藉由 N_2 鼓泡使中間物實施例 5(a) 之化合物 (0.9 g, 3.46 mmol) 於二噁烷 (20 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺 (0.36 g, 2.94 mmol, 1 當量)，且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加乙酸鈣 (39 mg, 0.173 mmol, 0.05 當量) 及氧雜蒽磷 (200 mg, 0.35 mmol, 0.1 當量) 及 Cs_2CO_3 (3.37 g, 10.4 mmol, 3.0 當量)，且使混合物進一步脫氣 5 分鐘，且隨後在 100°C 下加

熱 16 小時。經由矽藻土過濾混合物，且用乙酸乙酯（3 × 50 ml）萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析（60-120 矽膠，30%乙酸乙酯/己烷）來純化該粗殘餘物，以 50%產率得到標題產物（0.6 g）。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.05 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 1.22-1.09 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H)。

中間物實施例 6.

5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0089】 在甲酸（50 ml）中使中間物實施例 1 之化合物（3 g，13.7 mmol）與鐵粉（7.68 g，137 mmol，10 當量）的混合物回流隔夜。蒸餾出甲酸，且將粗產物溶解於乙酸乙酯中，且過濾。用水、鹽水洗滌乙酸乙酯層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，以 55.5%產率得到標題產物（1.5 g）。LC-MS (ESI)：質量計算值：198.09；質量觀測值：199.2 [M+H]⁺ (rt: 0.097 分鐘)。

中間物實施例 7.

5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺

【0090】 藉由 N₂ 鼓泡使 5-溴-3-硝基吡啶-2-胺（5 g，23 mmol）於 1,2-二甲氧基乙烷（50 ml）中之溶液脫氣 5 分鐘。添加 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶（7.2 g，37 mmol，1.5 當量），且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 Pd(dppf)Cl₂（1.88 g，2.3 mmol，0.1 當量）及碳酸鈉水溶液（6.1 g，52 mmol，2.5 當量），且在 90

°C 下加熱混合物 16 小時。如在中間物實施例 1 中，使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析（60-120 矽膠，70%乙酸乙酯/己烷）來純化該粗殘餘物，以 50%產率得到標題產物（2.5 g）。LC-MS (ESI)：質量計算值：219.08；質量觀測值：220.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.22 分鐘)。

中間物實施例 8.

4-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡啶-4-基)-2-硝基苯胺

a) 4-(2-(4-溴-1H-吡啶-1-基)乙基)嗎啉

【0091】 向 4-(2-氯乙基)嗎啉（2.55 g，13.6 mmol）及 4-溴-1H-吡啶（2 g，13.6 mmol，1 當量）於 DMF（50 ml）中之溶液中添加 K_2CO_3 （0.16 g，6.72 mmol，1.5 當量），且在室溫下攪拌混合物 24 小時。隨後用水使混合物中止，且用乙酸乙酯（3 × 100 ml）萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，以 57%產率得到粗產物（2 g）。

b) 4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)-嗎啉

【0092】 藉由 N_2 鼓泡使中間物實施例 8(a)之化合物（1 g，3.8 mmol）於 DME（15 ml）中的溶液脫氣 5 分鐘。添加雙頻哪醇根基二硼烷（1.46 g，5.7 mmol，1.5 當量），且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 $Pd(dppf)Cl_2$ （0.313 g，0.38 mmol，0.1 當量）及乙酸鉀（1.32 g，13.4 mmol，3.5 當量），且混合物隨後在 100°C 下加熱 4 小時。隨後如在中間物實施例 1 中，使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析（60-120 矽膠，50%乙酸乙酯/己烷）來純化該粗殘餘物，以 87%產率得到標題產物（1 g）。LC-MS (ESI)：質量計算值：307.2；質量

觀測值：308.5 $[M+H]^+$ (rt: 0.10 分鐘)。

c) 4-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺

【0093】 藉由 N_2 鼓泡使中間物實施例 8(b) 之化合物 (1 g, 4.6 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (15 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加 4-溴-2-硝基苯胺 (1.41 g, 4.6 mmol, 1 當量)，且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.38 g, 0.46 mmol, 0.1 當量) 及碳酸鈉水溶液 (1.41 g, 13.8 mmol, 3 當量)，且混合物隨後在 100°C 下加熱 4 小時。隨後如在中間物實施例 1 中，使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析 (60-120 矽膠，50%乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物，以 42% 產率得到標題產物 (0.6 g)。LC-MS (ESI)：質量計算值：317.15；質量觀測值：318.05 $[M+H]^+$ (rt: 0.20 分鐘)。

中間物實施例 9.

4-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯胺

【0094】 向 4-溴-2-硝基苯胺 (3 g, 13.8 mmol) 於 DMF (12 ml) 中之溶液中添加咪唑 (2.71 g, 27.6 mmol, 2 當量)、氧化銅(I) (0.1 g, 0.69 mmol, 0.05 當量) 及碳酸銨 (13.4 g, 41.4 mmol, 3 當量)，且混合物在 100°C 下加熱隔夜。如在中間物實施例 1 中，使混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑，且藉由管柱層析 (60-120 矽膠，50%乙酸乙酯/己烷) 來純化粗殘餘物，以 40% 產率得到標題產物 (1.1 g)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.17 (br s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (s, 1H)。

中間物實施例 10.

5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

a) 2-硝基-4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯胺

【0095】 藉由 N_2 鼓泡使化合物 4-碘-2-硝基苯胺 (1 g, 3.8 mmol) 於 DMF-Et₃N (1:1; 20 ml) 中之溶液脫氣 15 分鐘。依次添加 Pd(PPh₃)₄ (0.22 g, 0.19 mmol, 0.05 當量)、碘化銅(I) (0.073 g, 0.386 mmol, 0.1 當量) 及乙炔基三甲基矽烷 (0.45 ml, 4.63 mmol, 1.2 當量), 且在室溫下攪拌混合物 12 小時。如在中間物實施例 1 中, 使混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑, 且藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 10%乙酸乙酯/己烷) 來純化粗殘餘物, 以 67% 產率得到標題產物 (0.6 g)。

b) 4-乙炔基-2-硝基苯胺

【0096】 在 0°C 下向中間物實施例 10(a)之化合物 (0.5 g, 2.15 mmol) 於 THF (10 ml) 中的溶液中添加 TBAF (0.5 g, 2.17 mmol, 1.2 當量), 且攪拌混合物 0.5 小時。經矽石墊過濾混合物, 且蒸餾, 以 86% 產率得到標題產物 (0.3 g)。

c) 4-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-硝基苯胺

【0097】 將中間物實施例 10(b)之化合物 (0.3 g, 1.85 mmol)、疊氮化鈉 (0.24 g, 3.7 mmol, 1.0 當量)、碘甲烷 (0.23 g, 1.85 mmol, 1.0 當量)、抗壞血酸鈉 (0.36 g, 1.85 mmol, 1.0 當量) 及五水合硫酸銅 (0.23 g, 0.92 mmol, 0.5 當量) 於 DMSO、THF 及水 (1:1:0.5, 5 ml) 中的混合物在室溫下攪拌 12 小時。用水使混合物中止, 且過濾及乾燥所形成之沈澱。藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 30%乙酸乙酯/己烷) 來純化粗產物, 以 25% 產率得到標題產

物 (100 mg)。

d) 5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0098】 將鐵 (0.23 g, 4.2 mmol) 添加至中間物實施例 10(c)之化合物 (0.1 g, 0.42 mmol) 於甲酸 (2 ml) 中的溶液，且在 100°C 下加熱 16 小時。在減壓下蒸餾出甲酸，且將粗產物溶解於乙酸乙酯中。用水、鹽水洗滌乙酸乙酯層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，以 33% 產率得到標題產物 (30 mg)。LC-MS (ESI)：質量計算值：213.1；質量觀測值：214.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.14 分鐘)。

中間物實施例 11.

5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

a) 4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-硝基苯胺

【0099】 藉由 N_2 鼓泡使 2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基) 苯胺 (1.45 g, 5.55 mmol, 1.1 當量) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (15 ml) 中之溶液脫氣 5 分鐘。添加 4-溴-1-甲基-1H-咪唑 (0.81 g, 5 mmol, 1 當量)，且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.4 g, 0.5 mmol, 0.1 當量) 及碳酸鈉水溶液 (1.59 g, 15 mmol, 3 當量)，且隨後在 100°C 下加熱 4 小時。隨後如在中間物實施例 1 中，使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析 (60-120 矽膠，50% 乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物，以 60% 產率得到標題產物 (0.6 g)。LC-MS (ESI)：質量計算值：218.08；質量觀測值：219.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.09 分鐘)。

b) 5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0100】 向中間物實施例 11(a)之化合物 (0.3 g, 1.376 mmol) 於甲酸 (5 ml) 中的溶液中添加鐵 (0.77 g, 13.76 mmol), 且在 90°C 下加熱混合物 12 小時。蒸餾出甲酸, 且將粗產物溶解於乙酸乙酯中。用水、鹽水洗滌乙酸乙酯層, 且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑, 以 26% 產率得到標題產物 (0.07 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 198.09; 質量觀測值: 199.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.10 分鐘)。

中間物實施例 12.

5-((三甲基矽烷基)乙炔基)-1H-苯并[d]咪唑

a) 5-碘-1H-苯并[d]咪唑

【0101】 向 4-碘-2-硝基苯胺 (1 g, 3.7 mmol) 於甲酸 (10 ml) 中之溶液中添加鐵 (2.1 g, 37 mmol), 且在 90°C 下加熱 12 小時。蒸餾出甲酸, 且將粗物質溶解於乙酸乙酯中。用水、鹽水洗滌乙酸乙酯層, 且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑, 以 68% 產率得到標題產物 (0.85 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 243.95; 質量觀測值: 244.8 $[M+H]^+$ (rt: 0.173 分鐘)。

b) 5-((三甲基矽烷基)乙炔基)-1H-苯并[d]咪唑

【0102】 藉由 N_2 鼓泡使中間物實施例 12(a)之化合物 (0.7 g, 2.56 mmol) 於 DMF-Et₃N (1:1; 10 ml) 中的溶液脫氣 15 分鐘。依次添加 Pd(dppf)Cl₂ (0.11 g, 0.14 mmol, 0.05 當量)、碘化銅(I) (0.054 g, 0.25 mmol, 0.1 當量) 及乙炔基三甲基矽烷 (0.3 g, 3.15 mmol, 1.1 當量), 且在室溫下攪拌混合物 12 小時。如在中間物實施例 1 中, 使混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑, 且自己烷再結晶粗殘餘物, 以 57% 產率得到標題產物 (0.35 g)。LC-MS (ESI):

質量計算值：214.09；質量觀測值：215.5 $[M+H]^+$ (rt: 0.22 分鐘)。

中間物實施例 13.

4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺

【0103】 向中間物實施例 1 之化合物(1 g, 4.58 mmol)於 THF(10 ml) 中的溶液中添加氯化銨(1.486 g, 27.5 mmol, 6 當量)於水(5 ml)中之溶液及鋅(1.78 g, 27.5 mmol, 6 當量)。在室溫下攪拌反應混合物 6 小時，且過濾。用水稀釋濾液，且用乙酸乙酯(3 × 100 ml)萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析(60-120 矽膠，3%甲醇/DCM)來純化該粗殘餘物，以 58%產率得到標題產物(0.5 g)。LC-MS (ESI)：質量計算值：188.11；質量觀測值：189.0 $[M+H]^+$ (rt: 0.113 分鐘)。

中間物實施例 14.

1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯

a) 1H-苯并[d]咪唑-5-胺

【0104】 向 5-硝基-1H-苯并[d]咪唑(5 g, 44.2 mmol)於甲醇(100 ml)中之溶液中添加 Pd/C，且在室溫下攪拌反應混合物 16 小時，且過濾。用水稀釋濾液，且用乙酸乙酯(3 × 100 ml)萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由用乙醚洗滌來純化該粗殘餘物，以 85%產率得到標題產物(2.5 g)。LC-MS (ESI)：質量計算值：133.06；質量觀測值：134.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.175 分鐘)。

b) 5-疊氮基-1H-苯并[d]咪唑

【0105】 在 0°C 下向中間物實施例 14(a)之化合物 (2 g, 15 mmol) 於濃 HCl (8 ml) 中的溶液中逐滴添加 NaNO₂ (1.3 g, 18.7 mmol, 1.25 當量) 之水溶液, 且在 0°C 下攪拌混合物 30 分鐘。隨後在 0°C 下添加 NaN₃ (1.13 g, 18.7 mmol, 1.25 當量), 且攪拌混合物 15 分鐘。如在中間物實施例 1(a)中, 使混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑, 以 75% 產率得到產物 (1.8 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 159.05; 質量觀測值: 160.0 [M+H]⁺ (rt: 0.136 分鐘)。

c) 1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯

【0106】 將中間物實施例 14(b)之化合物 (1.75 g, 10.99 mmol)、丙炔酸乙酯 (1.08 g, 10.99 mmol, 1.0 當量)、抗壞血酸鈉 (0.22 g, 1.09 mmol, 0.1 當量) 及五水合硫酸銅 (30 mg, 0.1 mmol, 0.01 當量) 於第三丁醇及水 (1:0.5, 20 ml) 中的混合物在室溫下攪拌 48 小時。蒸發揮發物, 且用 10% 甲醇之 CH₂Cl₂ 溶液 (3 × 100 ml) 萃取反應混合物。用水、鹽水洗滌經合併之有機層, 且經硫酸鈉乾燥, 且濃縮。所獲得之淺褐色固體 (1.6 g, 產率 56.6%) 不經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI): 質量計算值: 257.09; 質量觀測值: 258.05 [M+H]⁺ (rt: 0.193 分鐘)。

中間物實施例 15.

