



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201030002 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：098146451

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 31 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/04 (2006.01)*

*C07D487/04 (2006.01)*

*A61K31/437 (2006.01)*

*A61K31/55 (2006.01)*

*A61P25/28 (2006.01)*

(30)優先權：2009/01/16 美國 61/145,319

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)  
美國

(72)發明人：瑪欣 羅倫斯 R MARCIN, LAWRENCE R. (US)；湯普森 羅林 A 三世  
THOMPSON, LORIN A. III (US)；鮑伊 肯尼斯 M BOY, KENNETH M. (US)；高  
爾儂 傑森 M GUERNON, JASON M. (US)；希金斯 曼蒂 A HIGGINS, MENDI A.  
(US)；許建良 SHI, JIANLIANG (US)；吳 永 珍 WU, YONG-JIN (CA)；張永  
惠 ZHANG, YUNHUI (US)；馬可 約翰 E MACOR, JOHN E. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 291 頁

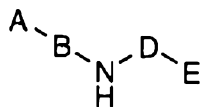
(54)名稱

用於減少  $\beta$ -類澱粉蛋白產生之雙環化合物

BICYCLIC COMPOUNDS FOR THE REDUCTION OF BETA-AMYLOID PRODUCTION

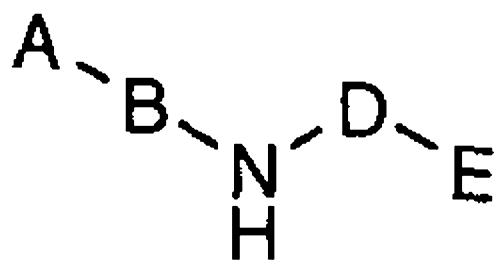
(57)摘要

本發明揭示內容係提供一系列式(I)化合物



(I),

其會減少  $\beta$ -類澱粉蛋白肽( $\beta$ -AP)產生，且可用於治療阿耳滋海默氏病及其他受  $\beta$ -類澱粉蛋白肽( $\beta$ -AP)產生所影響之症狀。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201030002 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：098146451

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 31 日

(51)Int. Cl.：

*C07D471/04 (2006.01)*

*C07D487/04 (2006.01)*

*A61K31/437 (2006.01)*

*A61K31/55 (2006.01)*

*A61P25/28 (2006.01)*

(30)優先權：2009/01/16

美國

61/145,319

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)

美國

(72)發明人：瑪欣 羅倫斯 R MARCIN, LAWRENCE R. (US)；湯普森 羅林 A 三世

THOMPSON, LORIN A. III (US)；鮑伊 肯尼斯 M BOY, KENNETH M. (US)；高

爾儂 傑森 M GUERNON, JASON M. (US)；希金斯 曼蒂 A HIGGINS, MENDI A.

(US)；許建良 SHI, JIANLIANG (US)；吳 永 珍 WU, YONG-JIN (CA)；張永

惠 ZHANG, YUNHUI (US)；馬可 約翰 E MACOR, JOHN E. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 291 頁

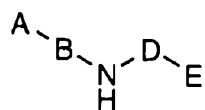
(54)名稱

用於減少  $\beta$ -類澱粉蛋白產生之雙環化合物

BICYCLIC COMPOUNDS FOR THE REDUCTION OF BETA-AMYLOID PRODUCTION

(57)摘要

本發明揭示內容係提供一系列式(I)化合物



(I),

其會減少  $\beta$ -類澱粉蛋白肽( $\beta$ -AP)產生，且可用於治療阿耳滋海默氏病及其他受  $\beta$ -類澱粉蛋白肽( $\beta$ -AP)產生所影響之症狀。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本揭示內容係關於使用作為 $\beta$ -類澱粉蛋白肽( $A\beta$ )產生之抑制劑之化合物，以治療阿耳滋海默氏病(AD)及其他與 $\beta$ -類澱粉蛋白產生有關聯症狀之方法。此揭示內容進一步關於包含此等化合物之醫藥組合物。

本申請案係主張2009年1月16日提出申請之美國臨時申請案序號61/145,319之權益。

### 【先前技術】

阿耳滋海默氏病(AD)為一種進行性神經變性疾病，其係以記憶喪失開始，且進展至包括嚴重認知力減弱、改變行為及降低運動神經功能(Grundman, M.等人, *Arch Neurol.* (2004) 61: 59-66; Walsh, D.M.等人, *神經元* (2004) 44: 181-193)。這是最常見之癡呆症形式，且代表第三種主要死亡原因，位在心血管病症與癌症之後。AD之成本是非常大的，且包括病患與家人之痛苦及病患與看護者之喪失生產力。會有效預防AD或逆轉臨床徵候及其從屬病理生理學之治療藥品目前不可取得。

關於癡呆病患之AD之明確診斷需要於屍體剖檢時，神經斑點與神經原纖維纏結之數目與定位之組織病理學評估(關於阿耳滋海默氏病死後診斷之一致看法建議, *Neurobiol Aging* (1997) 18: S1-2)。類似改變係在具有三染色體21(Down氏徵候簇)之病患中被發現。斑點主要係包含 $\beta$ -類澱粉蛋白( $A\beta$ )肽，其係以下述方式形成，類澱粉蛋白先質蛋白質



(APP) 被  $\beta$ -位置 APP-分裂酵素 (BACE) 之逐步蛋白分解性分裂，以產生 N-末端，及被  $\gamma$ -分泌酶之分裂，以產生 C-末端 (Selkoe, D.J., *Physiol Rev.* (2001) 81: 741-766)。  $\gamma$ -分泌酶為跨膜蛋白質複合物，其包含尼卡斯林 (Nicastrin)、Aph-1、PEN-2 及初老素-1 (PS-1) 或初老素-2 (PS-2) (Wolfe, M.S. 等人, *Science* (2004) 305: 1119-1123)。咸認 PS-1 與 PS-2 包含  $\gamma$ -分泌酶之催化位置。

$A\beta_{40}$  為所合成  $A\beta$  之最豐富形式 (80-90%)，然而  $A\beta_{42}$  係與 AD 發病原理最緊密地連結。特定言之，在會導致 AD 之稀少、家族性形式之 APP、PS-1 及 PS-2 基因中之突變，係意謂  $A\beta_{42}$  聚集體為主要有毒物種 (Selkoe, D.J., *Physiol Rev.*, (2001) 81: 741-766)。目前証據指出寡聚合、原纖維及胞內  $A\beta_{42}$  係在疾病過程上扮演一項重要角色 (Cleary, J.P. 等人, *Nat Neurosci.* (2005) 8: 79-84)。會形成  $A\beta_{42}$  之酵素 (譬如  $\gamma$ -分泌酶) 之抑制劑，係表示關於治療 AD 之潛在改善疾病之治療劑。

証據指出藉由抑制  $\gamma$ -分泌酶減少腦部  $A\beta$  含量可防止 AD 之展開與進展 (Selkoe, D. *Physiol. Rev.* (2001) 81: 741-766; Wolfe, M., *J. Med. Chem.* (2001) 44: 2039-2060)。關於  $A\beta$  在其他疾病上之角色，有出現之數據，包括溫和認知力減弱 (MCI)、Down 氏徵候簇、大腦類澱粉蛋白血管病 (CAA)、具有 Lewy 氏體之癡呆症 (DLB)、肌萎縮性側索硬化 (ALS-D)、包涵體肌炎 (IBM) 及與老化有關聯之斑點變性。會抑制  $\gamma$ -分泌酶且減少  $A\beta$  產生之化合物，可有利地用以治療此等或其他  $A\beta$ -依賴性疾病。

$A\beta$  之過量產生及 / 或降低之清除會造成 CAA (Thal, D. 等

人, *J. Neuropath. Exp. Neuro.* (2002) 61: 282-293)。在此等病患中，血管類澱粉蛋白沉積物會造成血管壁之退化與動脈瘤，其可負責年長病患中之10-15%出血性中風。如於AD中，在使A $\beta$ 編碼之基因上之突變會導致CAA之早期展開形式，被稱為大腦出血伴隨著Dutch型之澱粉樣變性病，且表現此突變蛋白質之老鼠會發展類似病患之CAA。減少A $\beta$ 含量之化合物可降低或預防CAA。

DLB係以視幻覺、妄想及巴金森氏徵候簇作為表象。令人感興趣的是會造成A $\beta$ 沉積物之家族性AD突變亦可造成Lewy氏體與DLB病徵(Yokota, O. 等人, *Acta Neuropathol (Berl)* (2002) 104: 637-648)。再者，偶發DLB病患具有類似AD中之A $\beta$ 沉積物(Deramecourt, V. 等人, *J Neuropathol Exp Neurol* (2006) 65: 278-288)。以此資料為基礎，A $\beta$ 同樣地會驅動DLB中之Lewy氏體病理學疾病，因此會減少A $\beta$ 含量之化合物可降低或預防DLB。

大約25%之ALS病患具有顯著癡呆症或失語症(Hamilton, R.L. 等人, *Acta Neuropathol (Berl)* (2004) 107: 515-522)。多數(~60%)此等病患，被稱為ALS-D，含有泛素陽性包涵體，其主要係由TDP-43蛋白質所組成(Neumann, M. 等人, *Science* (2006) 314: 130-133)。約30%之ALS-D病患具有類澱粉蛋白斑，與造成其癡呆症之A $\beta$ 一致(Hamilton, R.L. 等人, *Acta Neuropathol (Berl)* (2004) 107: 515-522)。此等病患可以類澱粉蛋白照影劑確認，且可有效地藉由會減少A $\beta$ 含量之化合物治療。

IBM為骨骼肌之稀少、與老化有關聯之變性疾病。在轉

基因老鼠中， $A\beta$  沉積物於 IBM 肌肉中之出現及該疾病數方面藉由引導 APP 過度表現至肌肉之重現，係支持  $A\beta$  在 IBM 上之角色（回顧於 Murphy, M.P 等人, *Neurology* (2006) 66: S65-68 中）。會減少  $A\beta$  含量之化合物可降低或預防 IBM。

在與老化有關聯之斑點變性中， $A\beta$  係經確認為隱結之數種成份之一，其係為位於視網膜色素上皮 (RPE) 下方之胞外沉積物 (Anderson, D.H. 等人, *Exp Eye Res* (2004) 78: 243-256)。最近之研究已在老鼠中証實於  $A\beta$  與斑點變性間之可能連結 (Yoshida, T. 等人, *J Clin Invest* (2005) 115: 2793-2800)。在  $A\beta$  沉積與核上白內障上之增加已被發現於 AD 病患中 (Goldstein, L.E. 等人, *Lancet* (2003) 361: 1258-1265)。會減少  $A\beta$  含量之化合物可降低或預防與老化有關聯之斑點變性。

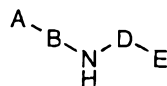
以凹口發出訊息在腫瘤發生上之角色為基礎，會抑制  $\gamma$ -分泌酶之化合物亦可作為治療劑用於治療癌症 (Shih, I.-M. 等人, *癌症研究 (Cancer Research)* (2007) 67: 1879-1882)。

一種減少  $A\beta$  含量之邏輯途徑係為阻斷分泌酶之作用。一種補充途徑係為藉由某些化合物之作用，選擇性地減少  $A\beta$  1-42 之產生，該化合物係用以導引 APP 之  $\gamma$ -分泌酶所媒介之分裂，以替代地產生  $A\beta$  之較短形式。此等較短形式顯示較不容易聚集，且  $A\beta$  較短形式之溶液係比  $A\beta$  1-42 之溶液較不具神經毒性（參閱 Barten, Donna M.; Meredith, Jere E., Jr.; Zaczek, Robert; Houston, John G.; Albright, Charles F. *Drugs in R&D* (2006), 7(2), 87-97)。因此，會選擇性地減少  $A\beta$  1-42 產生之化合物及其醫藥組合物係為會防止來自  $A\beta$  過度產生之傷害之有利藥

劑，且可用於治療阿耳滋海默氏病、Down 氏徵候簇、CAA 與包涵體肌炎、DLB 及其中  $A\beta$  被過度產生之其他病症。

### 【發明內容】

於本揭示內容之第一方面，係提供式 (I) 化合物



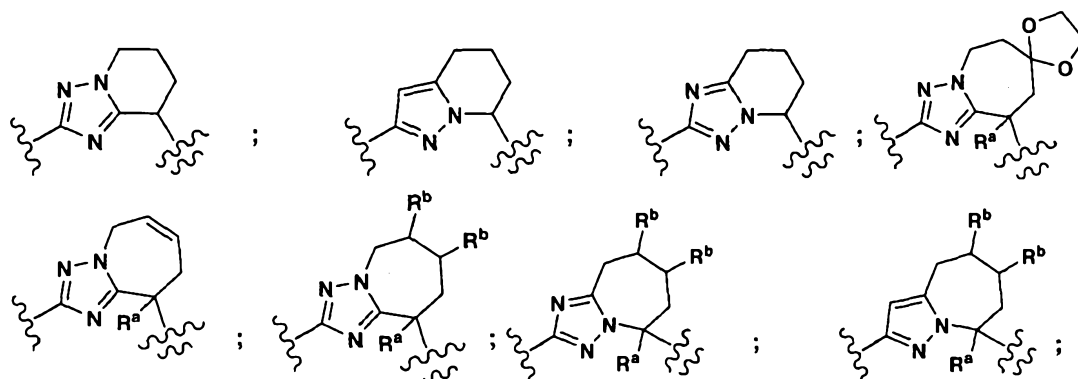
(I),

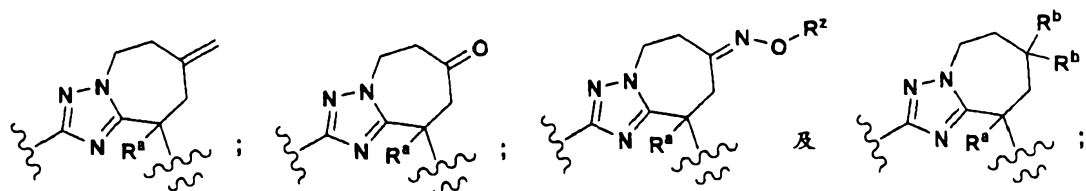
或其藥學上可接受之鹽，其中

A 為五-或六-員雜芳族環，含有一至三個獨立選自氮、氧及硫之雜原子；其中該雜芳族環係視情況被一或兩個基團取代，取代基選自鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基、羥基、胺基、 $C_{1-6}$  烷氧基及  $C_{1-6}$  烷基；

B 係選自苯基與吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷胺基- $C_{1-6}$  烷氧基、氰基、 $C_{1-3}$  二烷胺基- $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基、羥基、甲胺基及胺基；

D 係選自

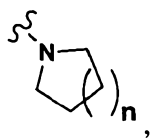




其中 "~~~~" 表示對母分子之氮原子之連接點，而 "~~~~~" 表示對 "E" 部份基團之連接點；

$R^a$  係選自氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羥基、二甲胺基、胺基、甲胺基及苄胺基，其中苄基之苯基部份係視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氰基、鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基及鹵基  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^b$  係獨立選自氫、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷胺基、胺基、 $C_{1-6}$  二烷胺基、鹵基、羥基；及



其中  $n$  為 0 或 1，且 "~~~~" 表示對該環之連接點；

$R^z$  為  $C_{1-6}$  烷基；及

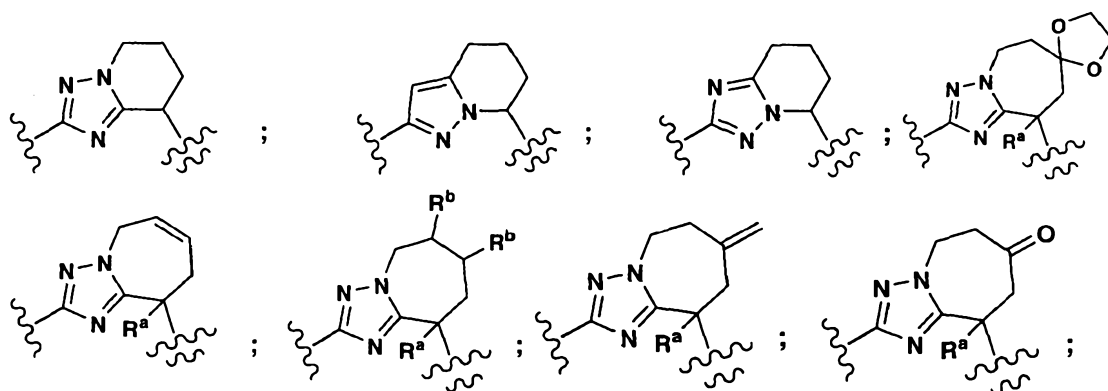
E 係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{4-6}$  環烷基、苄基、苯基及含有一或兩個氮原子之五-至六-員雜芳族環，其中苯基、苄基之苯基部份及雜芳族環係各視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、氰基、鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基及含有一、二或三個氮原子之五-員雜芳族環，其中雜芳族環係視情況被一個  $C_{1-6}$  烷基取代。

於第一方面之第一項具體實施例中，本揭示內容係提供式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 A 係選自咪唑基、

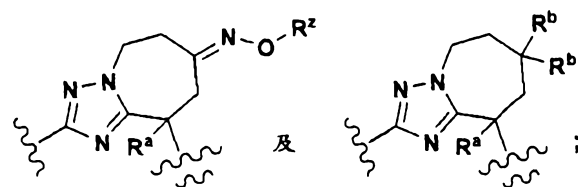
異𪗇唑基、𪗇二唑基、吡唑基、嗒𪗇基、吡啶基及三唑基；其中各係視情況被一個選自鹵基、鹵基C<sub>1-6</sub>烷基及C<sub>1-6</sub>烷基之基團取代。

於第一方面之第二項具體實施例中，本揭示內容係提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，其中B係選自苯基與吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被一或兩個獨立選自C<sub>1-6</sub>烷氧基、氰基及鹵基之取代基取代。

於第一方面之第三項具體實施例中，本揭示內容係提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，其中D係選自



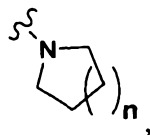
及



其中"~"表示對母分子之氮原子之連接點，而"~~~~"表示對"E"部份基團之連接點；

R<sup>a</sup>係選自氫、C<sub>1-6</sub>烷基、羥基、胺基及苄胺基，其中苄基之苯基部份係視情況被一個鹵基取代；

各R<sup>b</sup>係獨立選自氫、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷胺基、胺基、C<sub>1-6</sub>二烷胺基、鹵基、羥基；及



其中  $n$  為 0 或 1，且 "S" 表示對該環之連接點；及

$R^2$  為  $C_{1-6}$  烷基。

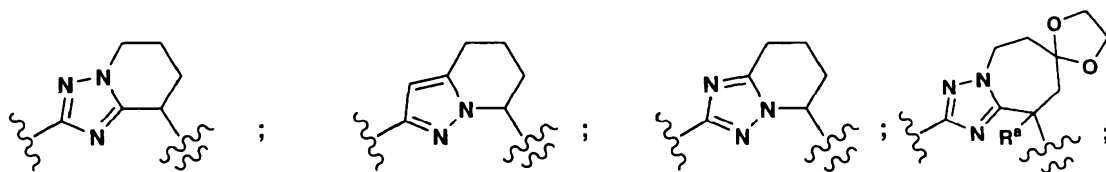
於第一方面之第四項具體實施例中，本揭示內容係提供式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中  $E$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、苄基、苯基、吡唑基、吡啶基，其中苯基、苄基之苯基部份、吡唑基及吡啶基係各視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、氰基、鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、咪唑基、吡唑基及三唑基，其中咪唑基、吡唑基及三唑基環係視情況被一個  $C_{1-6}$  烷基取代。

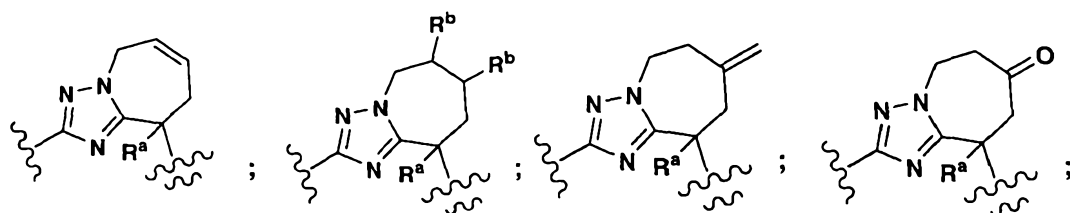
於第一方面之第五項具體實施例中，本揭示內容係提供式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中

$A$  係選自咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻吩基、吡啶基及三唑基；其中各係視情況被一個選自鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基及  $C_{1-6}$  烷基之基團取代。

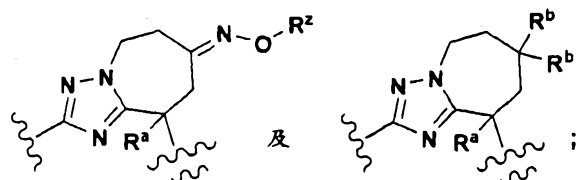
$B$  係選自苯基與吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被一或兩個獨立選自  $C_{1-6}$  烷氧基、氰基及鹵基之取代基取代；

$D$  係選自





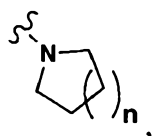
及



其中 "~~~~" 表示對母分子之氮原子之連接點，而 "~~~~~" 表示對 "E" 部份基團之連接點；

$R^a$  係選自氫、 $C_{1-6}$  烷基、羥基、胺基及苄胺基，其中苄基之苯基部份係視情況被一個鹵基取代；

各  $R^b$  係獨立選自氫、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷胺基、胺基、 $C_{1-6}$  二烷胺基、鹵基、羥基；及



其中  $n$  為 0 或 1，且 "~~~~" 表示對該環之連接點；

$R^z$  為  $C_{1-6}$  烷基；及

E 係選自  $C_{1-6}$  烷基、苄基、苯基、吡啶基、吡啶基，其中苯基、苄基之苯基部份、吡啶基及吡啶基係各視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、氰基、鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、咪唑基、吡啶基及三唑基，其中咪唑基、吡啶基及三唑基環係視情況被一個  $C_{1-6}$  烷基取代。

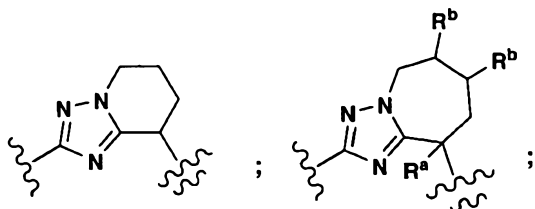
於第六項具體實施例中，本揭示內容係提供式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，其中



A 係選自咪唑基與三唑基；其中各係視情況被一個選自鹵基與  $C_{1-6}$  烷基之基團取代。

B 係選自苯基與吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被一或兩個獨立選自  $C_{1-6}$  烷氧基、氰基及鹵基之取代基取代；

D 係選自



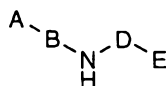
其中 "~~~~" 表示對母分子之氮原子之連接點，而 "~~~~" 表示對 "E" 部份基團之連接點；

$R^a$  係選自氫與  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^b$  係獨立選自氫、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、胺基、 $C_{1-6}$  烷胺基、 $C_{1-6}$  二烷胺基、鹵基、羥基；

E 係選自苯基、吡啶基及吡唑，其中苯基與雜芳族環係各視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氰基、鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基。

於第二方面，本揭示內容係提供式 (I) 化合物



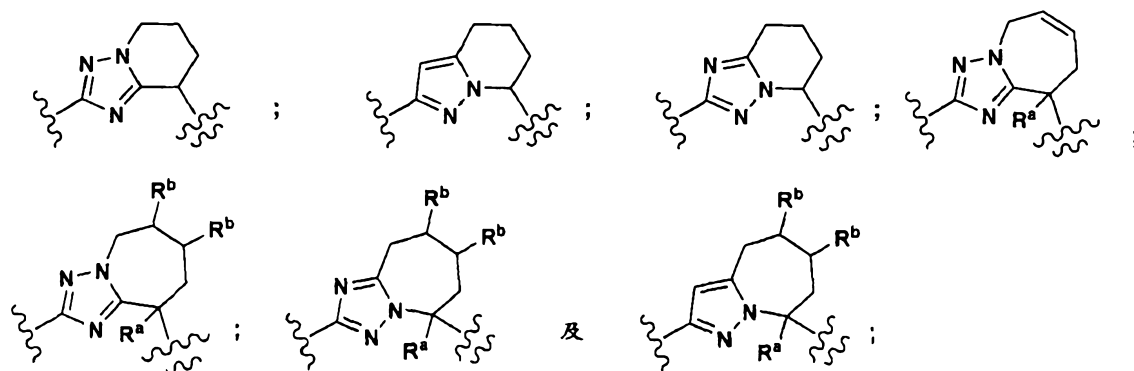
(I),

或其藥學上可接受之鹽，其中

A 為五-或六-員雜芳族環，含有一至三個獨立選自氮、氧及硫之雜原子；其中該雜芳族環係視情況被一或兩個基團取代，取代基選自鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基、羥基、胺基、 $C_{1-6}$  烷氧基及  $C_{1-6}$  烷基；

B係選自苯基與吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷胺基-C<sub>1-6</sub>烷氧基、氰基、C<sub>1-3</sub>二烷胺基-C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵基、鹵基C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵基C<sub>1-6</sub>烷基、羥基、甲胺基及胺基；

D係選自



其中"~~~~"表示對母分子之氮原子之連接點；

"~~~~"表示對"E"部份基團之連接點；

R<sup>a</sup>係選自氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羥基、二甲胺基、胺基、甲胺基及苄胺基，其中苄基之苯基部份係視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、氰基、鹵基、鹵基C<sub>1-6</sub>烷氧基及鹵基C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>b</sup>係選自氫、C<sub>1-6</sub>烷胺基、胺基、C<sub>1-6</sub>二烷胺基、鹵基及羥基；且

E係選自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>4-6</sub>環烷基、苄基、苯基及含有一或兩個氮原子之五-至六-員雜芳族環，其中苯基、苄基之苯基部份及雜芳族環係各視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、氰基、鹵基、鹵基C<sub>1-6</sub>烷氧基及鹵基C<sub>1-6</sub>烷基。

於第三方面，本揭示內容係提供一種醫藥組合物，用於治療對減少 $\beta$ -類澱粉蛋白肽產生具回應性之病症，其包含治療上有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

於第四方面，本揭示內容係提供一種在有需要之哺乳動物中治療對減少 $\beta$ -類澱粉蛋白肽產生具回應性之病症之方法，其包括對該哺乳動物投予治療上有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽。於第四方面之第一項具體實施例中，該病症係選自阿耳滋海默氏病(AD)、Down氏徵候簇、溫和認知力減弱(MCI)、大腦類澱粉蛋白血管病(CAA)、具有Lewy氏體之癡呆症(DLB)、肌萎縮性側索硬化(ALS-D)、包涵體肌炎(IBM)、與老化有關聯之斑點變性及癌症。於第四方面之第二項具體實施例中，該病症係選自阿耳滋海默氏病與Down氏徵候簇。於第三方面之第二項具體實施例中，該病症為阿耳滋海默氏病。

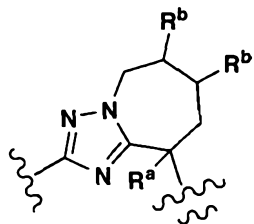
本揭示內容之其他方面可包括本文中所揭示具體實施例之適當組合。

又其他方面與具體實施例可在本文所提供之說明中發現。

於本文中，本揭示內容之說明應與化學鍵結之定律與原理一致地解釋。於一些情況中，可能必須移除氫原子，以順應任何特定位置上之取代基。

應明瞭的是，被本揭示內容所涵蓋之化合物係為對於作為藥劑使用為適當安定者。

所意欲的是任何取代基或變數在一個分子中之特定位置處之定義，係與其在該分子中別處之定義無關。例如，在本揭示內容之化合物中，其中D為



兩個  $R^b$  基團之每一個可為相同或不同。

所有在本專利說明書中引述之專利、專利申請案及文獻參考資料，均以其全文併於本文供參考。在不一致之情況中，本揭示內容，包括定義，將佔優勢。

除非另有述及，否則本揭示內容之所有芳基、環烷基及雜環基可如其個別定義之每一個中所述經取代。例如，芳烷基之芳基部份可如"芳基"術語之定義中所述經取代。

於一些情況中，在任何特定基團中之碳原子數係在該基團之敘述之前表示。例如，"鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基"一詞表示含有一或六個碳原子之鹵烷氧基。於此等指稱存在之情況下，其係先行於此處所含有之所有其他定義。

於本文中使用的單數形式"一個"、"一種"及"該"係包括複數指稱，除非內文清楚地另有指述。

於本文中使用的"烷氧基"一詞，係指經過氧原子連接至母分子部份基團之烷基。

於本文中使用的"烷基"一詞，係指衍生自含有一至十個碳原子之直鏈或分枝鏈飽和烴之基團。

於本文中使用的"烷胺基"一詞，係指  $-NHR^x$ ，其中  $R^x$  為烷

基。

於本文中使用的"烷基烷氧基"一詞，係指經過烷氧基連接至母分子部份基團之烷基。

於本文中使用的"烷基磺醯基"一詞，係指經過磺醯基連接至母分子部份基團之烷基。

於本文中使用的"胺基"一詞，係指  $\text{-NH}_2$ 。

於本文中使用的"苺胺基"一詞，係指  $\text{-NHCH}_2\text{Ph}$ 。

於本文中使用的"氰基"一詞，係指  $\text{-CN}$ 。

於本文中使用的"環烷基"一詞，係指具有三至十四個碳原子與零個雜原子之飽和單環狀烴環系統。

於本文中使用的"二烷基"一詞，係指  $\text{-NR}^x\text{R}^y$ ，其中  $\text{R}^x$  與  $\text{R}^y$  各為烷基。

於本文中使用的"二烷基烷氧基"一詞，係指經過烷氧基連接至母分子部份基團之二烷基。

於本文中使用的"二甲胺基"一詞，係指  $\text{-N(CH}_3)_2$ 。

於本文中使用的"鹵基"與"鹵素"術語，係指 F、Cl、Br 及 I。

於本文中使用的"鹵烷氧基"一詞，係指經過氧原子連接至母分子部份基團之鹵烷基。

於本文中使用的"鹵烷基"一詞，係指被一、二、三或四個鹵原子取代之烷基。

於本文中使用的"鹵烷基磺醯基"一詞，係指經過磺醯基連接至母分子部份基團之鹵烷基。

於本文中使用的"羥基"一詞，係指  $\text{-OH}$ 。

於本文中使用的"甲胺基"一詞，係指  $\text{-NHCH}_3$ 。

於本文中使用的"磺醯基"一詞，係指  $\text{-SO}_2\text{-}$ 。

應明瞭的是，揭示內容係涵蓋所有立體化學形式或其混合物，其具有減少  $\beta$ -類澱粉蛋白肽產生之能力。

本揭示內容之某些化合物亦可以可分離之不同安定構形之形式存在。由於環繞不對稱單鍵之限制旋轉，例如由於位阻或環應變，所致之扭轉不對稱性，可允許不同構形異構物之分離。本揭示內容包括此等化合物之各構形異構物，及其混合物。

本揭示內容之某些化合物可以兩性離子性形式存在，且本揭示內容包括此等化合物之各兩性離子性形式，及其混合物。

當可用於療法上時，治療上有效量之式(I)化合物，以及其藥學上可接受之鹽，可以原始化學品投予，活性成份可以醫藥組合物呈現。因此，揭示內容進一步提供醫藥組合物，其包含治療上有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，及一或多種藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽均如上述。載劑、稀釋劑或賦形劑必須是可接受的，其意義是可與此配方之其他成份相容，且不會有害於其接受者。根據本揭示內容之另一方面，亦提供一種製備醫藥配方之方法，其包括將式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽與一或多種藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑混合。

為達成治療效果之式I化合物之劑量將不僅依一些因素，

譬如病患之年齡、體重及性別與投藥模式，而且依所要之  $\beta$ -AP 減少程度及被使用於所關切疾病之特定病症之特定化合物功效而定。亦意欲涵蓋的是特定化合物之治療與劑量可以單位劑型投予，且該單位劑型係據此由熟諳此藝者調整，以反映出活性之相對程度。關於欲被採用之特定劑量（與每天欲被投予之次數）之決定係在醫師之判斷內，且可藉由調節對本發明特定情況之劑量而改變，以產生所要之治療效果。

對於患有或可能患有如本文中所述與  $\beta$ -AP 產生有關聯任何症狀之哺乳動物（包括人類）之式 I 化合物或其醫藥組合物之適當劑量，當以非經腸方式投予時，一般而言，日服劑量為約 0.05 毫克/公斤至約 10 毫克/公斤，且較佳為約 0.1 至 2 毫克/公斤。對於口服投藥，劑量可在約 0.1 至約 75 毫克/公斤，且較佳為 0.1 至 10 毫克/公斤體重之範圍內。活性成份較佳係以相等劑量一天投予一至四次。但是，係經常投予小劑量，並逐漸增加劑量，直到測定出對於治療中宿主之最適宜劑量為止。根據良好臨床實務，較佳係在會產生有效抗類澱粉蛋白作用，而不會造成任何有害或不利副作用之濃度含量下投予本發明化合物。但是，應明瞭的是，實際上投予之化合物量將由醫師作決定，依照有關聯之情況，包括欲被治療之症狀、被投予化合物之選擇、所選擇之投藥途徑，個別病患之年齡、體重及回應，以及病患徵候之嚴重性。

醫藥配方可適合藉任何適當途徑投藥，例如藉由口腔（包

括面頰或舌下)、直腸、鼻、局部(包括面頰、舌下或經皮)、陰道或非經腸(包括皮下、皮內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內、靜脈內或皮內注射或灌注)途徑。此種配方可藉製藥學技藝上已知之任何方法製成，例如經由使活性成份與載劑或賦形劑產生結合。

適合口服投藥之醫藥配方，可呈現為不連續單位，譬如膠囊或片劑；粉末或顆粒；在水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用泡沫物或起泡奶油；或油在水中型液體乳化液或水在油中型乳化液。

例如，對於呈片劑或膠囊形式之口服投藥而言，可將活性藥物成份與口服、無毒性藥學上可接受之惰性載劑併用，譬如乙醇、甘油、水等。粉末係經由將化合物粉碎成適當微細大小，並與經類似方式粉碎之醫藥載劑混合而製成，該載劑譬如可食用之碳水化合物，例如澱粉或甘露醇。矯味、防腐、分散及著色劑，亦可存在。

膠囊係經由製備如前述之粉末混合物，並裝填已形成之明膠外殼而製成。助流劑與潤滑劑，譬如膠態二氧化矽、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固態聚乙二醇，可在裝填作業之前被添加至粉末混合物中。亦可添加崩解或促溶劑，譬如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉，以在膠囊被攝食時改良藥劑之利用性。

再者，當想要或必要時，適當黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑亦可被摻入混合物中。適當黏合劑包括澱粉，明膠，天然糖類，譬如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖，玉米增甜劑，天然



與合成膠質，譬如阿拉伯膠、西黃蓍樹膠或海藻酸鈉，羧甲基纖維素、聚乙二醇等。在此等劑型中使用之潤滑劑，包括油酸鈉、氯化鈉等。崩解劑係包括但不限於澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨土、三仙膠(xanthan gum)等。片劑係以例如下述方式調配而成，製備粉末混合物，粒化或結塊，添加潤滑劑與崩解劑，並壓製成片劑。粉末混合物係以下述方式製成，將適當地經粉碎之化合物與如上述之稀釋劑或基料混合，且視情況使用黏合劑，譬如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠或聚乙炔基四氫吡咯酮，溶解阻滯劑，譬如石蠟，吸收加速劑，譬如四級鹽及/或吸收劑，譬如膨土、高嶺土或磷酸二鈣。粉末混合物可經造粒，其方式是以黏合劑，譬如糖漿、澱粉糊、阿拉伯膠黏液，或纖維素或聚合物質之溶液濕化，並強制經過篩網。作為粒化之一種替代方式，可使粉末混物流動經過片劑機，且其結果是不完全形成之結塊被破碎成顆粒。此等顆粒可藉由添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦油而被潤滑，以防止黏附至形成片劑之孔模。然後，將已潤滑之混合物壓縮成片劑。亦可將本揭示內容之化合物與自由流動惰性載劑合併，並直接壓縮成片劑，而未進行經過粒化或結塊步驟。可提供透明或不透明保護塗層，包括蟲膠之密封塗層、糖或聚合物質之塗層及蠟之拋光塗層。可將染料添加至此等塗層中，以區別不同單位劑量。

口服流體，譬如溶液、糖漿及酏劑，可以劑量單位形式製成，以致特定量係含有預定量之化合物。糖漿可經由使

化合物溶解於適當矯味水溶液中而製成，而醑劑係經由利用無毒性媒劑而製成。增溶劑與乳化劑，譬如乙氧基化異硬脂基醇類與聚氧化乙烯花楸醇醚類，防腐劑，矯味添加劑，譬如薄荷油或天然增甜劑或糖精或其他人造增甜劑等，亦可添加。

在適當情況下，供口服投藥用之劑量單位配方可經微包膠。亦可製成此配方以延長或持續釋出，例如經由將微粒子物質塗覆或包埋在聚合體、蠟或其類似物中。

式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽亦可以微脂粒傳輸系統形式投藥，譬如小單層狀泡囊、大單層狀泡囊及多層狀泡囊。微脂粒可製自多種磷脂類，譬如膽固醇、硬脂基胺或磷脂醯膽鹼。

式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽，亦可利用單株抗體，作為化合物分子所結合之個別載體，進行傳輸。化合物亦可與作為可成為標的藥物載體之可溶性聚合體結合。此種聚合體可包括聚乙基四氫吡咯酮、哌喃共聚物、聚羥基丙基甲基丙烯醯胺、聚羥基乙基天門冬胺醯胺或被棕櫚醯基殘基取代之聚氧化乙烯聚離胺酸。再者，此等化合物可結合至可用於達成藥物受控釋出之生物可降解聚合體種類，例如聚乳酸、聚 $\epsilon$ -己內酯、聚羥丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之經交聯或兩性嵌段共聚物。

適合經皮投藥之醫藥配方可以意欲保持與接受者之表皮密切接觸歷經長期時間之不連續貼藥呈現。例如，活性成

份可藉由離子電滲療法，自貼藥傳輸，如一般性地描述於醫藥研究, 3(6), 318 (1986) 中者。

適合局部投藥之醫藥配方，可被調配成軟膏、乳膏、懸浮液、洗劑、粉末、溶液、糊劑、凝膠、噴霧劑、氣溶膠或油類。

對眼睛或其他外部組織例如嘴巴與皮膚之治療，較佳係將此等配方以局部軟膏或乳膏塗敷。當被調配在軟膏中時，活性成份可與石蠟或水可溶混軟膏基料一起採用。或者，活性成份可與油在水中型乳膏基料或水在油中型基料一起調配在乳膏中。

適合局部投予眼睛之醫藥配方係包括眼藥水，其中活性成份係被溶解或懸浮於適當載劑中，尤其是水性溶劑。

適合局部投予嘴巴中之醫藥配方包括錠劑、軟錠劑及漱口水。

適合直腸投藥之醫藥配方可以栓劑或以灌腸劑呈現。

適合鼻投藥之醫藥配方，其中載劑為固體，係包括一份粉末，其係以其中服用鼻粉之方式投予，意即從被保持接近鼻子之粉末容器，藉由快速吸入經過鼻通路。其中載劑為液體，以鼻噴霧劑或鼻滴劑投藥之適當配方，包括活性成份之水性或油溶液。

適合藉吸入投藥之醫藥配方包括微細粒子粉劑或霧劑，其可利用各種類型之經計量之劑量加壓氣溶膠、霧化罐或吹藥器產生。

適合陰道投藥之醫藥配方可以陰道栓劑、棉塞、乳膏、

凝膠、糊劑、泡沫物或噴霧配方呈現。

適合非經腸投藥之醫藥配方包括水性與非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑及使得配方與所意欲接受者之血液等滲之溶質；及水性與非水性無菌懸浮液，其可包含懸浮劑與增稠劑。此等配方可被呈現於單位劑量或多劑量容器中，例如密封安瓿瓶與小玻瓶，且可被儲存於冷凍乾燥（凍乾）條件下，在即將使用之前，只需要添加無菌液體載劑例如注射用水即可。臨時注射溶液與懸浮液可製自無菌粉末、顆粒及片劑。

應明瞭的是，除了特別於上文提及之成份以外，配方可包含其他習用於此項技藝中之藥劑，關於討論中之配方類型，例如適於口服投藥者可包含矯味劑。

本揭示內容現在將伴隨著某些具體實施例描述，此等實施例並非意欲限制其範圍。反之，本揭示內容涵蓋所有替代方式、修正及等效事物，其可被包含在請求項之範圍內。因此，下述實例，其包括特殊具體實施例，係說明本揭示內容之一項實施，應明瞭的是，實例係為達說明某些具體實施例之目的，且被提出以提供咸認係為最有用且易於瞭解其程序與概念方面之說明者。

本申請案之化合物可使用下文所述之方法，以及合成有機化學技藝中已知之合成方法，或如熟諳此藝者所明瞭之其變型進行合成。較佳方法包括但不限於下文所述者。本文中所引用之所有參考資料，均據此以其全文併於本文供參考。

該化合物可使用此段落中所述之反應與技術製備。反應係在適合所採用試劑與物質之溶劑中進行，且適用於欲被達成之轉變。而且，在下文所述合成方法之說明中，應明瞭的是，所有提出之反應條件，包括溶劑之選擇、反應大氣、反應溫度、實驗期間及處理程序，均經選擇為對該反應為標準之條件，其應易被熟諳此藝者所明瞭。熟諳有機合成技藝者應明瞭的是，存在於此分子不同部份上之官能基，必須可與所提出之試劑及反應相容。對於可與反應條件相容之取代基之此種限制，係為熟諳此藝者所立即明瞭的，且於是必須使用替代方法。

可用以合成本揭示內容之化合物之起始物質係為熟諳此藝者所已知，且可容易地製造或為市購可得。

提供下文所提出之下述方法係為達說明目的，並非意欲限制請求項之範圍。應明瞭的是，可能必須製備此種化合物，其中官能基係使用習用保護基保護，然後移除保護基，以提供本揭示內容之化合物。關於使用根據本揭示內容之保護基之細節係為熟諳此藝者所已知。

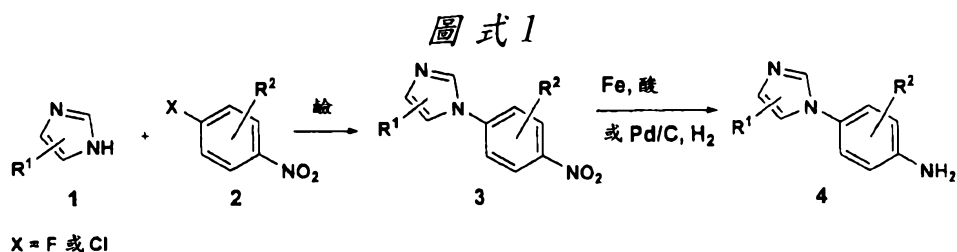
於本申請案中，包括特別是在下文說明性圖式與實例中所使用之縮寫，係為熟諳此藝者所習知。所使用之一些縮寫如下：

於本專利說明書與實例中所使用之化學縮寫係定義如下："NaHMDS"表示鈉雙(三甲基矽烷基)胺；"DMF"表示N,N-二甲基甲醯胺；"MeOH"表示甲醇；"NBS"表示N-溴基琥珀醯亞胺；"Ar"表示芳基；"TFA"表示三氟醋酸；"LAH"表示氫化

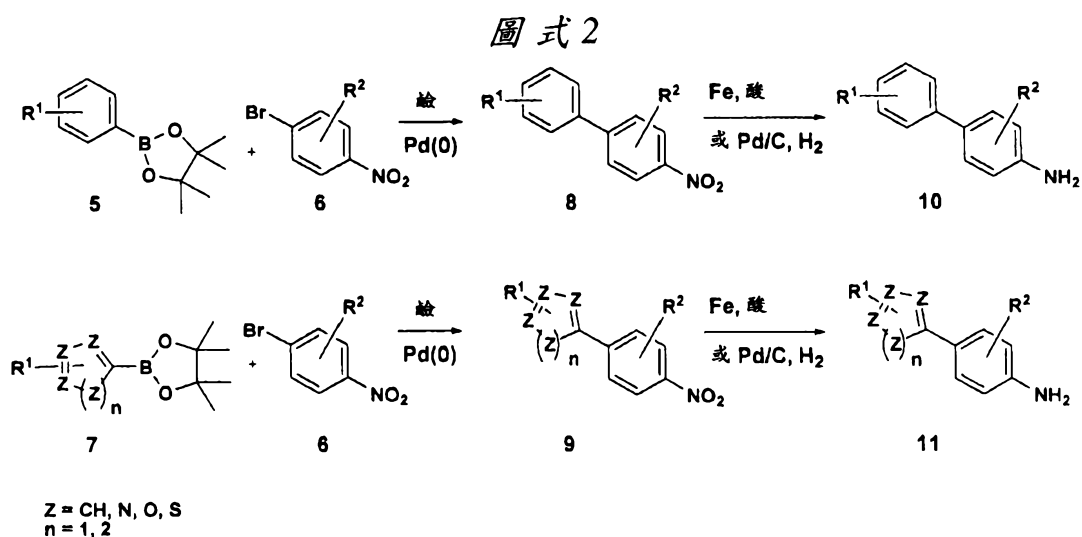
鋰鋁；"BOC"表示第三-丁氧羰基，"DMSO"表示二甲亞砜；  
 "h"或"hr"或"hrs"表示小時；"rt"表示室溫或滯留時間(內文將指述)；"min"表示分鐘；"EtOAc"表示醋酸乙酯；"THF"表示四氫呋喃；"EDTA"表示乙二胺四醋酸；"Et<sub>2</sub>O"表示乙醚；  
 "DMAP"表示4-二甲胺基吡啶；"DCE"表示1,2-二氯乙烷；"ACN"表示乙腈；"DME"表示1,2-二甲氧基乙烷；"HOBT"表示1-羥基苯并三唑水合物；"DIEA"表示二異丙基乙胺，"Nf"表示CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-；"TMOF"表示原甲酸三甲酯；MTBE表示甲基第三-丁基醚；"EtOH"表示乙醇；"DCM"表示二氯甲烷；及  
 "TsOH"表示對-甲苯磺酸。

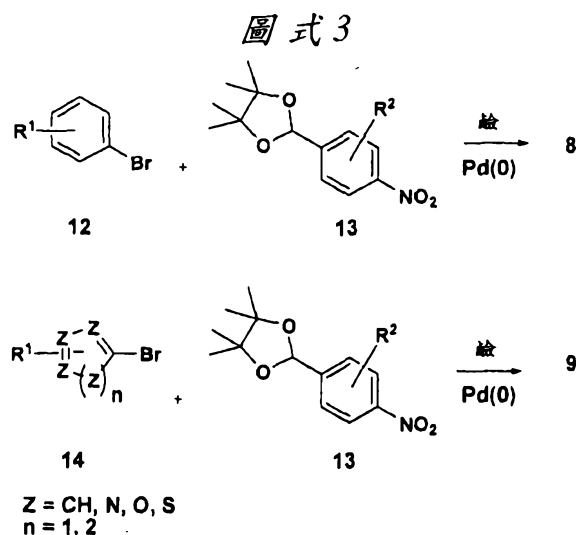
可用於製造本揭示內容化合物之方法之實例係示於圖式1-13中。圖式1-3係概述關於合成標題化合物製備中所使用之經取代苯胺片段之不同途徑。如圖式1中所示，多種經取代之雜環1，包括但不限於1H-咪唑、4-甲基-1H-咪唑、4-氯基-1H-咪唑、4-(二氯甲基)-1H-咪唑，可在鹼性條件下被添加至經取代之氯-或氟基硝基芳環2中，包括但不限於2-氯基-4-硝基苯甲醚，以提供雜芳基取代之硝基芳環3。化合物3使用試劑包括酸性媒質中之鐵之還原作用，或催化氫化作用，採用觸媒，譬如鈀/碳或熟諳此藝者已知之其他觸媒，係獲得經取代之苯胺4。雖然圖式1係說明4-(1H-咪唑-1-基)苯胺4之製備，但熟諳此藝者應明瞭此方法可廣泛地應用於其他4-雜芳基苯胺之合成，包括但不限於種種經取代之4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺與4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯胺。此外，可使用經取代之硝基吡啶替代式2硝基芳環，最後提供胺基

-取代之吡啶類。



關於產生經取代苯胺之其他程序係倚賴芳基鹵化物或雜芳基鹵化物之鈀催化偶合至二羥基硼烷(Suzuki偶合反應)。如圖式2中所示，聯芳基苯胺10與11及其硝基先質8與9可經由芳基或雜芳基二羥基硼烷酯類5與7之個別偶合至經取代芳基鹵化物6(包括1-溴基-2-甲氧基-4-硝基苯)而產生。或者，偶合配對物可被逆轉，如圖式3中所示，其中芳基鹵化物12或雜芳基鹵化物14之偶合至硝基芳環13之二羥基硼烷酯，係個別產生經取代之硝基芳環8與9。



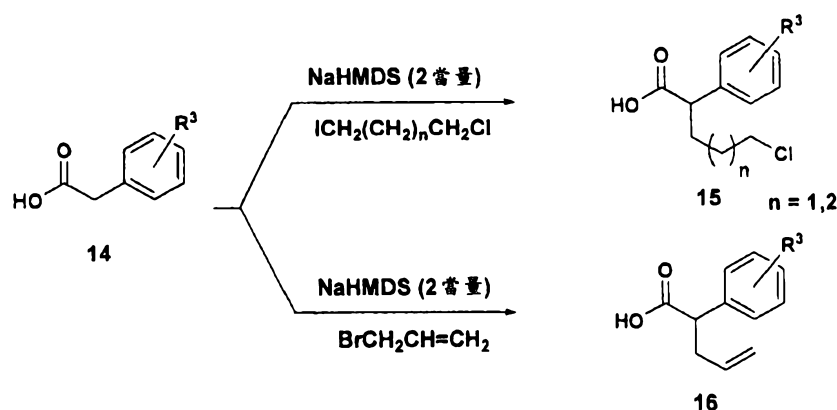


此等一般反應圖式係意欲作為一般反應方法之說明，其係高度地容許多種官能基，且此等方法並不限於圖式2與3中所示之特定結構。熟諳此藝者亦將明瞭類似方法，包括芳基或雜芳基鹵化物與芳基或雜芳基錫烷之Stille偶合，亦為優越方法，以製備必要苯胺或其硝基先質。

關於式(I)化合物合成所需要之官能基化羧酸類，可使用對熟諳此藝者之標準文獻方法獲得。在一種變型中，可使易於取得之苯基醋酸14在鹼性條件下，以氯基碘基烷類進行單烷基化，以提供官能基化酸類15（圖式4）。烯烴-取代之羧酸類16可在以烯丙基鹵化物，譬如3-溴丙烯之烷基化作用後，製自苯基醋酸14。以類似方式，官能基化雜芳基醋酸與烷酸可藉由雜芳基醋酸或烷酸以1-碘基-4-氯基丁烷、1-碘基-3-氯丙烷或3-溴丙烯之烷基化作用獲得。

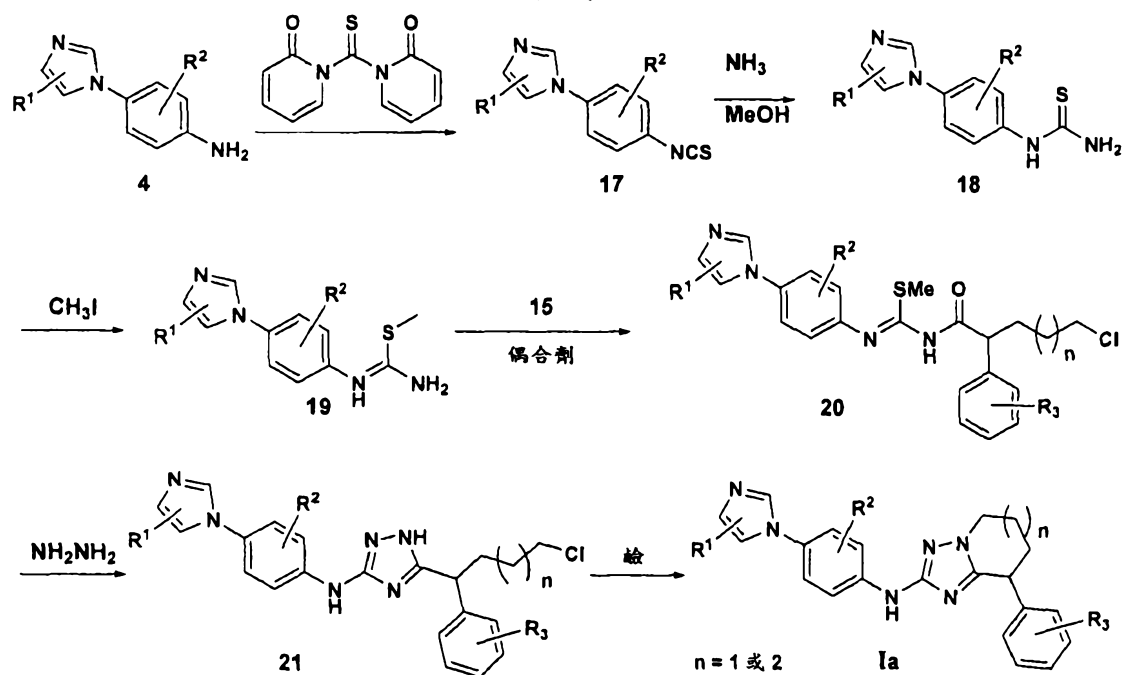


圖式 4



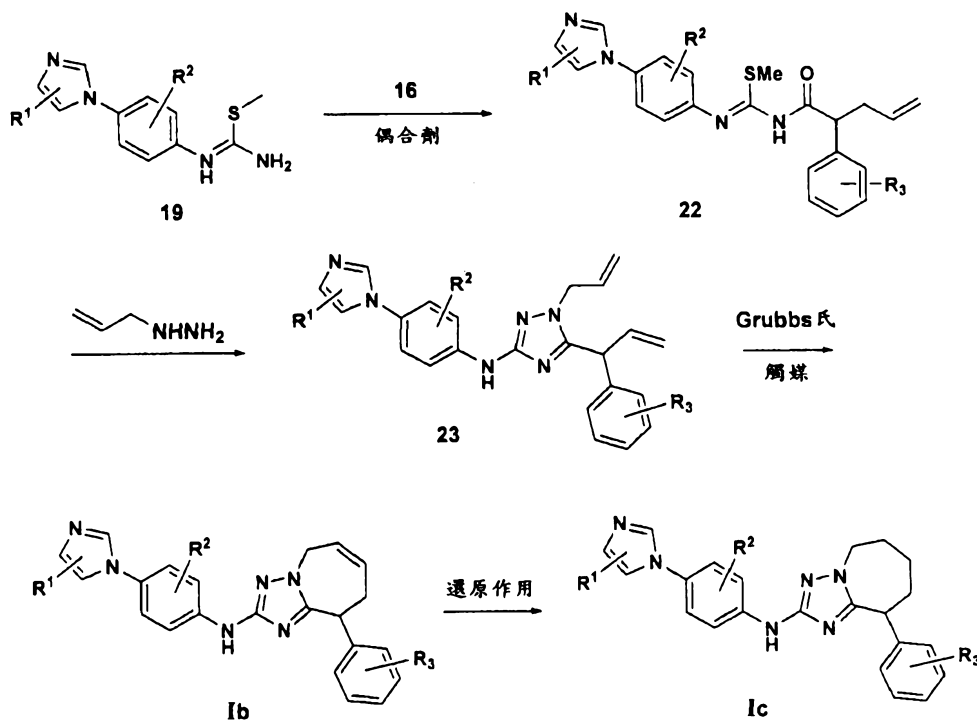
經取代之苯胺與官能基化之羧酸類可以多種熟諳此藝者所已知之方式，被偶合及進一步轉變成式(I)雙環化合物。圖式5係概述一種此類方法，其中苯胺4以1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮之處理，產生異硫氰酸酯17。然後，異硫氰酸酯與甲醇性氨之反應係獲得其相應之硫脲18。硫脲18以碘化甲烷之烷基化作用係接著提供甲基異硫脲19。中間物19係使用標準方法被偶合至官能基化之羧酸類，譬如酸類15，而得醯基硫脲20。中間物20以肼之處理，係提供式21三唑。三唑21係進行鹼催化之分子內烷基化作用，使用二異丙基乙胺與碘化鈉，在溶劑譬如丙酮中，或使用無機鹼，譬如碳酸鉀或鈉，及碘化鉀於DMF中，而得式Ia雙環狀三唑。應注意的是，使用圖式5中所概述相同反應方法之變型，其他苯胺譬如但不限於式10與11，可用以製備式(I)之其他類似物。

圖式 5



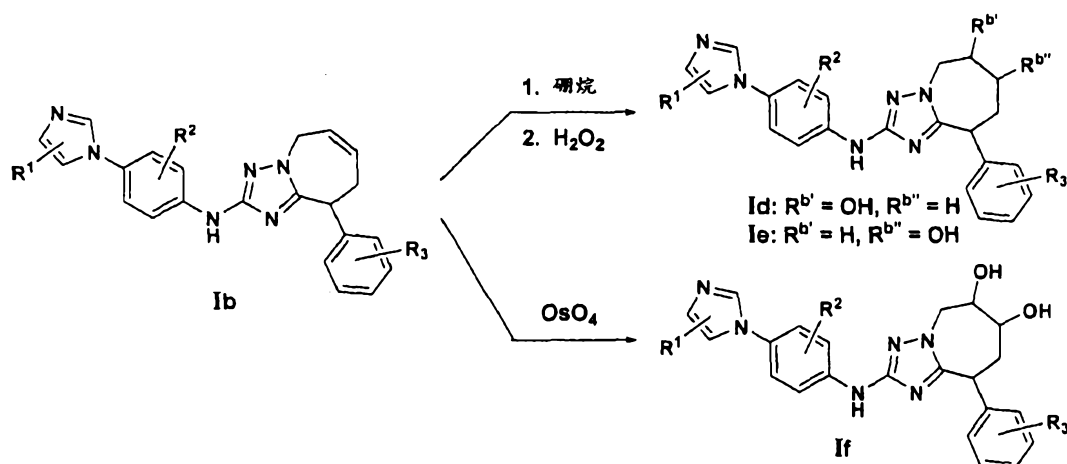
形成式(I)含三唑之雙環化合物之第二種途徑係描繪於圖式6中。帶有烯烴之式16羧酸類與硫脲19之標準偶合係提供帶有烯丙基之醯基硫脲22。經取代之烯基肼，包括烯丙基肼，係與醯基硫脲22反應，以形成N-烯丙基三唑23。環閉合複分解，使用Hoyveda-Grubbs氏第二代觸媒或可用於此種轉變之任何其他相關觸媒，係獲得式Ib不飽和雙環狀三唑。

圖式6



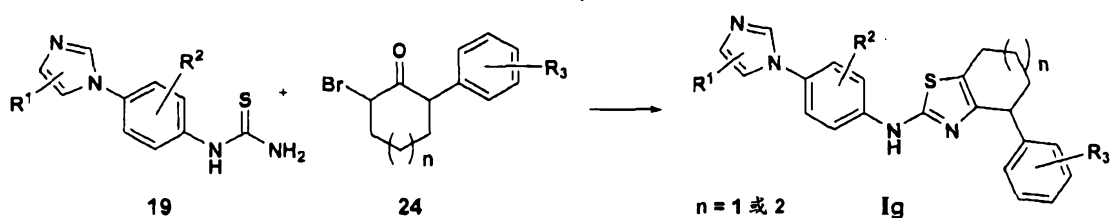
若需要，則在化合物 Ib 中之所形成雙鍵可接著藉由熟諳此藝者所已知之方法被進一步官能基化。以下述作為實例，相應之飽和類似物 Ic 可藉由烯類 Ib 使用經良好建立之方法，譬如經活化之鈹(0)/碳，在氫氣層下之還原作用而製成(圖式6)。或者，化合物 Ib 與其他試劑譬如硼烷或 9-BBN 之反應，接著為以過氧化氫之氧化作用，係獲得醇類 Id 與 Ie (圖式7)。或者，烯類 Ib 與催化用  $\text{OsO}_4$ ，在標準條件下之反應，係產生式 If 二醇類。熟諳此藝者應明瞭的是，Id-f 之羥基可使用經良好建立之方法與試劑，譬如三氟化二乙胺基硫(DAST)，被轉化成其相應之氟類似物。此外，Id 及 / 或 Ie 之羥基可被氧化，以獲得其相應之酮衍生物，可使其依次接受標準還原性烷基化方法，而得帶有胺之式(I)類似物。

圖式 7



式 19 硫脲可在與環狀  $\alpha$ -鹵基酮類 24 之 Hantzsch 反應中作為成份使用，以在一個合成步驟中提供式 Ig 雙環狀噻唑類(圖式 8)。此程序可用於製備 6-與 7-員雙環化合物兩者，且係容許在該環上之其他官能基。先質  $\alpha$ -鹵基酮類 24 可容易地藉由多種熟諳此藝者所已知之方法製成。

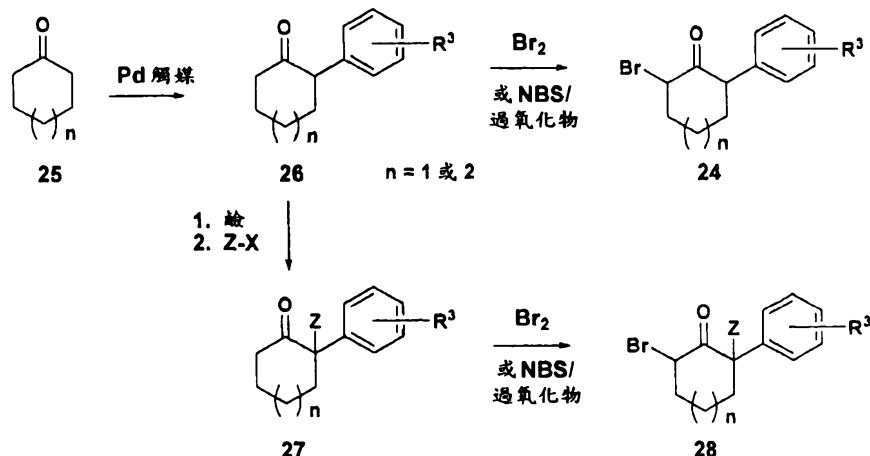
圖式 8



酮類 25 以芳基鹵化物之鈀催化之  $\alpha$ -芳基化作用係為製備  $\alpha$ -芳基酮類 26 之可用與合宜方法(Fox, J. M. 等人, 美國化學學會期刊 2000, 122, 1360-1370) (圖式 9)。  $\alpha$ -芳基酮類 26 使用 N-溴基琥珀醯亞胺與過氧化二苯甲醯，或使用溴在鹵化溶劑中之溴化作用，係產生必要之  $\alpha$ -鹵基酮類 24。其他取代可藉由連續烷基化作用被安裝在中間物 26 上。於此情況中，藉由第二次烷基化作用所引進取代基之位置可利用熟諳此藝者所已知之原理加以控制。因此，結構 26 之陰離子在熱

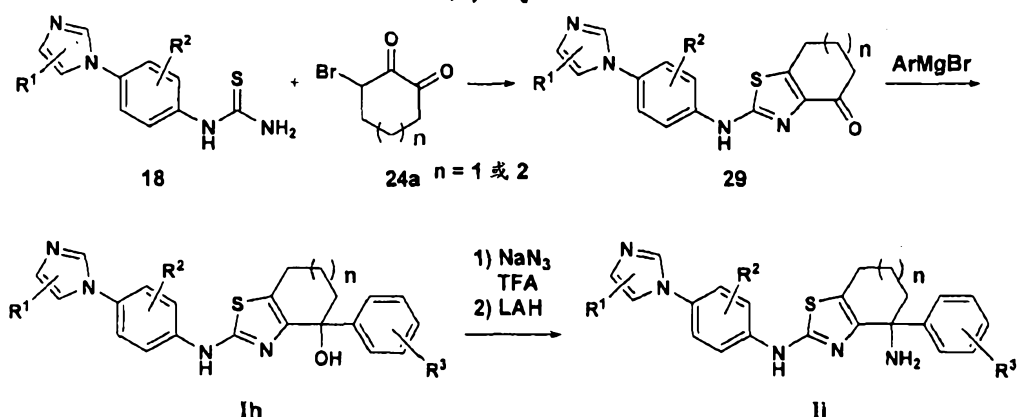
力學控制下之烷基化作用，會將第二個取代基 "Z" 安裝在傳輸較經取代位置之結構 27 上，其可使用前文所述之條件進行鹵化，而得中間物 28。將經取代之酮類 28 精巧地製成式 (I) 化合物，可直接類似圖式 8 中類似物之製備，使用  $\alpha$ -鹵基酮類 28 替代酮類 24 而達成。必須指出的是， $\alpha$ -芳基酮類 24 與 28 在純化與儲存期間係易於分解；但是，粗製反應產物係適合立即使用於 Hantzsch 反應中。