N-(6-氯-4-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

a) 1-溴-2-(二氟甲氧基)-4-氟苯

【0107】 向 2-溴-5-氟苯酚 (3 g, 15.7 mmol) 於 DMF (5 ml) 中之溶液中添加碳酸鉀 (7.7 g, 23.56 mmol, 1.5 當量) 及氯二氟乙酸鈉 (6 g, 39.26

mmol，2.5 當量），且在 100°C 下加熱反應混合物 15 小時。隨後用水及乙酸乙酯（3 × 50 ml）萃取反應混合物。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析（60-120 矽膠，10% 乙酸乙酯/己烷）來純化該粗殘餘物，產率 58%（2.2 g）。

b) 2,6-二氯-4-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡啶

【0108】 藉由 N₂ 鼓泡使中間物實施例 15(a)之化合物（2.2 g，9.13 mmol）於 1,2-二甲氧基乙烷（50 ml）中的溶液脫氣 5 分鐘。添加 2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶（2.75 g，10.04 mmol，1.1 當量），且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 Pd(dppf)Cl₂（0.74 g，0.9 mmol，0.1 當量）及碳酸鈉水溶液（2.9 g，27.3 mmol 2.5 當量），且隨後在 110°C 下加熱 4 小時。隨後如在中間物實施例 1 中，使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析（60-120 矽膠，10% 乙酸乙酯/己烷）來純化該粗殘餘物，以 43% 產率得到標題產物（1.2 g）。LC-MS (ESI)：質量計算值：306.98；質量觀測值：307.85 [M+H]⁺ (rt: 2.0 分鐘)。

c) N-(6-氯-4-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0109】 藉由 N₂ 鼓泡使中間物實施例 15(b)之化合物（0.5 g，1.62 mmol）於二噁烷（10 ml）中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺（0.19 g，1.62 mmol，1 當量），且將混合物再脫氣 5 分鐘。依次添加乙酸鈣（18 mg，0.08 mmol，0.05 當量）及氧雜蒽膦（46 mg，0.08 mmol，0.05 當量）及碳酸銨（1.56 g，4.8 mmol，3.0 當量），且使反應混合物進一步脫氣 5 分鐘，且隨後在 100°C 下加熱 5 小時。經由矽藻土墊過濾反應混合物，且用乙酸乙酯

(3 × 50 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析（60-120 矽膠，30%乙酸乙酯/己烷）來純化該粗殘餘物，產率 47% (0.3 g)。LC-MS (ESI)：質量計算值：392.02；質量觀測值：392.85 $[M+H]^+$ (rt: 1.82 分鐘)。

中間物實施例 16.

N-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)乙醯胺

【0110】 藉由 N_2 鼓泡使中間物實施例 5(a)之化合物 (0.5 g, 1.92 mmol) 於二噁烷 (20 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加乙醯胺 (0.11 g, 1.92 mmol, 1 當量)，且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加乙酸鈣 (43 mg, 0.19 mmol, 0.1 當量) 及氧雜蒽膦 (222 mg, 0.38 mmol, 0.2 當量) 及 CS_2CO_3 (1.88 g, 5.76 mmol, 3.0 當量)，且使反應混合物進一步脫氣 5 分鐘，且隨後在 100°C 下加熱 16 小時。經由矽藻土過濾反應混合物，且用乙酸乙酯 (3 × 50 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析（60-120 矽膠，30%乙酸乙酯/己烷）來純化該粗殘餘物，以 64.5% 產率得到標題產物 (0.35 g)。LC-MS (ESI)：質量計算值：282.04；質量觀測值：283.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.60 分鐘)。

實施例 1.

4-(2,4-二氟苯基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-胺

a) 6-氯-4-(2,4-二氟苯基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-硝基苯基)吡啶-2-胺

【0111】 藉由 N₂ 鼓泡使中間物實施例 5(a)之化合物(0.8 g, 3.07 mmol) 於甲苯 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 1 之化合物 (0.8 g, 3.69 mmol, 1.2 當量), 且將混合物再脫氣 5 分鐘。依次添加乙酸鈮 (0.027 g, 0.123 mmol, 0.04 當量) 及 BINAP (0.076 g, 0.123 mmol, 0.04 當量) 及第三丁醇鉀 (0.69 g, 6.15 mmol, 2.0 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100°C 下加熱 5 小時。經由矽藻土墊過濾混合物, 且用乙酸乙酯 (3 × 50 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層, 且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 30%乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物, 產率 29.5% (0.4 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 441.2; 質量觀測值: 442.0 [M+H]⁺ (rt: 1.84 分鐘)。

b) 1-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0112】 向實施例 1(a)之化合物 (0.4 g, 0.907 mmol) 於甲酸 (5 ml) 中的溶液中添加鐵 (0.5 g, 9.07 mmol), 且在 100°C 下加熱混合物 16 小時。蒸餾出甲酸, 且將粗產物溶解於乙酸乙酯中。用水、鹽水洗滌乙酸乙酯層, 且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑, 以 47% 產率得到標題產物 (0.18 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 421.2; 質量觀測值: 422.5 [M+H]⁺ (rt: 1.83 分鐘)。

c) 4-(2,4-二氟苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-胺

【0113】 藉由 N₂ 鼓泡使實施例 1(b)之化合物 (0.07 g, 0.166 mmol) 於甲苯 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加 1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (0.024 g, 0.199 mmol, 1.2 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用實施例 1(a)之操作

步驟依次添加 $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0.007 g, 0.0083 mmol, 0.05 當量) 及氧雜蒽膦 (0.005 g, 0.0083 mmol, 0.05 當量) 及 Cs_2CO_3 (0.162 g, 0.4988 mmol, 3.0 當量), 且在 100°C 下加熱混合物 16 小時。使用實施例 1(a) 之操作步驟過濾混合物且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由製備型 HPLC 來純化該粗殘餘物, 以 15% 產率得到標題產物 (12 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.30-7.25 (d, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.43-6.42 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 482.18; 質量觀測值: 483.55 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.57 分鐘)。

實施例 2.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0114】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 1(b) 之化合物 (42 mg, 0.1 mmol) 於二噁烷 (1 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺 (0.11 g, 0.1 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加乙酸鈣 (2 mg, 0.008 mmol, 0.08 當量) 及氧雜蒽膦 (5 mg, 0.008 mmol, 0.08 當量) 及 Cs_2CO_3 (100 mg, 0.3 mmol, 3.0 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100°C 下加熱 16 小時。經由矽藻土過濾混合物, 且用乙酸乙酯 (3×50 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層, 且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由製備型 HPLC 來純化該粗殘餘物, 以 20% 產率得到標題產物 (10 mg)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.33 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94-7.92

(m, 2H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.16-3.09 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H); LC-MS (ESI) : 質量計算值 : 506.1 ; 質量觀測值 : 507.1 [M+H]⁺ (rt: 1.52 分鐘)。

實施例 3.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺

【0115】 該化合物使用實施例 2 之操作步驟來自實施例 1(b)之化合物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.81 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.32-8.22 (m, 2H), 7.96-7.95 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LC-MS (ESI) : 質量計算值 : 444.15 ; 質量觀測值 : 445.3 [M+H]⁺ (rt: 1.43 分鐘)。

實施例 4.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺醯胺

【0116】 該化合物使用實施例 2 之操作步驟來自實施例 1(b)之化合物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.2 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); LC-MS (ESI) : 質量計算值 : 480.12 ; 質量觀測值 : 481.05 [M+H]⁺ (rt: 1.39 分鐘)。

實施例 5.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺醯胺

【0117】 該化合物使用實施例 2 之操作步驟來自實施例 1(b)之化合物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.1 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95-7.94 (m, 2H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (四重峰, 2H), 1.26 (t, 3H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 494.13; 質量觀測值: 494.8 [M+H]⁺ (rt: 1.5 分鐘)。

實施例 6.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺醯胺

【0118】 該化合物使用實施例 2 之操作步驟來自實施例 1(b)之化合物製備。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.1 (s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.33 (d, 6H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 508.15; 質量觀測值: 509.05 [M+H]⁺ (rt: 1.65 分鐘)。

實施例 7.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)嗒吡-3-胺

【0119】 該化合物使用實施例 2 之操作步驟來自實施例 1(b)之化合物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.90-8.87 (m, 1H), 8.43-8.42 (m, 1H), 8.24-8.18 (m, 2H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.5-7.44 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 3.87 (s, 3H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 480.16; 質量觀測值: 481.1 [M+H]⁺ (rt: 1.39 分鐘)。

實施例 8.

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

a) 2,6-二氯-4-(2-氟苯基)吡啶

【0120】 藉由 N₂ 鼓泡使 2,6-二氯-4-碘吡啶 (1.09 g, 4 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (15 ml) 中之溶液脫氣 5 分鐘。添加 2-氟苯基硼酸 (0.67 g, 4.8 mmol, 1.2 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 Pd(dppf)Cl₂ (0.33 g, 0.4 mmol, 0.1 當量) 及碳酸鈉水溶液 (1.27 g, 12 mmol, 3 當量), 且隨後在 90°C 下加熱混合物 2 小時。隨後如在中間物實施例 1 中, 使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 1% 乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物, 以 100% 產率得到標題產物 (0.97 g)。

b) 6-氯-4-(2-氟苯基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)吡啶-2-胺

【0121】 藉由 N₂ 鼓泡使實施例 8(a)之化合物 (0.97 g, 4 mmol) 於甲苯 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 1 之化合物 (0.96 g, 4.4 mmol, 1.1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。按照實施例 1(a)之操作步

驟依次添加乙酸鈣 (36 mg, 0.16 mmol, 0.04 當量) 及 BINAP (99 mg, 0.16 mmol, 0.04 當量) 及第三丁醇鉀 (0.67 g, 6 mmol, 1.5 當量)。藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 50%乙酸乙酯/己烷) 來純化產物之粗殘餘物, 產率 36% (0.6 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 423.09; 質量觀測值: 424.05 $[M+H]^+$ (rt: 2.04 分鐘)。

c) 1-(6-氯-4-(2-氟苯基)吡啶-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0122】 向實施例 8(b)之化合物 (0.59 g, 1.4 mmol) 於甲酸 (5 ml) 中的溶液中添加鐵 (0.78 g, 14 mmol), 且在 100°C 下加熱 16 小時。蒸餾出甲酸, 且將粗產物溶解於乙酸乙酯中。用水、鹽水洗滌乙酸乙酯層, 且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑, 以 53% 產率得到標題產物 (0.3 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 403.1; 質量觀測值: 404.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.66 分鐘)。

d) N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0123】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 8(c)之化合物 (0.1 g, 0.25 mmol) 於二噁烷 (1 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺 (30 mg, 0.25 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加乙酸鈣 (5 mg, 0.02 mmol, 0.08 當量) 及氧雜蒽膦 (12 mg, 0.02 mmol, 0.08 當量) 及 Cs_2CO_3 (0.24 g, 0.75 mmol, 3.0 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100°C 下加熱 16 小時。如在實施例 1 中, 經由矽藻土過濾混合物, 且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由製備型 HPLC 來純化該粗殘餘物, 以 8% 產率得到標題產物 (10 mg)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.91 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 3H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.21 (s,

1H), 3.97 (s, 3H), 3.17-3.15 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.06-1.04 (m, 2H); LC-MS (ESI) : 質量計算值 : 488.14 ; 質量觀測值 : 489.2 [M+H]⁺ (rt: 1.46 分鐘)。

實施例 9.

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺

【0124】 該化合物使用實施例 8 之操作步驟來自實施例 8(c)之化合物製備。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.59-7.49 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.26 (m, 3H); LC-MS (ESI) : 質量計算值 : 426.16 ; 質量觀測值 : 427.25 [M+H]⁺ (rt: 1.4 分鐘)。

實施例 10.

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺醯胺

【0125】 該化合物使用實施例 8 之操作步驟來自實施例 8(c)之化合物製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.2 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); LC-MS (ESI) : 質量計算值 : 462.13 ; 質量觀測值 : 463.1 [M+H]⁺ (rt: 1.31 分鐘)。

實施例 11.

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)
乙磺醯胺

【0126】 該化合物使用實施例 8(d)之操作步驟來自實施例 8(c)之化合物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.1 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95-7.94 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (四重峰, 2H), 1.26 (t, 3H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 476.14; 質量觀測值: 477.0 [M+H]⁺ (rt: 1.41 分鐘)。

實施例 12.

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)
丙烷-2-磺醯胺

【0127】 該化合物使用實施例 8 之操作步驟來自實施例 8(c)之化合物製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.03 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.33 (d, 6H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 490.16; 質量觀測值: 491.1 [M+H]⁺ (rt: 1.48 分鐘)。

實施例 13.

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)
嗒吡-3-胺

【0128】 該化合物使用實施例 8 之操作步驟來自實施例 8(c)之化合物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.49 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85-8.83 (m,

1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 3H), 7.79-7.78 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 4H), 7.47-7.41 (m, 2H), 3.87 (s, 3H); LC-MS (ESI) : 質量計算值 : 462.17 ; 質量觀測值 : 463.2 [M+H]⁺ (rt: 0.95 分鐘)。

實施例 14.

N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

a) 2,6-二氯-4-(4-氟苯基)吡啶

【0129】 藉由 N₂ 鼓泡使 2,6-二氯-4-碘吡啶 (2.18 g, 8 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (15 ml) 中之溶液脫氣 5 分鐘。添加 4-氟苯基硼酸 (1.34 g, 9.6 mmol, 1.2 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 Pd(dppf)Cl₂ (1.3 g, 1.6 mmol, 0.2 當量) 及碳酸鈉水溶液 (2.54 g, 24 mmol, 3 當量), 且隨後在 90°C 下加熱混合物 2 小時。如在中間物實施例 1 中, 使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 1% 乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物, 以 77% 產率得到標題產物 (1.5 g)。LC-MS (ESI) : 質量計算值 : 240.99 ; 質量觀測值 : 242.0 [M+H]⁺ (rt: 1.95 分鐘)。

b) 6-氯-4-(4-氟苯基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)吡啶-2-胺

【0130】 藉由 N₂ 鼓泡使實施例 14(a) 之化合物 (0.97 g, 4 mmol) 於甲苯 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 1 之化合物 (0.96 g, 4.4 mmol, 1.1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。按照實施例 1(a) 之操作步驟依次添加乙酸鈣 (36 mg, 0.16 mmol, 0.04 當量) 及 BINAP (99 mg, 0.16

mmol, 0.04 當量) 及第三丁醇鉀 (0.67 g, 6 mmol, 1.5 當量)。藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 50%乙酸乙酯/己烷) 來純化產物之粗殘餘物, 產率 15% (0.25 g)。

c) N1-(6-氯-4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺

【0131】 向實施例 14(b)之化合物 (0.25 g, 0.6 mmol) 於 THF (10 ml) 中的溶液中添加氯化銨 (0.26 g, 4.8 mmol, 8 當量) 於水 (2 ml) 中之溶液及鋅 (0.31 g, 4.8 mmol, 8 當量)。在室溫下攪拌混合物 6 小時, 且過濾。用水稀釋濾液, 且如在中間物實施例 1 中萃取。蒸餾出溶劑, 以 100%產率得到標題產物 (0.24 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 393.12; 質量觀測值: 394.5 $[M+H]^+$ (rt: 1.59 分鐘)。

d) 1-(6-氯-4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0132】 將實施例 14(c)之化合物 (0.24 g, 0.6 mmol) 及甲酸 (5 ml) 的溶液在 100°C 下加熱 16 小時。如在實施例 8(c)中, 蒸餾出甲酸, 且萃取粗產物。蒸餾出溶劑, 以 38%產率得到標題產物 (90 mg)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 403.1; 質量觀測值: 404.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.68 分鐘)。

e) N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0133】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 14(d)之化合物 (40 mg, 0.1 mmol) 於二噁烷 (1 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺 (12 mg, 0.1 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加乙酸鈣 (2 mg, 0.008 mmol, 0.08 當量) 及氧雜蒽膦 (5 mg, 0.008 mmol, 0.08 當量) 及 Cs_2CO_3 (0.1 g, 0.3 mmol, 3.0 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100°C 下加熱 16 小時。

如在實施例 1 中，經由矽藻土過濾混合物，且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由製備型 HPLC 來純化該粗殘餘物，以 20% 產率得到標題產物(10 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 4H), 7.73 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.16-3.09 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.05-1.03 (m, 2H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 488.14; 質量觀測值: 489.1 [M+H]⁺ (rt: 1.5 分鐘)。

實施例 15.

N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺

【0134】 該化合物使用實施例 14 之操作步驟來自實施例 14(d)之化合物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.75 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.93-7.89 (m, 5H), 7.56 (d, 2H), 7.43-7.4 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.19 (m, 3H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 426.16; 質量觀測值: 427.5 [M+H]⁺ (rt: 1.47 分鐘)。

實施例 16.

N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺醯胺

【0135】 該化合物使用實施例 14 之操作步驟來自實施例 14(d)之化合物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.2 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 4H), 7.86 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H),

7.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); LC-MS (ESI) : 質量計算值 : 462.13 ; 質量觀測值 : 462.8 [M+H]⁺ (rt: 1.43 分鐘)。

實施例 17.

N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺醯胺

【0136】 該化合物使用實施例 14(e)之操作步驟來自實施例 14(d)之化合物製備。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.0 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.87 (m, 5H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.34 (d, 6H); LC-MS (ESI) : 質量計算值 : 490.16 ; 質量觀測值 : 491.05 [M+H]⁺ (rt: 1.58 分鐘)。

實施例 18.

N-(3-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺

a) 2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶

【0137】 藉由 N₂ 鼓泡使 2,6-二氯-4-碘吡啶 (15 g, 54.9 mmol) 於 DMF (150 ml) 中之溶液脫氣 5 分鐘。添加雙頻哪醇根基二硼烷 (17.63 g, 82.4 mmol, 1.5 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 Pd(dppf)Cl₂ (2.24 g, 2.7 mmol, 0.05 當量) 及乙酸鉀 (8.07 g, 82.4 mmol, 1.5 當量), 且隨後在 90°C 下加熱混合物 3 小時。隨後如在中間物實施例 1 中, 使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物,

藉由管柱層析（60-120 矽膠，50%乙酸乙酯/己烷）來純化該粗殘餘物，以 67%產率得到標題產物（10 g）。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.26 (s, 6H)。

b) 2',6'-二氯-3-氟-2,4'-聯吡啶

【0138】 藉由 N₂鼓泡使 2-溴-3-氟吡啶（3 g，17 mmol）於 1,2-二甲氧基乙烷（30 mL）中之溶液脫氣 5 分鐘。添加實施例 18(a)之化合物（9.3 g，34 mmol，2 當量），且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 Pd(dppf)Cl₂（1.39 g，1.7 mmol，0.1 當量）及碳酸鈉水溶液（4.5 g，42 mmol，2.5 當量），且隨後在 110°C 下加熱混合物 4 小時。隨後如在中間物實施例 1 中，使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析（60-120 矽膠，10%乙酸乙酯/己烷）來純化該粗殘餘物，以 30%產率得到標題產物（1.2 g）。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 3H)。

c) 6'-氯-3-氟-N-(4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-硝基苯基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-胺

【0139】 藉由 N₂鼓泡使實施例 18(b)之化合物（1.2 g，5 mmol）於二噁烷（12 ml）中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 1 之化合物（1.29 g，6 mmol，1.2 當量），且將混合物再脫氣 5 分鐘。按照實施例 1(a)之操作步驟依次添加乙酸鈣（110 mg，0.5 mmol，0.1 當量）及 BINAP（610 mg，1 mmol，0.2 當量）及碳酸鉍（4.07 g，12.4 mmol，2.5 當量）。藉由管柱層析（60-120 矽膠，70%乙酸乙酯/己烷）來純化產物之粗殘餘物，以 38%產率得到標題產物（0.8 g）。

d) N1-(6'-氯-3-氟-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯-1,2-二胺

【0140】 向實施例 18(c)之化合物 (0.8 g, 1.9 mmol) 於 THF (15 ml) 中的溶液中添加氯化銨 (0.8 g, 15.1 mmol, 8 當量) 於水 (5 ml) 中之溶液及鋅 (0.97 g, 15.1 mmol, 8 當量)。在室溫下攪拌混合物 6 小時，且過濾。用水稀釋濾液，且如在中間物實施例 1 中萃取。蒸餾出溶劑，以 100% 產率得到標題產物 (0.8 g)。LC-MS (ESI)：質量計算值：394.11；質量觀測值：395.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.34 分鐘)。

e) 1-(6'-氯-3-氟-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0141】 將實施例 18(d)之化合物 (0.4 g, 1 mmol) 及甲酸 (5 ml) 的溶液在 110°C 下加熱 12 小時。如在實施例 8(c)中，蒸餾出甲酸，且萃取粗物質。蒸餾出溶劑，以 100% 產率得到標題產物 (0.4 g)。 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29-8.27 (m, 2H), 8.03-8.02 (m, 2H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 2H), 3.95 (s, 3H)。

f) N-(3-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺

【0142】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 18(e)之化合物 (40 mg, 0.1 mmol) 於二噁烷 (1 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺 (12 mg, 0.1 mmol, 1 當量)，且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 $Pd_2(dba)_3$ (9 mg, 0.01 mmol, 0.1 當量) 及氧雜蔥膦 (6 mg, 0.01 mmol, 0.1 當量) 及 Cs_2CO_3 (80 mg, 0.25 mmol, 2.5 當量)，且使混合物進一步脫氣 5 分鐘，且隨後在 110°C 下加熱 16 小時。如在實施例 1 中，經由矽藻土過濾混合物，且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 10% 甲醇/ $CHCl_3$) 來純化該粗殘餘物，以 50% 產率得到標題產物 (15 mg)。 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.22 (s,

1H), 9.0 (s, 1H), 8.69-8.63 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 4H), 7.71-7.6 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17-3.15 (m, 1H), 1.13-1.12 (m, 2H), 1.05-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI) : 質量計算值 : 489.14 ; 質量觀測值 : 490.01 [M+H]⁺ (rt: 0.57 分鐘)。

實施例 19.

N-(3-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)乙醯胺

【0143】 該化合物使用實施例 18 之操作步驟來自實施例 18(e)之化合物製備。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.1 (s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.22 (m, 3H); LC-MS (ESI) : 質量計算值 : 427.16 ; 質量觀測值 : 428.3 [M+H]⁺ (rt: 0.7 分鐘)。

實施例 20.

N-(3-氟-6'-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺

a) 6'-氯-3-氟-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-胺

【0144】 藉由 N₂ 鼓泡使 2',6'-二氯-3-氟-2,4'-聯吡啶 (0.5 g , 2.1 mmol) 於二噁烷 (12 ml) 中之溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 7 之化合物 (0.55 g , 2.5 mmol , 1.2 當量) , 且使混合物再脫氣 5 分鐘。按照實施例 1(a)之操作

步驟依次添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.19 g, 0.21 mmol, 0.1 當量) 及氧雜蔥膦 (0.24 g, 0.42 mmol, 0.2 當量) 及碳酸銨 (1.68 g, 5.2 mmol, 2.5 當量)。藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 70% 乙酸乙酯/己烷) 來純化產物之粗殘餘物, 以 32% 產率得到標題產物 (0.28 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 425.08; 質量觀測值: 426.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.72 分鐘)。

b) N2-(6'-氯-3-氟-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺

【0145】 向實施例 20(a)之化合物 (0.28 g, 0.7 mmol) 於 THF (10 ml) 中的溶液中添加氯化銨 (0.28 g, 5.6 mmol, 8 當量) 於水 (5 ml) 中之溶液及鋅 (0.33 g, 5.6 mmol, 8 當量)。在室溫下攪拌混合物 2 小時, 且過濾。用水稀釋濾液, 且如在中間物實施例 1 中萃取。蒸餾出溶劑, 以 72% 產率得到標題產物 (0.2 g)。

c) 3-(6'-氯-3-氟-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶

【0146】 將實施例 20(b)之化合物 (0.2 g, 0.5 mmol) 及甲酸 (5 ml) 的溶液在 100°C 下加熱 16 小時。如在實施例 8(c)中, 蒸餾出甲酸, 且萃取粗物質。蒸餾出溶劑, 以 75% 產率得到標題產物 (0.15 g)。

d) N-(3-氟-6'-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-3-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺

【0147】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 20(c)之化合物 (40 mg, 0.1 mmol) 於二噁烷 (1 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺 (14 mg, 0.12 mmol, 1.2 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0.01 mmol, 0.1 當量) 及氧雜蔥膦 (6 mg, 0.01 mmol, 0.1 當量) 及 Cs_2CO_3 (80 mg, 0.25 mmol,

2.5 當量)，且使混合物進一步脫氣 5 分鐘，且隨後在 110°C 下加熱 16 小時。如在實施例 1 中，經由矽藻土過濾混合物，且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析（60-120 矽膠，10% 甲醇/CHCl₃）來純化該粗殘餘物，以 8% 產率得到標題產物（5 mg）。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.24 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.08-1.1 (m, 2H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 490.13; 質量觀測值: 491.0 [M+H]⁺ (rt: 1.16 分鐘)。

實施例 21.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

a) 6-氯-4-(2,4-二氟苯基)-N-(4-(1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-吡啶-4-基)-2-硝基苯基)吡啶-2-胺

【0148】 藉由 N₂ 鼓泡使中間物實施例 5(a) 之化合物 (0.2 g, 0.8 mmol) 於二噁烷 (15 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 3 之化合物 (0.23 g, 0.9 mmol, 1.1 當量)，且使混合物再脫氣 5 分鐘。依次添加乙酸鈮 (0.017 g, 0.08 mmol, 0.1 當量) 及 BINAP (0.1 g, 0.16 mmol, 0.2 當量) 及碳酸鈹 (0.65 g, 2 mmol, 2.0 當量)，且使混合物進一步脫氣 5 分鐘，且隨後在 110 °C 下加熱 12 小時。如在實施例 1 中，經由矽藻土過濾混合物，且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析（60-120 矽膠，10% 甲醇/CH₂Cl₂）來純化該粗殘餘物，以 55% 產率得到標題產物 (0.1 g)。LC-MS (ESI): 質量

計算值：498.14；質量觀測值：499.7 $[M+H]^+$ (rt: 1.41 分鐘)。

b) N1-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-4-(1-(2-(二甲胺基)-乙基)-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺

【0149】 向實施例 21(a)之化合物 (0.1 g, 0.2 mmol) 於 THF (10 ml) 中的溶液中添加氯化銨 (85 mg, 1.6 mmol, 8 當量) 於 (2 ml) 水中之溶液及鋅 (0.1 g, 1.6 mmol, 8 當量)。在室溫下攪拌混合物 12 小時，且過濾。用水稀釋濾液，且如在中間物實施例 1 中萃取。蒸餾出溶劑，以 100% 產率得到標題產物 (93 mg)。

c) 2-(4-(1-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙胺

【0150】 將實施例 21(b)之化合物 (93 mg, 0.2 mmol) 及甲酸 (5 ml) 的溶液在 100°C 下加熱 12 小時。如在實施例 8(c)中，蒸餾出甲酸，且萃取粗物質。蒸餾出溶劑，以 83% 產率得到所需標題產物 (80 mg)。LC-MS (ESI)：質量計算值：478.15；質量觀測值：479.45 $[M+H]^+$ (rt: 1.36 分鐘)。

d) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0151】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 21(c)之化合物 (80 mg, 0.2 mmol) 於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺 (29 mg, 0.24 mmol, 1.2 當量)，且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 $Pd(OAc)_2$ (5 mg, 0.02 mmol, 0.1 當量) 及氧雜蒽膦 (23 mg, 0.04 mmol, 0.2 當量) 及 Cs_2CO_3 (162 mg, 0.5 mmol, 2.5 當量)，且使混合物進一步脫氣 5 分鐘，且隨後在 110°C 下加熱 12 小時。如在實施例 1 中，經由矽藻土過濾混合物，且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗

殘餘物，藉由管柱層析（60-120 矽膠，10%甲醇/CH₂Cl₂）來純化該粗殘餘物，以 35%產率得到所需標題產物（20 mg）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.7 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 3H), 2.33 (s, 6H), 1.39 (m, 2H), 1.08 (m, 2H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 563.19; 質量觀測值: 564.25 [M+H]⁺ (rt: 0.59 分鐘)。

實施例 22.