圖式 9



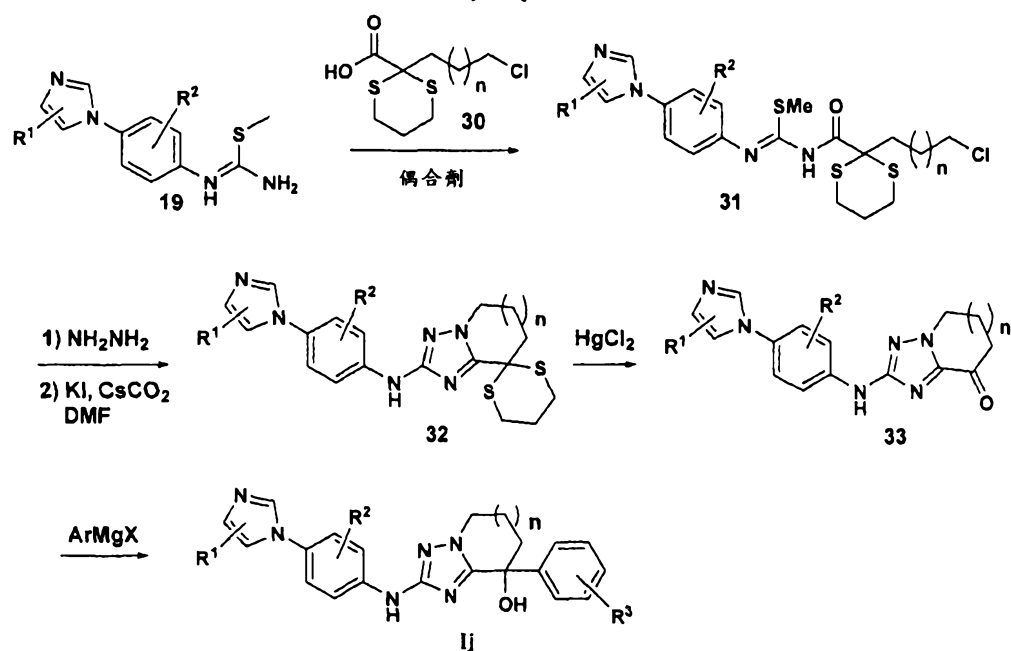
其他式 (I) 化合物可使用圖式 10 中所示之一般方法製成。硫脲 18 與溴基二酮 24a 之縮合，係獲得噻唑酮類 29。以芳基-或烷基鎂鹵化物之 Grignard 加成作用係提供三級醇類 1h。以疊氮化鈉/三氟醋酸之疊氮化作用，係產生疊氮化物，其可使用氫化鋰鋁被還原成其相應之式 II 胺類。此胺可使用醯化作用、還原性烷基化作用或其他熟諳此藝者所已知之技術被進一步官能基化。

圖式 10



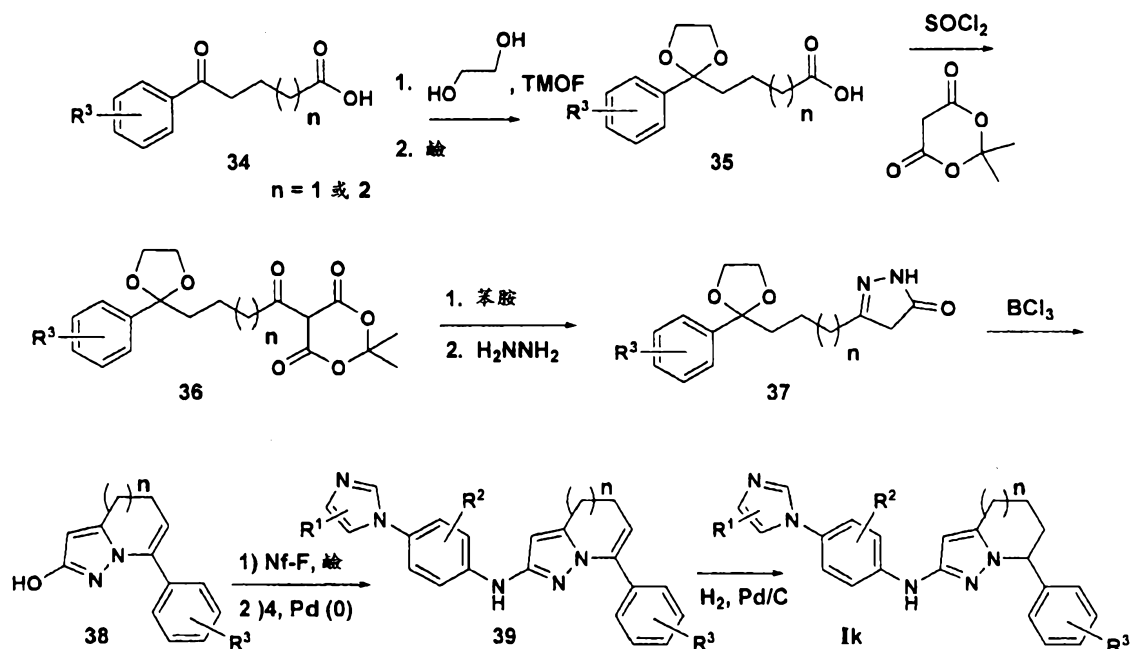
於此揭示內容之另一項具體實施例中，歸屬於雙環狀三唑骨架之三級醇與胺衍生物可使用圖式 11 中所概述之方法製成。甲基硫脲 19 與經適當保護之  $\alpha$ -酮酸譬如二硫陸園 30 之偶合，係提供 N-鹽基硫脲 31。三唑形成與分子內烷基化作用，係獲得二硫陸園保護之式 32 三唑。二硫陸園分裂係顯現出其相應之酮基三唑 33。以芳基-或烷基鎂鹵化物之 Grignard 加成作用，係提供三級醇類 Ij。其相應三級胺類之製自 Ij 應以類似先前圖式 10 中所概述方法之方式進行。

圖式 11



式Ik雙環狀吡唑可按圖式12中所示製成。式34芳基酮酸之縮酮化作用與皂化作用，係提供二氧伍園保護之中間物35。轉化成氯化醯及與2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-4,6-二酮酸類之陰離子之反應，係獲得式36中間物。所形成之化合物37可與苯胺反應，以提供其相應之 $\beta$ -酮基醯胺類，其係在以肼處理時造成吡唑啉類37之形成。三氯化硼所媒介之閉環作用係接著產生雙環38。苯胺4可於金屬所媒介之條件下與經適當活化之核心衍生物38，譬如三氟甲烷磺酸鹽、九氟烷磺酸鹽或鹵化物偶合，而得式39化合物。可使產物39之烯烴部份基團進行氫化，而得式Ii類似物，或藉熟諳此藝者所已知之方法進一步官能基化。

圖式12

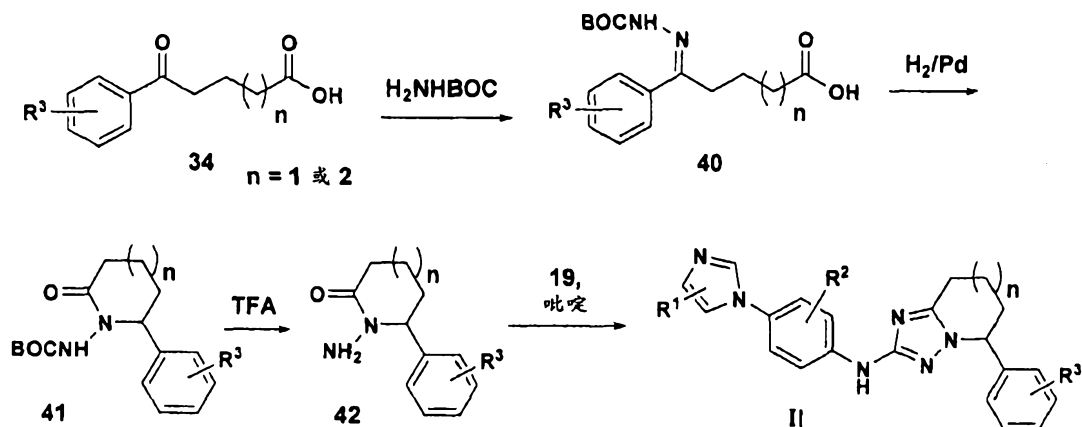


於此揭示內容之另一項具體實施例中，經逆轉之式II三唑可藉由圖式13中所描繪之方法製成。經取代之芳基酮酸34係與第三-丁基二胺脲反應，而得BOC保護之脲類40。使用氫與催化用鈀之分子內還原性烷基化作用，可在酸性去

除保護之後提供其相應之1-胺基-六氫吡啶類42。

與甲基硫脲19之後續反應，係獲得經逆轉之式II三唑。

圖式 13



"HPLC" 為本文中關於高壓液相層析法所使用之縮寫。

"LC-MS" 係指根據關於HPLC之定義，伴隨著質量光譜法偵測器所進行之高壓液相層析法。HPLC溶劑條件：當被描述為在"標準條件"下進行時，係使試樣溶於甲醇(1毫克/毫升)中，並使用梯度液程序，以1.0毫升/分鐘之溶劑流率操作。逆相製備型HPLC：當被描述為在"標準條件"下進行時，係使試樣(約20毫克)溶於甲醇(10毫克/毫升)中，並於30毫米X 100毫米Waters-Atlantis S5管柱上，使用在緩衝劑A中之0%至100%緩衝劑B之10分鐘梯度溶離(緩衝劑A = 10% MeOH/90% 水/0.1% TFA，而緩衝劑B = 90% MeOH/10% 水/0.1% TFA)，在40毫升/分鐘下純化。

質子NMR光譜係在Bruker 400或500光譜儀上獲得。數據係參考閉鎖溶劑。

### 【實施方式】

所提供之實例係意欲幫助進一步瞭解本揭示內容。所採

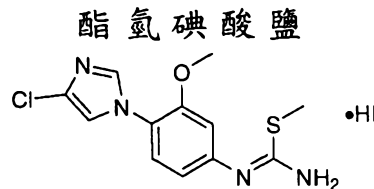


用之特定物質、物種及條件係意欲進一步說明本發明之特殊具體實施例，而非限制其合理範圍。

### 中間物之合成

#### 製備 A

N'-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲



步驟 A (1)：將 4-氯基-1H-咪唑 (5.0 克，48.8 毫莫耳)、1-氯基-2-甲氧基-4-硝基苯 (9.15 克，48.8 毫莫耳) 及氫氧化鉀薄片 (2.74 克，48.8 毫莫耳) 在無水 DMSO (50 毫升) 中之混合物，於 80°C 下加熱 20 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並倒入 800 毫升水中，且激烈攪拌。使用粗燒結玻璃漏斗，藉真空過濾收集所形成之黃橘色沉澱物，將粗製潮濕固體轉移至 1 升錐形瓶。將無水乙醇 (250 毫升) 添加至燒瓶中，並將所形成之懸浮液加熱，直到所有固體溶解為止。使透明溶液冷卻至室溫，且所要之產物係慢慢地結晶。2 小時後，藉真空過濾收集結晶性固體，及以 100 毫升新的乙醇沖洗。使固體在高真空下乾燥，而得 4-氯基-1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑 (5.2 克，42% 產率)，為灰白色結晶性固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 254.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.94-8.01 (m, 2H) 7.76 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.45 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.21 (d, J=1.53 Hz, 1H) 4.02 (s, 3H)。

步驟 A (2)：將鐵粉-325 網目 (4.6 克，82 毫莫耳) 添加至裝有

4-氯基-1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑 (5.2 克, 20.5 毫莫耳)、無水乙醇 (100 毫升) 及冰醋酸 (50 毫升) 之混合物之 500 毫升圓底燒瓶中。將經水冷卻之回流冷凝管連接至燒瓶, 並將不均勻混合物加熱至 100°C, 且激烈攪拌 30 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫, 並添加至 3M NaOH 之經冷卻及攪拌之溶液 (291 毫升) 中。將所形成之混合物倒入分液漏斗中, 且以 EtOAc (3 x 250 毫升) 萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯胺 (4.57 克, 97% 產率), 為固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 224.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.47 (d, J=1.22 Hz, 1H) 7.00 (d, J=8.24 Hz, 1H) 6.99 (d, J=1.53 Hz, 1H) 6.32 (d, J=2.44 Hz, 1H) 6.29 (dd, J=8.24, 2.44 Hz, 1H) 3.88 (寬廣 s., 2H) 3.78 (s, 3H)。

步驟 A (3): 將二氯甲烷 (125 毫升) 添加至裝有 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯胺 (4.55 克, 20.3 毫莫耳) 與 1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮 (4.72 克, 20.3 毫莫耳) 之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌 24 小時。使粗製反應混合物濃縮, 並將粗產物使用矽膠層析純化, 而得 4-氯基-1-(4-異硫氰基-2-甲氧基-苯基)-1H-咪唑 (4.28 克, 79% 產率), 為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 266.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.60 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.24 (d, J=8.24 Hz, 1H) 7.09 (d, J=1.83 Hz, 1H) 6.93 (dd, J=8.24, 2.14 Hz, 1H) 6.89 (d, J=2.14 Hz, 1H) 3.88 (s, 3H)。

步驟 A (4): 於冰水浴中, 將甲醇性氨 (1.0M, 100 毫升, 100 毫莫耳) 添加至裝有 4-氯基-1-(4-異硫氰基-2-甲氧基-苯基)-1H-咪唑 (4.27 克, 16.1 毫莫耳) 之燒瓶中。在添加完成後, 將所

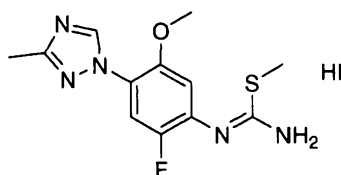
形成之漿液攪拌10分鐘，然後使其溫熱至室溫。24小時後，使反應混合物在真空中濃縮至乾涸。使固體懸浮於乙醇(200毫升)中，並攪拌2小時。藉真空過濾收集固體，且在高真空下乾燥24小時，而得1-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)硫脲(3.85克，83%產率)，為白色固體。LC-MS  $(M+H)^+$  283.0。

步驟A(5)：將碘甲烷(0.890毫升，14.3毫莫耳)添加至1-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)硫脲(3.85克，13.6毫莫耳)在無水乙醇(100毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在70°C下加熱3小時。於冷卻至室溫後，使反應物在真空中濃縮。將殘留揮發性物質於真空中移除，而得4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽(6.32克，109%產率)，為白色固體。LC-MS  $(M+H)^+$  297.1.  $^1H$  NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.86 (d,  $J=1.22$  Hz, 1H) 7.55 (d,  $J=8.24$  Hz, 1H) 7.40 (d,  $J=1.22$  Hz, 1H) 7.28 (d,  $J=2.14$  Hz, 1H) 7.08 (dd,  $J=8.39, 2.29$  Hz, 1H) 3.94 (s, 3H) 2.76 (s, 3H)。

#### 製備B

N'-2-氯基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯氫碘酸鹽

基硫代酸甲酯氫碘酸鹽



步驟B(1)：將3-甲基-1H-1,2,4-三唑(2.20克，26.4毫莫耳)、1,5-二氯-2-甲氧基-4-硝基苯(5.00克，26.4毫莫耳)及碳酸鉀(3.65克，26.4毫莫耳)在無水DMSO(50毫升)中之混合物，於

80°C 下加熱 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並倒入 500 毫升水/10 毫升鹽水溶液中。以 EtOAc (2 x 250 毫升) 萃取含水混合物。將合併之有機萃液以水 (500 毫升) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗製反應混合物使用矽膠管柱層析純化 (50% EtOAc/ 己烷)，而得 1-(5-氟基-2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (1.24 克，18% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 253.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.95 (s, 1H) 8.00 (d, J=11.60 Hz, 1H) 7.80 (d, J=6.10 Hz, 1H) 4.09 (s, 3H) 2.50 (s, 3H)。

步驟 B (2)：將 10% 鈦/碳 (0.523 克，4.92 毫莫耳) 在氮大氣下添加至已溶於甲醇 (100 毫升) 中之 1-(5-氟基-2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (1.24 克，4.92 毫莫耳) 之經冷卻 (冰水浴) 溶液內。將燒瓶重複抽氣，並以氮氣 (雙氣瓶) 沖洗。使所形成之混合物溫熱至室溫，且於氮大氣下留置攪拌 18 小時。接著，將容器以氮氣滌氣。使粗製反應混合物經過短矽藻土 (Celite®) 填充柱過濾，將反應容器與填充柱以新的甲醇沖洗。使合併之濾液在真空中濃縮。使殘留物於高真空下乾燥過夜，而得 2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基) 苯胺 (1.05 克，96% 產率)，為灰色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 223.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.46 (s, 1H) 7.39 (d, J=11.29 Hz, 1H) 6.44 (d, J=7.63 Hz, 1H) 3.89 (寬廣 s., 2H) 3.83 (s, 3H) 2.47 (s, 3H)。

步驟 B (3)：將二氯甲烷 (125 毫升) 添加至裝有 2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基) 苯胺 (1.07 克，4.82 毫莫耳) 與

1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮(1.12克, 4.82毫莫耳)之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌24小時,並在真空中濃縮。將粗製殘留物使用矽膠層析純化(0-5% EtOAc/ 氯仿, 線性梯度, 歷經36分鐘, 流率25毫升/分鐘), 而得1-(5-氟基-4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(950毫克, 75%產率), 為黃色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 265.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.74 (s, 1H) 7.75 (d, J=10.07 Hz, 1H) 6.84 (d, J=6.41 Hz, 1H) 3.94 (s, 3H) 2.48 (s, 3H)。

步驟B (4): 於冰水浴中, 將甲醇性氬(1.0M, 25毫升, 25毫莫耳)添加至裝有1-(5-氟基-4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(870毫克, 3.29毫莫耳)之燒瓶中。在添加完成後, 將所形成之漿液攪拌10分鐘, 然後使其溫熱至室溫。24小時後, 使反應混合物在真空中濃縮。使所形成之固體在高真空下乾燥, 而得1-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲(930毫克, 100%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 282.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.84 (s, 1H) 7.88 (d, J=6.41 Hz, 1H) 7.57 (d, J=10.99 Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 2.36 (s, 3H)。

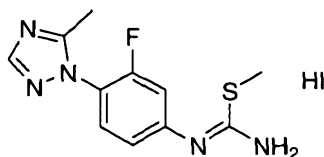
步驟B (5): 將碘甲烷(0.184毫升, 2.95毫莫耳)添加至1-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲(664毫克, 2.36毫莫耳)在無水乙醇(100毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在70°C下加熱3小時。於冷卻至室溫後, 使反應物在真空中濃縮。在高真空下移除殘留揮發性物質, 而得2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯, 氬碘酸鹽(1.05克, 105%產率), 為白色固體。

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 296.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.70 (s, 1H) 6.57 (d, J=10.68 Hz, 1H) 6.12 (d, J=6.41 Hz, 1H) 2.74 (s, 3H) 1.50 (s, 3H) 1.17 (s, 3H)。

### 製備 C

N'-3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸

甲酯氫碘酸鹽



步驟 C (1): 將 3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (15.0 克, 181 毫莫耳)、1,2-二氟-4-硝基苯 (28.7 克, 181 毫莫耳) 及碳酸氫鈉 (15.2 克, 181 毫莫耳) 在 DMSO (100 毫升) 中之混合物, 於 80°C 下加熱 48 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並倒入水 (800 毫升) 中。以 EtOAc (3 x 200 毫升) 萃取含水混合物。將合併之有機萃液相繼地以水 (500 毫升) 與鹽水溶液 (100 毫升) 洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。將粗製反應混合物使用矽膠層析純化 (30-80% EtOAc/己烷, 線性梯度液), 獲得兩種區域異構性產物。將較不具極性區域異構物之純溶離份合併, 且濃縮, 而得 1-(2-氟基-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (7.2 克, 30.8 毫莫耳, 17% 產率), 為灰白色固體。將較具極性區域異構物之純溶離份合併, 及濃縮, 而得 1-(2-氟基-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑 (6.23 克, 28.0 毫莫耳, 15% 產率), 為灰白色固體。

關於 1-(2-氟基-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑之數據:

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 223.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.18-8.24

(m, 2H) 8.04 (s, 1H) 7.69-7.78 (m, 1H) 2.47-2.53 (m, 3H)。

關於 1-(2-氟基-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑之數據：  
LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 223.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.73 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.15-8.26 (m, 3H), 2.53 (s, 3H)。

步驟 C (2)：將 10% 鈹 / 碳 (1.5 克，14.1 毫莫耳) 在氮大氣下添加至已溶於甲醇 (200 毫升) 中之 1-(2-氟基-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑 (3.7 克，17 毫莫耳) 之經冷卻 (冰水浴) 溶液內。將燒瓶重複抽氣，並以氫氣 (雙氣瓶) 沖洗。使所形成之混合物溫熱至室溫，且於氫大氣下留置攪拌 18 小時。接著，將容器以氮氣滌氣。使粗製反應混合物經過短矽藻土 (Celite®) 填充柱過濾。將反應容器與 Celite® 以新的甲醇沖洗。使合併之濾液在真空中濃縮。使殘留物在高真空下乾燥，而得 3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基) 苯胺 (3.14 克，91% 產率)，為帶黑色 / 灰色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 193.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.91 (s, 1H) 7.14 (t, J=8.55 Hz, 1H) 6.43-6.53 (m, 2H) 4.04 (寬廣 s., 2H) 2.36 (s, 3H)。

步驟 C (3)：將二氯甲烷 (125 毫升) 添加至裝有 3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基) 苯胺 (3.14 克，16.3 毫莫耳) 與 1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮 (3.79 克，16.3 毫莫耳) 之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌 24 小時，並在真空中濃縮。將粗製殘留物使用矽膠層析純化 (0-5% EtOAc / 氯仿，線性梯度液)，而得 1-(2-氟基-4-異硫氟基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑 (3.18 克，13.6 毫莫耳，83% 產率)，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 235.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.99 (s, 1H) 7.47 (t, J=8.24 Hz, 1H)

7.13-7.22 (m, 2H) 2.43 (d,  $J=1.83$  Hz, 3H)。

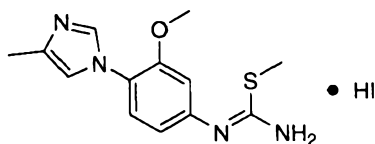
步驟 C (4)：於冰水浴中，將甲醇性氮(1.0M，100 毫升，100 毫莫耳)添加至裝有 1-(2-氟基-4-異硫氰基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑(3.18 克，13.6 毫莫耳)之燒瓶中。在添加完成後，將所形成之漿液攪拌 10 分鐘，然後使其溫熱至室溫。24 小時後，使反應混合物在真空中濃縮。使所形成之固體在高真空下乾燥，而得 1-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲(3.21 克，94% 產率)，為灰白色固體。LC-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup> 252.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, *DMSO-d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.06 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J=12.8$ , 2.1 Hz, 1H), 7.54 (t,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J=8.5$ , 1.8 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)

步驟 C (5) [79643-051]：將碘甲烷(0.835 毫升，13.4 毫莫耳)添加至 1-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲(3.21 克，12.8 毫莫耳)在無水乙醇(100 毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在 70°C 下加熱 3 小時。於冷卻至室溫後，使反應物在真空中濃縮。於高真空下移除殘留揮發性物質，而得 3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽(4.82 克，96% 產率)，為白色固體。LC-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup> 266.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, *DMSO-d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.12 (s, 1H), 7.77 (t,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J=11.0$ , 2.1 Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J=8.4$ , 1.4 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

#### 製備 D

N'-3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯氫碘酸鹽





步驟 D (1)：將 4-甲基-1H-咪唑 (18.0 克，53.5 毫莫耳)、1-氯基-2-甲氧基-4-硝基苯 (10.0 克，53.5 毫莫耳) 及氫氧化鉀 (4.5 克，80.3 毫莫耳) 在 DMSO (50 毫升) 中之混合物，於 110°C 下加熱 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並倒入 1000 毫升水中。以二氯甲烷 (3 x 250 毫升) 萃取含水混合物。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗製反應混合物使用矽膠層析純化 (330 克矽膠藥筒，0-2% MeOH/ 氯仿，線性梯度，歷經 72 分鐘，流率 25 毫升/分鐘)，而得 1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-4-甲基-1H-咪唑 (2.56 克，20% 產率)，為黃色/橘色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 234.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.97-8.00 (m, 1H) 7.93-7.97 (m, 2H) 7.45 (d, J=8.85 Hz, 1H) 7.02 (s, 1H) 4.02 (s, 3H) 2.35 (s, 3H)。

步驟 D (2)：將 10% 鈹/碳 (250 毫克) 在氮大氣下添加至已溶於甲醇 (150 毫升) 中之 1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-4-甲基-1H-咪唑 (2.56 克，11.0 毫莫耳) 之經冷卻 (冰水浴) 溶液內。將燒瓶重複抽氣，並以氫氣 (雙氣瓶) 沖洗。使所形成之混合物溫熱至室溫，且於氮大氣下留置攪拌 18 小時。以氫氣滌氣。使粗製反應混合物經過短矽藻土 (Celite®) 填充柱過濾。將反應容器與填充柱以甲醇沖洗。在真空中濃縮濾液。使殘留物於高真空下乾燥過夜，而得 3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯胺 (2.25 克，100% 產率)，為帶黑色/灰色蠟狀固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 204.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.69 (s, 1H) 7.01 (d,

$J=8.55$  Hz, 1H) 6.82 (s, 1H) 6.33 (d,  $J=2.14$  Hz, 1H) 6.30 (d,  $J=8.55$  Hz, 1H) 3.78 (s, 3H) 2.33 (s, 3H)。

步驟 D (3)：將二氯甲烷(125 毫升)添加至裝有 3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺(3.14 克，16.34 毫莫耳)與 1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮(3.79 克，16.34 毫莫耳)之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌 24 小時，並在真空中濃縮。將粗製殘留物使用矽膠層析純化(10-66% EtOAc/己烷，線性梯度，歷經 72 分鐘，流率 25 毫升/分鐘)，而得 1-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-4-甲基-1H-咪唑(0.798 克，87% 產率)，為黃色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 246.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.73 (d,  $J=1.53$  Hz, 1H) 7.23 (d,  $J=8.24$  Hz, 1H) 6.86-6.94 (m, 3H) 3.87 (s, 3H) 2.31 (s, 3H)。

步驟 D (4)：於冰水浴中，將甲醇性氨(1.0M，100 毫升，100 毫莫耳)添加至裝有 1-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-4-甲基-1H-咪唑(500 毫克，2.04 毫莫耳)之燒瓶中。在添加完成後，將所形成之漿液攪拌 10 分鐘，然後使其溫熱至室溫。24 小時後，使反應混合物在真空中濃縮至乾涸。使所形成之固體於高真空下乾燥，而得 1-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)硫脲(0.529 克，100% 產率)，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 263.3。

步驟 D (5)：將碘甲烷(0.066 毫升，1.07 毫莫耳)添加至 1-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)硫脲(280 毫克，1.07 毫莫耳)在無水乙醇(5 毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在 50°C 下加熱 3 小時。於冷卻至室溫後，使反應物在真空中濃縮。將粗製殘留物使用矽膠層析純化(0-10% MeOH/氯仿，線

性梯度，歷經72分鐘，流率25毫升/分鐘)，而得1-(4-異硫氰基-2-甲氧基)-4-甲基-1H-咪唑氫碘酸鹽(135毫克，46%產率)，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 277.2。

### 製備E

N'-4-(3-氯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧基胺甲鹽胺基硫代酸



步驟E (1)：將3-氯基-1H-1,2,4-三唑(2.76克，26.7毫莫耳)、1-氯基-2-甲氧基-4-硝基苯(5.0克，26.7毫莫耳)、氫氧化鉀薄片(1.496克，26.7毫莫耳)及DMSO (25毫升)之混合物，在密封反應容器100°C中加熱24小時。使反應物冷卻至室溫，並添加另外數份3-氯基-1H-1,2,4-三唑(1.38克，0.5當量)與氫氧化鉀(0.75克，0.5當量)。將反應容器再封合，且加熱至110°C，歷經另外24小時。使所形成之混合物冷卻至室溫，並倒入500毫升水中。以EtOAc (3 x 100毫升)萃取含水混合物。將合併之有機物質以鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗製殘留物使用矽膠層析純化(0-5% MeOH/氯仿，線性梯度，歷經144分鐘，流率25毫升/分鐘)，而得2-(3-氯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基酚(0.924克，3.84毫莫耳，14.4%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 241.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.97 (寬廣 s., 1H) 9.24 (s, 1H) 7.90-7.95 (m, 1H) 7.89 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.84 (dd, J=8.85, 2.44 Hz, 1H)。

步驟E (2)：將碘甲烷(0.860毫升，13.82毫莫耳)添加至2-(3-

氯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基酚(1.33克, 5.53毫莫耳)、氫氧化鉀(0.388克, 6.91毫莫耳)及DMSO (25毫升)之混合物中。將混合物於室溫下留置攪拌24小時。將反應混合物倒入水(250毫升)中, 並以EtOAc (3x100毫升)萃取。將合併之萃液以水洗滌, 以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。將粗製殘留物使用矽膠管柱層析純化(0-1% MeOH/ 氯仿, 線性梯度, 歷經72分鐘, 流率25毫升/分鐘)。合併純溶離份, 且濃縮, 而得3-氯基-1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑(0.924克, 3.63毫莫耳, 65.6%產率), 為淡黃色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 255.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.35 (s, 1H) 7.36 (d, J=8.55 Hz, 1H) 6.29-6.34 (m, 2H) 3.80 (s, 3H) 2.46 (s, 3H)。

步驟E (3): 於20毫升小玻璃瓶中, 將水(8毫升)與二氧陸園(8毫升)添加至3-氯基-1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑(0.900克, 3.53毫莫耳)與硫化鈉(1.379克, 17.67毫莫耳)之混合物中。將小玻璃瓶加蓋, 並於70-80°C下加熱24小時。使混合物冷卻至室溫, 倒入水(300毫升)中, 且以EtOAc (2x150毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得4-(3-氯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧基苯胺(577毫克, 73%), 為褐色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 225.1。

步驟E (4): 將二氯甲烷(25毫升)添加至裝有4-(3-氯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧基苯胺(0.577克, 2.57毫莫耳)與1,1'-硫代羰基二-2(1H)-吡啶酮(0.597克, 2.57毫莫耳)之燒瓶中。

將所形成之混合物在室溫下攪拌24小時。使粗製反應混合物在真空中濃縮，並將粗產物使用矽膠層析純化(0-5% EtOAc/ 氯仿，線性梯度液)，而得3-氯基-1-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑(529毫克，1.983毫莫耳，77%產率)，為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 267.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.67 (s, 1H) 7.79 (d, J=8.55 Hz, 1H) 6.98 (dd, J=8.70, 1.98 Hz, 1H) 6.91 (d, J=1.83 Hz, 1H) 3.97 (s, 3H)。

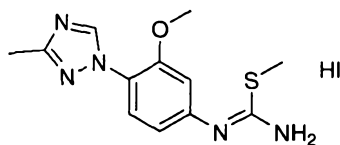
步驟E (5)：於冰水浴中，將甲醇性氫(1.0M，25毫升，25毫莫耳)添加至裝有3-氯基-1-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑、4-氯基-1-(4-異硫氰基-2-甲氧基-苯基)-1H-咪唑(525毫克，1.968毫莫耳)之燒瓶中。在添加完成後，將所形成之漿液攪拌10分鐘，然後使其溫熱至室溫。24小時後，使反應混合物在真空中濃縮至乾涸，而得1-(4-(3-氯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧苯基)硫脲(560毫克，100%產率)，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 284.1。

步驟E (6)：將碘甲烷(0.164毫升，2.62毫莫耳)添加至1-(4-(3-氯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧苯基)(550毫克，1.938毫莫耳)在無水乙醇(25毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在70℃下加熱3小時。於冷卻至室溫後，使反應物在真空中濃縮。將殘留揮發性物質在高真空中移除，而得N'-4-(3-氯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽(865毫克，100%產率)，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 298.1。

製備F

N'-3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲酯胺基硫代

酸甲酯氫碘酸鹽



步驟 F (1)：將 3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (5.0 克，60.2 毫莫耳)、1-氯基-2-甲氧基-4-硝基苯 (11.3 克，60.2 毫莫耳) 及 KOH 薄片 (3.4 克，48.1 毫莫耳) 在無水 DMSO (50 毫升) 中之混合物，於 80°C 下加熱 6 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並倒入 800 毫升水中，且激烈攪拌。以 EtOAc (3 x 200 毫升) 萃取含水混合物。將合併之有機物質以鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗製殘留物使用矽膠層析純化 (0-2% MeOH/ 氯仿，線性梯度液)，而得 1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (3.7 克，26% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 235.2。

步驟 F (2)：將 10% 鈀/碳 (1.2 克) 在氮大氣下添加至已溶於甲醇 (250 毫升) 中之 1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (3.7 克，12.7 毫莫耳) 之經冷卻 (冰水浴) 溶液內。將燒瓶重複抽氣，並以氫氣 (雙氣瓶) 沖洗。使所形成之混合物溫熱至室溫，且於氮大氣下留置攪拌 18 小時。以氮氣滌氣。使粗製反應混合物經過短矽藻土 (Celite®) 填充柱過濾。將反應容器與填充柱以甲醇沖洗。在真空中濃縮濾液。使殘留物於高真空下乾燥過夜，而得 3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基) 苯胺 (2.44 克，94% 產率)，為帶紅色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 205.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.35 (s, 1H) 7.36 (d, J=8.55 Hz, 1H) 6.29-6.34 (m, 2H) 3.80 (s, 3H) 2.46 (s, 3H)。

步驟 F (3): 將二氯甲烷 (125 毫升) 添加至裝有 3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺 (4.00 克, 19.59 毫莫耳) 與 1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮 (4.55 克, 19.59 毫莫耳) 之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌 24 小時。使粗製反應混合物濃縮, 並將粗產物使用矽膠層析 (0-5% EtOAc/ 氯仿) 線性梯度純化, 而得 1-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (3.91 克, 15.88 毫莫耳, 81% 產率), 為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 247.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.64 (s, 1H) 7.78 (d, J=8.55 Hz, 1H) 6.96 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1H) 6.90 (d, J=2.14 Hz, 1H) 3.94 (s, 3H) 2.48 (s, 3H)。