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)環丙烷磺醯胺

a) 4-氯-6-(2-氟苯基)嘧啶-2-胺

【0152】 藉由 N₂ 鼓泡使 4,6-二氯嘧啶-2-胺（5 g，30.6 mmol）於 1,2-二甲氧基乙烷（50 ml）中之溶液脫氣 5 分鐘。添加 2-氟苯基硼酸（4.27 g，30.6 mmol，1.2 當量），且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 Pd(dppf)Cl₂（1.25 g，1.53 mmol，0.05 當量）及碳酸鈉水溶液（8.12 g，76.6 mmol，2.5 當量），且隨後在 90°C 下加熱 3 小時。隨後如在中間物實施例 1 中，使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析（60-120 矽膠，30%乙酸乙酯/己烷）來純化該粗殘餘物，以 15%產率得到標題產物（1 g）。LC-MS (ESI): 質量計算值: 223.03; 質量觀測值: 224.0 [M+H]⁺ (rt: 1.53 分鐘)。

b) N-(4-氯-6-(2-氟苯基)嘧啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0153】 向實施例 22(a)之化合物（1 g，4.48 mmol）於 DMF（50 ml）中的冰冷溶液中添加 NaH（0.16 g，6.72 mmol，1.5 當量）。攪拌混合物 10

分鐘，且添加環丙基磺醯氨（0.76 g，5.38 mmol，1.2 當量），且在室溫下攪拌混合物 24 小時。隨後用水使混合物中止，且用乙酸乙酯（3 × 100 ml）萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，得到粗產物，藉由管柱層析（60-120 矽膠，5%乙酸乙酯/己烷）來純化該粗產物，以 34%產率得到標題產物（0.5 g）。LC-MS (ESI)：質量計算值：327.02；質量觀測值：327.8 [M+H]⁺ (rt: 1.61 分鐘)。

c) N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0154】 向密封試管中的實施例 22(b)之化合物（0.2 g，0.61 mmol）於 DMF（50 ml）中的冰冷溶液中添加 NaH（22 mg，0.9 mmol，1.5 當量）。攪拌混合物 10 分鐘，且添加中間物實施例 6 之化合物（0.12 g，0.61 mmol，1 當量）。在室溫下攪拌混合物 24 小時，且隨後中止且用乙酸乙酯（3 × 100 ml）萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，得到粗產物混合物，藉由製備型 TLC 來自該粗產物混合物分離標題化合物，產率 0.01%（3 mg）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.39-7.37 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 1.12-1.10 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 2H); LC-MS (ESI)：質量計算值：489.14；質量觀測值：490.4 [M+H]⁺ (rt: 1.43 分鐘)。

實施例 23.

N-(6-(5-(1H-吡唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(2,4-二氟苯基)-吡啶-2-基)環

丙烷磺醯胺

【0155】 藉由 N₂ 鼓泡使中間物實施例 5 之標題化合物 (50 mg, 0.144 mmol) 於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 4 之化合物 (26 mg, 0.144 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 CuI (1.3 mg, 0.0072 mmol, 0.05 當量)、N,N-二甲基甘胺酸 (1.4 mg, 0.0144 mmol, 0.1 當量) 及 Cs₂CO₃ (141 mg, 0.434 mmol, 3.0 當量), 且使反應混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100°C 下加熱 24 小時。經由矽藻土過濾反應混合物, 且用乙酸乙酯洗滌。蒸餾出溶劑, 得到粗產物混合物, 藉由製備型 HPLC 來自該粗產物混合物分離標題化合物, 以 14% 產率得到標題化合物 (10 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.2 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 492.12; 質量觀測值: 493.4 [M+H]⁺ (rt: 1.71 分鐘)。

實施例 24.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

a) 6-氯-4-(2,4-二氟苯基)-N-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-基)吡啶-2-胺

【0156】 藉由 N₂ 鼓泡使中間物實施例 5(a)之化合物(0.5 g, 1.92 mmol) 於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 7 之化合物 (0.42

g, 1.92 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。按照實施例 1(a)之操作步驟依次添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.087 g, 0.09 mmol, 0.05 當量) 及氧雜蔥膦 (0.11 g, 0.192 mmol, 0.1 當量) 及碳酸鉀 (1.56 g, 4.8 mmol, 2.5 當量), 且隨後在 110°C 下加熱混合物 16 小時。如在實施例 1 中, 經由矽藻土過濾混合物, 且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 20% 乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物, 以 46% 產率得到標題產物 (0.4 g)。

b) N2-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2,3-二胺

【0157】 向實施例 24(a)之化合物 (0.39 g, 0.88 mmol) 於 THF (10 ml) 中的溶液中添加氯化銨 (0.37 g, 7 mmol, 8 當量) 於水 (2 ml) 中之溶液及鋅 (0.46 g, 7 mmol, 8 當量)。在室溫下攪拌混合物 6 小時, 且過濾。用水稀釋濾液, 且如在中間物實施例 1 中萃取。蒸餾出溶劑, 以 88% 產率得到標題產物 (0.32 g)。

c) 3-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

【0158】 將實施例 24(b)之化合物 (0.32 g, 0.77 mmol) 及甲酸 (10 ml) 的溶液在 100°C 下加熱 16 小時。如在實施例 8(c)中, 蒸餾出甲酸, 且萃取粗物質。蒸餾出溶劑, 以 70% 產率得到標題產物 (0.23 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 422.09; 質量觀測值: 423.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.74 分鐘)。

d) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0159】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 24(c)之化合物 (150 mg, 0.35 mmol)

於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺 (55 mg, 0.46 mmol, 1.3 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mg, 0.017 mmol, 0.05 當量) 及氧雜蒽膦 (20 mg, 0.03 mmol, 0.1 當量) 及 Cs_2CO_3 (288 mg, 0.88 mmol, 2.5 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 110 °C 下加熱 12 小時。如在實施例 1 中, 經由矽藻土過濾混合物, 且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 3% 甲醇/ CH_2Cl_2) 來純化該粗殘餘物, 以 27% 產率得到標題產物 (48 mg)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.07 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.49-8.45 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 1.13-1.10 (m, 4H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 507.13; 質量觀測值: 508.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.54 分鐘)。

實施例 25.

N-(3,5-二氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺

a) 2',6'-二氟-3,5-二氟-2,4'-聯吡啶

【0160】 藉由 N_2 鼓泡使 2-溴-3,5-二氟吡啶 (1.6 g, 5.84 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (30 ml) 中之溶液脫氣 5 分鐘。添加實施例 18(a) 之化合物 (1.36 g, 7 mmol, 2 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.47 g, 0.58 mmol, 0.1 當量) 及碳酸鈉水溶液 (1.85 g, 17.5 mmol, 3 當量), 且隨後在 90 °C 下加熱混合物 2 小時。如在中間物實施例 1 中, 使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物,

藉由管柱層析(60-120 矽膠, 5%乙酸乙酯/己烷)來純化該粗殘餘物, 以 72% 產率得到標題產物 (1.1 g)。

b) 6'-氯-3,5-二氟-N-(4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-硝基苯基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-胺

【0161】 藉由 N₂鼓泡使實施例 25(a)之化合物 (0.4 g, 1.5 mmol) 於二噁烷(12 ml)中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 1 之化合物(0.4 g, 1.84 mmol, 1.2 當量), 且將混合物再脫氣 5 分鐘。按照實施例 1(a)之操作步驟依次添加乙酸鈣 (17 mg, 0.08 mmol, 0.05 當量) 及 BINAP (47 mg, 0.08 mmol, 0.05 當量) 及第三丁醇鉀 (0.26 g, 2.29 mmol, 1.5 當量), 且隨後在 110°C 下加熱混合物 72 小時。藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 50%乙酸乙酯/己烷) 來純化產物之粗殘餘物, 以 18%產率得到標題產物 (0.12 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 442.08; 質量觀測值: 443.05 [M+H]⁺ (rt: 1.98 分鐘)。

c) N1-(6'-氯-3,5-二氟-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯-1,2-二胺

【0162】 向實施例 25(b)之化合物 (0.12 g, 0.27 mmol) 於 THF (15 ml) 中的溶液中添加氯化銨 (0.15 g, 2.7 mmol, 8 當量) 於水 (2 ml) 中的溶液及鋅 (0.18 g, 2.7 mmol, 8 當量)。在室溫下攪拌混合物 6 小時, 且過濾。用水稀釋濾液, 且如在中間物實施例 1 中萃取。蒸餾出溶劑, 以 90%產率得到標題產物 (0.1 g)。

d) 1-(6'-氯-3,5-二氟-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0163】 將實施例 25(c)之化合物 (0.1 g, 0.242 mmol) 及甲酸 (10 ml)

的溶液在 100°C 下加熱 16 小時。如在實施例 8(c) 中，蒸餾出甲酸，且萃取粗產物。蒸餾出溶劑，以 78% 產率得到標題產物 (80 mg)。LC-MS (ESI)：質量計算值：422.09；質量觀測值：422.8 $[M+H]^+$ (rt: 1.69 分鐘)。

e) N-(3,5-二氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺

【0164】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 25(d) 之化合物 (80 mg, 0.19 mmol) 於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺 (28 mg, 0.23 mmol, 1.2 當量)，且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 $Pd(OAc)_2$ (4.2 mg, 0.019 mmol, 0.1 當量) 及氧雜蒽膦 (22 mg, 0.04 mmol, 0.2 當量) 及 Cs_2CO_3 (185 mg, 0.57 mmol, 3 當量)，且使混合物進一步脫氣 5 分鐘，且隨後在 110°C 下加熱 12 小時。如在實施例 1 中，經由矽藻土過濾混合物，且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由製備型 TLC 來純化該粗殘餘物，以 5% 產率得到標題產物 (5 mg)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.98 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.25-8.18 (m, 2H), 7.96 (m, 3H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 1.14-1.12 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI)：質量計算值：507.13；質量觀測值：508.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.27 分鐘)。

實施例 26.

N-(3,5-二氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)乙醯胺

【0165】 該化合物使用實施例 28 之操作步驟來自實施例 25(d) 之化合物製備。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.85 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.76 (d, 1H),

8.58 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 445.15; 質量觀測值: 446.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.08 分鐘)。

實施例 27.

N-(6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(1H-吡咯-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺

a) 2,6-二氯-4-(1H-吡咯-1-基)吡啶

【0166】 將 2,6-二氯吡啶-4-胺 (2 g, 12.3 mmol) 及 2,5-二甲氧基呋喃 (1.94 g, 14.7 mmol, 1.2 當量) 於乙酸 (10 ml) 中之溶液在 90°C 下加熱 2 小時。用水使混合物中止, 且用 EtOAc (3 × 50 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層, 且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑, 以 80% 產率得到標題產物 (2.1 g)。

b) 6-氯-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)-4-(1H-吡咯-1-基)-吡啶-2-胺

【0167】 向實施例 27(a)之化合物 (1 g, 4.58 mmol) 於 DMSO (20 ml) 中的冰冷溶液中添加 NaH (0.13 g, 5.5 mmol, 1.2 當量)。攪拌混合物 10 分鐘, 且添加中間物實施例 1 之化合物 (1.1 g, 5.5 mmol, 1.2 當量)。在室溫下攪拌混合物 16 小時, 且隨後用水中止, 且用乙酸乙酯 (3 × 50 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層, 且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑, 得到粗產物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 50% 乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗產物, 以 25% 產率得到標題產物 (0.45 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 394.09; 質量觀測值: 394.8 $[M+H]^+$ (rt: 1.87 分鐘)。

c) N1-(6-氯-4-(1H-吡咯-1-基)吡啶-2-基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺

【0168】 向實施例 27(b)之化合物 (0.43 g, 1.1 mmol) 於 THF (30 ml) 中的溶液中添加氯化銨 (0.58 g, 10.9 mmol, 10 當量) 於水 (5 ml) 中之溶液及鋅 (0.71 g, 10.9 mmol, 10 當量)。在室溫下攪拌混合物 6 小時，且過濾。用水稀釋濾液，且如在中間物實施例 1 中萃取。蒸餾出溶劑，以 90% 產率得到產物 (0.36 g)。LC-MS (ESI)：質量計算值：364.12；質量觀測值：365.0 $[M+H]^+$ (rt: 1.47 分鐘)。

d) 1-(6-氯-4-(1H-吡咯-1-基)吡啶-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0169】 將實施例 27(c)之化合物 (0.35 g, 0.96 mmol) 及甲酸 (10 ml) 的溶液在 100°C 下加熱 16 小時。如在實施例 8(c)中，蒸餾出甲酸，且萃取粗物質。蒸餾出溶劑，以 97%產率得到標題產物 (350 mg)。LC-MS (ESI)：質量計算值：374.10；質量觀測值：375.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.59 分鐘)。

e) N-(6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(1H-吡咯-1-基)吡啶-2-基)乙醯胺

【0170】 藉由 N₂ 鼓泡使實施例 27(d)之化合物 (100 mg, 0.27 mmol) 於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加乙醯胺 (19 mg, 0.32 mmol, 1.2 當量)，且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 Pd(OAc)₂ (3 mg, 0.013 mmol, 0.05 當量) 及氧雜蒽膦 (15 mg, 0.026 mmol, 0.1 當量) 及 Cs₂CO₃ (261 mg, 0.8 mmol, 3 當量)，且使混合物進一步脫氣 5 分鐘，且隨後在 110°C 下加熱 12 小時。如在實施例 1 中，經由矽藻土過濾混合物，且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由製備型 HPLC 來純化該粗殘餘物，以 75%產率得到標題

產物 (80 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.79 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.60-7.57 (m, 3H), 6.41-6.40 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 397.17; 質量觀測值: 398.1 [M+H]⁺ (rt: 1.24 分鐘)。

實施例 28.

N-(4-(2-氯苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

a) 2,6-二氯-4-(2-氯苯基)吡啶

【0171】 藉由 N₂ 鼓泡使 2,6-二氯-4-碘吡啶 (1 g, 3.65 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (15 ml) 中之溶液脫氣 5 分鐘。添加 2-氯苯基硼酸 (0.68 g, 4.38 mmol, 1.2 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 Pd(dppf)Cl₂ (0.3 g, 0.37 mmol, 0.1 當量) 及碳酸鈉水溶液 (1.16 g, 10.9 mmol, 3 當量), 且在 90°C 下加熱混合物 2 小時。隨後如在中間物實施例 1 中, 使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 5% 乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物, 以 74% 產率得到標題產物 (0.7 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.49 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.26 (m, 1H)。

b) 6-氯-4-(2-氯苯基)-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)吡啶-2-胺

【0172】 藉由 N₂ 鼓泡使實施例 28(a) 之化合物 (0.7 g, 2.7 mmol) 於甲苯 (10 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 1 之化合物 (0.6 g, 2.7 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。按照實施例 1(a) 之操作步驟

依次添加乙酸鈮(24 mg, 0.11 mmol, 0.04 當量)及 BINAP(67 mg, 0.11 mmol, 0.04 當量)及第三丁醇鉀(0.3 g, 2.7 mmol, 1 當量), 且在 100°C 下加熱混合物隔夜。藉由管柱層析(60-120 矽膠, 30%乙酸乙酯/己烷)來純化產物之粗殘餘物, 以 71%產率得到標題產物(0.5 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 439.06; 質量觀測值: 439.95 $[M+H]^+$ (rt: 2.02 分鐘)。

c) 1-(6-氯-4-(2-氯苯基)吡啶-2-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0173】 實施例 28(b)之化合物(0.5 g, 1.13 mmol)於甲酸(10 ml)中的溶液, 添加鐵(0.63 g, 11.4 mmol), 且在 100°C 下加熱 16 小時。蒸餾出甲酸, 且將粗物質溶解於乙酸乙酯中。用水、鹽水洗滌乙酸乙酯層, 且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑, 以 63%產率得到標題產物(0.3 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 419.07; 質量觀測值: 421.8 $[M+H]^+$ (rt: 1.84 分鐘)。

d) N-(4-(2-氯苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0174】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 28(c)之化合物(200 mg, 0.47 mmol)於二噁烷(5 ml)中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺(63 mg, 0.52 mmol, 1.1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 $Pd(OAc)_2$ (5 mg, 0.023 mmol, 0.05 當量)及氧雜蒽膦(15 mg, 0.023 mmol, 0.05 當量)及 Cs_2CO_3 (450 mg, 1.41 mmol, 3 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 110 °C 下加熱 12 小時。如在實施例 1 中, 經由矽藻土過濾混合物, 且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析(2%甲醇/ $CHCl_3$)來純化該粗殘餘物, 以 15%產率得到標題產物(30 mg)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.17 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.67-7.65 (m,

2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 1.12-1.11 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 504.11; 質量觀測值: 504.7 $[M+H]^+$ (rt:1.59 分鐘)。

實施例 29.

N-(3-氯-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺

a) 2',3,6'-三氯-2,4'-聯吡啶

【0175】 藉由 N_2 鼓泡使(2,6-二氯吡啶-4-基)硼酸 (0.76 g, 4 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (15 ml) 中之溶液脫氣 5 分鐘。添加 2-溴-3-氯吡啶 (0.7 g, 3.63 mmol, 1.2 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。該等中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.3 g, 0.36 mmol, 0.1 當量) 及碳酸鈉水溶液 (1.15 g, 10.9 mmol, 3 當量), 且隨後在 90°C 下加熱 2 小時。隨後如在中間物實施例 1 中, 使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 10%乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物, 以 74% 產率得到標題產物 (0.7 g)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63 (dd, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H)。

b) 3,6'-二氯-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-胺

【0176】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 29(a)之化合物 (0.69 g, 3.17 mmol) 於 甲苯 (10 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 1 之化合物 (0.69 g, 3.17 mmol, 1.1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。按照實施例 1(a)之操作步驟依次添加乙酸鈣 (25 mg, 0.115 mmol, 0.04 當量) 及 BINAP (71 mg, 0.115

mmol, 0.04 當量) 及第三丁醇鉀 (0.38 g, 3.46 mmol, 1.2 當量), 且在 100 °C 下加熱混合物隔夜。藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 30% 乙酸乙酯/己烷) 來純化產物之粗殘餘物, 以 43% 產率得到標題產物 (0.3 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.25 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.65-8.63 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 3.97 (s, 3H)。

c) 1-(3,6'-二氯-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0177】 實施例 29(b)之化合物 (0.3 g, 0.68 mmol) 於甲酸 (10 ml) 中之溶液, 添加鐵 (0.38 g, 6.8 mmol), 且在 100 °C 下加熱 16 小時。蒸餾出甲酸, 且將粗物質溶解於乙酸乙酯中。用水、鹽水洗滌乙酸乙酯層, 且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑, 以 64% 產率得到標題產物 (0.18 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 420.07; 質量觀測值: 421.2 [M+H]⁺ (rt: 1.56 分鐘)。

d) N-(3-氯-6'-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺

【0178】 藉由 N₂ 鼓泡使實施例 29(c)之化合物 (100 mg, 0.24 mmol) 於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺 (34 mg, 0.28 mmol, 1.2 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 Pd(OAc)₂ (3 mg, 0.011 mmol, 0.05 當量) 及氧雜蒽膦 (6 mg, 0.011 mmol, 0.05 當量) 及 Cs₂CO₃ (230 mg, 0.71 mmol, 3 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 110 °C 下加熱 12 小時。如在實施例 1 中, 經由矽藻土過濾混合物, 且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (2% 甲醇/CHCl₃) 來純化該粗殘餘物, 以 15% 產率得到標題產物 (17 mg)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.22

(s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.74-8.67 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 1.13-1.12 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 505.11; 質量觀測值: 506.00 $[M+H]^+$ (rt: 1.52 分鐘)。

實施例 30.

N-(5-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺

a) 2',6'-二氟-5-氟-2,4'-聯吡啶

【0179】 藉由 N_2 鼓泡使 2-溴-5-氟吡啶 (2 g, 11 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (30 ml) 中之溶液脫氣 5 分鐘。添加實施例 18(a) 之化合物 (3.11 g, 11 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 $Pd(PPh_3)_4$ (1.31 g, 0.011 mmol, 0.1 當量) 及碳酸鈉水溶液 (9.28 g, 28.5 mmol, 2.5 當量), 且隨後在 90°C 下加熱 2 小時。隨後如在中間物實施例 1 中, 使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 5% 乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物, 以 39% 產率得到標題產物 (1 g)。

b) 6'-氟-5-氟-N-(4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-硝基苯基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-胺

【0180】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 30(a) 之化合物 (0.2 g, 0.82 mmol) 於甲苯 (12 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 1 之化合物 (0.2 g, 0.9 mmol, 1.1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。按照實施例 1(a) 之操作步驟依次添加乙酸鈣 (14.7 mg, .065 mmol, 0.08 當量) 及 BINAP (40 mg, 0.065

mmol, 0.08 當量) 及第三丁醇鉀 (0.23 g, 2.06 mmol, 2.5 當量), 且隨後在 110°C 下加熱 16 小時。藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 50% 乙酸乙酯/己烷) 來純化產物之粗殘餘物, 以 29% 產率得到標題產物 (0.1 g)。

c) N1-(6'-氯-5-氟-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯-1,2-二胺

【0181】 向實施例 30(b)之化合物 (0.28 g, 0.66 mmol) 於 THF (10 ml) 中的溶液中添加氯化銨 (0.29 g, 5.28 mmol, 8 當量) 於水 (2 ml) 中之溶液及鋅 (0.34 g, 5.28 mmol, 8 當量)。在室溫下攪拌混合物 1 小時, 且過濾。用水稀釋濾液, 且如在中間物實施例 1 中萃取。蒸餾出溶劑, 以 96% 產率得到標題產物 (0.25 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 394.11; 質量觀測值: 395.1 $[M+H]^+$ (rt: 1.42 分鐘)。

d) 1-(6'-氯-5-氟-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0182】 將實施例 30(c)之化合物 (0.25 g, 0.63 mmol) 及甲酸 (10 ml) 的溶液在 100°C 下加熱 4 小時。如在實施例 8(c)中, 蒸餾出甲酸, 且萃取粗物質。蒸餾出溶劑, 以 55% 產率得到標題產物 (150 mg)。LC-MS (ESI): Calculated mass: 404.1; Observed mass: 404.8 $[M+H]^+$ (rt: 1.7 min)。

e) N-(5-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺

【0183】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 30(d)之化合物 (50 mg, 0.123 mmol) 於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺 (15 mg, 0.123 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0.009 mmol, 0.08 當量) 及氧雜蒽膦 (5.7 mg, 0.008 mmol, 0.08 當量) 及 Cs_2CO_3 (120 mg, 0.37 mmol, 3 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100°C 下加

熱 24 小時。如在實施例 1 中，經由矽藻土過濾混合物，且萃取。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由製備型 TLC 來純化該粗殘餘物，以 25%產率得到標題產物 (15 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.16 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.40-8.37 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05-8.0 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.16-3.12 (m, 1H), 1.13-1.10 (m, 2H), 1.03-1.0 (m, 2H); LC-MS (ESI) : 質量計算值 : 489.14 ; 質量觀測值 : 490.4 [M+H]⁺ (rt: 1.23 分鐘)。

實施例 31.

N-(5-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基) 乙醯胺

【0184】 該化合物自實施例 30(d)之化合物製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.78 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.22-8.20 (m, 2H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.23 (m, 3H); LC-MS (ESI) : 質量計算值 : 427.16 ; 質量觀測值 : 428.3 [M+H]⁺ (rt: 1.91 分鐘)。

實施例 32.

N-(6-(5-(1H-咪唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(2,4-二氟苯基)-吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

a) N-(4-(1H-咪唑-1-基)-2-硝基苯基)-6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-胺

【0185】 藉由 N₂鼓泡使中間物實施例 5(a)之化合物(0.6 g, 2.94 mmol)

於甲苯 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 9 之化合物 (0.76 g, 2.94 mmol, 1 當量), 且將混合物再脫氣 5 分鐘。依次添加乙酸鈮 (32 mg, 0.147 mmol, 0.05 當量) 及 BINAP (182 mg, 0.294 mmol, 0.1 當量) 及第三丁醇鉀 (0.9 g, 7.35 mmol, 2.5 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100°C 下加熱 12 小時。如在實施例 1 中, 經由矽藻土過濾混合物, 且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 50% 乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物, 以 12% 產率得到標題產物 (150 mg)。

b) N1-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-4-(1H-咪唑-1-基)苯-1,2-二胺

【0186】 向實施例 32(a)之化合物 (0.15 g, 0.35 mmol) 於 THF (10 ml) 中的溶液中添加氯化銨 (0.15 g, 2.81 mmol, 8 當量) 於水 (2 ml) 中之溶液及鋅 (0.18 g, 2.81 mmol, 8 當量)。在室溫下攪拌混合物 1 小時, 且過濾。用水稀釋濾液, 且如在中間物實施例 1 中萃取。蒸餾出溶劑, 以 72% 產率得到標題產物 (0.1 g)。

c) 1-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-5-(1H-咪唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0187】 將實施例 32(b)之化合物 (0.1 g, 0.25 mmol) 及甲酸 (2 ml) 的溶液在 90°C 下加熱 4 小時。如在實施例 8(c)中, 蒸餾出甲酸, 且萃取粗物質。蒸餾出溶劑, 以 50% 產率得到標題產物 (50 mg)。

d) N-(6-(5-(1H-咪唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0188】 藉由 N₂ 鼓泡使實施例 32(c)之化合物 (50 mg, 0.122 mmol) 於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺 (15 mg, 0.122 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.009 mmol,