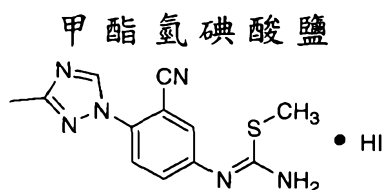
步驟 F (4): 於冰水浴中, 將甲醇性氨 (1.0M, 100 毫升, 100 毫莫耳) 添加至裝有 1-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (3.91 克, 15.88 毫莫耳) 之燒瓶中。在添加完成後, 將所形成之漿液攪拌 10 分鐘, 然後使其溫熱至室溫。24 小時後, 使反應混合物在真空中濃縮至乾涸, 而得 1-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲 (4.18 克, 13.81 毫莫耳, 87% 產率), 為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 264.0。

步驟 F (5): 將碘甲烷 (1.04 毫升, 16.67 毫莫耳) 添加至 1-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲 (4.18 克, 15.87 毫莫耳) 在無水乙醇 (100 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物在 70°C 下加熱 3 小時。於冷卻至室溫後, 使反應物在真空中濃縮。將殘留揮發性物質在高真空中移除, 而得 3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯, 氫碘酸鹽 (6.52 克, 16.09 毫莫耳, 101% 產率), 為白色固體。

LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 278.1。

### 製備 G

N'-3-氰基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲硫胺基硫代酸



步驟 G (1)：將 3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (6.83 克，82 毫莫耳)、2-氰基-5-硝基苯甲腈 (15 克，82 毫莫耳) 及碳酸鉀 (34.1 克，246 毫莫耳) 在無水乙腈 (200 毫升) 中之混合物，於 70°C 下加熱 16 小時。使深褐色反應混合物冷卻至室溫，並倒入水 (500 毫升) 中。以 EtOAc (3 x 200 毫升) 萃取含水混合物。將合併之有機層以鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗製殘留物使用矽膠層析純化 (40-100% 醋酸乙酯 / 己烷，線性梯度液)，而得 2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯甲腈 (10.9 克，58% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 230.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 2.53 (s, 3H) 8.10 (d, J=9.16 Hz, 1H) 8.56 (dd, J=9.16, 2.44 Hz, 1H) 8.68 (d, J=2.44 Hz, 1H) 8.93 (s, 1H)。

步驟 G (2)：將 10% 鈀 / 碳 (5.06 克) 在氮大氣下添加至已溶於甲醇 (100 毫升) 中之 2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯甲腈 (10.9 克，47.6 毫莫耳) 之經冷卻 (冰水浴) 溶液內。將燒瓶重複抽氣，並以氫氣 (雙氣瓶) 沖洗。使所形成之混合物溫熱至室溫，且於氮大氣下留置攪拌 16 小時。以氫氣滌氣。使粗製反應混合物經過短矽藻土 (Celite®) 填充柱過濾。將反應容器與填充柱以甲醇沖洗。在真空中濃縮濾液。使殘留



物於高真空下乾燥過夜，而得5-胺基-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲腈(6.59克，70%產率)，為褐色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 200.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.29-2.37 (m, 3H) 5.99 (s, 2H) 6.94 (dd, J=8.85, 2.44 Hz, 1H) 7.00 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.37 (d, J=8.54 Hz, 1H) 8.69-8.81 (m, 1H)。

步驟 G (3)：將二氯甲烷(100毫升)添加至裝有5-胺基-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲腈(6.59克，33.1毫莫耳)與1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮(7.68克，33.1毫莫耳)之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌24小時。使粗製反應混合物濃縮，並將粗產物使用矽膠層析(0-5% EtOAc/ 氯仿)線性梯度純化，而得5-異硫氰基-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲腈(5.19克，15.88毫莫耳，56%產率)，為黃色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 242.0。

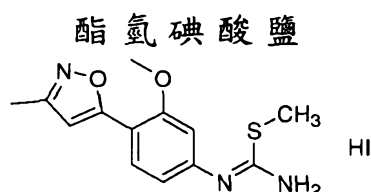
步驟 G (4)：將甲醇性氨(1.0M，100毫升，100毫莫耳)添加至裝有1-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(5.19克，21.5毫莫耳)之燒瓶中。在室溫下攪拌24小時後，使反應混合物在真空中濃縮至乾涸，而得1-(3-氰基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲(5.56克，100%產率)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.39 (s, 3H) 7.74 (d, J=8.85 Hz, 1H) 7.91 (dd, J=8.85, 2.14 Hz, 1H) 8.25 (d, J=2.14 Hz, 1H) 8.98 (s, 1H) 10.10 (s, 1H)。

步驟 G (5)：將碘甲烷(1.48毫升，23.7毫莫耳)添加至1-(3-氰基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲(5.56克，21.5毫莫耳)在無水乙醇(200毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在

70°C 下加熱 3 小時。於冷卻至室溫後，使反應物在真空中濃縮。將殘留揮發性物質在高真空中移除，而得 8.25 克 (96% 產率) 標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 273.1。

#### 製備 H

N'-3-甲氧基-4-(3-甲基異噁唑-5-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲



步驟 H (1)：將 3-甲基-5-(三丁基錫烷基)異噁唑 (2.4 克，6.4 毫莫耳，H. Yamanaka 等人 *Tetrahedron*, **1991**, 47, 5111) 與二氯雙(三苯膦)鉀(II) (45 毫克，0.0643 毫莫耳) 添加至 1-溴基-2-甲氧基-4-硝基苯 (1.26 克，5.5 毫莫耳) 在二氧陸園 (25 毫升) 中之經脫氣溶液內。將所形成之混合物加熱至回流 (105°C 油浴溫度)，歷經 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並在真空中濃縮。使殘留物溶於二氯甲烷中，且以水洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化，而得 5-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-甲基異噁唑 (600 毫克，40% 產率)。

步驟 H (2)：將 5-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-甲基異噁唑 (750 毫克，3.2 毫莫耳) 分次添加 (發現放熱) 至氯化錫(II) (3.0 克)、濃鹽酸 (3.0 毫升)、甲醇 (3.8 毫升) 及 THF (15 毫升) 之經攪拌混合物中。將所形成之混合物在室溫下攪拌 3 小時。於真空中移除溶劑。將殘留物以水稀釋，並以 MTBE 萃取。以 10% NaOH 溶液使水層鹼化至 pH 13。以氯仿萃取鹼性溶液。使有機層

以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得3-甲氧基-4-(3-甲基異噁唑-5-基)苯胺(550毫克，84%產率)。

步驟H(3)：將二氯甲烷(20毫升)添加至裝有3-甲氧基-4-(3-甲基異噁唑-5-基)苯胺(500毫克，2.448毫莫耳)與1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮(569毫克，2.448毫莫耳)之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌24小時。使粗製反應混合物濃縮，並將粗產物使用矽膠層析(20-50% EtOAc/己烷)線性梯度純化，而得5-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-3-甲基異噁唑(0.510克，84%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 247.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.86 (d, J=8.56 Hz, 1H) 7.06 (d, J=2.01 Hz, 1H) 6.99 (dd, J=8.44, 1.89 Hz, 1H) 6.73 (s, 1H) 3.97 (s, 3H) 2.31 (s, 3H)。

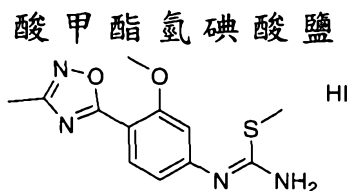
步驟H(4)：將甲醇性氫(1.3毫升，9.28毫莫耳)添加至裝有MeOH (4.6毫升)中之5-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-3-甲基異噁唑(508毫克，2.063毫莫耳)之燒瓶內。於室溫下攪拌24小時後，使反應混合物在真空中濃縮至乾涸，而得1-(3-甲氧基-4-(3-甲基異噁唑-5-基)苯基)硫脲(540毫克，2.051毫莫耳，99%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 264.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.82 (d, J=8.56 Hz, 1H) 7.49-7.54 (m, 1H) 6.99 (dd, J=8.56, 2.01 Hz, 1H) 6.67 (s, 1H) 3.96 (s, 3H) 2.30 (s, 3H)。

步驟H(5)：將碘甲烷(128微升，2.05毫莫耳)添加至1-(3-甲氧基-4-(3-甲基異噁唑-5-基)苯基)硫脲(540毫克，2.051毫莫耳)在無水乙醇(15毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在50℃下加熱24小時。於冷卻至室溫後，使反應物在真空中濃縮。將殘留揮發性物質在高真空中移除，而得831毫克(100%)

產率)標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 278.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.99 (d, J=8.31 Hz, 1H) 7.18 (d, J=2.01 Hz, 1H) 7.06 (dd, J=8.31, 2.01 Hz, 1H) 6.78 (s, 1H) 4.01 (s, 3H) 2.74 (s, 3H) 2.32 (s, 3H)。

#### 製備 I

N'-3-甲氧基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基胺甲鹽胺基硫代



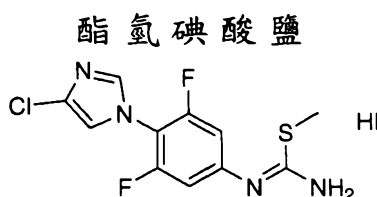
步驟 I (1): 將二氯甲烷(50 毫升)添加至裝有 3-甲氧基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯胺(1.2 克, 5.85 毫莫耳, N. Smith 等人 PCT 公報 WO 2003/077918)與 1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮(1.36 克, 5.85 毫莫耳)之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌 24 小時。使粗製反應混合物濃縮, 並將粗產物使用矽膠層析(20-50% EtOAc/ 己烷)線性梯度純化, 而得 5-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑(1.28 克, 5.18 毫莫耳, 89% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 248.2。

步驟 I (2): 將甲醇性氫(3.33 毫升, 23.3 毫莫耳)添加至裝有 MeOH (12 毫升)中之 5-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑(1.28 克, 5.18 毫莫耳)之燒瓶內。在室溫下攪拌 24 小時後, 使反應混合物在真空中濃縮至乾涸, 而得 1-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)硫脲(1.368 克, 5.18 毫莫耳, 100% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 265.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.94 (d, J=8.56 Hz, 1H) 7.77 (d, J=2.01 Hz, 1H) 7.06 (dd, J=8.31, 2.01 Hz, 1H) 3.95 (s, 3H) 2.40 (s, 3H)。

步驟 I (3)：將碘甲烷(0.170 毫升，2.72 毫莫耳)添加至 1-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)硫脲(0.72 克，2.72 毫莫耳)在無水乙醇(20 毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在 50°C 下加熱 24 小時。於冷卻至室溫後，使反應物在真空中濃縮。將殘留揮發性物質在高真空中移除，而得 1.11 克(100% 產率)標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 279.2。

#### 製備 J

N'-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3,5-二氟苯基胺甲醯胺基硫代酸甲



步驟 J (1)：將 4-氯基-1H-咪唑(1.18 克，11.5 毫莫耳)、1,2,3-三氟-5-硝基苯(1.7 克，9.60 毫莫耳)及碳酸鉀(1.86 克，13.4 毫莫耳)在 DMF (10 毫升)中之混合物，於 50°C 下加熱 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並攪拌 16 小時。將反應混合物以 EtOAc (200 毫升)稀釋，且以水與鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物使用矽膠管柱層析純化(50% EtOAc/己烷)，而得 4-氯基-1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-1H-咪唑(2.0 克，80% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 260.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.03-8.10 (m, 2H) 7.71 (q, J=1.83 Hz, 1H) 7.19 (q, J=1.93 Hz, 1H)。

步驟 J (2)：將 10% 鈀/碳(0.500 克)於氮大氣下添加至 4-氯基-1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-1H-咪唑(1.9 克，7.32 毫莫耳)在 EtOH (30 毫升)中之溶液內。將燒瓶重複抽氣，並以氫氣(雙氣瓶)

沖洗。使所形成之混合物溫熱至室溫，且於氮大氣下留置攪拌 1.5 小時。以氮氣滌氣。使粗製反應混合物經過短矽藻土 (Celite®) 填充柱過濾。將反應容器與填充柱以甲醇沖洗。在真空中濃縮濾液。使殘留物於高真空下乾燥過夜，而得 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3,5-二氟苯胺與 3,5-二氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯胺之 1:1 混合物 (1.67 克，~99% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 230.1 與 196.2。

步驟 J (3)：將二氯甲烷 (15 毫升) 添加至裝有 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3,5-二氟苯胺 / 3,5-二氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯胺之 1:1 混合物 (1.0 克，4.36 毫莫耳) 與 1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮 (1.012 克，4.36 毫莫耳) 之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌 16 小時。使粗製反應混合物濃縮，並將粗產物使用矽膠層析純化 (60% EtOAc/ 己烷)，而得 4-氯基-1-(2,6-二氟-4-異硫氰基苯基)-1H-咪唑 (195 毫克，0.718 毫莫耳，17% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 272.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.57 (d, J=1.83 Hz, 1H) 7.07 (d, J=1.53 Hz, 1H) 6.94-7.04 (m, 2H)。

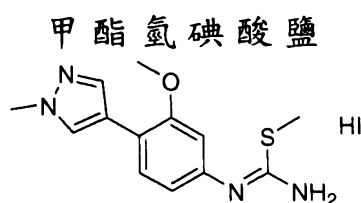
步驟 J (4)：將甲醇性氨 (2.0M，5 毫升，10 毫莫耳) 添加至裝有 4-氯基-1-(2,6-二氟-4-異硫氰基苯基)-1H-咪唑 (195 毫克，0.718 毫莫耳) 之燒瓶中。3 小時後，使反應混合物在真空中濃縮至乾涸，而得 1-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3,5-二氟苯基)硫脲 (207 毫克，100% 產率)，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 289.2

步驟 J (5)：將碘甲烷 (0.047 毫升，0.753 毫莫耳) 添加至 1-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3,5-二氟苯基)硫脲 (207 毫克，0.717 毫莫耳) 在無水乙醇 (4 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物在

60°C 下加熱 16 小時。於冷卻至室溫後，使反應物在真空中濃縮。將殘留揮發性物質在高真空中移除，而得 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3,5-二氯苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯氫碘酸鹽 (309 毫克，0.717 毫莫耳，100% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 303.1。

#### 製備 K

N'-3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸



步驟 K (1): 將 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]-二氯鈹 (II) (與二氯甲烷之 1:1 複合物，7.0 克，8.62 毫莫耳) 添加至 1-溴基-2-甲氧基-4-硝基苯 (20 克，86.2 毫莫耳)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-1H-吡唑 (23.3 克，112 毫莫耳) 及碳酸鉀 (23.6 克，122 毫莫耳) 在 DMF (200 毫升) 中之經脫氣混合物內。將混合物在 150°C 下加熱 18 小時。使粗製反應混合物冷卻至室溫，並經過矽藻土 (Celite®) 過濾。將反應混合物以 EtOAc (200 毫升) 稀釋，且以水，接著以鹽水洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物使用矽膠管柱層析純化 (EtOAc/己烷)，而得 4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (14 克，70% 產率)。

步驟 K (2): 將 10% 鈹 / 碳 (1.0 克) 於氮大氣下添加至 4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (10.0 克，42.9 毫莫耳) 在甲醇 (100 毫升) 中之溶液內。將燒瓶重複抽氣，並以氫氣沖洗。將所形成之混合物在室溫下攪拌 16 小時。將反應容器以氮

氣滌氣。使粗製反應混合物經過短矽藻土(Celite®)填充柱過濾。將反應容器與填充柱以甲醇沖洗。在真空中濃縮濾液。使殘留物於高真空下乾燥過夜，而得3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(6.8克，78%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 204.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.84 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.19 (d, J=8.2 Hz, 1H) 6.28 (s, 1H), 6.18 (d, J=8.2 Hz, 1H) 5.31 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

步驟K (3)：將二氯甲烷(25毫升)添加至裝有3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(1.5克，7.38毫莫耳)與1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮(2.57克，11.1毫莫耳)之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌16小時。使反應混合物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠層析純化(30% EtOAc/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，及濃縮。使所形成之固體自己烷再結晶，而得4-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡唑(1.46克，5.95毫莫耳，81%產率)，為淡黃色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 272.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.57 (d, J=1.83 Hz, 1H) 7.07 (d, J=1.53 Hz, 1H) 6.94-7.04 (m, 2H)。

步驟K (4)：將甲醇性氨(2.0M，20毫升，40毫莫耳)添加至裝有4-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡唑(1.46克，5.95毫莫耳)之燒瓶中。3小時後，使反應混合物在真空中濃縮。將固體以乙醚研製。藉真空過濾收集固體，並在高真空下乾燥，而得1-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)硫脲(1.35克，86%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 263.1。

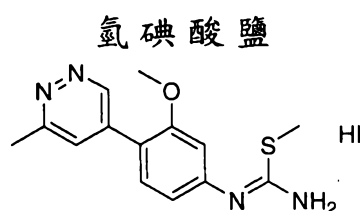
步驟K (5)：將碘甲烷(595毫克，4.19毫莫耳)添加至1-(3-甲



氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)硫脲(1.00克, 3.81毫莫耳)在無水乙醇(10毫升)中之溶液內。將所形成之混合物於75℃下攪拌16小時。使反應混合物在真空中濃縮。將殘留物以乙醚研製。藉真空過濾收集固體, 並於高真空下乾燥, 在高真空中移除殘留揮發性物質, 而得1.48克(96%產率)標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 277.1。

#### 製備 L

N'-3-甲氧基-4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯



步驟 L (1): 於高壓瓶中, 裝填 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]-二氯鈹(II) (與二氯甲烷之 1:1 複合物, 1.56克, 2.15毫莫耳)、醋酸鉀(5.25克, 22.5毫莫耳)、1-溴基-2-甲氧基-4-硝基苯(5.0克, 21.5毫莫耳)、雙(品啞可基)二硼(6.6克, 25毫莫耳)及 1,4-二氧陸園(100毫升)。混合物係經由使氮起泡經過溶液而脫氣。將瓶子加蓋, 並在 80℃ 下加熱 5 小時。將所形成之混合物以 EtOAc (500 毫升) 稀釋, 且以 1N HCl 水溶液 (500 毫升) 洗滌。將有機層以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得 2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園(7.0克, 100%產率), 為褐色固體。將粗製物質使用於後續化學, 無需純化。

步驟 L (2): 於高壓瓶中, 裝填 2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園(6.1克, 13.8毫莫耳)、[1,1'-雙(二

苯基磷基)二環戊二烯鐵]-二氯鈹(II) (與二氯甲烷之1:1複合物, 1.0克, 1.1毫莫耳)、4-溴基-6-甲基嗒吡1-氧化物(2.0克, 11毫莫耳, B. Buettelmann 等人美國專利申請案公報2004/0254179 A1)、碳酸銨(在5毫升水中, 8.0克, 21毫莫耳)及1,4-二氧陸園(80毫升)。混合物係經由使氮起泡經過溶液而脫氣。將瓶子加蓋, 並於110°C下加熱2小時。使所形成之混合物經過矽藻土(Celite®)過濾。使濾液在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化(EtOAc/己烷), 而得4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-6-甲基嗒吡1-氧化物(1.4克, 49%產率)。

步驟L (3): 將10%鈹/碳(140毫克), 接著為5滴濃HCl, 於氮大氣下添加至4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-6-甲基嗒吡1-氧化物(1.4克, 53.6毫莫耳)在甲醇(20毫升)中之溶液內。將燒瓶重複抽氣, 並以氮氣沖洗至3公斤氮壓力。將所形成之混合物在室溫下攪拌4小時。將反應容器以氮氣滌氣。使粗製反應混合物經過短矽藻土(Celite®)填充柱過濾。將反應容器與填充柱以甲醇沖洗。在真空中濃縮濾液。將粗產物使用矽膠管柱層析純化(EtOAc/己烷), 而得3-甲氧基-4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯胺鹽酸鹽(850毫克, 49%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 216.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.54 (s, 1H) 8.39 (s, 1H) 7.68 (d, J=9.2 Hz, 1H) 6.44 (m, 2H) 3.85 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)。

步驟L (4): 將二氯甲烷(20毫升)添加至裝有3-甲氧基-4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯胺鹽酸鹽(900毫克, 3.58毫莫耳)與1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮(913毫克, 3.93毫莫耳)之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌16小時。使反應混合物在真空

中濃縮。將粗產物使用矽膠層析純化(0-50% EtOAc/ 二氯甲烷)，而得5-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-3-甲基嗒吡(650毫克，2.53毫莫耳，70.7%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 258.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 9.18 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.43 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.32 (d, J=7.93 Hz, 1H) 6.95 (dd, J=8.09, 1.98 Hz, 1H) 6.83 (d, J=2.14 Hz, 1H) 3.85 (s, 3H) 2.75 (s, 3H)。

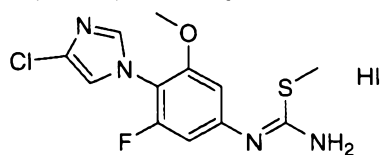
步驟L (5)：將甲醇性氨(2.0M，20毫升，40毫莫耳)添加至裝有5-(4-異硫氰基-2-甲氧苯基)-3-甲基嗒吡(650毫克，2.53毫莫耳)之燒瓶中。4小時後，使反應混合物在真空中濃縮，而得1-(3-甲氧基-4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯基)硫脲(690毫克，100%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 275.2。

步驟L (6)：將碘甲烷(0.165毫升，2.64毫莫耳)添加至1-(3-甲氧基-4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯基)硫脲(690毫克，2.52毫莫耳)在無水乙醇(15毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在55℃下攪拌16小時。使反應混合物在真空中濃縮，而得1.04克(99%產率)標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 289.2。

#### 製備M

N'-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-氟基-5-甲氧苯基胺甲醯胺基硫

代酸甲酯氫碘酸鹽



步驟M (1)：將氯甲酸乙酯(16.6克，153毫莫耳)添加至2,3-二氯酚(20克，153毫莫耳)與三乙胺(20.7毫升，146毫莫耳)在EtOAc (200毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在室溫

下攪拌2小時。將粗製反應物倒入1N HCl中，並以EtOAc萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物使用矽膠管柱層析純化(5% EtOAc/己烷)，而得2,3-二氟苯基碳酸乙酯(20克，64%產率)。

步驟M (2)：將濃硫酸與硝酸之混合物(1:1比例，60毫升總體積)慢慢地且小心地添加至2,3-二氟苯基碳酸乙酯(20克，98.9毫莫耳)在濃硫酸(15毫升)中之溶液內。在整個添加中，內部溫度係被保持於室溫下。在添加完成後，將所形成之混合物攪拌2小時。將混合物傾倒在冰上，並以氯仿萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物使用矽膠管柱層析(己烷)純化，而得2,3-二氟-5-硝基苯基碳酸乙酯(1.5克，6%產率)。

步驟M (3)：將氫氧化銨水溶液(5毫升)添加至2,3-二氟-5-硝基苯基碳酸乙酯(250毫克，1.0毫莫耳)在EtOAc(4毫升)中之溶液內。以1N HCl使反應混合物淬滅。將混合物以水稀釋，並以EtOAc萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得2,3-二氟-5-硝基酚(150毫克，85%產率)。

步驟M (4)：將氫化鈉(120毫克，5毫莫耳)添加至2,3-二氟-5-硝基酚(250毫克，1.4毫莫耳)在DMF/THF(4毫升/4毫升)中之溶液內。10分鐘後，添加碘甲烷(0.2毫升，5毫莫耳)。將混合物在80°C下加熱2小時。以1N HCl使反應混合物淬滅。將混合物以水稀釋，並以EtOAc萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得1,2-二氟

-3-甲氧基-5-硝基苯(130毫克，48%產率)。

步驟 M (5)：將4-氯基-1H-咪唑(102毫克，1.00毫莫耳)、1,2-二氟-3-甲氧基-5-硝基苯(200毫克，1.00毫莫耳)及碳酸鉍(325毫克，1毫莫耳)在乙腈(6毫升)中之混合物，於80°C下加熱12小時。以1N HCl使反應混合物淬滅。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物使用矽膠管柱層析純化(20% EtOAc/己烷)，而得4-氯基-1-(2-氟基-6-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑(60毫克，22%產率)。

步驟 M (6)：將4-氯基-1-(2-氟基-6-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑(60毫克，0.22毫莫耳)、鋅粉(70毫克，1.1毫莫耳)、氯化銨(58毫克，1.1毫莫耳)及甲醇(5毫升)之混合物於110°C下加熱16小時。以1N HCl使反應混合物淬滅。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物使用矽膠管柱層析純化(15% EtOAc/己烷)，而得4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-氟基-5-甲氧基苯胺(20毫克，38%產率)。  
LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 242.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.59 (s, 1H) 7.28 (s, 1H) 6.96 (s, 1H), 6.08 (d, J=12.2 Hz, 1H) 5.83 (s, 2H) 3.67 (s, 3H)。

步驟 M (7)：將二氯甲烷(20毫升)添加至裝有4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-氟基-5-甲氧基苯胺(290毫克，1.200毫莫耳)與1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮(307毫克，1.320毫莫耳)之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌1小時。使反應混合物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠層析純化(0-100% EtOAc/二氯甲烷)，而得4-氯基-1-(2-氟基-4-異硫氰基-6-甲氧基

基)-1H-咪唑 (230 毫克, 0.811 毫莫耳, 67.6% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 284.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.44-7.50 (m, 1H) 6.97 (t, J=1.53 Hz, 1H) 6.76 (dd, J=9.77, 2.14 Hz, 1H) 6.68 (t, J=1.98 Hz, 1H) 3.87 (s, 3H)。

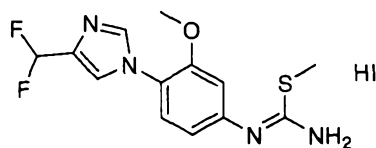
步驟 M (8): 將甲醇性氨 (2.0M, 5 毫升, 10 毫莫耳) 添加至裝有 4-氯基-1-(2-氟基-4-異硫氰基-6-甲氧苯基)-1H-咪唑 (230 毫克, 0.811 毫莫耳) 之燒瓶中。2 小時後, 使反應混合物在真空中濃縮, 而得 1-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-氟基-5-甲氧苯基) 硫脲 (244 毫克, 100% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 301.1。

步驟 M (9): 將碘甲烷 (0.061 毫升, 0.972 毫莫耳) 添加至 1-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-氟基-5-甲氧苯基) 硫脲 (0.244 克, 0.81 毫莫耳) 在無水乙醇 (5 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物於 58°C 下攪拌 3 小時。使反應混合物在真空中濃縮, 而得 0.359 克 (100% 產率) 標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 315.14. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.74 (t, J=1.37 Hz, 1H) 7.28 (t, J=1.37 Hz, 1H) 7.13 (t, J=1.83 Hz, 1H) 7.08 (dd, J=10.07, 2.14 Hz, 1H) 3.94 (s, 3H) 2.78 (s, 3H)。

#### 製備 N

N'-4-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代

酸甲酯, 氫碘酸鹽



步驟 N (1): 按照 R. Roy 等人 *Tetrahedron* 2007, 63, 4912 之方法。在 0°C 下, 於 N-(2-甲氧基-4-硝基苯基)甲醯胺 (4.0 克, 28 毫莫

耳，U. Mario 等人一般藥理學，1979, 10, 309) 與 N-甲醯基甘胺酸乙酯 (16.6 克，153 毫莫耳) 在二氯甲烷 (20 毫升) 中之溶液內，逐滴添加三乙胺 (28 毫升，72 毫莫耳) 與  $\text{POCl}_3$  (8.0 毫升，200 毫莫耳)。將反應物在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 2 小時。將混合物於矽膠上，使用二氯甲烷/乙醚 (4/1) 過濾，並在減壓下濃縮。使粗製殘留物溶於 THF (100 毫升) 中，在其中，添加  $\text{Cu}_2\text{O}$  (400 毫克，2.8 毫莫耳) 與 L-脯胺酸 (644 毫克，5.6 毫莫耳)，且將所形成之溶液於室溫下攪拌 4 小時。將 EDTA 水溶液 (5%) 添加至反應混合物中，接著，將其以 EtOAc 萃取。將粗製殘留物使用矽膠管柱層析純化 (EtOAc/二氯甲烷)，而得 1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (2.0 克，24% 產率)。

步驟 N (2)：將氫化二異丁基鋁 (1M，在甲苯中，17.2 毫升，17.1 毫莫耳) 添加至 1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (2.0 克，6.9 毫莫耳) 之  $-78^\circ\text{C}$  溶液中。30 分鐘後，以 1N HCl 使反應混合物淬滅。將混合物以水稀釋，並以 EtOAc 萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗製殘留物使用矽膠管柱層析純化 (EtOAc/己烷)，而得 1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑-4-羧甲醛 (1.0 克，59% 產率)。

步驟 N (3)：將 (二乙胺基)三氟化硫 (2.4 毫升，16.1 毫莫耳) 添加至 1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑-4-羧甲醛 (2.4 克，8.1 毫莫耳) 在二氯甲烷 (30 毫升) 中之  $0^\circ\text{C}$  溶液內。將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜，然後在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (EtOAc/己烷)，而得 4-(二氟甲基)-1-(2-

甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑 (1.6 克, 73% 產率)。

步驟 N (4): 將 10% 鈹 / 碳 (250 毫克) 於氮大氣下添加至 4-(二氟甲基)-1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑 (2.5 克, 92.9 毫莫耳) 在甲醇 (25 毫升) 中之溶液內。將燒瓶重複抽氣, 並以氫氣 (雙氣瓶) 沖洗。將所形成之混合物在室溫下攪拌 2 小時。將反應容器以氫氣滌氣。使粗製反應混合物經過短矽藻土 (Celite®) 填充柱過濾。將反應容器與填充柱以甲醇沖洗。在真空中濃縮濾液。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (EtOAc/ 己烷), 而得 4-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯胺 (1.8 克, 81% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 240.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.42 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.19-6.88 (m, 3H) 3.81 (s, 3H)。

步驟 N (5): 將二氯甲烷 (100 毫升) 添加至裝有 4-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯胺 (2.5 克, 10.45 毫莫耳) 與 1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮 (2.43 克, 10.5 毫莫耳) 之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌 18 小時。使反應混合物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠層析純化 (0-2% EtOAc/ 氯仿, 線性梯度液), 而得 4-(二氟甲基)-1-(4-異硫氰基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑 (2.26 克, 77% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 282.1。

步驟 N (6): 將甲醇性氫 (2.0M, 100 毫升, 200 毫莫耳) 添加至裝有 4-(二氟甲基)-1-(4-異硫氰基-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑 (2.26 克, 8.1 毫莫耳) 之燒瓶中。16 小時後, 使反應混合物在真空中濃縮, 而得 1-(4-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基) 硫脲 (2.08 克, 87% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 299.1。

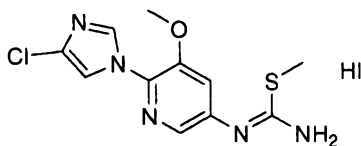


步驟 N (7): 將碘甲烷(0.440 毫升, 7.04 毫莫耳)添加至 1-(4-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)硫脲(2.00 克, 6.70 毫莫耳)在無水乙醇(75 毫升)中之溶液內。將所形成之混合物於 70°C 下攪拌 3 小時。使反應混合物在真空中濃縮, 而得 2.25 克(76% 產率)標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 313.2。

#### 製備 O

N'-6-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-基胺甲鹽胺基硫

代酸甲酯, 氫碘酸鹽



步驟 O (1): 將 4-氯基-1H-咪唑(2.72 克, 26.5 毫莫耳)、2-氯基-3-甲氧基-5-硝基吡啶(5.0 克, 26.5 毫莫耳)及 KOH 薄片(1.488 克, 26.5 毫莫耳)在無水 DMSO (25 毫升)中之混合物, 於 80°C 下加熱 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並倒入 1.0 升水中, 且激烈攪拌。將混合物在室溫下攪拌 16 小時。使用粗燒結玻璃漏斗, 藉真空過濾收集沉澱物。使固體在高真空下乾燥 24 小時, 以提供 2-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基-5-硝基吡啶(5.22 克, 20.50 毫莫耳, 77% 產率), 為淡褐色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 255.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.94 (d, J=2.44 Hz, 1H) 8.51 (d, J=1.83 Hz, 1H) 8.42 (d, J=2.44 Hz, 1H) 8.02 (d, J=1.83 Hz, 1H) 4.12 (s, 3H)。

步驟 O (2): 將鐵粉-325 網目(2.19 克, 39.3 毫莫耳)添加至裝有 2-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基-5-硝基吡啶(5.0 克, 19.64 毫莫耳)、無水乙醇(50 毫升)及冰醋酸(20 毫升)之混合物之

燒瓶中。將經水冷卻之回流冷凝管連接至燒瓶，並將不均勻混合物加熱至 100°C，且激烈攪拌 30 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，並在添加至 5M NaOH 之經冷卻及激烈攪拌之溶液中時，中和。將所形成之混合物倒入分液漏斗中，且以 EtOAc 萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 6-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-胺 (3.12 克，71% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 225.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.06 (d, J=1.83 Hz, 1H) 7.53 (dd, J=13.28, 1.98 Hz, 2H) 6.70 (d, J=2.44 Hz, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.86 (寬廣 s., 2H)。