0.08 當量) 及氧雜蒽膦 (5.7 mg, 0.008 mmol, 0.08 當量) 及 Cs_2CO_3 (120 mg, 0.37 mmol, 3 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100°C 下加熱 12 小時。如在實施例 1 中, 經由矽藻土過濾混合物, 且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由製備型 TLC 來純化該粗殘餘物, 以 33% 產率得到標題產物 (20 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.22 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.13 (s, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 2H), 1.03-1.01 (m, 2H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 492.12; 質量觀測值: 493.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 0.30 分鐘)。

實施例 33.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

a) 6-氯-4-(2,4-二氟苯基)-N-(4-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡啶-4-基)-2-硝基苯基)吡啶-2-胺

【0189】 藉由 N_2 鼓泡使中間物實施例 5(a)之化合物 (0.49 g, 1.89 mmol) 於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 8 之化合物 (0.6 g, 1.89 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。依次添加乙酸鈣 (34 mg, 0.15 mmol, 0.08 當量) 及 BINAP (94 mg, 0.15 mmol, 0.08 當量) 及第三丁醇鉀 (0.53 g, 4.73 mmol, 2.5 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100°C 下加熱 12 小時。如在實施例 1 中, 經由矽藻土過濾混合物, 且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠,

50%乙酸乙酯/己烷)來純化該粗殘餘物，以 20%產率得到標題產物 (200 mg)。

b) N1-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-4-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡啶-4-基)苯-1,2-二胺

【0190】 向實施例 33(a)之化合物 (0.2 g, 0.37 mmol) 於 THF (10 ml) 中的溶液中添加氯化銨 (0.16 g, 2.96 mmol, 8 當量) 於水 (2 ml) 中之溶液及鋅 (0.19 g, 2.96 mmol, 8 當量)。在室溫下攪拌混合物 1 小時，且過濾。用水稀釋濾液，且如在中間物實施例 1 中萃取。蒸餾出溶劑，以 79%產率得到標題產物 (0.15 g)。LC-MS (ESI)：質量計算值：510.17；質量觀測值：511.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.66 分鐘)。

c) 4-(2-(4-(1-(6-氯-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)嗎啉

【0191】 將實施例 33(b)之化合物 (0.15 g, 0.29 mmol) 及甲酸 (2 ml) 的溶液在 90°C 下加熱 12 小時。如在實施例 8(c)中，蒸餾出甲酸，且萃取粗物質。蒸餾出溶劑，以 50%產率得到標題產物 (75 mg)。LC-MS (ESI)：質量計算值：520.16；質量觀測值：521.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.03 分鐘)。

d) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0192】 藉由 N₂ 鼓泡使實施例 33(c)之化合物 (75 mg, 0.144 mmol) 於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺 (17 mg, 0.144 mmol, 1 當量)，且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 Pd(OAc)₂ (2.5 mg, 0.011 mmol, 0.08 當量) 及氧雜蒽膦 (8.3 mg, 0.0144 mmol, 0.1 當量) 及 Cs₂CO₃

(117 mg, 0.36 mmol, 2.5 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100°C 下加熱 12 小時。如在實施例 1 中, 經由矽藻土過濾混合物, 且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由製備型 TLC 來純化該粗殘餘物, 以 29% 產率得到標題產物 (25 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.16 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 4H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.53-2.49 (m, 4H), 1.15-1.07 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 605.2; 質量觀測值: 605.8 [M+H]⁺ (rt: 0.44 分鐘)。

實施例 34.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(吡咯啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

a) 3-(4-(1-(6-(環丙烷磺醯胺基)-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡啶-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

【0193】 藉由 N₂ 鼓泡使中間物實施例 5 之化合物 (113 mg, 0.347 mmol) 於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 2 之化合物 (120 mg, 0.347 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 CuI (3.3 mg, 0.0174 mmol, 0.05 當量)、N,N-二甲基甘胺酸 (1.7 mg, 0.0174 mmol, 0.05 當量) 及 Cs₂CO₃ (282 mg, 0.87 mmol, 2.5 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100°C 下加熱 24 小時。經由矽藻土過濾混合物, 且用乙酸乙酯洗滌。蒸餾出溶劑, 得到粗產物混合物, 藉由製備型 TLC 來純化

該粗產物混合物，以 10%產率得到標題產物 (20 mg)。LC-MS (ESI)：質量計算值：661.23；質量觀測值：662.6 $[M+H]^+$ (rt: 1.71 分鐘)。

b) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(吡咯啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0194】 在 0°C 下向實施例 34(a)之化合物 (15 mg, 0.028 mmol) 於 1,4-二噁烷 (5 ml) 中的溶液中添加二噁烷中之 HCl，且在室溫下攪拌 1 小時。蒸餾出溶劑，且用乙醚洗滌殘餘物若干次，以 78%產率得到標題產物 (10 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.23 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.20-5.18 (m, 1H), 3.62-3.37 (m, 3H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.05-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI)：質量計算值：561.18；質量觀測值：562.6 $[M+H]^+$ (RT: 0.40 分鐘)。

實施例 35.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0195】 藉由 N_2 鼓泡使中間物實施例 5 之化合物 (48 mg, 0.14 mmol) 於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 10 之化合物 (30 mg, 0.14 mmol, 1 當量)，且將混合物再脫氣 5 分鐘。添加 CuI (2 mg, 0.014 mmol, 0.1 當量)、N,N-二甲基甘胺酸 (1 mg, 0.014 mmol, 0.1 當量) 及 Cs_2CO_3 (130 mg, 0.42 mmol, 3.0 當量)，且使混合物進一步脫氣 5 分鐘，且隨後在

100°C 下加熱 24 小時。經由矽藻土過濾混合物，且用乙酸乙酯洗滌。蒸餾出溶劑，得到粗產物混合物，藉由製備型 TLC 來純化該粗產物混合物，以 33% 產率得到標題產物 (24 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.18 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.44 (四重峰, 2H), 3.18-3.13 (m, 1H), 1.51 (t, 3H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 521.14; 質量觀測值: 522.1 [M+H]⁺ (rt: 1.52 分鐘)。

實施例 36.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

a) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-乙炔基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0196】 藉由 N₂ 鼓泡使中間物實施例 5 之化合物 (0.17 g, 0.51 mmol, 1.1 當量) 於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 12 之化合物 (100 mg, 0.46 mmol), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 CuI (8 mg, 0.04 mmol, 0.1 當量)、N,N-二甲基甘胺酸 (4 mg, 0.04 mmol, 0.1 當量) 及 Cs₂CO₃ (450 mg, 1.4 mmol, 3.0 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100°C 下加熱 24 小時。經由矽藻土過濾混合物, 且用 3% 甲醇/氯仿洗滌, 得到粗產物混合物, 自乙醚再結晶該粗產物混合物, 以 40% 產率得到產物混合物 (80 mg), 該產物混合物直接用於下一步驟。LC-MS (ESI): 質量計算值: 450.1; 質量觀測值: 451.3 [M+H]⁺ (rt: 1.65 分鐘)。

b) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0197】 在室溫下將實施例 36(a)之混合物 (0.1 g, 0.22 mmol)、疊氮化鈉 (28 mg, 0.44 mmol, 2.0 當量)、碘甲烷 (31 mg, 0.22 mmol, 1.0 當量)、抗壞血酸鈉 (43 mg, 0.022 mmol, 0.1 當量) 及五水合硫酸銅 (5 mg, 0.022 mmol, 0.1 當量) 在 DMSO 及水 (1:0.5, 3 ml) 中攪拌 12 小時。用水使混合物中止, 且過濾及乾燥所形成之沈澱。藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 2% 甲醇/ CHCl_3) 來純化粗產物混合物, 以 6.3% 產率得到標題產物 (7 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.18 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.34-3.13 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 2H), 1.06-0.94 (m, 2H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 507.13; 質量觀測值: 508.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (rt: 1.52 分鐘)。

實施例 37.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0198】 藉由 N_2 鼓泡使中間物實施例 5 之化合物 (34 mg, 0.1 mmol) 於 DMF (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 11 之化合物 (20 mg, 0.1 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 CuI (2 mg, 0.01 mmol, 0.1 當量)、 N,N -二甲基甘胺酸 (0.52 mg, 0.005 mmol, 0.05 當量) 及 Cs_2CO_3 (82 mg, 0.25 mmol, 2.5 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在

100°C下加熱 24 小時。經由矽藻土過濾混合物，且用乙酸乙酯洗滌。蒸餾出溶劑，得到粗產物混合物，藉由製備型 TLC 來純化該粗產物混合物，以 10% 產率得到標題化合物 (5 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.11 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.18-3.14 (m, 1H), 1.15-1.12 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 506.13; 質量觀測值: 507.35 [M+H]⁺ (rt: 0.18 分鐘)。

實施例 38.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)乙醯胺

a) N-(4,6-二氯嘧啶-2-基)乙醯胺

【0199】 向 4,6-二氯嘧啶-2-胺 (5 g, 30.48 mmol) 於甲苯 (50 ml) 中之溶液中添加乙酸酐 (15 ml, 152.43 mmol)，且在 120°C 下加熱混合物 16 小時。蒸發溶劑，且將粗產物溶解於己烷 (50 ml) 及二氯甲烷 (6 ml) 中，且過濾，以 80% 產率得到標題產物 (5 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 206.0; 質量觀測值: 208.0 [M+H]⁺ (rt: 0.245 分鐘)。

b) N-(4-((2-氨基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)胺基)-6-氯嘧啶-2-基)乙醯胺

【0200】 將中間物實施例 13 之化合物 (1.4 g, 7.44 mmol)、實施例 38(a)之化合物 (1.53 g, 7.44 mmol) 及碳酸氫鈉 (1.56 g, 18.6 mmol, 2.5 當量) 於乙醇中的溶液在 80°C 下加熱 16 小時。用水使混合物中止，且用乙酸乙酯 (3 × 100 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉

乾燥。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析（60-120 矽膠，3%甲醇/DCM）來純化該粗殘餘物，以 19.2%產率得到標題產物（0.5 g）。LC-MS (ESI)：質量計算值：357.11；質量觀測值：358.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.123 分鐘)。

c) N-(4-氨基-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)乙醯胺

【0201】 將實施例 38(b)之化合物（0.15 g，0.42 mmol）及甲酸（2 ml）的混合物在 80°C 下加熱 2 小時。蒸餾出甲酸，且將粗物質溶解於乙酸乙酯中。用水、鹽水洗滌乙酸乙酯層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，以 97%產率得到標題產物（0.15 g）。LC-MS (ESI)：質量計算值：367.07；質量觀測值：368.1 $[M+H]^+$ (rt: 0.318 分鐘)。

d) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)乙醯胺

【0202】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 38(c)之化合物（0.08 g，0.217 mmol）於二噁烷（5 ml）中的溶液脫氣 5 分鐘。2,4-添加二氟苯基硼酸（0.04 g，0.261 mmol，1.2 當量），且使混合物再脫氣 5 分鐘。依次添加 $Pd(PPh_3)_4$ （0.025 g，0.021 mmol，0.1 當量）及碳酸鉀水溶液（0.106 g，0.326 mmol，1.5 當量），且使混合物進一步脫氣 5 分鐘，且隨後在 100°C 下加熱 2 小時。用水使反應混合物中止，且用乙酸乙酯（3 × 30 ml）萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由製備型 HPLC 來純化該粗殘餘物，以 10.4%產率得到標題產物（10 mg）。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.1 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 3.88 (s, 3H),

2.27 (s, 3H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 445.15; 質量觀測值: 445.9 $[M+H]^+$ (rt: 1.33 分鐘)。

實施例 39.

1-(1-(6-(環丙烷磺醯胺基)-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯

【0203】 藉由 N_2 鼓泡使中間物實施例 5 之化合物 (200 mg, 0.58 mmol) 於 DMF (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 14 之化合物 (149 mg, 0.58 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 CuI (11 mg, 0.05 mmol, 0.1 當量)、N,N-二甲基甘胺酸 (8 mg, 0.05 mmol, 0.1 當量) 及 Cs_2CO_3 (570 mg, 1.74 mmol, 3 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100 °C 下加熱 24 小時。經由矽藻土過濾混合物, 且用乙酸乙酯洗滌。蒸餾出溶劑, 得到粗產物混合物, 藉由製備型 HPLC 來純化該粗產物混合物, 以 5% 產率得到標題產物 (18 mg)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.11 (s, 1H), 9.59 (d, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.51-7.34 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.38 (四重峰, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 1.36 (t, 3H), 1.13-1.12 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 2H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 565.13; 質量觀測值: 566.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.63 分鐘)。

實施例 40.

N-(4-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0204】 藉由 N₂ 鼓泡使中間物實施例 15 之化合物 (300 mg, 0.75 mmol) 於 DMF (10 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 6 之化合物 (149 mg, 0.75 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 CuI (14 mg, 0.075 mmol, 0.1 當量)、N,N-二甲基甘胺酸 (8 mg, 0.075 mmol, 0.1 當量) 及 Cs₂CO₃ (730 mg, 2.25 mmol, 3 當量), 且使反應混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100°C 下加熱 2 天。經由矽藻土過濾反應混合物, 且用乙酸乙酯洗滌。蒸餾出溶劑, 得到粗產物混合物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 2% 甲醇/氯仿) 來純化該粗產物混合物, 以 2% 產率得到標題產物 (8 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 0.5 H), 6.79 (s, 0.5 H), 3.94 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.28-1.15 (m, 2H), 1.00-0.87 (m, 2H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 554.13; 質量觀測值: 555.5 [M+H]⁺ (rt: 1.66 分鐘)。

實施例 41.

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)環丙烷磺醯胺

a) 4-氯-6-(2,4-二氟苯基)嘧啶-2-胺

【0205】 藉由 N₂ 鼓泡使 4,6-二氯嘧啶-2-胺 (5 g, 30 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (50 ml) 中之溶液脫氣 5 分鐘。添加 2,4-二氟苯基硼酸 (4.38 g, 27 mmol, 0.9 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。使用中間物實施例 1 之操作步驟依次添加 Pd(dppf)Cl₂ (1.38 g, 1.5 mmol, 0.05 當量) 及碳酸鈉水溶液

(4.9 g, 46 mmol, 1.5 當量), 且在 90°C 下加熱 6 小時。如在中間物實施例 1 中, 使反應混合物中止且萃取。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 70% 乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物, 以 70% 產率得到標題產物 (4 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 241.02; 質量觀測值: 242.05 $[M+H]^+$ (rt: 1.58 分鐘)。

b) 6-(2,4-二氟苯基)-N4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)嘧啶-2,4-二胺

【0206】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 41(a) 之化合物 (0.5 g, 2.1 mmol) 於二噁烷 (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 1 之化合物 (0.5 g, 2.3 mmol, 1.1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。依次添加 Pd_2dba_3 (0.19 g, 0.2 mmol, 0.1 當量) 及氧雜蒽膦 (0.24 g, 0.4 mmol, 0.2 當量) 及碳酸鉀 (1.68 g, 5.2 mmol, 2.5 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 110°C 下加熱 16 小時。經由矽藻土墊過濾混合物, 且用乙酸乙酯 (3 × 50 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層, 且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 70% 乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物, 產率 22.5% (0.2 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 423.13; 質量觀測值: 423.9 $[M+H]^+$ (rt: 0.26 分鐘)。

c) N4-(2-胺基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-(2,4-二氟苯基)嘧啶-2,4-二胺

【0207】 向實施例 41(b) 之化合物 (0.12 g, 0.3 mmol) 於 THF (15 ml) 中的溶液中添加氯化銨 (0.12 g, 2.3 mmol, 8 當量) 於水 (5 ml) 中之溶液及鋅 (0.145 g, 2.3 mmol, 8 當量)。在室溫下攪拌混合物 2 小時, 且過濾。用水稀釋濾液, 且用乙酸乙酯 (3 × 100 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層, 且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑, 以 83% 產率得到粗產物 (0.1 g)。

LC-MS (ESI): 質量計算值: 393.15; 質量觀測值: 394.3 $[M+H]^+$ (rt: 0.14 分鐘)。

d) 4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-胺

【0208】 將實施例 41(c)之化合物 (0.1 g, 0.2 mmol) 於甲酸 (5 ml) 中的溶液在 100°C 下加熱 16 小時。蒸餾出甲酸，且將粗產物溶解於乙酸乙酯中。用水、鹽水洗滌乙酸乙酯層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，以 24% 產率得到標題產物 (20 mg)。

e) N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0209】 向實施例 41(d)之化合物 (50 mg, 0.1 mmol) 於 DMF (50 ml) 中的冰冷溶液中添加 (4 mg, 0.2 mmol, 2 當量)。攪拌混合物 10 分鐘，且添加環丙基磺醯氯 (26 mg, 0.2 mmol, 2 當量)，且在室溫下攪拌混合物 12 小時。隨後用水使混合物中止，且用乙酸乙酯 (3 × 100 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。蒸餾出溶劑，得到粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化該粗產物，以 6% 產率得到標題產物 (3 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.36-8.27 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.20-7.01 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 2H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 507.13; 質量觀測值: 508.2 $[M+H]^+$ (rt: 1.48 分鐘)。

實施例 42.

1-(1-(6-乙醯胺基-4-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-1,2,3-

三唑-4-甲酸乙酯

【0210】 藉由 N₂ 鼓泡使中間物實施例 16 之化合物 (150 mg, 0.53 mmol) 於 DMF (5 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加中間物實施例 6 之化合物 (137 mg, 0.53 mmol, 1 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加 CuI (10 mg, 0.05 mmol, 0.1 當量)、N,N-二甲基甘胺酸 (7 mg, 0.05 mmol, 0.1 當量) 及 Cs₂CO₃ (0.52 g, 1.59 mmol, 3 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 110°C 下加熱 16 小時。經由矽藻土過濾混合物, 且用乙酸乙酯洗滌。蒸餾出溶劑, 得到粗產物混合物, 藉由製備型 HPLC 來純化該粗產物混合物, 以 4.5% 產率得到標題產物 (16 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.95 (s, 1H), 9.58 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.47-7.33 (m, 1H), 4.39 (四重峰, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.36 (t, 3H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 503.15; 質量觀測值: 504.1 [M+H]⁺ (rt: 1.63 分鐘)。

實施例 43.

N-(6-(2,4-二氟苯基)-4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

a) 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺

【0211】 藉由 N₂ 鼓泡使 4-溴-2-硝基苯胺 (6 g, 27.6 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (15 ml) 中之溶液脫氣 5 分鐘。添加 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑 (6.90 g, 33.1 mmol, 1.2 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。依次添加 Pd(dppf)Cl₂ (2.25 g, 27.6 mmol, 0.1 當量) 及碳酸鈉水溶

液 (8.79 g, 82.9 mmol, 3.0 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 90°C 下加熱 2 小時。用水使混合物中止, 且用乙酸乙酯 (3 × 50 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層, 且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 40% 乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物, 以 75% 產率得到標題產物 (4.5 g)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 218.21; 質量觀測值: 218.9 [M+H]⁺ (rt: 0.390 分鐘)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.10-8.08 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.05-7.03 (d, 1H), 3.84 (s, 3H)。

b) 2,6-二氯-N-(4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-硝基苯基)吡啶-4-胺

【0212】 藉由 N₂ 鼓泡使 2,6-二氯-4-碘吡啶 (1 g, 3.66 mmol) 於甲苯 (15 ml) 中之溶液脫氣 5 分鐘。添加實施例 43(a) 之化合物 (0.958 g, 4.39 mmol, 1.2 當量), 且使混合物再脫氣 5 分鐘。依次添加乙酸鈹 (0.032 g, 0.146 mmol, 0.04 當量) 及 BINAP (0.091 g, 0.146 mmol, 0.04 當量) 及第三丁醇鉀 (0.616 g, 5.49 mmol, 1.5 當量), 且使混合物進一步脫氣 5 分鐘, 且隨後在 100°C 下加熱 5 小時。經由矽藻土過濾混合物, 且用乙酸乙酯 (3 × 100 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層, 且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸餾出溶劑, 得到粗殘餘物, 藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 25% 乙酸乙酯/己烷) 來純化該粗殘餘物, 產率 42.3% (550 mg)。LC-MS (ESI): 質量計算值: 363.04; 質量觀測值: 364.0 [M+H]⁺ (rt: 1.578 分鐘)。

c) 1-(2,6-二氯吡啶-4-基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

【0213】 將實施例 43(b) 之化合物 (0.55 g, 1.51 mmol) 於甲酸 (10 ml) 中的溶液及鐵 (0.843 g, 15.1 mmol) 在 100°C 下加熱 16 小時。在減壓下蒸

餾出甲酸，且將粗產物溶解於乙酸乙酯中。用水、鹽水洗滌乙酸乙酯層，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸餾出溶劑，以 77% 產率得到標題化合物 (0.4 g) LC-MS (ESI)：質量計算值：343.04；質量觀測值：344.05 $[M+H]^+$ (rt: 1.169 分鐘)。

d) N-(6-氯-4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0214】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 43(c) 之化合物 (0.54 g, 1.56 mmol) 於二噁烷 (15 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。添加環丙烷磺醯胺 (0.189 g, 1.56 mmol, 1 當量)，且使混合物再脫氣 5 分鐘。添加乙酸鈣 (0.028 g, 0.125 mmol, 0.08 當量) 及氧雜蒽磷 (0.072 g, 0.125 mmol, 0.08 當量) 及 Cs_2CO_3 (1.53 g, 4.7 mmol, 3.0 當量)，且使混合物進一步脫氣 5 分鐘，且隨後在 100°C 下加熱 16 小時。經由矽藻土過濾混合物，且用乙酸乙酯 (3 × 50 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由管柱層析 (60-120 矽膠, 3% 甲醇/己烷) 來純化該粗殘餘物，以 37% 產率得到標題產物 (250 mg)。LC-MS (ESI)：質量計算值：428.08；質量觀測值：429.2 $[M+H]^+$ (rt: 0.854 分鐘)。

e) N-(6-(2,4-二氟苯基)-4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺

【0215】 藉由 N_2 鼓泡使實施例 43(d) 之化合物 (0.15 g, 0.350 mmol) 於 DME (4 ml) 中的溶液脫氣 5 分鐘。為 2,4-二氟苯基硼酸 (0.06 g, 0.385 mmol, 1.1 當量)，且使混合物再脫氣 5 分鐘。依次添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.039 g, 0.035 mmol, 0.1 當量) 及碳酸銨水溶液 (0.341 g, 1.051 mmol, 3 當量)，且

使混合物進一步脫氣 5 分鐘，且隨後在 100°C 下加熱 16 小時。用水使反應混合物中止，且用乙酸乙酯 (3 × 30 ml) 萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸餾出溶劑，得到粗殘餘物，藉由製備型 TLC 來純化該粗殘餘物，以 11.2% 產率得到標題產物 (20 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.0 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, 2H), 7.65-7.63 (d, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 1.13-1.06 (m, 4H) LC-MS (ESI): 質量計算值: 506.13; 質量觀測值: 507.5 [M+H]⁺ (rt: 1.583 分鐘)。

實施例 44.

(Z)-N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2(1H)-亞基)丙烷-2-磺醯胺 (實施例 6 之化合物的醯亞胺基互變異構體)

【0216】 將自實施例 6 獲得的 12 g 粗殘餘物之漿料在 65°C 下與 THF (166 ml) 一起攪拌。在熱條件下過濾反應物質。回收固體物質 (將醯胺基互變異構體留在濾液中) 且在真空下乾燥，得到 3.5 g 標題化合物。

【0217】 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83-8.81 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.5-7.48 (d, 1H), 7.43-7.37 (dt, 1H), 7.25-7.21 (dt, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.65 (sep, 1H), 1.16-1.14 (d, 6H); LC-MS (ESI): 質量計算值: 508.15; 質量觀測值: 508.8 [M+H]⁺ (rt: 1.51 分鐘)。 ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 163.38, 162.25, 160.49, 158, 148.3, 144.59, 143.86, 142.21, 135.99, 131.77, 130.89, 127.57, 127.28, 123.73, 122.52, 121.09, 115.97, 115, 112.15, 104.6, 98.82, 48.93, 17.07。

縮寫：

RT -室溫

rt -滯留時間

BINAP - 2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘

DMF - N,N-二甲基甲醯胺

THF -四氫呋喃

TEA -三乙胺

TLC -薄層層析

DCM -二氯甲烷

DME -二甲氧基乙烷

DMSO -二甲亞砜

EDC - 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽

HATU - 2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎗 尿甲鎗

HOBt -羥基苯并三唑

DIPEA - N,N-二異丙基乙胺

TBAF -氟化四正丁基鎂

Pd(dppf)Cl₂ -1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)

Pd(PPh₃)₄ -肆(三苯基膦)鈀(0)

Pd₂(dba)₃ -參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)

【符號說明】

I628176

•

無

發明摘要

※ 申請案號：103112259

※ 申請日：103/04/02

※IPC 分類：

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

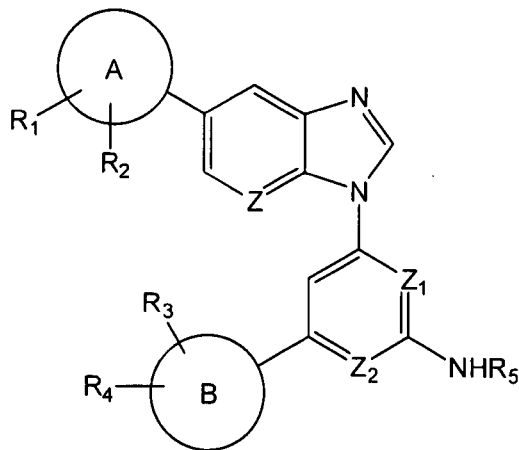
【發明名稱】(中文/英文)

蛋白質激酶抑制劑

PROTEIN KINASE INHIBITORS

【中文】

本發明揭示一種式 (I) 化合物

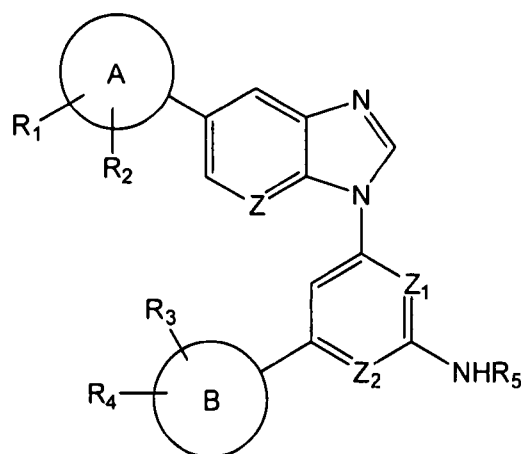


(I)

其中 R₁ 至 R₅、A、B、Z、Z₁ 及 Z₂ 如在申請專利範圍中所定義，及其醫藥學上可接受之鹽。式 (I) 化合物具有作為 FGFR 抑制劑之效用，且適用於其中需要 FGFR 激酶抑制之病狀之治療，諸如癌症之治療。

【英文】

A compound of formula (I)



(I)

wherein R₁ to R₅, A, B, Z, Z₁ and Z₂ are as defined in the claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof are disclosed. The compounds of formula (I) possess utility as FGFR inhibitors and are useful in the treatment of a condition, where FGFR kinase inhibition is desired, such as cancer.