步驟 O (3)：將二氯甲烷 (100 毫升) 添加至裝有 6-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-胺 (3.0 克，13.35 毫莫耳) 與 1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮 (3.10 克，13.35 毫莫耳) 之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌 18 小時。使反應混合物於真空中濃縮。將粗產物使用矽膠層析純化 (0-5% EtOAc/ 氯仿，線性梯度液)，而得 2-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-5-異硫氰基-3-甲氧基吡啶 (2.89 克，81% 產率)，為黃色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 267.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.30 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.20 (s, 1H) 4.00 (s, 3H)。

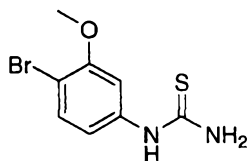
步驟 O (4)：將甲醇性氨 (2.0M，25 毫升，50 毫莫耳) 添加至裝有 2-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-5-異硫氰基-3-甲氧基吡啶 (2.5 克，9.37 毫莫耳) 之燒瓶中。16 小時後，使反應混合物在真空中濃縮，而得 1-(6-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-基) 硫脲 (2.24 克，7.89 毫莫耳，84% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 283.9. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.24 (d, J=1.83 Hz, 1H) 8.12 (d,

$J=2.14$  Hz, 1H) 8.09 (d,  $J=2.14$  Hz, 1H) 7.79-7.82 (m, 1H) 3.90-3.95 (m, 3H)。

步驟 O (5): 將碘甲烷 (0.543 毫升, 8.68 毫莫耳) 添加至 1-(6-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-基)硫脲 (2.24 克, 7.89 毫莫耳) 在無水乙醇 (150 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物在  $80^{\circ}\text{C}$  下攪拌 3 小時。使反應混合物在真空中濃縮, 而得 3.52 克 (105% 產率) 標題化合物。LC-MS  $(M+H)^+$  298.0。

#### 製備 P

##### 1-(4-溴基-3-甲氧基)硫脲



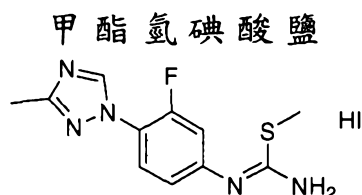
步驟 P (1): 於 4-溴基-3-甲氧基苯胺 (0.500 克, 2.48 毫莫耳) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中之溶液內, 添加 1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮 (0.575 克, 2.48 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 3 小時。將粗製反應混合物裝填至矽膠上, 並使用矽膠層析純化 (3-60% EtOAc/己烷, 線性梯度液), 而得 1-溴基-4-異硫氰基-2-甲氧基苯 (0.48 克, 75% 產率), 為灰白色固體。LC-MS  $(M+H)^+$  244.0.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.53 (d,  $J=8.56$  Hz, 1H) 6.94 (d,  $J=2.27$  Hz, 1H) 6.79 (dd,  $J=8.56, 2.27$  Hz, 1H) 3.86 (s, 3H)。

步驟 P (2): 於 1-溴基-4-異硫氰基-2-甲氧基苯 (0.46 克, 1.884 毫莫耳) 在甲醇 (5 毫升) 中之溶液內, 添加甲醇性氨 (2.0M, 4.7)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 4 小時。使粗製混合物在真空中濃縮。使固體在高真空下乾燥, 而得 0.49 克 (100%

產率)標題化合物，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 263.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.48 (d, J=8.31 Hz, 1H) 7.21 (寬廣 s., 1H) 6.78 (dd, J=8.31, 2.27 Hz, 1H) 3.85 (s, 3H)。將產物使用於後續化學，無需純化。

### 製備 Q

N'-3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸



步驟 Q (1)：將 10% 鈀 / 碳 (2.50 克，23.5 毫莫耳) 在氮大氣下添加至已溶於甲醇 (400 毫升) 中之 1-(2-氟基-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑 (15.0 克，67.5 毫莫耳，得自製備 C 步驟 1) 之經冷卻 (冰水浴) 溶液內。將燒瓶重複抽氣，並以氫氣 (雙氣瓶) 沖洗。使所形成之混合物溫熱至室溫，且於氮大氣下留置攪拌 72 小時。接著，將容器以氮氣滌氣。使反應容器與其內容物冷卻 (冰水浴)，並添加另一份之 10% 鈀 / 碳 (2.50 克，23.5 毫莫耳)。將燒瓶重複抽氣，且以氫氣 (雙氣瓶) 沖洗。使所形成之混合物溫熱至室溫，及在氮大氣下留置攪拌 6 小時。然後，將容器以氮氣滌氣。使粗製反應混合物經過短矽藻土 (Celite®) 填充柱過濾。將反應容器與 Celite® 以新的甲醇沖洗。使合併之濾液在真空中濃縮。使殘留物在高真空下乾燥過夜，而得 3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺 (12.1 克，63.0 毫莫耳，93% 產率)，為帶黑色 / 灰色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 193.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.31 (d, J=2.4 Hz,

1H), 7.47 (t, J=8.7 Hz, 1H), 6.47-6.58 (m, 2H), 3.97 (寬廣 s., 2H), 2.48 (s, 3H)。

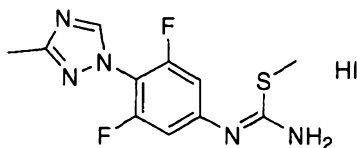
步驟 Q (2)：將二氯甲烷(125 毫升)添加至裝有 3-氟基 -4-(3-甲基 -1H-1,2,4-三唑 -1-基)苯胺(5.00 克，26.0 毫莫耳)與 1,1'-硫代羰基雙吡啶 -2(1H)-酮(6.65 克，28.6 毫莫耳)之燒瓶中。使粗製反應物在真空中濃縮。將甲醇性氨(2.0M，150 毫升，300 毫莫耳)於室溫下添加至深紅色固體殘留物中。造成淡褐色沉澱物。於攪拌 30 分鐘後，使粗製反應混合物在 -20°C 冷凍庫中急冷 1 小時。將固體沉澱物使用真空過濾收集。以冷甲醇沖洗固體，並在高真空下乾燥，而得 1-(3-氟基 -4-(3-甲基 -1H-1,2,4-三唑 -1-基)苯基)硫脲(5.48 克，84% 產率)，為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 252.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.02 (寬廣 s., 1H), 8.80 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=13.4, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)。

步驟 Q (3)：將碘甲烷(1.43 毫升，22.9 毫莫耳)添加至 1-(3-氟基 -4-(3-甲基 -1H-1,2,4-三唑 -1-基)苯基)硫脲(5.48 克，21.8 毫莫耳)在無水乙醇(200 毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在 70°C 下加熱 3 小時。於冷卻至室溫後，使反應物在 -20°C 下急冷 2 小時。藉真空過濾收集沉澱物。使固體在高真空下乾燥，而得 3-氟基 -4-(3-甲基 -1H-1,2,4-三唑 -1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽(8.40 克，21.4 毫莫耳，98% 產率)，為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 266.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.91 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=11.7, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

## 製備 R

N'-3,5-二氟-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代

酸甲酯氫碘酸鹽



步驟 R (1): 將 3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (8.12 克, 98 毫莫耳)、1,2,3-三氟-5-硝基苯 (17.3 克, 98 毫莫耳) 及碳酸氫鈉 (8.21 克, 98 毫莫耳) 在 DMSO (100 毫升) 中之混合物, 於 80°C 下加熱 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並倒入水 (800 毫升) 中。以 EtOAc (3 x 200 毫升) 萃取含水混合物。將合併之有機萃液相繼地以水 (500 毫升) 與鹽水溶液 (100 毫升) 洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。將粗製反應混合物使用矽膠層析純化 (30-80% EtOAc/己烷, 線性梯度液), 而得兩種區域異構性產物之 1.7:1.0 混合物, 為橘色固體。使橘色固體自 EtOAc (熱-冷) 再結晶, 提供 4.25 克 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑, 為白色固體。使母液自 EtOAc/己烷 (熱-室溫) 再結晶, 而得 1.89 克 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑, 為淡黃色固體。使母液於先前所述之條件下重複層析, 以提供兩份試樣。一份試樣係部份富含稍微較不極性異構物, 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑。另一份試樣係部份富含稍微較具極性異構物, 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑。使兩份試樣獨立地自 EtOAc/己烷再結晶, 提供另外 1.9 克 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑與 1.37 克 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-

三唑。獲得合併總計為 6.15 克 (26% 產率) 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑與 3.2 克 (13% 產率) 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑。

關於 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑之數據：  
LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 241.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.34 (s, 1H), 8.01-8.10 (m, 2H), 2.54 (s, 3H)。

關於 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑之數據：  
LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 241.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.08 (s, 1H), 8.04-8.08 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。得自 EtOAc/己烷之單晶生長之 X-射線分析確認此異構物之區域化學指定為 5-甲基同源物。

步驟 R (2)：將 10% 鈦 / 碳 (0.890 克，0.830 毫莫耳) 在氮大氣下添加至已溶於甲醇 (200 毫升) 中之 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (2.00 克，8.33 毫莫耳) 之經冷卻 (冰水浴) 溶液內。將燒瓶重複抽氣，並以氫氣 (雙氣瓶) 沖洗。使所形成之混合物溫熱至室溫，且於氮大氣下留置攪拌 18 小時。接著，將容器以氮氣滌氣。使粗製反應混合物經過短矽藻土 (Celite®) 填充柱過濾。將反應容器與 Celite® 以新的甲醇沖洗。使合併之濾液在真空中濃縮。使殘留物在高真空下乾燥，而得 3,5-二氟-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基) 苯胺 (1.76 克，8.37 毫莫耳，定量產率)，為帶黑色 / 灰色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 211.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.10 (1H, s), 6.25-6.36 (2H, m), 4.17 (2H, 寬廣 s.), 2.49 (3H, s)。

步驟 R (3)：將二氯甲烷 (50 毫升) 添加至裝有 3,5-二氟-4-(3-

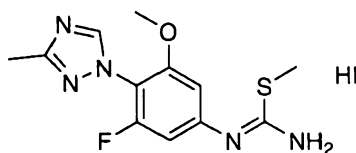
甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺(1.75克, 8.33毫莫耳)與1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮(2.90克, 8.33毫莫耳)之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌24小時, 並於真空中濃縮。將氮溶液(2.0M, 在甲醇中, 50毫升, 100毫莫耳)添加至粗製固體中。將不均勻混合物在室溫下攪拌2小時, 然後, 使用旋轉蒸發器, 於減壓下蒸發至乾涸。將固體殘留物以40毫升無水乙醇研製, 且冷卻至0°C, 歷經1小時。藉真空過濾收集固體, 及在高真空下乾燥, 而得1-(3,5-二氟-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲(1.76克, 6.54毫莫耳, 79%產率), 為灰色粉狀固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 270.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.16 (1H, 寬廣 s.), 8.77 (1H, s), 7.64 (2H, d, J=10.4 Hz), 2.35 (3H, s)。

步驟R (4): 將碘甲烷(0.413毫升, 6.63毫莫耳)添加至1-(3,5-二氟-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲(1.7克, 6.31毫莫耳)在無水乙醇(50毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在70°C下加熱3小時。於冷卻至室溫後, 使反應物在真空中濃縮。於高真空下移除殘留揮發性物質, 而得3,5-二氟-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯, 氫碘酸鹽(2.4克, 5.84毫莫耳, 92%產率), 為灰色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 284.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.86 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.9 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

#### 製備S

N'-3-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯氫碘酸鹽





步驟 S (1): 將甲醇鈉溶液 (0.5M, 在甲醇中, 17.5 毫升, 8.74 毫莫耳) 添加至裝有 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (2.1 克, 8.74 毫莫耳, 得自製備 R 步驟 R(1)) 在 THF (25 毫升) 中之溶液之圓底燒瓶內。造成稍微粉紅色。2 小時後, 使反應混合物在減壓下濃縮。將白色固體殘留物以 ~50 毫升 1N HCl 研製。藉真空過濾收集固體, 並在高真空下乾燥數小時, 而得 1-(2-氟基-6-甲氧基-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (1.84 克, 7.15 毫莫耳, 82% 產率), 為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 253.1.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.22 (s, 1H), 7.80 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (t, J=2.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

步驟 S (2): 將 10% 鈀 / 碳 (0.776 克, 0.730 毫莫耳) 在氮大氣下添加至已溶於甲醇 (150 毫升) 中之 1-(2-氟基-6-甲氧基-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (1.84 克, 7.30 毫莫耳) 之經冷卻 (冰水浴) 溶液內。將燒瓶重複抽氣, 並以氫氣 (雙氣瓶) 沖洗。使所形成之混合物溫熱至室溫, 且於氮大氣下留置攪拌 18 小時。接著, 將容器以氫氣滌氣。使粗製反應混合物經過短矽藻土 (Celite®) 填充柱過濾。將反應容器與 Celite® 以新的甲醇沖洗。使合併之濾液在真空中濃縮。使殘留物在高真空下乾燥過夜, 而得 3-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基) 苯胺 (2.17 克, 定量 % 產率), 為帶黑色 / 灰色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 223.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.02 (s, 1H), 6.11 (dd, J=11.1, 2.3 Hz, 1H), 6.06 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.04 (寬廣 s., 2H), 3.74

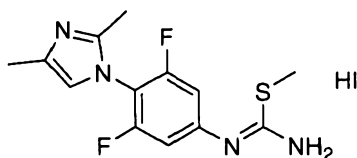
(s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

步驟 S (3)：將二氯甲烷(125 毫升)添加至裝有 3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺(5.00 克，26.0 毫莫耳)與 1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮(6.65 克，28.6 毫莫耳)之燒瓶中。使粗製反應物在真空中濃縮。將甲醇性氨(2.0M，150 毫升，300 毫莫耳)於室溫下添加至深紅色固體殘留物中。造成淡褐色沉澱物。於攪拌 30 分鐘後，使粗製反應混合物在 -20°C 冷凍庫中急冷 1 小時。將固體沉澱物使用真空過濾收集。以冷甲醇沖洗固體，並在高真空下乾燥，而得 1-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲(5.48 克，84% 產率)，為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 252.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.02 (寬廣 s., 1H), 8.80 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=13.4, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)。

步驟 S (4)：將碘甲烷(0.179 毫升，2.88 毫莫耳)添加至 1-(3-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲(0.772 克，2.74 毫莫耳)在無水乙醇(50 毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在 70°C 下加熱 3 小時。使粗製反應混合物在真空中濃縮。使殘留固體在高真空下乾燥，而得 3-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽(1.15 克，2.72 毫莫耳，99% 產率)，為黃色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 296.1。

#### 製備 T

N'-4-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-3,5-二氟苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯氫碘酸鹽



步驟 T (1): 將 2,4-二甲基-1H-咪唑 (5.00 克, 52.0 毫莫耳)、1,2-二氟-4-硝基苯 (8.27 克, 52.0 毫莫耳) 及碳酸氫鈉 (4.37 克, 52.0 毫莫耳) 在 DMSO (100 毫升) 中之混合物, 於 80°C 下加熱 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並倒入水 (800 毫升) 中。以 EtOAc (3 x 200 毫升) 萃取含水混合物。將合併之有機萃液相繼地以水 (500 毫升) 與鹽水溶液 (100 毫升) 洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使暗色殘留物溶於醋酸乙酯 (200 毫升) 中。將己烷 (50 毫升) 添加至溶液中。使所形成之混合物在室溫下熟成 72 小時。藉真空過濾收集所形成之固體。使固體在高真空下乾燥, 而得 1-(2-氟基-4-硝基苯基)-2,4-二甲基-1H-咪唑 (6.68 克, 27.8 毫莫耳, 54% 產率), 為黃色結晶性固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 236.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.13-8.22 (m, 2H), 7.51 (dd, J=8.9, 7.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.28-2.36 (m, 3H), 2.22-2.28 (m, 3H)。

步驟 T (2): 將 10% 鈀 / 碳 (2.99 克, 2.81 毫莫耳) 在氮大氣下添加至已溶於甲醇 (150 毫升) 中之 1-(2-氟基-4-硝基苯基)-2,4-二甲基-1H-咪唑 (6.6 克, 28.1 毫莫耳) 之經冷卻 (冰水浴) 溶液內。將燒瓶重複抽氣, 並以氫氣 (雙氣瓶) 沖洗。使所形成之混合物溫熱至室溫, 且於氮大氣下留置攪拌 18 小時。接著, 將容器以氮氣滌氣。使粗製反應混合物經過短矽藻土 (Celite®) 填充柱過濾。將反應容器與 Celite® 以新的甲醇沖洗。使合併之濾液在真空中濃縮。使殘留物在高真空下乾燥,

而得 4-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯胺 (6.02 克，定量產率)，為帶黑色/灰色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 206.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.00 (t, J=8.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.43-6.53 (m, 2H), 3.98 (寬廣 s., 2H), 2.16-2.28 (m, 6H)。

步驟 T (3)：將二氯甲烷 (100 毫升) 添加至裝有 4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟苯胺 (1.67 克，8.10 毫莫耳) 與 1,1'-硫代羰基雙吡啶-2(1H)-酮 (1.88 克，8.10 毫莫耳) 之燒瓶中。將所形成之混合物在室溫下攪拌 24 小時，並於真空中濃縮。將氨溶液 (2.0M，在甲醇中，50 毫升，100 毫莫耳) 添加至粗製固體中。將不均勻混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後使用旋轉蒸發器，於減壓下蒸發至乾涸。將固體殘留物以無水乙醇研製，且冷卻至 0°C，歷經 1 小時。藉真空過濾收集固體，及在高真空下乾燥，而得 1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟苯基)硫脲 (1.10 克，4.06 毫莫耳，50% 產率)，為白色粉狀固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 266.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10.06 (s, 1H), 7.91 (d, J=12.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H)。

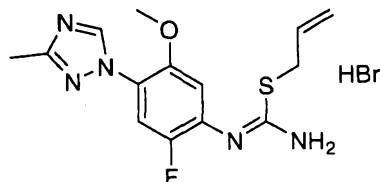
步驟 T (4) [80456-011]：將碘甲烷 (0.281 毫升，4.51 毫莫耳) 添加至 1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟苯基)硫脲 (1.14 克，4.30 毫莫耳) 在無水乙醇 (50 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物在 70°C 下加熱 3 小時。於冷卻至室溫後，使反應物在真空中濃縮。於高真空下移除殘留揮發性物質，而得 4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (1.76 克，4.32 毫莫耳，101% 產率)，為灰色

固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 280.1。

### 製備 U

N'-2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺

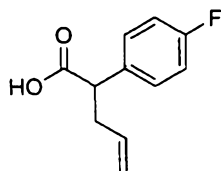
基硫代酸烯丙酯氫溴酸鹽



步驟 U (1): 將 3-溴丙烯 (0.308 毫升, 3.55 毫莫耳) 添加至 1-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲 (1.0 克, 3.55 毫莫耳, 得自製備 B 步驟 B(4)) 在無水乙醇 (25 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物在 70°C 下加熱 2 小時。於冷卻至室溫後, 使反應物在真空中濃縮。於高真空下移除殘留揮發性物質, 而得 2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸烯丙酯, 氫溴酸鹽 (1.45 克, 3.60 毫莫耳, 101% 產率), 為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 322.0。

### 製備 AA

2-(4-氟苯基)戊-4-烯酸

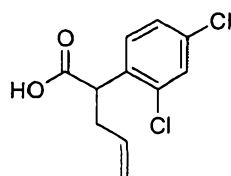


步驟 AA (1): 於 0°C 下, 將 NaHMDS (1.0M, 在 THF 中, 46.7 毫升, 46.7 毫莫耳) 添加至 2-(4-氟苯基)醋酸 (3.6 克, 23.4 毫莫耳) 在 THF (50 毫升) 中之經攪拌溶液內。將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 20 分鐘, 並添加不含溶劑之 3-溴基丙-1-烯 (2.02 毫升, 23.4 毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫。16 小時後, 以

水(3 毫升)使反應淬滅。使粗製混合物在真空中濃縮。將 NaOH 水溶液(1M, 150 毫升)添加至殘留物中, 且以 Et<sub>2</sub>O (2x100 毫升)萃取所形成之混合物。以 HCl 水溶液(1M, 200 毫升)使鹼性層酸化, 並以 Et<sub>2</sub>O (2x100 毫升)萃取所形成之溶液。將得自酸性萃取之合併有機層以鹽水/1N HCl/亞硫酸鈉之混合物洗滌, 脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物溶於甲苯(~50 毫升)中, 並在室溫下留待靜置3天。藉真空過濾收集白色固體。使固體在高真空下乾燥, 而得 2-(4-氯苯基)戊-4-烯酸(2.03 克, 10.1 毫莫耳, 43% 產率), 為灰白色結晶性固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.28-7.34 (m, 2H) 6.99-7.07 (m, 2H) 5.71 (dddd, J=17.09, 10.22, 6.87, 6.71 Hz, 1H) 5.08 (dd, J=17.09, 1.53 Hz, 1H) 5.01-5.05 (m, 1H) 3.65 (t, J=7.63 Hz, 1H) 2.75-2.87 (m, 1H) 2.52 (dt, J=14.27, 7.06 Hz, 1H)。

#### 製備 AB

##### 2-(2,4-二氯苯基)戊-4-烯酸

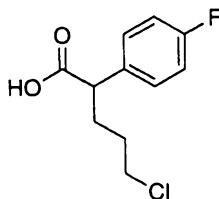


步驟 AB (1): 使用類似步驟 AA (1)之程序, 使 2-(2,4-二氯苯基)醋酸以 NaHMDS 去質子化, 並與 3-溴基丙-1-烯反應, 而得 2-(2,4-二氯苯基)戊-4-烯酸, 為透明黏稠油。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 243.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.42 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.31-7.36 (m, 1H) 7.25 (dd, J=8.24, 2.14 Hz, 1H) 5.67-5.77 (m, J=17.05, 10.19, 6.83, 6.83 Hz, 1H) 5.07 (dd, J=17.09, 1.53 Hz, 1H) 5.04 (d, J=10.38 Hz, 1H) 4.26 (t, J=7.48 Hz, 1H) 2.81 (dt, J=14.34, 7.17 Hz, 1H) 2.55 (dt, J=14.57, 7.21

Hz, 1H)。

### 製備 AC

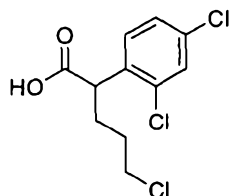
#### 2-(4-氟苯基)戊-4-烯酸



步驟 AC (1): 於 0°C 下，將 NaHMDS (1.0M，在 THF 中，100 毫升，100 毫莫耳) 添加至 2-(4-氟苯基)醋酸 (7.71 克，50.0 毫莫耳) 在 THF (100 毫升) 中之經攪拌溶液內。使所形成之混合物在 0°C 下熟成 20 分鐘，並添加不含溶劑之 1-氯基-3-碘化丙烷 (5.27 毫升，50.0 毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫。16 小時後，以水 (3 毫升) 使反應淬滅。使粗製混合物在真空中濃縮。將 NaOH 水溶液 (1M，150 毫升) 添加至殘留物中，且以 Et<sub>2</sub>O (2x100 毫升) 萃取所形成之混合物。以 HCl 水溶液 (1M，200 毫升) 使鹼性層酸化，並以 Et<sub>2</sub>O (2x100 毫升) 萃取所形成之溶液。將得自酸性萃取之合併有機層以鹽水 / 1N HCl / 亞硫酸鈉之混合物洗滌，脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (0-10% EtOAc / 己烷，線性梯度液)。合併純溶離份，且濃縮，而得 5-氯基-2-(4-氟苯基)戊酸 (7.59 克，29.6 毫莫耳，59% 產率)，為淡褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 7.30 (dd, J=8.55, 5.19 Hz, 2H) 7.04 (t, J=8.70 Hz, 2H) 3.58 (t, J=7.78 Hz, 1H) 3.53 (t, J=5.80 Hz, 2H) 2.21 (dddd, J=13.35, 10.45, 7.78, 5.34 Hz, 1H) 1.90-2.01 (m, 1H) 1.65-1.84 (m, 2H)。

### 製備 AD

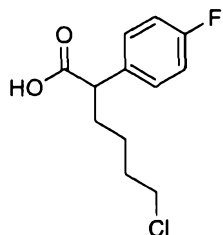
## 5-氯基-2-(2,4-二氯苯基)戊酸



步驟 AD (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(2,4-二氯苯基)醋酸(10.25 克，50.0 毫莫耳)以 NaHMDS (1.0M，在 THF 中，100 毫升，100 毫莫耳)去質子化，並與 1-氯基-3-碘化丙烷(5.27 毫升，50.0 毫莫耳)反應，在藉矽膠管柱層析純化後，獲得 5-氯基-2-(2,4-二氯苯基)戊酸(8.15 克，28.9 毫莫耳，58% 產率)，為無色油。MS (M+H)<sup>+</sup> 280.9. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.47 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.34-7.40 (m, 1H) 7.28-7.33 (m, 1H) 4.22 (t, J=7.48 Hz, 1H) 3.57 (t, J=6.41 Hz, 2H) 2.27 (dddd, J=13.08, 10.64, 7.55, 5.34 Hz, 1H) 1.95-2.05 (m, 1H) 1.82-1.92 (m, 1H) 1.68-1.81 (m, 1H)。

## 製備 AE

## 6-氯基-2-(4-氟苯基)己酸



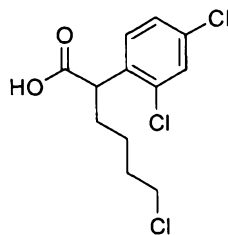
步驟 AE (1)：於 0°C 下，將 NaHMDS (1.0M，在 THF 中，200 毫升，200 毫莫耳)添加至 2-(4-氟苯基)醋酸(15.41 克，100 毫莫耳)在 THF (200 毫升)中之經攪拌溶液內。使所形成之混合物於 0°C 下熟成 20 分鐘，並添加不含溶劑之 1-氯基-4-碘基丁烷(21.85 克，100 毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫。16 小時後，以水(3 毫升)使反應淬滅。使粗製混合物在真空中濃縮。將



NaOH 水溶液 (1M, 150 毫升) 添加至殘留物中, 且以 Et<sub>2</sub>O (2x250 毫升) 萃取所形成之混合物。以 HCl 水溶液 (1M, 200 毫升) 使鹼性層酸化, 並以 Et<sub>2</sub>O (2x250 毫升) 萃取所形成之溶液。將得自酸性萃取之合併有機層以鹽水 / 1N HCl / 亞硫酸鈉之混合物洗滌, 脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及在真空中濃縮, 而得 6-氯基-2-(4-氯苯基)己酸 (22.8 克, 84 毫莫耳, 84% 產率), 為黏稠油, 其係於靜置時慢慢地固化, 以提供淡褐色固體。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 243.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.29 (dd, J=8.70, 5.34 Hz, 2H) 7.03 (t, J=8.70 Hz, 2H) 3.56 (t, J=7.63 Hz, 1H) 3.51 (t, J=6.56 Hz, 2H) 2.06-2.14 (m, 1H) 1.74-1.85 (m, 3H) 1.33-1.51 (m, 2H)。

#### 製備 AF

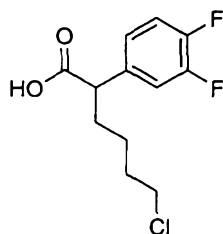
##### 6-氯基-2-(2,4-二氯苯基)己酸



步驟 AF (1): 使用類似步驟 AC (1) 之程序, 使 2-(2,4-二氯苯基)醋酸 (2.5 克, 12.19 毫莫耳) 以 NaHMDS (1.0M, 在 THF 中, 24.0 毫升, 24.4 毫莫耳) 去質子化, 並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (1.49 毫升, 12.2 毫莫耳) 反應, 在藉矽膠管柱層析純化後, 獲得 6-氯基-2-(2,4-二氯苯基)己酸 (2.17 克, 7.34 毫莫耳, 60% 產率), 為無色油。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 295.1。

#### 製備 AG

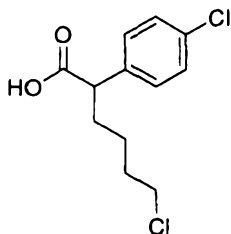
##### 6-氯基-2-(3,4-二氯苯基)己酸



步驟 AG (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(3,4-二氟苯基)醋酸 (2.5 克，14.52 毫莫耳) 以 NaHMDS (1.0M，在 THF 中，29.0 毫升，29.0 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (1.78 毫升，14.5 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-(3,4-二氟苯基)己酸 (3.35 克，88% 產率)。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 261.1。

#### 製備 AH

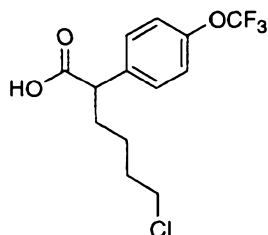
##### 6-氯基-2-(4-氯苯基)己酸



步驟 AH (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(4-氯苯基)醋酸 (2.5 克，14.65 毫莫耳) 以 NaHMDS (1.0M，在 THF 中，29.3 毫升，29.3 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (1.80 毫升，14.7 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-(4-氯苯基)己酸 (3.47 克，59% 產率)。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 259.1。

#### 製備 AI

##### 6-氯基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)己酸

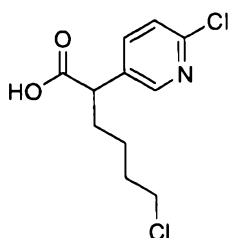


步驟 AI (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)醋酸 (2.5 克，14.65 毫莫耳) 以 NaHMDS (1.0M，在 THF 中，29.3 毫升，29.3 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (1.80 毫升，14.7 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)己酸 (3.47 克，59% 產率)。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 355.1。

基)苯基)醋酸(2.5克, 11.36毫莫耳)以NaHMDS (1.0M, 在THF中, 23.0毫升, 22.7毫莫耳)去質子化, 並與1-氯基-4-碘基丁烷(1.39毫升, 11.4毫莫耳)反應, 而得6-氯基-2-(4-(三氟甲氧基)己酸(4.05克, 69%產率)。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 309.1。

#### 製備AJ

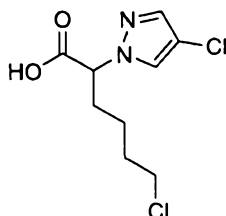
6-氯基-2-(6-氯基吡啶-3-基)己酸



步驟AJ (1): 使用類似步驟AC (1)之程序, 使2-(6-氯基吡啶-3-基)醋酸(2.5克, 14.57毫莫耳)以NaHMDS (1.0M, 在THF中, 29.1毫升, 29.1毫莫耳)去質子化, 並與1-氯基-4-碘基丁烷(1.78毫升, 14.6毫莫耳)反應, 而得6-氯基-2-(6-氯吡啶-3-基)己酸(1.95克, 51%產率)。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 262.04。

#### 製備AK

6-氯基-2-(4-氯基-1H-吡唑-1-基)己酸

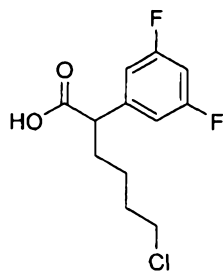


步驟AK (1): 使用類似步驟AC (1)之程序, 使2-(4-氯基-1H-吡唑-1-基)醋酸(2.5克, 15.57毫莫耳)以NaHMDS (1.0M, 在THF中, 31.0毫升, 31.0毫莫耳)去質子化, 並與1-氯基-4-碘基丁烷(1.91毫升, 15.6毫莫耳)反應, 在矽膠管柱層析(10-75% EtOAc/己烷)後, 獲得6-氯基-2-(4-氯基-1H-吡唑-1-基)己酸(2.2

克，56%產率)。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 249.1。

#### 製備AL

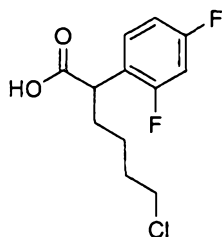
##### 6-氯基-2-(3,5-二氟苯基)己酸



步驟AL (1)：使用類似步驟AC (1)之程序，使2-(3,5-二氟苯基)醋酸(2.5克，14.5毫莫耳)以NaHMDS (1.0M，在THF中，29.0毫升，29.0毫莫耳)去質子化，並與1-氯基-4-碘基丁烷(1.78毫升，14.5毫莫耳)反應，而得6-氯基-2-(3,5-二氟苯基)己酸(3.25克，85%產率)。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 261.1。將此粗產物使用於後續化學，無需純化。

#### 製備AM

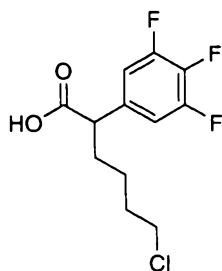
##### 6-氯基-2-(2,4-二氟苯基)己酸



步驟AM (1)：使用類似步驟AC (1)之程序，使2-(2,4-二氟苯基)醋酸(2.5克，14.52毫莫耳)以NaHMDS (1.0M，在THF中，29.0毫升，29.0毫莫耳)去質子化，並與1-氯基-4-碘基丁烷(1.78毫升，14.5毫莫耳)反應，而得6-氯基-2-(2,4-二氟苯基)己酸(3.39克，89%產率)。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 261.1。將此粗產物使用於後續化學，無需純化。

## 製備 AN

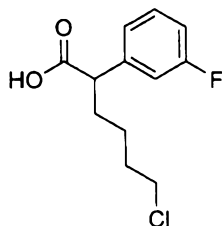
## 6-氯基-2-(3,4,5-三氟苯基)己酸



步驟 AN (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(3,4,5-三氟苯基)醋酸 (10 克，52.6 毫莫耳) 以 NaHMDS (1.0M，在 THF 中，105 毫升，105 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (6.44 毫升，52.6 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-(2,4-二氟苯基)己酸 (1.56 克，11% 產率)。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 279.1。將此粗產物使用於後續化學，無需純化。

## 製備 AO

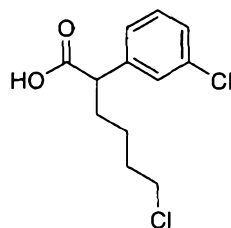
## 6-氯基-2-(3-氟苯基)己酸



步驟 AO (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(3-氟苯基)醋酸 (5 克，32.4 毫莫耳) 以 NaHMDS (2.0M，在 THF 中，32.4 毫升，64.9 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (3.97 毫升，32.4 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-(3-氟苯基)己酸 (7.26 克，91% 產率)。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 243.2。將此粗產物使用於後續化學，無需純化。

## 製備 AP

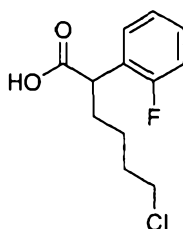
## 6-氯基-2-(3-氯苯基)己酸



步驟 AP (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(3-氯苯基) 醋酸 (5 克，29.3 毫莫耳) 以 NaHMDS (2.0M，在 THF 中，29.3 毫升，58.6 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (3.59 毫升，29.3 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-(3-氯苯基) 己酸 (7.47 克，98% 產率)。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 259.1。將此粗產物使用於後續化學，無需純化。

## 製備 AQ

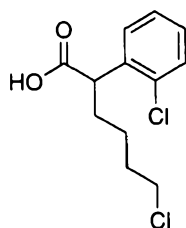
## 6-氯基-2-(2-氟苯基)己酸



步驟 AQ (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(2-氟苯基) 醋酸 (5 克，32.4 毫莫耳) 以 NaHMDS (2.0M，在 THF 中，32.4 毫升，64.9 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (3.97 毫升，32.4 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-(2-氟苯基) 己酸 (7.10 克，89% 產率)。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 243.1。將此粗產物使用於後續化學，無需純化。

## 製備 AR

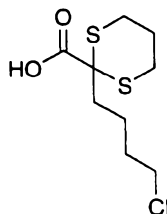
## 6-氯基-2-(2-氯苯基)己酸



步驟 AR (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(2-氯苯基) 醋酸 (5.0 克，29.3 毫莫耳) 以 NaHMDS (2.0M，在 THF 中，29.3 毫升，58.6 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (5.38 毫升，44.0 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-(2-氯苯基) 己酸 (7.47 克，88% 產率)。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 259.1。將此粗產物使用於後續化學，無需純化。

製備 AS

2-(4-氯基丁基)-1,3-二硫陸園-2-羧酸



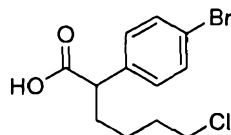
步驟 AS (1)：於 1,3-二硫陸園-2-羧酸乙酯 (500 毫克，2.60 毫莫耳) 與 1-溴基-4-氯基丁烷 (1337 毫克，7.80 毫莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之溶液內，添加 60% NaH (在礦油中之分散液，125 毫克，3.12 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 16 小時。以水 (100 毫升) 使反應混合物淬滅，並以 EtOAc (2 x 100 毫升) 萃取。將合併之有機層以水 (3 x 100 毫升) 洗滌，及在真空中濃縮。將殘留物使用矽膠管柱層析純化 (10% EtOAc/ 己烷)，而得 2-(4-氯基丁基)-1,3-二硫陸園-2-羧酸乙酯 (550 毫克，75% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 283.0。

步驟 AS (2)：於 2-(4-氯基丁基)-1,3-二硫陸園-2-羧酸乙酯 (550

毫克，1.94 毫莫耳) 在 THF (5 毫升) 中之溶液內，添加 LiOH (233 毫克，9.72 毫莫耳) 在水 (2 毫升) 中之溶液。添加甲醇 (2 毫升)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌 2 天。於真空中移除溶劑。添加 1N HCl 水溶液 (50 毫升)。以 EtOAc (80 毫升) 萃取混合物。將有機層以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 2-(4-氯基丁基)-1,3-二硫陸園-2-羧酸 (400 毫克，1.57 毫莫耳，81% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 253.0。將此粗產物使用於後續化學，無需純化。

#### 製備 AT

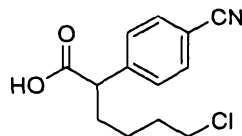
##### 2-(4-溴苯基)-6-氯基己酸



步驟 AT (1): 使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(4-溴苯基) 醋酸 (10.0 克，46.5 毫莫耳) 以 NaHMDS (2.0M，在 THF 中，70.0 毫升，140 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (15.2 克，70.0 毫莫耳) 反應，而得 2-(4-溴苯基)-6-氯基己酸 (14.5 克，98% 產率)，為黃褐色固體。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 305.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.46 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.45-3.57 (m, 3H), 2.00-2.15 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 3H), 1.31-1.50 (m, 2H)。

#### 製備 AU

##### 6-氯基-2-(4-氯基苯基)己酸



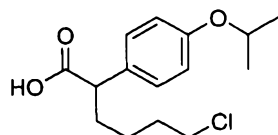
步驟 AU (1): 使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(4-氯基苯基)



醋酸 (5.0 克，31.0 毫莫耳) 以 NaHMDS (2.0M，在 THF 中，46.5 毫升，93 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (10.2 克，46.5 毫莫耳) 反應，在藉矽膠管柱層析純化後，獲得 6-氯基-2-(4-氯基苯基)己酸 (5.59 克，22.2 毫莫耳，72% 產率)，為白色固體。

#### 製備 AV

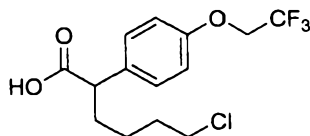
##### 6-氯基-2-(4-異丙氧基苯基)己酸



步驟 AV (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(4-異丙氧基苯基)醋酸 (7.7 克，39.6 毫莫耳，參考 G. Solladie 等人 *Tetrahedron* (2003), 59, 3315) 以 NaHMDS (2.0M，在 THF 中，39.5 毫升，79 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (10.8 克，49.6 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-(4-異丙氧基苯基)己酸 (4.24 克，37% 產率)，為透明黏稠油。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 193.0。

#### 製備 AW

##### 6-氯基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)己酸

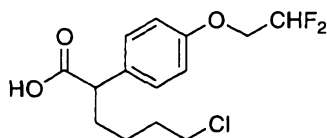


步驟 AW (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)醋酸 (6.00 克，25.6 毫莫耳，參考資料：D. Page 等人 *Bioorganic Med. Chem. Lett.* (2008), 18, 3695) 以 NaHMDS (2.0M，在 THF 中，38.4 毫升，77 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (8.40 克，38.4 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-(4-(2,2,2-

三氟乙氧基)苯基)己酸(4.32克，13.3毫莫耳，52%產率)，為透明黏稠油，最後，其係形成蠟狀固體。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 323.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.24-7.27 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.32 (q, J=7.9 Hz, 2H), 3.45-3.56 (m, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 1.71-1.83 (m, 3H), 1.29-1.49 (m, 2H)。

#### 製備 AX

##### 6-氯基-2-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)己酸

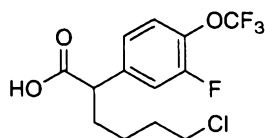


步驟 AX (1)：將氫化鈉(60%，在礦油中，1.70克，42.5毫莫耳)小心分次添加至2-(4-羥苯基)醋酸甲酯(7.06克，42.5毫莫耳)在THF (200毫升)中，已保持於0°C下之溶液內。移除冷浴，並使混合物溫熱至室溫，且攪拌30分鐘。添加三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙酯(10.0克，46.7毫莫耳)在THF (20毫升)中之溶液，並將所形成之混合物留置攪拌18小時。將2N LiOH/水之溶液(40毫升，80毫莫耳)添加至粗製反應混合物中，且將所形成之溶液於室溫下攪拌3小時。將反應混合物倒入1N HCl (250毫升)中，並以Et<sub>2</sub>O萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及濃縮。將殘留物以己烷研製。藉真空過濾收集結晶性固體，而得2-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)醋酸(9.90克，45.8毫莫耳，108%產率)，為灰白色固體。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 215.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.03-6.14 (m, 1H), 4.18 (td, J=13.0, 4.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H)。

步驟 AX (2)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)醋酸 (6.00 克，27.8 毫莫耳) 以 NaHMDS (2.0M，在 THF 中，41.6 毫升，83 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (9.10 克，41.6 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)己酸 (6.94 克，21.5 毫莫耳，77% 產率)，為黏稠油，其係在室溫下慢慢地固化，而得灰白色固體。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 305.21. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.24 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.88-6.23 (m, 1H), 4.15 (td, J=13.0, 4.1 Hz, 2H), 3.44-3.53 (m, 3H), 1.99-2.12 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 3H), 1.31-1.50 (m, 2H)。

#### 製備 AY

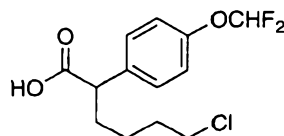
##### 6-氯基-2-(3-氯基-4-(三氟甲氧基)苯基)己酸



步驟 AY (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(3-氯基-4-(三氟乙氧基)苯基)醋酸 (3.00 克，12.6 毫莫耳) 以 NaHMDS (2.0M，在 THF 中，12.6 毫升，25.2 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (1.54 克，12.6 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-(3-氯基-4-(三氟甲氧基)苯基)己酸 (3.52 克，85% 產率)，為透明黏稠油。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 327.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.22-7.28 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=10.7, 2.1 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.2 Hz), 3.55 (1H, t, J=7.6 Hz), 3.50 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.04-2.13 (1H, m), 1.75-1.81 (3H, m), 1.33-1.52 (2H, m)。

#### 製備 AZ

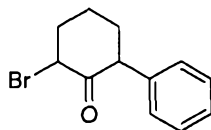
## 6-氯基-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)己酸



步驟 AZ (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(4-(二氟甲氧基)苯基)醋酸 (5.0 克，24.8 毫莫耳) 以 NaHMDS (2.0M，在 THF 中，24.7 毫升，49.5 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (3.03 克，24.7 毫莫耳) 反應，在藉矽膠管柱層析純化後，獲得 (0-70% EtOAc/ 己烷)，6-氯基-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)己酸 (1.13 克，3.86 毫莫耳，15.61% 產率)，為淡黃色油。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 291.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.30 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.29-6.66 (m, 1H), 3.54 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.49 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.04-2.13 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 3H), 1.32-1.51 (m, 2H)。

## 製備 AAA

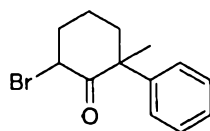
## 2-溴基-6-苯環己酮



步驟 AAA (1)：按照 B. Miller 與 H.-S. Wong *Tetrahedron* 1972, 28, 2369 之程序。於 0°C 下，將溴 (0.348 毫升，6.75 毫莫耳) 在 CCl<sub>4</sub> (5 毫升) 中之溶液逐滴添加至 2-苯環己酮 (1.12 克，6.43 毫莫耳) 在 CCl<sub>4</sub> (11 毫升) 中之溶液內。使接近無色溶液在真空中蒸發，而得 2-溴基-6-苯環己酮。將易於分解之粗產物使用於後續化學，無需純化或特徵鑒定。

## 製備 AAB

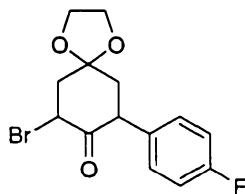
## 6-溴基-2-甲基-2-苯環己酮



步驟 AAB (1): 於 0°C 下, 將溴 (0.068 毫升, 1.328 毫莫耳) 在 CCl<sub>4</sub> (2 毫升) 中之溶液逐滴添加至 2-甲基-2-苯環己酮 (250 毫克, 1.328 毫莫耳) 在 CCl<sub>4</sub> (8 毫升) 中之溶液內, 歷經 10 分鐘期間。使所形成之溶液溫熱至室溫, 並攪拌 2 小時。使反應混合物在真空中濃縮, 而得 6-溴基-2-甲基-2-苯環己酮。將此粗產物使用於後續化學, 無需純化或特徵鑒定。

#### 製備 AAC

##### 7-溴基-9-(4-氟苯基)-1,4-二氧螺[4.5]癸-8-酮



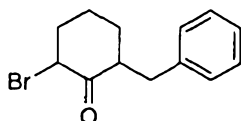
步驟 AAC (1): 按照由 A. de Meijer 等人 *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 3739 所述之方法。將鋰二異丙基胺 (1.8M, 在 THF 中, 1.26 毫升, 2.26 毫莫耳) 添加至 7-(4-氟苯基)-1,4-二氧螺[4.5]癸-8-酮 (515 毫克, 2.06 毫莫耳, O. Dirat 等人 *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1295) 在 THF (7 毫升) 中之 -78°C 溶液內。將所形成之混合物攪拌 1 小時。添加三甲基矽烷 (0.289 毫升, 2.264 毫莫耳), 並使混合物溫熱至室溫, 且攪拌 30 分鐘。將粗製反應物以 EtOAc 稀釋, 並以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。使有機層在真空中濃縮, 而得 (9-(4-氟苯基)-1,4-二氧螺[4.5]癸-7-烯-8-基氧基)三甲基矽烷 (696 毫克, 100% 產率), 為黃色固體。將此粗產物使用於後續化學, 無需純化或特徵鑒定。

步驟 AAC (2): 按照由 A. de Meijer 等人 *Chem. Eur. J.* 2007, 13,

3739 所述之方法。將 N-溴基琥珀醯亞胺 (52 毫克, 0.29 毫莫耳) 添加至 (9-(4-氟苯基)-1,4-二氧螺[4.5]癸-7-烯-8-基氧基)三甲基矽烷 (89 毫克, 276 毫莫耳) 在 THF/水 (1:1, 1.4 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物攪拌 2 小時。以 EtOAc 稀釋粗製反應物, 並以水洗滌。使有機層在真空中濃縮, 而得 7-溴基-9-(4-氟苯基)-1,4-二氧螺[4.5]癸-8-酮 (230 毫克, 253% 產率)。將此粗產物使用於後續化學, 無需純化或特徵鑒定。

#### 製備 AAD

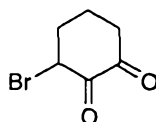
##### 2-苄基-6-溴基環己酮



步驟 AAD (1): 按照 B. Miller 與 H.-S. Wong *Tetrahedron* 1972, 28, 2369 之方法。將溴 (0.082 毫升, 1.59 毫莫耳) 逐滴添加至 2-苄基環己酮 (300 毫克, 1.593 毫莫耳) 在氯仿 (5 毫升) 中之溶液內, 歷經 15 分鐘期間。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時, 然後於真空中濃縮, 而得 2-苄基-6-溴基環己酮。將易於分解之粗產物使用於後續化學, 無需純化或特徵鑒定。

#### 製備 AAE

##### 3-溴基環己烷-1,2-二酮

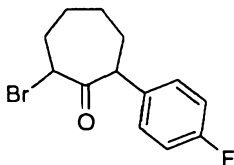


步驟 AAE (1): 按照 B. Miller 與 H.-S. Wong *Tetrahedron* 1972, 28, 2369 之方法。於 0°C 下, 將溴 (0.651 毫升, 12.6 毫莫耳) 逐滴添加至環己烷-1,2-二酮 (1.35 克, 12.0 毫莫耳) 在 CCl<sub>4</sub> (30 毫升) 中之溶液內。使反應混合物溫熱至室溫。在真空中濃縮所形

成之溶液，而得3-溴基環己烷-1,2-二酮。將易於分解之粗產物使用於後續化學，無需純化或特徵鑒定。

#### 製備 AAF

##### 2-溴基-7-(4-氟苯基)環庚酮

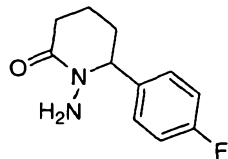


步驟 AAF (1)：將環庚酮(1.0 克，8.92 毫莫耳)、1-溴基-4-氟基苯(0.874 克，4.99 毫莫耳)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.067 克，0.116 毫莫耳)、第三-丁醇鈉(1.157 克，11.68 毫莫耳)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (0.049 克，0.053 毫莫耳)在 THF (10 毫升)中之混合物，於 80°C 下加熱過夜。使粗產物藉製備型 HPLC 純化(溶劑 A = 10% MeOH-90% 水-0.1% TFA，溶劑 B = 90% MeOH-10% 水-0.1% TFA。管柱：Phenomenex Luna 30 x 100 毫米，S10，流率：40 毫升/分鐘，45-100% B，30 分鐘)，以獲得 2-(4-氟苯基)環庚酮(400 毫克，1.94 毫莫耳，22% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 207.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.13-7.31 (m, 2H) 6.91-7.08 (m, 2H) 3.68-3.86 (m, 1H) 2.58-2.76 (m, 1H) 2.42-2.57 (m, 1H) 1.85-2.13 (m, 5H) 1.57-1.75 (m, 1H) 1.35-1.57 (m, 2H)。

步驟 AAF (2)：於 0°C 下，將溴(0.037 毫升，0.727 毫莫耳)逐滴添加至環己烷-1,2-二酮(1.35 克，12.0 毫莫耳)在 CCl<sub>4</sub> (2.0 毫升)中之溶液內。使反應混合物溫熱至室溫。在真空中濃縮所形成之溶液，而得 2-溴基-7-(4-氟苯基)環庚酮。將易於分解之粗產物使用於後續化學，無需純化或特徵鑒定。

## 製備 AAG

## 1-胺基-6-(4-氟苯基)六氫吡啶-2-酮



步驟 AAG (1)：將胍羧酸第三-丁酯 (1.45 克，11.0 毫莫耳) 與 5-(4-氟苯基)-5-酮基戊酸 (2.1 克，10 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之混合物，於 50°C 下攪拌 16 小時。使反應混合物在真空中濃縮，而得 5-(2-(第三-丁氧羰基)亞胍基)-5-(4-氟苯基)戊酸 (3.2 克，9.87 毫莫耳，99% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 325.24。將此粗產物使用於後續化學，無需純化。

步驟 AAG (2)：於氮氣下，在帕爾氫化作用瓶中，將 10% 鈀/碳 (0.5 克) 小心添加至 5-(2-(第三-丁氧羰基)亞胍基)-5-(4-氟苯基)戊酸 (2.3 克，7.09 毫莫耳) 在 MeOH (30 毫升) 中之溶液內。將瓶子重複抽氣，並以 H<sub>2</sub> 氣體 (50 psi) 沖洗，使混合物振盪 5 小時。將容器以氮沖洗。使反應內容物經過矽藻土 (Celite®) 過濾。將填充柱與容器以新的甲醇洗滌。合併濾液，及在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (10-80, EtOAc/氯仿，線性梯度液)，而得 2-(4-氟苯基)-6-酮基六氫吡啶-1-基胺基甲酸第三-丁酯 (1.2 克，55% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.13-7.20 (m, 2H) 7.06 (t, J=8.55 Hz, 2H) 6.40 (寬廣 s., 1H) 4.91 (寬廣 s., 1H) 2.52-2.75 (m, 2H) 2.20-2.40 (m, 1H) 1.77-1.93 (m, 3H) 1.44 (s, 9H)。

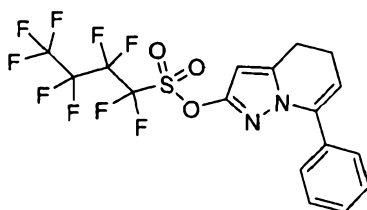
步驟 AAG (3)：於 2-(4-氟苯基)-6-酮基六氫吡啶-1-基胺基甲酸第三-丁酯 (330 毫克，1.07 毫莫耳) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 毫升) 中之溶



液內，添加 TFA (1.00 毫升，13.0 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。於真空中移除溶劑。將粗製反應物以 EtOAc (100 毫升) 稀釋。分離有機層，並以飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 1-胺基-6-(4-氟苯基)六氫吡啶-2-酮 (200 毫克，90% 產率)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+$  209.26。

#### 製備 AAH

1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸 7-苯基-4,5-二氫吡唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基酯



步驟 AAH (1): 於室溫及氮氣下，將濃硫酸 (0.200 毫升，3.75 毫莫耳) 添加至 5-酮基-5-苯基戊酸 (4.0 克，20.81 毫莫耳)、乙二醇 (6.96 毫升，125 毫莫耳) 及原甲酸三甲酯 (6.90 毫升，62.4 毫莫耳) 在二氯甲烷 (40 毫升) 中之混合物內。將混合物在室溫下攪拌 16 小時。小心添加固體  $\text{NaHCO}_3$  (2.0 克)。使所形成之混合物在真空中濃縮。使殘留物溶於甲醇 (50 毫升) 中，並將容器置於室溫水浴中。慢慢添加 50%  $\text{NaOH}$  水溶液 (5 毫升)，且將混合物在室溫下攪拌 16 小時。使混合物在真空中濃縮 (以移除甲醇)，並使所形成之水層中和至 pH 2。將水層以 EtOAc 萃取。使有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物自乙醚結晶，而得 4-(2-苯基-1,3-二氧伍園-2-基)丁酸 (850 毫克，17% 產率)，將其與顯著部份之 5-

酮基-5-苯基戊酸合併。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 235.1。

步驟 AAH (2): 於 4-(2-苯基-1,3-二氧伍園-2-基)丁酸 (490 毫克, 2.07 毫莫耳) 在無水 Et<sub>2</sub>O (10 毫升) 中之溶液內, 添加二氯化草醯 (526 毫克, 4.15 毫莫耳)。添加無水 DMF (2 滴), 並將所形成之混合物於室溫下攪拌 1 小時。使粗製反應物在真空中濃縮。將殘留物以甲苯 (10 毫升) 稀釋, 且再濃縮, 而得氯化 4-(2-苯基-1,3-二氧伍園-2-基)丁醯 (2.07 毫莫耳)。

步驟 AAH (3): 於 2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-4,6-二酮 (329 毫克, 2.281 毫莫耳) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中之溶液內, 添加 DMAP (405 毫克, 3.32 毫莫耳)。在攪拌 10 分鐘後, 於 0°C 及氮氣下, 添加氯化 4-(2-苯基-1,3-二氧伍園-2-基)丁醯 (2.07 毫莫耳) 在二氯甲烷中之溶液。將混合物於室溫下攪拌 3 小時。使粗製反應混合物在真空中濃縮。使殘留物溶於 EtOAc 中。將有機層相繼以 1.0N HCl 水溶液、1.0N NaOH 水溶液及水洗滌。使有機層以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮成 2,2-二甲基-5-(4-(2-苯基-1,3-二氧伍園-2-基)丁醯基)-1,3-二氧陸園-4,6-二酮 (700 毫克, 1.93 毫莫耳, 93% 產率)。

步驟 AAH (4): 於 2,2-二甲基-5-(4-(2-苯基-1,3-二氧伍園-2-基)丁醯基)-1,3-二氧陸園-4,6-二酮 (4.0 克, 11.04 毫莫耳) 在二甲苯 (30 毫升) 中之溶液內, 添加苯胺 (1.21 毫升, 13.3 毫莫耳)。將反應物於 140°C 下攪拌 2 小時。將粗製反應內容物直接裝填至矽膠上, 並藉矽膠管柱層析純化 (60% EtOAc/ 己烷), 而得 3-酮基-N-苯基-6-(2-苯基-1,3-二氧伍園-2-基)己醯胺 (3.0 克, 77% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 9.16 (寬廣 s., 1H)

7.54 (d,  $J=7.63$  Hz, 2H) 7.44 (d,  $J=7.02$  Hz, 2H) 7.28-7.39 (m, 5H) 7.12 (t,  $J=7.48$  Hz, 1H) 3.97-4.07 (m, 2H) 3.72-3.82 (m, 2H) 3.53 (s, 2H) 2.60 (t,  $J=7.32$  Hz, 2H) 1.89-1.97 (m, 2H) 1.67-1.79 (m, 2H)。

步驟 AAH (5)：於 3-酮基 -N-苯基 -6-(2-苯基 -1,3-二氧伍園 -2-基) 己醯胺 (444 毫克，1.256 毫莫耳) 在 THF (1 毫升) 中之溶液內，添加胼 (0.059 毫升，1.88 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後於  $65^{\circ}\text{C}$  下 2 小時。使反應混合物在真空中濃縮。將二氯甲烷 (10 毫升) 添加至粗製殘留物中。於冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$  後，結晶析出產物。藉真空過濾收集固體，並在高真空下乾燥，而得 3-(3-(2-苯基 -1,3-二氧伍園 -2-基) 丙基) -1H-吡啶 -5(4H)-酮 (250 毫克，73% 產率)。LC-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup> 275.1。

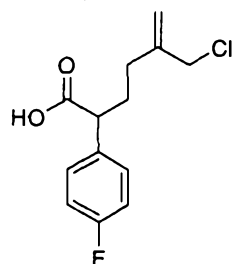
步驟 AAH (6)：在  $-10^{\circ}\text{C}$  及氮氣下，於 3-(3-(2-苯基 -1,3-二氧伍園 -2-基) 丙基) -1H-吡啶 -5(4H)-酮 (1.1 克，4.01 毫莫耳) 在乙腈 (15 毫升) 中之溶液內，添加三氯硼烷 (1.0M，在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中，10.02 毫升，10.02 毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫，並於室溫下攪拌 6 小時。以 50 毫升 0.1N HCl 水溶液 (50 毫升) 使反應淬滅。以二氯甲烷 (3 x 80 毫升) 萃取混合物。將有機層以鹽水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將產物使用矽膠管柱層析純化 (60% EtOAc/ 己烷)，而得 7-苯基 -4,5-二氫吡啶并 [1,5-a] 吡啶 -2-醇 (510 毫克，60% 產率)，為固體。LC-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup> 213.06.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.42-7.53 (m, 2H) 7.29-7.40 (m, 3H) 5.55 (s, 1H) 5.50 (t,  $J=4.88$  Hz, 1H) 2.86 (t,  $J=7.63$  Hz, 2H) 2.35-2.45 (m, 2H)。

步驟 AAH (7)：在  $-78^{\circ}\text{C}$  及氮氣下，於 7-苯基 -4,5-二氫吡啶并

[1,5-a]吡啶-2-醇 (500 毫克, 2.356 毫莫耳) 在 THF (15 毫升) 中之溶液內, 添加 NaHMDS (1.0M, 在 THF 中, 2.94 毫升, 2.94 毫莫耳)。於攪拌 10 分鐘後, 添加 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺醯 (1281 毫克, 4.24 毫莫耳)。使混合物從  $-78^{\circ}\text{C}$  溫熱至室溫, 歷經 3 小時。將反應物以 EtOAc (200 毫升) 稀釋, 並相繼以 0.1N 氫氧化鈉水溶液、水及鹽水洗滌。使有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。將殘留物使用矽膠管柱層析純化 (30% EtOAc/己烷), 而得 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸 7-苯基-4,5-二氫吡唑并 [1,5-a]吡啶-2-基酯 (1.0 克, 86% 產率)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+$  495.12。

#### 製備 AAI

##### 5-(氯基甲基)-2-(4-氟苯基)己-5-烯酸



步驟 AAI (1): 於 500 毫升圓底燒瓶中, 裝填乙醚 (50 毫升) 中之 3-氯基丙酸乙酯 (10.0 克, 73.2 毫莫耳)、異丙醇鈦 (IV) (2.19 毫升, 7.32 毫莫耳), 並冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$ 。將溴化乙基鎂溶液 (73.2 毫升, 220 毫莫耳) 逐滴添加至經攪拌溶液中, 歷經 2 小時。將反應物於  $0^{\circ}\text{C}$  下再攪拌 2 小時。慢慢地以 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (100 毫升) 使反應混合物淬滅。將有機層以  $\text{H}_2\text{O}$  (100 毫升)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (100 毫升)、鹽水 (100 毫升) 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。將此粗產物使用於後續化學,

無需純化。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 3.80 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 2.16 (1H, 寬廣 s.), 1.28 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 0.80-0.89 (2H, m), 0.52-0.63 (2H, m)。

步驟 AAI (2): 於 500 毫升圓底燒瓶中, 裝填 DCM (100 毫升) 中之 1-(2-氯乙基)環丙醇 (8.83 克, 73.2 毫莫耳)、三乙胺 (14.3 毫升, 103 毫莫耳), 並冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。將氯化甲烷磺醯溶液 (6.52 毫升, 84.0 毫莫耳) 逐滴添加至經攪拌溶液中, 歷經 30 分鐘。另外 30 分鐘後, 以  $\text{H}_2\text{O}$  使反應混合物淬滅。收集有機層, 且相繼以 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  及鹽水洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。將此粗產物使用於後續化學, 無需純化。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 0.85 (t, 2H) 1.35 (t, 2H) 2.33 (t,  $J=6.87$  Hz, 2H) 2.94-3.09 (m, 3H) 3.81 (t,  $J=6.87$  Hz, 2H)。

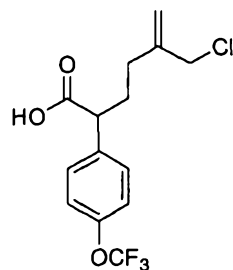
步驟 AAI (3): 將甲烷磺酸 1-(2-氯乙基)環丙酯 (12.0 克, 60.4 毫莫耳) 在乙醚 (100 毫升) 中之溶液逐滴添加至溴化鎂 (22.2 克, 121 毫莫耳) 在乙醚 (200 毫升) 中之溶液內, 並攪拌。將混合物加熱至  $35^\circ\text{C}$ , 歷經 16 小時。使反應混合物冷卻, 且以飽和氯化銨處理。分離有機層, 接著以水、鹽水洗滌, 及以硫酸鈉脫水乾燥。使混合物在真空中濃縮, 而得 2-(溴基甲基)-4-氯基丁-1-烯 (10 克, 54.5 毫莫耳, 90% 產率)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 5.34 (1H, s), 5.10 (1H, s), 4.01 (2H, s), 3.62-3.78 (2H, m), 2.72 (2H, t,  $J=6.9$  Hz)。

步驟 AAI (4): 於  $0^\circ\text{C}$  下, 將 THF 中之 NaHMDS 2.0M (11.0 毫升, 21.9 毫莫耳) 添加至 2-(4-氯苯基)醋酸 (1.50 克, 9.73 毫莫耳) 在

THF (19.5 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 20 分鐘，然後，添加不含溶劑之 2-(溴基甲基)-4-氯基丁-1-烯 (1.96 克，10.7 毫莫耳)。10 分鐘後，以水 (5 毫升) 使混合物淬滅，及在真空中濃縮。以 EtOAc 稀釋混合物，並將有機層以 1N HCl，接著以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得 5-(氯基甲基)-2-(4-氯苯基)己-5-烯酸。將標題產物使用於後續化學，無需進一步純化。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 255.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.24-7.41 (2H, m), 6.96-7.11 (2H, m), 4.91 (2H, d, J=3.1 Hz), 3.82 (1H, dd, J=8.7, 6.9 Hz), 3.60 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.84 (1H, dd, J=15.0, 8.9 Hz), 2.39-2.55 (3H, m)。

#### 製備 AAJ

##### 5-(氯基甲基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)己-5-烯酸

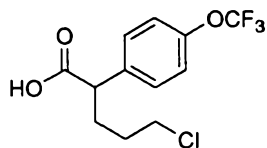


步驟 AAJ (1): 於 0°C 下，將 THF 中之 NaHMDS 2.0M (10.2 毫升，20.4 毫莫耳) 添加至 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)醋酸 (2.00 克，9.08 毫莫耳) 在 THF (18.2 毫升) 中之溶液內。將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 20 分鐘，然後，添加不含溶劑之 2-(溴基甲基)-4-氯基丁-1-烯 (1.83 克，9.99 毫莫耳，得自步驟 AAI (3))。10 分鐘後，在 0°C 下，以水 (5 毫升) 使混合物淬滅，及在真空中濃縮。以 EtOAc 稀釋混合物，並將有機層以 1N HCl，接著以鹽水萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，在藉由矽

膠管柱層析純化 (60-100% EtOAc/ 氯仿) 後，獲得 6-氯基-4-亞甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)己酸 (2.21 克，6.85 毫莫耳，75% 產率)，為淡黃色油。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 321.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.35-7.44 (2H, m), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.89-4.97 (2H, m), 3.81-3.93 (1H, m), 3.55-3.66 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J=15.3, 8.9 Hz), 2.39-2.57 (3H, m)。

#### 製備 AAK

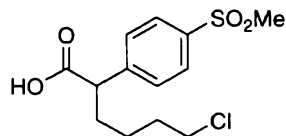
##### 5-氯基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊酸



步驟 AAK (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)醋酸 (3.54 克，16.1 毫莫耳) 以 NaHMDS (2.0M，在 THF 中，18.1 毫升，36.2 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-3-碘化丙烷 (3.62 克，17.7 毫莫耳) 反應，在藉矽膠管柱層析純化 (25-50% EtOAc/ 己烷) 後，獲得 5-氯基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊酸 (0.48 克，1.62 毫莫耳，10% 產率)，為淡黃色油。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 295.2。

#### 製備 AAL

##### 6-氯基-2-(4-(甲磺酰基)苯基)己酸



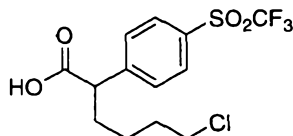
步驟 AAL (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(4-(甲磺基)苯基)醋酸 (1.00 克，5.49 毫莫耳) 以 THF 中之 NaHMDS 2.0M (5.49 毫升，11.0 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (0.672 毫升，5.49 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-(4-(甲磺基)苯基)己酸

(1.36 克，4.99 毫莫耳，91% 產率)，為淡黃色油。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 271.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.95 (1H, 寬廣 s.), 7.12-7.28 (4H, m), 3.39-3.55 (3H, m), 2.39-2.50 (3H, m), 1.97-2.19 (1H, m), 1.59-1.86 (3H, m), 1.28-1.51 (2H, m)。

步驟 AAL (2): 使 6-氯基-2-(4-(甲硫基)苯基)己酸 (1.10 克，4.03 毫莫耳) 在 DCM (25 毫升) 中之溶液，於冰浴中冷卻，並逐滴添加 3-氯基過氧苯甲酸 (2.10 克，12.2 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之溶液。於溫熱至室溫，且攪拌 5 小時後，使反應混合物溶於 Et<sub>2</sub>O 中，並以 1N HCl 洗滌，且以 Et<sub>2</sub>O 萃取 (3x)。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。矽膠管柱層析 (0-10% MeOH/ 氯仿)，獲得 6-氯基-2-(4-(甲磺醯基)苯基)己酸 (700 毫克，2.30 毫莫耳，57% 產率)，為白色固體。LC-MS (2M-H)<sup>-</sup> 607.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.91 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.42-7.59 (2H, m), 3.66 (1H, 寬廣 s.), 3.52 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.07 (3H, s), 2.12 (1H, 寬廣 s.), 1.80 (3H, 寬廣 s.), 1.47 (2H, 寬廣 s.)。

#### 製備 AAM

##### 6-氯基-2-(4-(三氟甲基磺醯基)苯基)己酸



步驟 AAM (1): 使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-(4-(三氟甲基硫基)苯基)醋酸 (4.7 克，19.9 毫莫耳) 以 THF 中之 NaHMDS 2.0M (19.9 毫升，39.8 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (2.44 毫升，19.9 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-(4-(三氟甲基

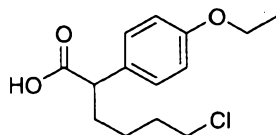


硫基)-苯基)己酸(3.07 克，9.40 毫莫耳，47% 產率)，為淡黃色油。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 325.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.32-1.51 (m, 2H) 1.69-1.87 (m, 3H) 2.01-2.17 (m, 1H) 3.49 (t, J=6.56 Hz, 2H) 3.59 (t, J=7.63 Hz, 1H) 7.36 (d, J=8.24 Hz, 2H) 7.61 (d, J=8.24 Hz, 2H)。

步驟 AAM (2)：使 6-氯基-2-(4-(三氟甲基硫基)-苯基)己酸(1.5 克，4.59 毫莫耳)在 DCM (25 毫升)中之溶液，於冰浴中冷卻，並逐滴添加 3-氯基過氧苯甲酸(2.10 克，12.2 毫莫耳)在 DCM (10 毫升)中之溶液。於溫熱至室溫，且攪拌 5 小時後，使反應混合物溶於 Et<sub>2</sub>O 中，並以 1N HCl 洗滌，且以 Et<sub>2</sub>O 萃取(3x)。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。矽膠管柱層析(30-100% EtOAc/己烷)，獲得 6-氯基-2-(4-(三氟甲基磺基)苯基)己酸(420 毫克，1.17 毫莫耳，26% 產率)。LC-MS (2M-H)<sup>-</sup> 715.0。

#### 製備 AAN

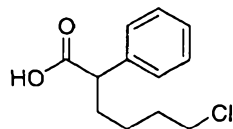
##### 6-氯基-2-(4-乙氧基)己酸



步驟 AAN (1)：使用類似步驟 AC (1)之程序，使 2-(4-乙氧基)醋酸(2.00 克，11.1 毫莫耳)以 THF 中之 NaHMDS 2.0M (12.5 毫升，25.0 毫莫耳)去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷(1.49 毫升，12.2 毫莫耳)反應，且在矽膠管柱層析(30-80% EtOAc/己烷)後，獲得 6-氯基-2-(4-乙氧基)己酸(1.10 克，4.06 毫莫耳，37% 產率)，為淡黃色油。LC-MS (M+Na)<sup>+</sup> 293.1。

#### 製備 AAO

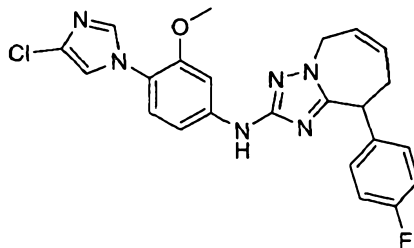
## 6-氯基-2-苯基己酸



步驟 AAO (1)：使用類似步驟 AC (1) 之程序，使 2-苯基醋酸 (2.19 克，16.1 毫莫耳) 以 THF 中之 NaHMDS 2.0M (18.1 毫升，36.2 毫莫耳) 去質子化，並與 1-氯基-4-碘基丁烷 (3.87 克，17.7 毫莫耳) 反應，而得 6-氯基-2-苯基己酸 (3.57 克，定量產率)，為淡黃色油。LC-MS (M-H)<sup>-</sup> 225.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.25-7.39 (5H, m), 3.58 (1H, t, J=7.6 Hz), 3.52 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.12 (1H, dddd, J=13.4, 10.5, 7.8, 5.5 Hz), 1.73-1.90 (3H, m), 1.34-1.54 (2H, m)。

## 實例 1

(Z)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七元烯-2-胺



步驟 A：將 N-乙基二異丙基胺 (4.41 毫升，25.3 毫莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之溶液添加至裝有得自製備 A 之 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (1.5 克，3.53 毫莫耳)、得自製備 AA 之 2-(4-氟苯基)戊-4-烯酸 (1.47 克，7.58 毫莫耳)、1-羥基苯并三唑水合物 (1.55 克，10.1 毫莫耳) 及 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.94 克，10.1 毫莫耳) 之混合物之 50 毫升圓底燒瓶中。將所形成之混合物於氮氣及室溫下磁攪拌 18 小時。將粗製反應

混合物倒入水(250 毫升)中，並以 EtOAc (3x150 毫升)萃取。將己烷(~5%總體積)添加至合併之有機物質中。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化(0-5% EtOAc/ 氯仿，線性梯度液)，而得 N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基-N'-(2-(4-氯苯基)戊-4-烯基)胺甲磺胺基硫代酸甲酯(1.03 克，60%產率)，為透明黃色黏稠殘留物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 473.1。

步驟 B：將烯丙基肼溶液(在水中之 70% 溶液)(0.55 毫升，5.29 毫莫耳)添加至裝有 N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基-N'-(2-(4-氯苯基)戊-4-烯基)胺甲磺胺基硫代酸甲酯(500 毫克，1.057 毫莫耳)在乙醇(10 毫升)中之溶液之燒瓶內。將燒瓶以塞子塞住，並在 80°C 下加熱 3 小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化(0-5% EtOAc/ 氯仿，線性梯度液)，而得 1-烯丙基-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-5-(1-(4-氯苯基)丁-3-烯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(350 毫克，0.730 毫莫耳，69%產率)，為透明殘留物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 479.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.51-7.56 (m, 2H) 7.22-7.27 (m, 2H) 7.13 (d, J=8.55 Hz, 1H) 6.99-7.06 (m, 3H) 6.89 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 6.72 (s, 1H) 5.68-5.84 (m, 2H) 5.20 (d, J=10.38 Hz, 1H) 5.06 (d, J=17.09 Hz, 2H) 5.02 (d, J=10.07 Hz, 1H) 4.44-4.60 (m, 2H) 3.99 (t, J=7.63 Hz, 1H) 3.85 (s, 3H) 3.00 (dt, J=14.34, 7.17 Hz, 1H) 2.72 (dt, J=14.11, 7.13 Hz, 1H)。

步驟 C：將 Hoveyda-Grubbs 觸媒第 2 代(109 毫克，0.173 毫莫耳)添加至 1-烯丙基-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-5-

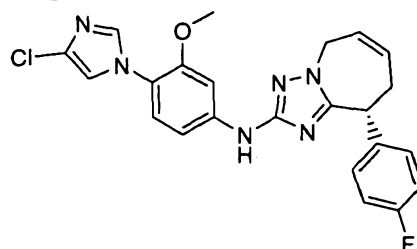
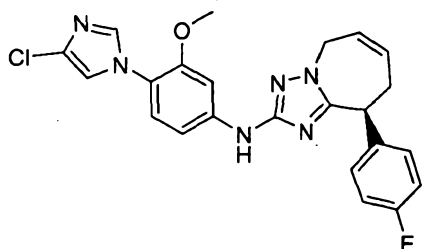
(1-(4-氟苯基)丁-3-烯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺, TFA (410 毫克, 0.691 毫莫耳) 在 DCE (50.0 毫升) 中之溶液內。將燒瓶以氮沖洗, 密封, 並於 70°C 下加熱 72 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 且添加另一份之 Hoveyda-Grubbs 觸媒第 2 代 (109 毫克, 0.173 毫莫耳)。將混合物以氮沖洗, 密封, 並於 70°C 下再加熱 24 小時。將粗製反應內容物直接裝填至矽膠上, 及將產物使用矽膠管柱層析純化 (10-75% EtOAc/ 氯仿, 線性梯度液), 而得 (Z)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七元烯-2-胺 (40 毫克, 13% 產率), 為固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 451.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.52 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.40 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.24 (dd, J=8.55, 5.19 Hz, 2H) 7.09 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.01-7.07 (m, 3H) 6.86 (dd, J=8.39, 2.29 Hz, 1H) 6.78 (s, 1H) 5.94-6.05 (m, 1H) 5.84-5.94 (m, 1H) 4.84 (dt, J=17.70, 2.14 Hz, 1H) 4.57-4.66 (m, 1H) 4.50 (dd, J=8.39, 3.51 Hz, 1H) 3.80 (s, 3H) 2.82-2.95 (m, 1H) 2.71-2.82 (m, 1H)。

### 實例 2 與 實例 3

(S,Z)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七元烯-2-胺

與

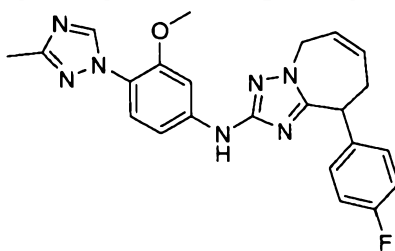
(R,Z)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七元烯-2-胺



步驟 A：將 (Z)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基)-9-(4-氯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (40 毫克，得自實例 1) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 15.7 毫克吸收峰 A (實例 2) 與 17.3 毫克吸收峰 B (實例 3)。SFC 方法：Chiralpak AD-H (30 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，35% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在  $\text{CO}_2$  中，35°C，70 毫升/分鐘，吸光率 220 毫微米， $t_R$  (吸收峰 A) 28.6 分鐘， $t_R$  (吸收峰 B) 41.5 分鐘。個別對掌異構物 (實例 2 與 3) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與  $^1\text{H}$  NMR 分析數據係與外消旋混合物 (實例 1) 相同。

#### 實例 4

(Z)-9-(4-氯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 1 步驟 A 之程序，使 3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲磺胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (1.928 克，6.95 毫莫耳，得自製備 F) 與 2-(4-氯基)戊-4-烯酸 (1.62 克，8.34 毫莫耳，得自製備 AA) 偶合，以獲得 N'-2-(4-氯基)戊-4-烯基-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)胺甲磺胺基硫代酸甲酯 (1.62 克，3.57 毫莫耳，64% 產率)，為白色固體。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+ = 454.2$ 。

步驟 B：使用類似實例 1 步驟 B 之程序，使 N'-2-(4-氯基)

戊-4-烯鹽基-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)胺甲鹽胺基硫代酸甲酯(0.62克, 1.367毫莫耳)與烯丙基胍(在水中之70%溶液, 0.55毫升, 5.47毫莫耳)反應, 以提供1-烯丙基-5-(1-(4-氟苯基)丁-3-烯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。使經純化之產物溶於0.1% TFA/二氯甲烷中, 且再濃縮, 而得1-烯丙基-5-(1-(4-氟苯基)丁-3-烯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺, TFA鹽(446毫克, 0.692毫莫耳, 51%產率), 為透明固體殘留物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 560.3。

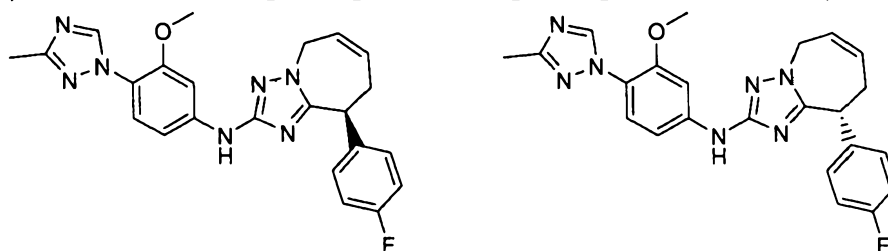
步驟C: 使1-烯丙基-5-(1-(4-氟苯基)丁-3-烯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺, TFA鹽(446毫克, 0.971毫莫耳)接受類似實例1步驟C之環閉合複分解程序(120°C, 3小時, 25毫莫耳% Hoveyda-Grubbs觸媒第2代), 而得(Z)-9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺(26毫克, 0.059毫莫耳, 6.08%產率), 為透明殘留物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 432.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 9.27 (寬廣 s., 1H) 8.90 (寬廣 s., 1H) 7.64 (dd, J=8.85, 3.05 Hz, 1H) 7.40 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.19-7.24 (m, 2H) 7.06-7.14 (m, 3H) 6.08 (d, J=6.10 Hz, 1H) 5.94 (dd, J=10.38, 4.27 Hz, 1H) 4.89 (d, J=17.70 Hz, 1H) 4.58-4.65 (m, 2H) 3.95 (s, 3H) 2.94-3.05 (m, 1H) 2.80-2.94 (m, 2H) 2.57 (s, 3H)。

#### 實例5與實例6

(S,Z)-9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

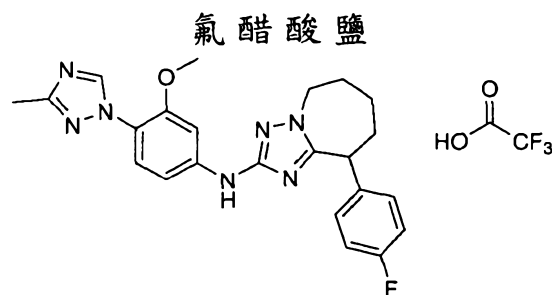
(R,Z)-9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：將 (Z)-9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (26 毫克，得自實例 4) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 12 毫克吸收峰 A (實例 5) 與 12 毫克吸收峰 B (實例 6)。SFC 方法：Chiralpak OJ-H (30 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，20% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在  $\text{CO}_2$  中，35°C，70 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米， $t_R$  (吸收峰 A) 8.2 分鐘， $t_R$  (吸收峰 B) 11.7 分鐘。個別對掌異構物 (實例 5 與 6) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與  $^1\text{H}$  NMR 分析數據為相同。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+ = 432.2$ 。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  ppm 8.44 (s, 1H) 7.51 (d,  $J=8.55$  Hz, 1H) 7.48 (d,  $J=2.14$  Hz, 1H) 7.25 (dd,  $J=8.70, 5.34$  Hz, 2H) 7.04 (t,  $J=8.55$  Hz, 2H) 6.84 (dd,  $J=8.55, 2.14$  Hz, 1H) 6.72 (s, 1H) 5.94-6.03 (m, 1H) 5.83-5.94 (m, 1H) 4.84 (ddd,  $J=17.78, 4.35, 1.98$  Hz, 1H) 4.61 (ddd,  $J=17.78, 4.96, 1.68$  Hz, 1H) 4.50 (dd,  $J=8.24, 3.66$  Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 2.70-2.90 (m, 2H) 2.48 (s, 3H)。

#### 實例 7

9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三

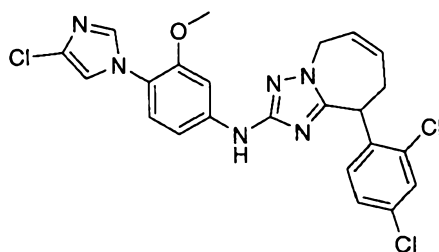


步驟 A：於乾燥氮大氣下，將 10% 鈦-碳 (2 毫克，0.019 毫莫耳) 添加至 (Z)-9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]-一氮七園烯-2-胺 (11 毫克，0.025 毫莫耳) 在甲醇 (10 毫升) 中之溶液內。然後，將燒瓶以得自氣瓶之氮沖洗，並於氮氣瓶下留置攪拌 16 小時。使粗製反應內容物經過矽藻土 (Celite®) 過濾。使濾液在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/ 水 /TFA)，而得 9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]-一氮七園烯-2-胺，TFA (5.4 毫克，9.86 微莫耳，39% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 434.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 9.96 (寬廣 s., 1H) 8.95 (寬廣 s., 1H) 7.64 (d, J=8.85 Hz, 1H) 7.38 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.14 (dd, J=8.85, 2.14 Hz, 1H) 7.01-7.12 (m, 4H) 4.50 (d, J=6.10 Hz, 1H) 4.30-4.45 (m, 1H) 4.15-4.30 (m, 1H) 3.94 (s, 3H) 2.55 (s, 3H) 2.36 (d, J=7.32 Hz, 1H) 2.13 (d, J=14.65 Hz, 1H) 1.94 (寬廣 s., 4H)。

#### 實例 8

(Z)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(2,4-二氯苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]-一氮七園烯-2-胺





步驟 A：使用類似實例 1 步驟 A 之程序，使 3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (800 毫克，2.70 毫莫耳，得自製備 F) 與 2-(2,4-二氯苯基)戊-4-烯酸 (661 毫克，2.70 毫莫耳，得自製備 AB) 偶合，以獲得 (Z)-N'-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基-N-(2-(2,4-二氯苯基)戊-4-烯醯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯 (1.4 克，100% 產率)，為暗黃色殘留物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 522.99。

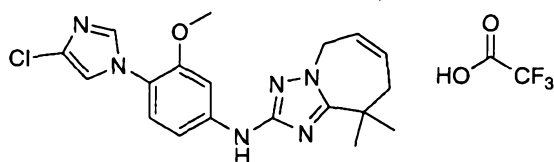
步驟 B：使用類似實例 1 步驟 B 之程序，使 N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基-N'-(2-(2,4-二氯苯基)戊-4-烯醯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯 (1.5 克，2.86 毫莫耳) 與烯丙基胍 (在水中之 70% 溶液，3.83 克，37.2 毫莫耳) 反應，以提供 1-烯丙基-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-5-(1-(2,4-二氯苯基)丁-3-烯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (450 毫克，26% 產率)，為透明固體殘留物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 531.1。

步驟 C：使 1-烯丙基-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-5-(1-(2,4-二氯苯基)丁-3-烯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (450 毫克，0.094 毫莫耳) 接受類似實例 1 步驟 C 之環閉合複分解程序 (160°C，15 分鐘，25 毫莫耳 % Hoveyda-Grubbs 觸媒第 2 代)，而得 (Z)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2,4-二氯苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺 (64.5 毫克，15% 產率)，為深褐色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 501.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿

-d)  $\delta$  ppm 7.51 (d,  $J=1.53$  Hz, 1H) 7.45 (d,  $J=2.14$  Hz, 1H) 7.39 (d,  $J=2.14$  Hz, 1H) 7.25-7.30 (m, 1H) 7.21-7.25 (m, 1H) 7.09 (d,  $J=8.55$  Hz, 1H) 7.02 (d,  $J=1.53$  Hz, 1H) 6.80 (dd,  $J=8.39, 2.29$  Hz, 1H) 6.63 (s, 1H) 5.99-6.10 (m, 2H) 4.81-5.01 (m, 3H) 3.79 (s, 3H) 2.78-2.97 (m, 1H) 2.58- 2.78 (m, 1H)。

### 實例9

(Z)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9,9-二甲基-8,9-二氮-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟A：使用類似實例1步驟A之程序，使3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽(183毫克，0.618毫莫耳，得自製備A)與2,2-二甲基戊-4-烯酸(79毫克，0.618毫莫耳)偶合，以獲得N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基-N'-(2,2-二甲基戊-4-烯鹽基)胺甲鹽胺基硫代酸甲酯(251毫克，100%產率)，為暗黃色殘留物。使用此粗產物無需純化。LC-MS  $(M+H)^+$  407.13。

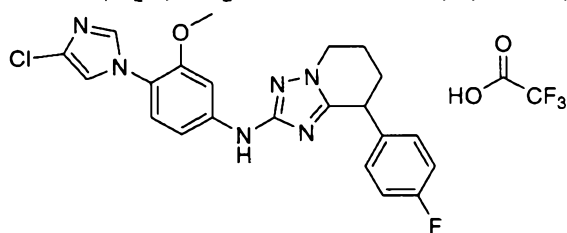
步驟B：使用類似實例1步驟B之程序，使N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基-N'-(2,2-二甲基戊-4-烯鹽基)胺甲鹽胺基硫代酸甲酯(251毫克，0.617毫莫耳)與烯丙基胍(在水中之70%溶液，578毫克，8.02毫莫耳)反應。將粗產物使用逆相製備型HPLC純化(MeOH、水、TFA)，以提供1-烯丙基-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-5-(2-甲基戊-4-烯-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺TFA(35毫克，11%產率)，為透明固體殘留

物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 413.07。

步驟 C：使 1-烯丙基 -N-(4-(4-氯基 -1H-咪唑 -1-基)-3-甲氧苯基)-5-(2-甲基戊-4-烯-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (82 毫克，0.199 毫莫耳) 接受類似實例 1 步驟 C 之環閉合複分解程序 (160°C，30 分鐘，35 毫耳 % Hoveyda-Grubbs 觸媒第 2 代)，而得 19 毫克 (16% 產率) 標題化合物，為深褐色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 385.10. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 1.32-1.62 (m, 6H) 2.55 (d, J=6.41 Hz, 2H) 3.79-3.92 (m, 3H) 4.90 (d, J=5.19 Hz, 2H) 6.11-6.18 (m, 1H) 6.18-6.26 (m, 1H) 7.08 (s, 1H) 7.14-7.21 (m, 2H) 7.28 (d, J=1.83 Hz, 1H) 7.91 (s, 1H) 11.14 (s, 1H)。

#### 實例 10

N-(4-(4-氯基 -1H-咪唑 -1-基)-3-甲氧苯基)-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



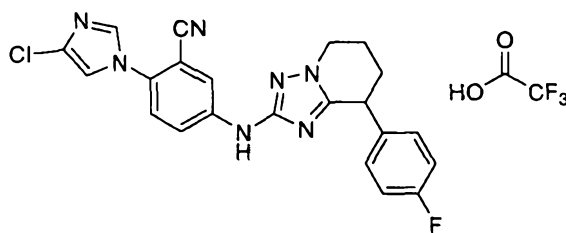
步驟 A：使用類似實例 1 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基 -1H-咪唑 -1-基)-3-甲氧苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (500 毫克，1.685 毫莫耳，得自製備 A) 與 5-氯基 -2-(4-氟苯基)戊酸 (583 毫克，2.53 毫莫耳，得自製備 AC) 偶合，以獲得 N-4-(4-氯基 -1H-咪唑 -1-基)-3-甲氧苯基 -N'-(5-氯基 -2-(4-氟苯基)戊鹽基)胺甲鹽胺基硫代酸甲酯 (390 毫克，43% 產率)，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 509.2。

步驟 B：將胼 (1.53 毫升，0.766 毫莫耳) 添加至裝有 N-4-(4-

氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基-N'-(5-氯基-2-(4-氯苯基)戊醯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯(195毫克, 0.383毫莫耳)在無水乙醇(5毫升)中之溶液之高壓反應容器內。將容器密封, 並於80°C下之油浴中加熱18小時。使反應混合物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型HPLC純化(MeOH/水/TFA), 而得N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-8-(4-氯苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽(16毫克, 7%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>439.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.11 (寬廣 s., 1H) 8.01 (s, 1H) 7.31 (s, 1H) 7.19 (s, 2H) 7.05-7.17 (m, 5H) 4.25-4.37 (m, 3H) 3.89 (s, 3H) 2.39-2.51 (m, 1H) 2.28-2.39 (m, 1H) 2.15-2.26 (m, 1H) 2.04-2.15 (m, 1H)。

### 實例 11

2-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-5-(8-(4-氯苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)苯甲腈2,2,2-三氟醋酸鹽

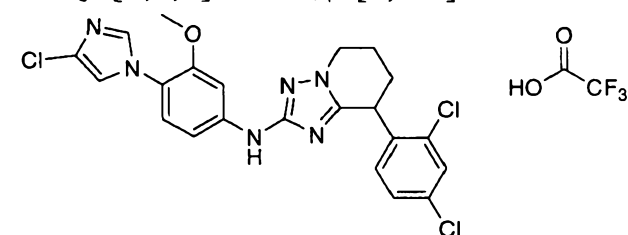


步驟A: 使用類似實例1步驟A之程序, 使3-氯基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯, 氫碘酸鹽(500毫克, 1.249毫莫耳, 得自製備G)與5-氯基-2-(4-氯苯基)戊酸(432毫克, 1.874毫莫耳, 得自製備AC)偶合, 以獲得N'-5-氯基-2-(4-氯苯基)戊醯基-N-(3-氯基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯(606毫克, 100%產率), 為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>485.2。

步驟B：使用類似實例9步驟B之程序，使N'-5-氯基-2-(4-氯苯基)戊醯基-N-(3-氯基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯(606毫克，1.250毫莫耳)與胼(5.00毫升，2.499毫莫耳)反應，而得5-(8-(4-氯苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲腈，TFA (36毫克，0.062毫莫耳，4.96%產率)，為米黃色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 415.17. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 10.17 (s, 1H) 8.66 (s, 1H) 8.20 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.60-7.67 (m, 1H) 7.54-7.60 (m, 1H) 7.11-7.19 (m, 2H) 7.08 (t, J=8.55 Hz, 2H) 4.20-4.38 (m, 3H) 2.54 (s, 3H) 2.39-2.48 (m, 1H) 2.28-2.39 (m, 1H) 2.14-2.25 (m, 1H) 2.03-2.13 (m, 1H)。

### 實例12

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-8-(2,4-二氯苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

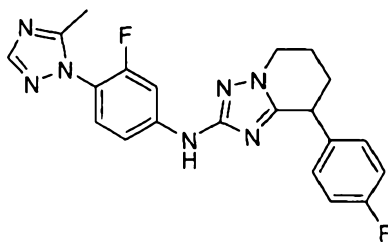


步驟A：使用類似實例1步驟A之程序，使4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯(150毫克，0.353毫莫耳，得自製備X)與5-氯基-2-(2,4-二氯苯基)戊酸(99毫克，0.353毫莫耳，得自製備X)偶合，以獲得N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基-N'-(5-氯基-2-(2,4-二氯苯基)戊醯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯(198毫克，100%產率)，為暗黃色殘留物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 561.03。

步驟B：使用類似實例9步驟B之程序，使N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基-N'-(5-氯基-2-(2,4-二氯苯基)戊醯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯(198毫克，0.353毫莫耳)與胼(1.413毫升，0.707毫莫耳)反應，而得N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-8-(2,4-二氯苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽(26毫克，0.050毫莫耳，14%產率)，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>490.9. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.43 (s, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.19 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.07-7.13 (m, 1H) 7.01 (s, 1H) 6.85-6.97 (m, 2H) 6.66 (s, 1H) 4.58 (t, J=6.87 Hz, 1H) 4.14-4.26 (m, 2H) 3.76-3.84 (m, 3H) 2.34 (d, J=9.46 Hz, 1H) 2.07-2.23 (m, 2H) 1.93-2.05 (m, 1H) 1.56 (s, 1H)。

### 實例13

N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺



步驟A：將N-乙基二異丙基胺(1.29毫升，7.39毫莫耳)在DMF (15毫升)中之溶液添加至裝有3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯氫碘酸鹽(1.16克，2.96毫莫耳，得自製備Q)、2-(4-氟苯基)戊-4-烯酸(0.750克，3.25毫莫耳，得自製備AC)、1-羥基苯并三唑水合物(0.905克，5.91毫莫耳)及1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.133克，5.91毫莫耳)之混合物之50毫升圓底燒瓶中。將所

形成之混合物於氮氣及室溫下磁攪拌18小時。將胍(0.372毫  
升, 11.84毫莫耳)添加至反應溶液中, 並將混合物在70°C下  
加熱2小時。將粗製反應混合物倒入水(250毫升)中, 且以  
醋酸乙酯(2 x 150毫升)萃取。將有機層以鹽水(50毫升)洗  
滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得5-(4-  
氯基-1-(4-氯苯基)丁基)-N-(3-氯基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)  
苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(1.02克, 2.298毫莫耳, 78%產率)。  
LC-MS (M+H)<sup>+</sup>443.3, ~50%純度, 藉UV積分。將粗製單離物  
使用於下一步驟, 無需純化。

步驟B: 將5-(4-氯基-1-(4-氯苯基)丁基)-N-(3-氯基-4-(5-甲基-  
1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(1.02克, 2.30毫莫  
耳)、碘化鈉(1.38克, 9.19毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.40毫升,  
2.30毫莫耳)在丙酮(10毫升)中之溶液, 於密封容器中, 在  
100°C下加熱4小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使  
用矽膠管柱層析純化(0-80% EtOAc/氯仿, 線性梯度液)。合  
併含有產物之溶離份, 及濃縮, 而得365毫克固體。使固體  
自乙醇再結晶, 及在真空下乾燥, 而得220毫克(23%產率)  
標題化合物, 為白色結晶性固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>408.3. <sup>1</sup>H NMR  
(500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.96 (s, 1H) 7.68 (dd, J=12.51, 2.44 Hz, 1H)  
7.27-7.31 (m, 1H) 7.15 (dd, J=8.55, 5.49 Hz, 2H) 7.01-7.10 (m, 3H) 6.89 (s,  
1H) 4.19-4.29 (m, 3H) 2.40 (s, 3H) 2.31-2.38 (m, 1H) 2.18-2.28 (m, 1H)  
2.06-2.17 (m, 1H) 1.94-2.06 (m, 1H)。

#### 實例14與實例15

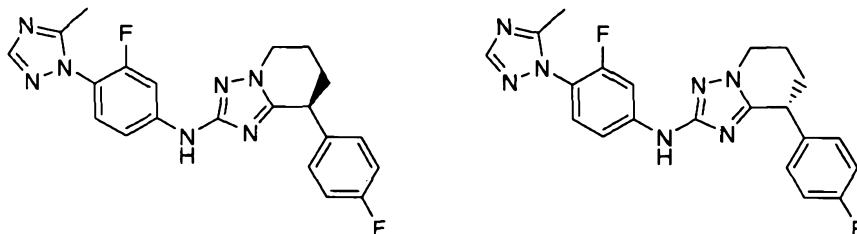
(S)-N-(3-氯基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8-(4-氯苯基)-

5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

與

(R)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8-(4-氟苯基)-

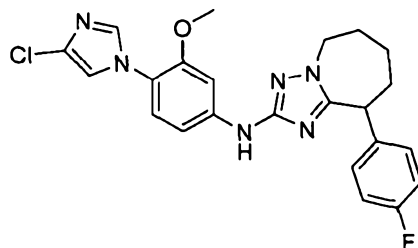
5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺



步驟 A：將 N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺之外消旋混合物 (185 毫克，得自實例 13) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 87 毫克吸收峰 A (實例 14) 與 87 毫克吸收峰 B (實例 15)。SFC 方法：Chiralpak OJ-H (30 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，15% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，35°C，70 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米， $t_R$  (吸收峰 A) 7.0 分鐘， $t_R$  (吸收峰 B) 11.8 分鐘。個別對掌異構物 (實例 14 與 15) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據係與外消旋物 (實例 13) 相同。

#### 實例 16

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七元烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-



咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽(4.0克，13.48毫莫耳，得自製備A)與6-氯基-2-(4-氟苯基)己酸(3.63克，14.83毫莫耳，得自製備AC)偶合，然後與胼(1.69毫升，53.9毫莫耳)反應，而得5-(5-氯基-1-(4-氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(5.2克，10.63毫莫耳，79%產率)，為帶紅色泡沫物固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 489.1。將粗製單離物使用於下一步驟，無需純化。