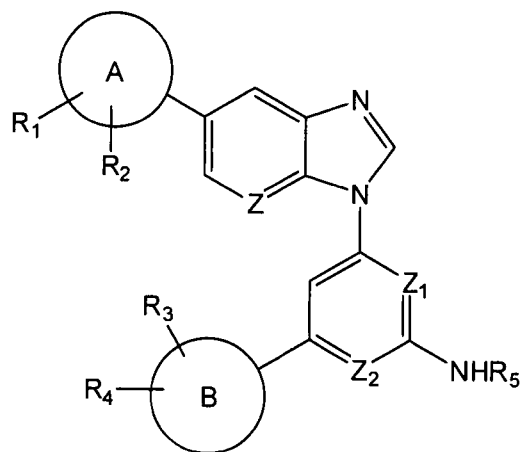
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 無 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

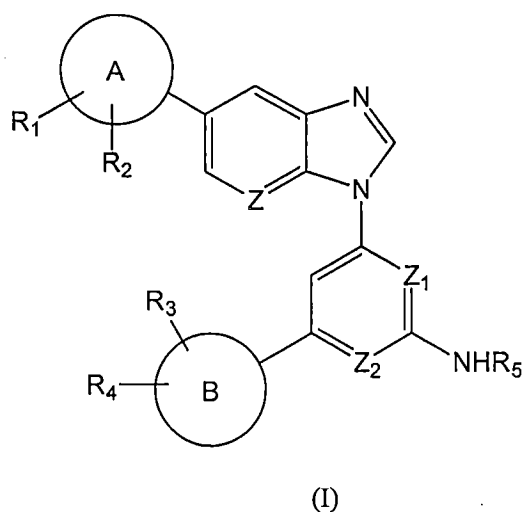
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種式 (I) 化合物，



其中

Z_1 為 N 且 Z_2 為 CH，或

Z_1 為 CH 且 Z_2 為 N，或

Z_1 及 Z_2 為 N；

Z 為 CH 或 N；

A 為苯環或 5-12 員雜環；

R_1 為 H、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基羰基、胺基、羥基、羥基 C_{1-7} 烷基、鹵基 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基胺基 C_{1-7} 烷基、 $-R_{16}-C(O)-R_{17}$ 或 $-E-R_6$ ；

R_2 為 H、鹵素或 C_{1-7} 烷基；

B 為 5-12 員碳環或雜環；

R_3 為 H、鹵素、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、鹵基 C_{1-7} 烷基或鹵基 C_{1-7} 烷氧基；

R_4 為 H、鹵素、 C_{1-7} 烷基或側氧基；

R_5 為 H、 $-C(O)R_7$ 、 $-SO_2R_8$ 或視情況經取代之 5-6 員雜環；

R₆ 為視情況經取代之 5-6 員雜環；

R₇ 為 C₁₋₇ 烷基、C₂₋₇ 烯基、C₁₋₇ 烷氧基、C₁₋₇ 烷氧基 C₁₋₇ 烷基、羧基 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基羰基 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷基胺基 C₁₋₇ 烷基、-NH-R₁₀ 或 -NH-X₁-R₁₁；

R₈ 為 C₁₋₇ 烷基、C₂₋₇ 烯基、C₃₋₇ 環烷基、羥基 C₁₋₇ 烷基、-NR₁₃R₁₄、-NH-X₂-R₁₅、
苯基或視情況經取代之 5-6 員雜環；

R₁₀ 為 C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基；

R₁₁ 為苯基或視情況經取代之 5-6 員雜環；

R₁₂ 為 H 或 C₁₋₇ 烷基；

R₁₃ 及 R₁₄ 獨立地為 H、C₁₋₇ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基；

R₁₅ 為苯基或視情況經取代之 5-6 員雜環；

R₁₆ 為一鍵或 C₁₋₇ 烷基；

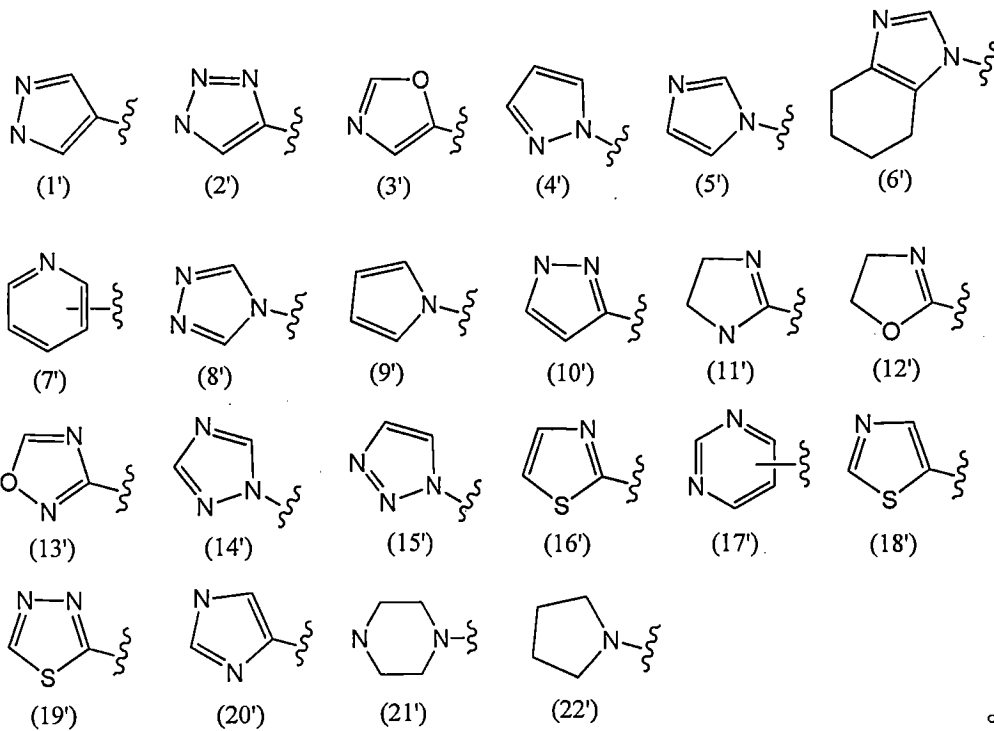
R₁₇ 為 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基胺基、胺基或羥基；

E 為一鍵或 C₁₋₇ 烷基；

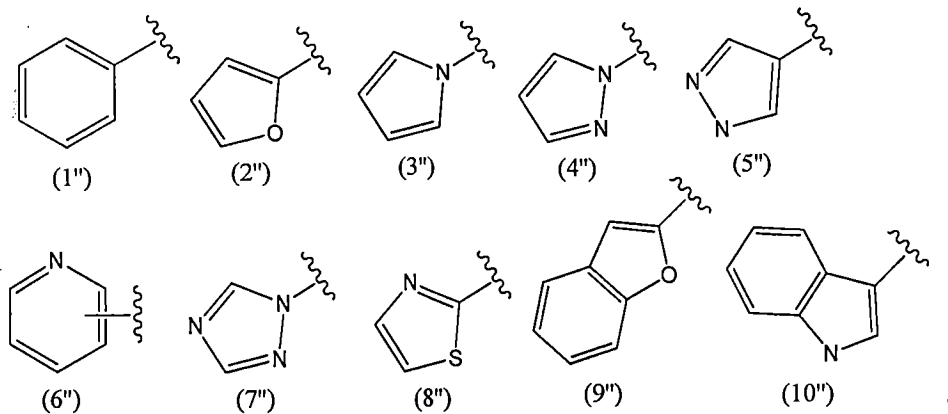
X₁ 及 X₂ 獨立地為一鍵或 C₁₋₇ 烷基；

及其醫藥學上可接受之鹽。

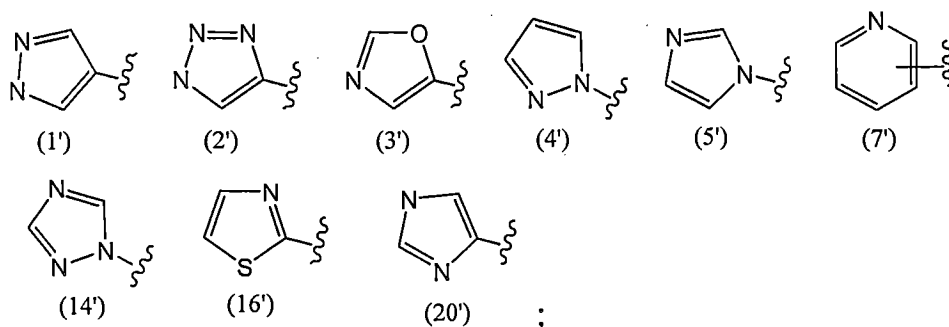
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z 為 CH。
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 Z₁ 為 N 且 Z₂ 為 CH。
4. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 Z₁ 為 CH 且 Z₂ 為 N。
5. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 Z₁ 及 Z₂ 為 N。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，其中環 A 為以下
基團或其互變異構體中之任一者：



7. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，其中環 B 為以下基團或其互變異構體中之任一者：



8. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，其中環 A 為以下基團中之任一者：

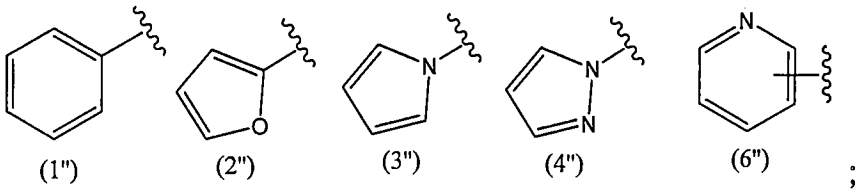


R_1 為 H、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基、羥基 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基胺基 C_{1-7} 烷基或
-E- R_6 ；

R^2 為 H；

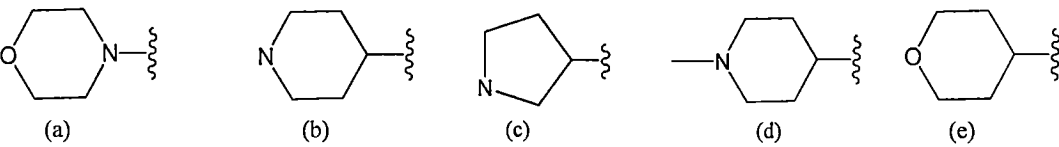
Z 為 CH；

環 B 為以下基團中之任一者：



E 為一鍵或 C_{1-7} 烷基；

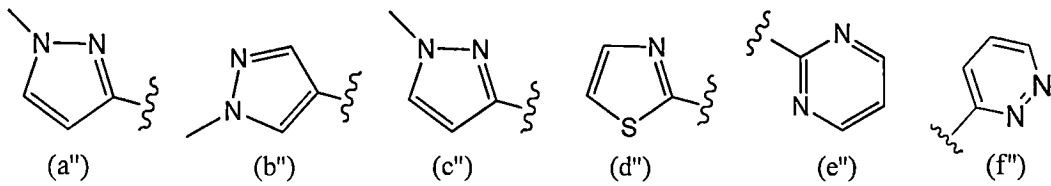
R_6 為以下基團中之任一者：



R_3 為 H、鹵素、 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基；

R_4 為 H 或鹵素；

R_5 為 -C(O) R_7 或 -SO₂ R_8 或以下基團中之任一者：



R_7 為 C_{1-7} 烷基、 C_{2-7} 烯基或 -NH- R_{10} ；

R_8 為 C_{1-7} 烷基、 C_{2-7} 烯基、 C_{3-7} 環烷基、羥基 C_{1-7} 烷基或 -NR₁₃ R_{14} ；且

R_{10} 為 C_{1-7} 烷基或 C_{3-7} 環烷基。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 B 為式 (1'')、(3'') 或 (6'') 之環。

10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 A 為式 (1')、(2')、(4')、(5') 或 (20') 之環。
11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 R_5 為 $-SO_2R_8$ 。
12. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 Z 為 CH， Z_1 為 N 且 Z_2 為 CH，A 為式 (1') 之環，B 為式 (1'') 之環， R_1 為 C_{1-7} 烷基， R_2 為 H， R_3 為鹵素， R_4 為 H 或鹵素， R_5 為 $-SO_2R_8$ 且 R_8 為 C_{1-7} 烷基或 C_{3-7} 環烷基。
13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為
- 4-(2,4-二氟苯基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-胺；
- N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；
- N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺醯胺；
- N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)乙磺醯胺；
- N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺醯胺；
- N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；
- N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺醯胺；
- N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-

基)乙磺醯胺；

N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)甲磺醯胺；

N-(4-(4-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-磺醯胺；

N-(3-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺；

N-(3-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)乙醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-(二甲胺基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2-氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(6-(5-(1H-吡唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(2,4-二氟苯基)-吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(3,5-二氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺；

N-(3,5-二氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)乙醯胺；

N-(4-(2-氯苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-

基)環丙烷磺醯胺；

N-(3-氯-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺；

N-(5-氟-6'-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-[2,4'-聯吡啶]-2'-基)環丙烷磺醯胺；

N-(6-(5-(1H-咪唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-(2,4-二氟苯基)-吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-(吡咯啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

N-(6-(2,4-二氟苯基)-4-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)環丙烷磺醯胺；

(Z)-N-(4-(2,4-二氟苯基)-6-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2(1H)-亞基)丙烷-2-磺醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體。

14. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物以及醫藥學上可接受之載劑。
15. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物的用途，其用於製造用於其中需要 FGFR 激酶抑制之病狀之治療的醫藥品。
16. 如申請專利範圍第 15 項的用途，其中該病狀為癌症。