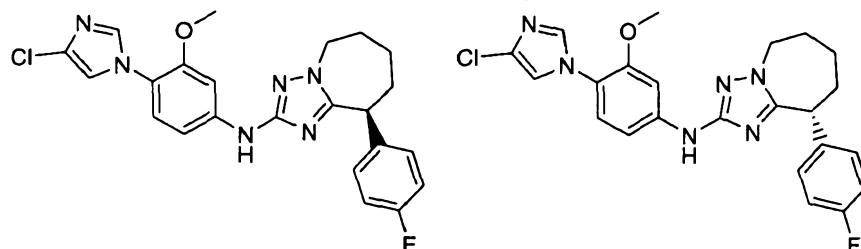
步驟B：將5-(5-氯基-1-(4-氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(5.2克，10.63毫莫耳)、碘化鈉(7.96克，53.1毫莫耳)及二異丙基乙胺(1.86毫升，10.6毫莫耳)在丙酮(100毫升)中之溶液，於密封容器中，在100℃下加熱4小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化(0-80% EtOAc/氯仿，線性梯度液)。合併含有產物之溶離份，且濃縮，而得1.9克粉紅色泡沫物固體。使固體自醋酸乙酯/己烷再結晶，及在真空下乾燥，獲得710毫克(15%產率)標題化合物，為白色結晶性固體。使母液再濃縮，並自乙醇結晶，而得另外230毫克(5%產率)標題化合物，為白色結晶性固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 453.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.51 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.42 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.16 (dd, J=8.70, 5.34 Hz, 2H) 7.03-7.11 (m, 3H) 7.02 (d, J=1.53 Hz, 1H) 6.83 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1H) 6.75 (s, 1H) 4.20-4.30 (m, 3H) 3.79 (s, 3H) 2.16-2.28 (m, 1H) 2.06-2.15 (m, 1H) 1.99-2.06 (m, 1H) 1.92-1.99 (m, 1H) 1.79-1.92 (m, 2H)。

#### 實例17與實例18

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

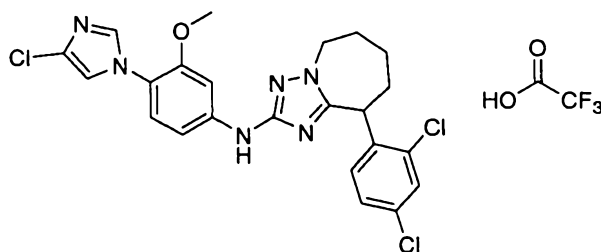
(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：將 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 之外消旋混合物 (116 毫克，得自實例 16) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 36 毫克吸收峰 A (實例 17) 與 37 毫克吸收峰 B (實例 18)。SFC 方法：Chiralpak OJ-H (30 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，25% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在  $\text{CO}_2$  中，35°C，70 毫升/分鐘，吸光率 220 毫微米， $t_R$  (吸收峰 A) 8.7 分鐘， $t_R$  (吸收峰 B) 13.7 分鐘。個別對掌異構物 (實例 17 與 18) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與  $^1\text{H}$  NMR 分析數據係與外消旋物 (參閱實例 16) 相同。

#### 實例 19

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2,4-二氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (500 毫克，1.685 毫莫耳，得自製備 A) 與 6-氯基-2-(2,4-二氯苯基)己酸 (498 毫克，1.685 毫莫耳，得自製備 AG) 偶合，然後與胼 (0.212 毫升，6.74 毫莫耳) 反應。將粗產物使用矽膠層析純化 (40-100% 醋酸乙酯 / 氯仿)，而得 5-(5-氯基-1-(2,4-二氯苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (173 毫克，0.272 毫莫耳，16% 產率)，為粉紅色泡沫狀固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 539.0。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(2,4-二氯苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (173 毫克，0.320 毫莫耳)、碘化鈉 (240 毫克，1.60 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.112 毫升，0.640 毫莫耳) 在丙酮 (4 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH、水、TFA)，而得 58 毫克 (29% 產率) 標題化合物，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 505.1.  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.47 (寬廣 s., 1H) 7.79 (s, 1H) 7.47 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.34 (dd, J=8.24, 2.14 Hz, 1H) 7.29 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.23 (d, J=8.24 Hz, 1H) 7.12 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.04-7.07 (m, 2H) 4.49-4.61 (m, 2H) 4.29 (dd, J=14.04, 10.38 Hz, 1H) 3.82 (s, 3H) 2.25-2.31 (m, 1H) 2.11-2.24 (m, 3H) 1.80-1.98

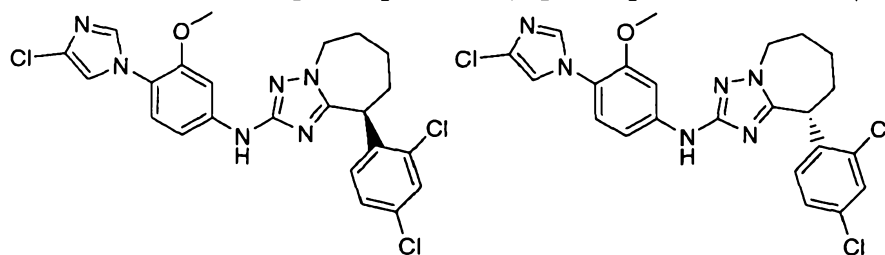
(m, 2H)。

### 實例20與實例21

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2,4-二氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2,4-二氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

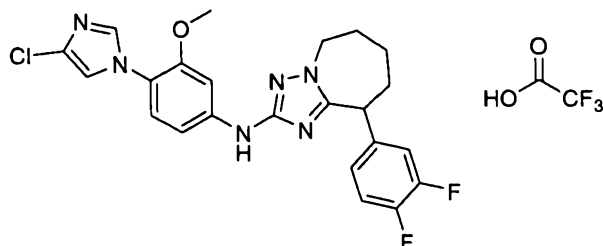


步驟A：將N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物(83毫克，得自實例19)使用對掌性超臨界流體層析(SFC)純化，而得25毫克吸收峰A(實例20)與33毫克吸收峰B(實例21)。SFC方法：Chiralpak OJ-H (30 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，20% 甲醇(0.1% 二乙胺)，在CO<sub>2</sub>中，35°C，70 毫升/分鐘，吸光率268 毫微米， $t_R$ (吸收峰A) 14.5 分鐘， $t_R$ (吸收峰B) 19.4 分鐘。個別對掌異構物(實例20與21)之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之LC-MS與<sup>1</sup>H NMR分析數據為相同。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 505.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.50 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.44 (d, J=1.83 Hz, 1H) 7.42 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.29-7.36 (m, 2H) 7.08 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.01 (d, J=1.53 Hz, 1H) 6.75 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1H) 6.58 (s, 1H) 4.54 (dd, J=10.38, 2.44 Hz, 1H) 4.49 (dd, J=14.04, 5.19 Hz, 1H) 4.20 (dd, J=14.04, 10.38 Hz, 1H) 3.75 (s, 3H)

2.17-2.29 (m, 1H) 2.00-2.17 (m, 3H) 1.75-1.94 (m, 2H)。

### 實例 22

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (500 毫克，1.69 毫莫耳，得自製備 A) 與 6-氯基-2-(3,4-二氟苯基)己酸 (443 毫克，1.69 毫莫耳，得自製備 AG) 偶合，然後與胼 (0.211 毫升，6.74 毫莫耳) 反應。將粗產物使用矽膠層析純化 (40-100% 醋酸乙酯 / 氯仿)，而得 5-(5-氯基-1-(3,4-二氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (100 毫克，0.197 毫莫耳，12% 產率)，為黃色殘留物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 507.1。

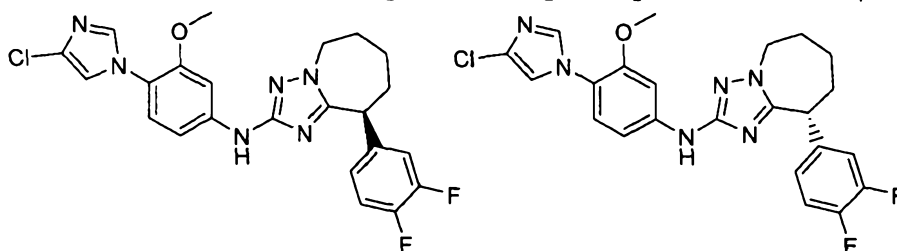
步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(3,4-二氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (100 毫克，0.197 毫莫耳)、碘化鈉 (148 毫克，0.985 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.069 毫升，0.394 毫莫耳) 在丙酮 (4 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH、水、TFA)，而得 65 毫克 (54% 產率) 標題化合物，為黃色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 471.2。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.24 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 7.31 (s,

1H) 7.16-7.26 (m, 3H) 7.14 (s, 1H) 6.93-7.03 (m, 1H) 6.84 (d, J=8.55 Hz, 1H) 4.46 (d, J=6.71 Hz, 1H) 4.36-4.43 (m, 1H) 4.27-4.36 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 2.26-2.43 (m, 1H) 2.14-2.26 (m, 1H) 1.90-2.10 (m, 4H)。

### 實例23與實例24

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺  
與

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

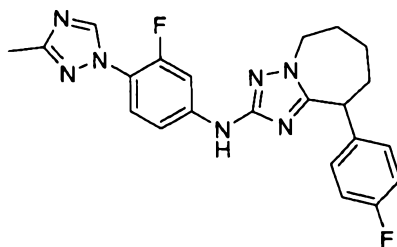


步驟A：將N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽之外消旋混合物(415毫克，得自實例22)使用對掌性超臨界流體層析(SFC)純化，而得191毫克吸收峰A(實例23)與188毫克吸收峰B(實例24)。SFC方法：Chiralpak OJ-H (30 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，20% 甲醇(0.1% 二乙胺)，在CO<sub>2</sub>中，35°C，70 毫升/分鐘，吸光率268 毫微米， $t_R$ (吸收峰A) 11.7 分鐘， $t_R$ (吸收峰B) 16.4 分鐘。個別對掌異構物(實例23與24)之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之LC-MS與<sup>1</sup>H NMR分析數據為相同。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 471.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.52 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.40 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.12-7.20 (m, 1H) 7.10 (d, J=8.24 Hz, 1H) 7.03-7.09 (m, 1H) 7.02

(d,  $J=1.53$  Hz, 1H) 6.88-6.95 (m, 1H) 6.84 (dd,  $J=8.55$ , 2.14 Hz, 1H) 6.59 (s, 1H) 4.17-4.31 (m, 3H) 3.81 (s, 3H) 2.09-2.18 (m, 2H) 2.02-2.08 (m, 1H) 1.94-2.00 (m, 1H) 1.80-1.92 (m, 2H)。

## 實例 25

N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (1.50 克，3.81 毫莫耳，得自製備 Q) 與 6-氟基-2-(3,4-二氟苯基)己酸 (1.03 克，4.20 毫莫耳，得自製備 AE) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (2.10 毫升，19.1 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.600 毫升，19.1 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS  $(M+H)^+$  458.2。

步驟 B：將 5-(5-氟基-1-(4-氟苯基)戊基)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (1.75 克，3.81 毫莫耳)、碘化鈉 (2.86 克，19.1 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (3.33 毫升，19.1 毫莫耳) 在丙酮 (50 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。添加水 (250 毫升)，並以 EtOAc (2 x 250 毫升) 萃取混合物。將合併之有機層以鹽水 (50 毫升) 洗滌，脫水乾燥 ( $MgSO_4$ )，過濾，及在真空中濃縮。將乙醇 (50 毫升) 添加至殘留物中。將混合物在

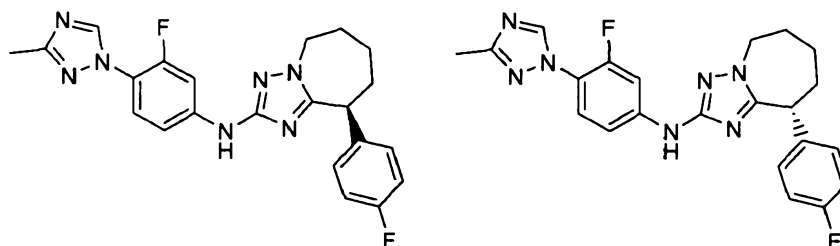
室溫下攪拌 30 分鐘。藉真空過濾收集固體，而得 720 毫克 (43% 產率) 標題化合物，為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 422.5. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=13.9, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.5, 5.2 Hz, 2H), 6.97-7.11 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 4.19-4.39 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.16-2.32 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.84-2.03 (m, 4H)。

### 實例 26 與 實例 27

(S)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

(R)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



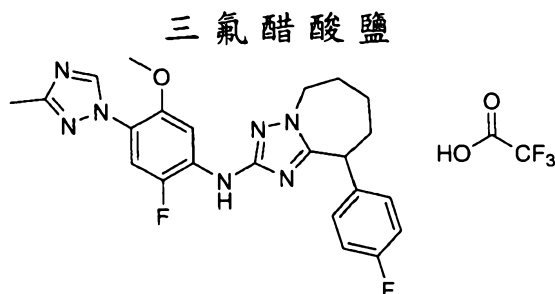
步驟 A：將 N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (350 毫克，得自實例 25) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 145 毫克吸收峰 A (第一個溶離，實例 26) 與 146 毫克吸收峰 B (第二個溶離，實例 27)。SFC 方法：Chiralpak OJ-H (30 x 150 毫米，5  $\mu$ M)，15% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，85 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米。個別對掌異構物 (實例 26 與 27) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據係與外消旋物 (參



閱實例 25) 相同。

### 實例 28

N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (0.485 克，1.642 毫莫耳，得自製備 B) 與 6-氟基-2-(4-氟苯基)己酸 (0.442 克，1.806 毫莫耳，得自製備 AE) 偶合，然後與胼 (0.206 毫升，6.56 毫莫耳) 反應。將粗產物使用矽膠層析純化 (0-95% 醋酸乙酯 / 氯仿)，而得 5-(5-氟基-1-(4-氟苯基)戊基)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (97 毫克，0.20 毫莫耳，12% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 488.2。

步驟 B：將 5-(5-氟基-1-(4-氟苯基)戊基)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (97 毫克，0.199 毫莫耳)、碘化鈉 (149 毫克，0.994 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.035 毫升，0.199 毫莫耳) 在丙酮 (5 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH / 水 / TFA)，而得 45 毫克 (38% 產率) 標題化合物，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 452.2。

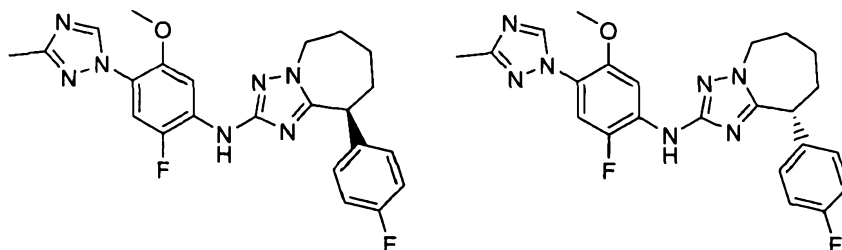
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 9.41 (s, 1H) 9.22 (寬廣 s., 1H) 8.11 (d,  $J=7.32$  Hz, 1H) 7.64 (d,  $J=10.99$  Hz, 1H) 7.09 (d,  $J=2.75$  Hz, 2H) 7.08 (s, 2H) 4.46-4.53 (m, 1H) 4.39 (d,  $J=14.34$  Hz, 1H) 4.19-4.32 (m, 1H) 3.98 (s, 3H) 2.62 (s, 3H) 2.26-2.44 (m, 1H) 2.16 (d,  $J=13.73$  Hz, 1H) 1.97 (寬廣 s., 4H)。

### 實例 29 與 實例 30

(S)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

(R)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

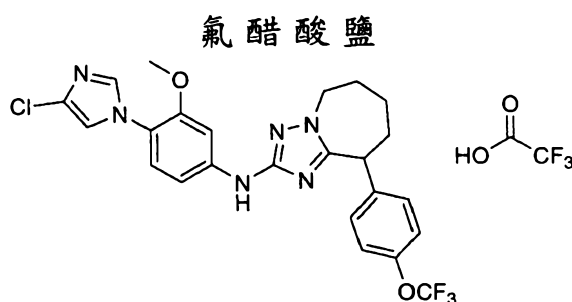


步驟 A：將 N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (130 毫克, 0.288 毫莫耳, 得自實例 28) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化, 而得 60 毫克吸收峰 A (實例 29) 與 60 毫克吸收峰 B (實例 30)。SFC 方法: Chiralpak AD-H (30 x 250 毫米, 5  $\mu\text{M}$ ), 20% 甲醇 (0.1% 二乙胺), 在  $\text{CO}_2$  中,  $35^\circ\text{C}$ , 70 毫升/分鐘, 吸光率 268 毫微米,  $t_R$  (吸收峰 A) 12 分鐘,  $t_R$  (吸收峰 B) 16 分鐘。實例 29 之絕對立體化學係使用反常色散技術, 藉由單晶 X-射線分析, 經測定為 9-(S)。實例 30 之絕對立體化學係藉由預設值, 經指定為 9-(R)。關於

已分離之對掌異構物之 LC-MS 與  $^1\text{H}$  NMR 分析數據為相同。  
 LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+$  452.1.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.55 (s, 1H) 8.10 (d,  $J=7.81$  Hz, 1H) 7.47 (d,  $J=11.58$  Hz, 1H) 7.14-7.23 (m, 2H) 7.02-7.12 (m, 2H) 6.86 (d,  $J=3.27$  Hz, 1H) 4.15-4.35 (m, 3H) 3.82 (s, 3H) 2.47 (s, 3H) 1.95-2.15 (m, 4H) 1.81-1.92 (m, 2H)。

## 實例 31

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三



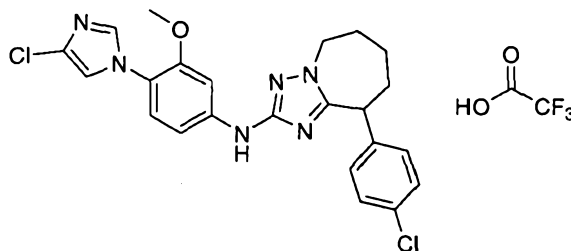
步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (500 毫克，1.69 毫莫耳，得自製備 B) 與 6-氯基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)己酸 (523 毫克，1.685 毫莫耳，得自製備 AI) 偶合，然後與胼 (0.211 毫升，6.74 毫莫耳) 反應。將粗產物使用矽膠層析純化 (40-100% 醋酸乙酯 / 氯仿)，而得 5-(5-氯基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (80 毫克，0.14 毫莫耳，9.0% 產率)，為黃色殘留物。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+$  555.1。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (80 毫克，0.144 毫莫耳)、碘化鈉及二異丙基乙胺在丙酮 (2 毫升) 中之溶

液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/ 水 /TFA)，而得 34 毫克標題化合物，為米黃色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 519.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿 -d)  $\delta$  ppm 7.32 (s, 1H) 7.23 (s, 2H) 7.14 (d, J=8.24 Hz, 3H) 7.05 (d, J=7.93 Hz, 1H) 4.15-4.28 (m, 3H) 3.83 (s, 3H) 2.27-2.41 (m, 1H) 2.07-2.24 (m, 1H) 1.85-2.03 (m, 4H)。

### 實例 32

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氯苯基)-6,7,8,9-四氯-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氣七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



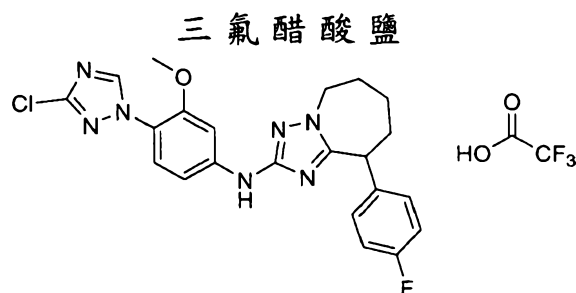
步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (500 毫克，1.69 毫莫耳，得自製備 B) 與 6-氯基-2-(4-氯苯基)己酸 (440 毫克，1.685 毫莫耳，得自製備 AH) 偶合，然後與胼 (0.212 毫升，6.74 毫莫耳) 反應。將粗產物使用矽膠層析純化 (40-100% 醋酸乙酯 / 氯仿)，而得 5-(5-氯基-1-(4-氯苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (180 毫克，0.356 毫莫耳，21% 產率)，為無色殘留物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 505.1。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-氯苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (180 毫克，0.356 毫莫耳)、碘化鈉 (267 毫克，1.78 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.12 毫

升，0.71 毫莫耳) 在丙酮(4 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/ 水/TFA)，而得 53 毫克標題化合物，為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 469.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿 -d)  $\delta$  ppm 10.24 (s, 1H) 7.98 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.40 (m, J=8.55 Hz, 2H) 7.31 (d, J=1.22 Hz, 1H) 7.16-7.21 (m, 2H) 7.11 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.02 (m, J=8.55 Hz, 2H) 4.55 (dd, J=7.17, 2.59 Hz, 1H) 4.42 (dd, J=14.95, 6.41 Hz, 1H) 4.22 (dd, J=14.34, 9.16 Hz, 1H) 3.89 (s, 3H) 2.43 (ddd, J=14.80, 7.32, 7.17 Hz, 1H) 2.09-2.22 (m, 1H) 1.87-2.04 (m, 4H)。

### 實例 33

N-(4-(3-氯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-



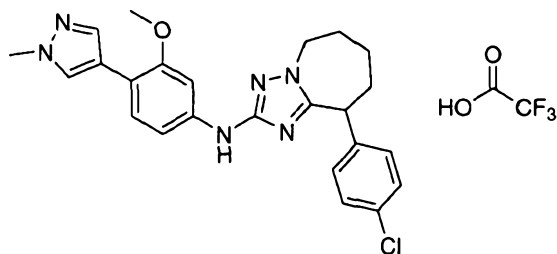
步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(3-氯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (0.362 克，1.22 毫莫耳，得自製備 E) 與 6-氯基-2-(4-氟苯基)己酸 (0.327 克，1.337 毫莫耳，得自製備 AE) 偶合，然後與胼 (0.153 毫升，4.88 毫莫耳) 反應。將粗製反應混合物倒入水 (250 毫升) 中，並以醋酸乙酯 (2 x 150 毫升) 萃取。將己烷 (30 毫升) 添加至有機層中，且將所形成之溶液以水 (2 x 250 毫升) 重複洗滌，以移除 DMF。將有機層以鹽水 (50 毫升) 洗滌，並以

硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得黃色殘留物。將粗製反應產物使用於下一步驟，無需純化。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-氯苯基)戊基)-N-(4-(3-氯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (598 毫克，1.22 毫莫耳)、碘化鈉 (731 毫克，4.88 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.213 毫升，1.22 毫莫耳) 在丙酮 (10 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (0-70% EtOAc/ 氯仿，線性梯度液)。合併含有產物之溶離份，及濃縮。將產物使用逆相製備型 HPLC 進一步純化 (MeOH/ 水 /TFA)，而得 27 毫克標題化合物，為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 454.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.52 (s, 1H) 7.60 (d, J=8.85 Hz, 1H) 7.37 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.10 (d, J=6.71 Hz, 5H) 4.46 (dd, J=7.93, 2.14 Hz, 1H) 4.30-4.42 (m, 1H) 4.17-4.30 (m, 1H) 3.92 (s, 3H) 2.27-2.43 (m, 1H) 2.07-2.24 (m, 1H) 1.86-2.02 (m, 4H)。

### 實例 34

9-(4-氯苯基)-N-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A：使用類似實例 1 步驟 A 之程序與純化方法，使 N'-3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯氫碘酸鹽 (700 毫克，1.73 毫莫耳) 與 6-氯基-2-(4-氯苯基)己酸 (424 毫克，1.73 毫莫耳) 偶合，獲得 N-6-氯基-2-(4-氯苯基)己醯

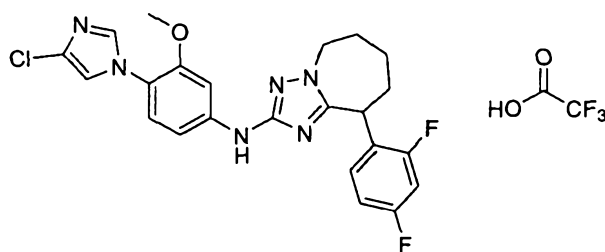
基-N'-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯(103毫克, 0.205毫莫耳, 11%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 503.3。

步驟B: 使用類似實例10步驟B之程序, 使N-6-氯基-2-(4-氯苯基)己醯基-N'-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯(100毫克, 0.199毫莫耳)與胼反應, 而得5-(5-氯基-1-(4-氯苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(39毫克, 0.83毫莫耳, 42%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 469.2。

步驟C: 將5-(5-氯基-1-(4-氯苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(39毫克, 0.083毫莫耳)、碘化鈉(50毫克, 0.33毫莫耳)、二異丙基乙胺(21毫克, 0.17毫莫耳)在丙酮(3毫升)中之溶液, 於密封容器中, 在100°C下加熱3小時。將粗產物使用逆相製備型HPLC純化(MeOH/水/TFA), 而得21毫克(57%產率)標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 469.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.77 (s, 1H) 7.39 (dd, J=8.24, 5.19 Hz, 2H) 7.34 (s, 1H) 7.22 (d, J=7.93 Hz, 1H) 7.07 (t, J=8.55 Hz, 3H) 6.69-6.84 (m, 2H) 4.08 (t, J=7.93 Hz, 1H) 3.93 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.54 (t, J=6.56 Hz, 2H) 2.19-2.36 (m, J=14.73, 7.63, 7.44, 7.44 Hz, 1H) 2.03-2.19 (m, 1H) 1.77-1.91 (m, 2H) 1.41-1.56 (m, 2H)。

### 實例35

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(2,4-二氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七元烯-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (500 毫克，1.685 毫莫耳，得自製備 A) 與 6-氯基-2-(2,4-二氟苯基)己酸 (443 毫克，1.69 毫莫耳，得自製備 AG) 偶合，然後與胼 (0.211 毫升，6.74 毫莫耳) 反應。將粗產物 5-(5-氯基-1-(2,4-二氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (1.03 克，100% 產率) 使用於後續步驟，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 507.3。

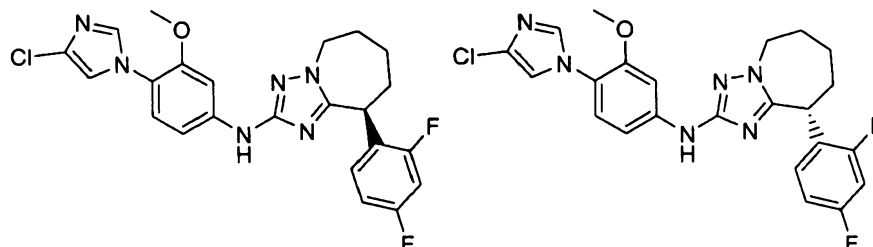
步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(2,4-二氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (855 毫克，1.685 毫莫耳)、碘化鈉 (1.26 克，8.43 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.589 毫升，3.37 毫莫耳) 在丙酮 (20 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應混合物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/TFA)，而得 87 毫克 (9% 產率) 標題化合物，為淡黃色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 471.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 9.44 (寬廣 s., 1H) 7.75 (d, J=1.22 Hz, 1H) 7.31 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.10-7.22 (m, 2H) 7.01-7.07 (m, 2H) 6.95 (td, J=8.24, 2.14 Hz, 1H) 6.90 (ddd, J=10.61, 8.47, 2.59 Hz, 1H) 4.47-4.57 (m, 1H) 4.44 (d, J=9.46 Hz, 1H) 4.23-4.37 (m, 1H) 3.84 (s, 3H) 2.07-2.15 (m, 4H) 1.82-2.01 (m, 2H)。

### 實例 36 與 實例 37



(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺  
與

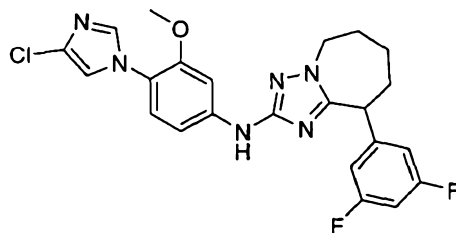
(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：將 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (78 毫克，0.133 毫莫耳，得自實例 35) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 16 毫克吸收峰 A (實例 36) 與 18 毫克吸收峰 B (實例 37)。SFC 方法：Chiralcel OJ-H (30 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，15% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，35°C，70 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米， $t_R$  (吸收峰 A) 14.4 分鐘， $t_R$  (吸收峰 B) 17.8 分鐘。個別對掌異構物 (實例 36 與 37) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據為相同。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 471.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.51 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.41 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.20-7.26 (m, 1H) 7.08 (d, J=8.24 Hz, 1H) 7.01 (d, J=1.53 Hz, 1H) 6.82-6.96 (m, 2H) 6.79 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 6.57 (s, 1H) 4.40-4.51 (m, 1H) 4.35 (dd, J=9.77, 2.75 Hz, 1H) 4.10-4.25 (m, 1H) 3.77 (s, 3H) 2.00-2.13 (m, 4H) 1.75-1.95 (m, 2H)。

### 實例 38

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,5-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (500 毫克，1.69 毫莫耳，得自製備 A) 與 6-氯基-2-(3,5-二氟苯基)己酸 (443 毫克，1.69 毫莫耳，得自製備 AL) 偶合，然後與胼 (0.211 毫升，6.74 毫莫耳) 反應。將粗產物 5-(5-氯基-1-(2,4-二氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (0.888 克，100% 產率) 使用於後續步驟，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 507.2。

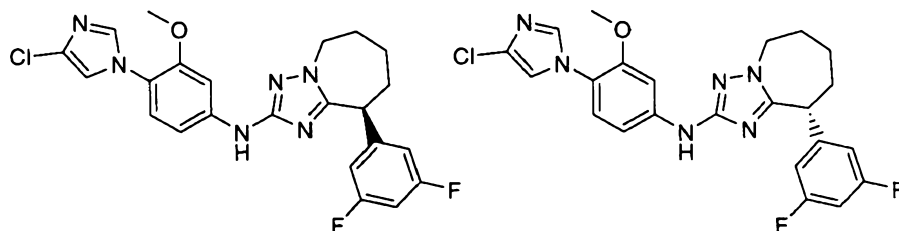
步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(3,5-二氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (855 毫克，1.685 毫莫耳)、碘化鈉 (1.26 克，8.43 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.589 毫升，3.37 毫莫耳) 在丙酮 (20 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/TFA)。使經純化之物質自甲醇結晶，而得 34 毫克 (4% 產率) 標題化合物，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 471.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.52 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.42 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.10 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.03 (d, J=1.53 Hz, 1H) 6.84 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 6.70-6.80 (m, 3H) 6.65 (s, 1H) 4.18-4.32 (m, 3H) 3.81 (s, 3H) 2.06-2.25 (m, 2H) 1.84-2.03 (m, 4H)。

## 實例39與實例40

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,5-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

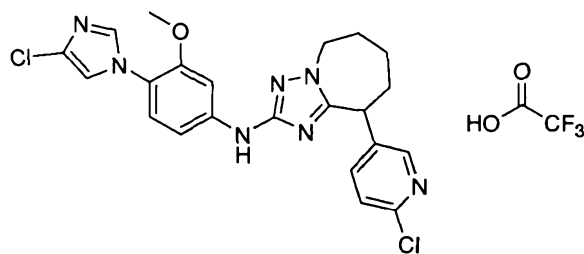
(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,5-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟A：將N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物(78毫克，0.133毫莫耳，得自實例35)使用對掌性超臨界流體層析(SFC)純化，而得16毫克吸收峰A(實例36)與18毫克吸收峰B(實例37)。SFC方法：Chiralpak AD-H (30 x 250毫米，5  $\mu$ M)，30% 甲醇(0.1% 二乙胺)，在CO<sub>2</sub>中，35°C，70毫升/分鐘，吸光率268毫微米， $t_R$ (吸收峰A) 21.8分鐘， $t_R$ (吸收峰B) 28.9分鐘。個別對掌異構物(實例39與40)之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之LC-MS與<sup>1</sup>H NMR分析數據係與外消旋物(實例37)相同。

## 實例41

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(6-氯基吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



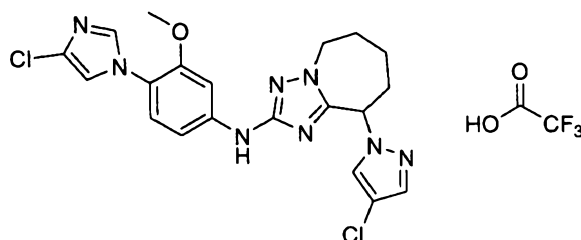
步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (500 毫克，1.69 毫莫耳，得自製備 A) 與 6-氯基-2-(6-氯基吡啶-3-基)己酸 (442 毫克，1.69 毫莫耳，得自製備 AJ) 偶合，然後與胼 (0.211 毫升，6.74 毫莫耳) 反應。將粗產物使用矽膠層析純化 (40-100% 醋酸乙酯 / 氯仿)，而得 5-(5-氯基-1-(6-氯基吡啶-3-基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (190 毫克，0.375 毫莫耳，23% 產率)，為粉紅色泡沫物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 508.1。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(6-氯基吡啶-3-基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (190 毫克，0.375 毫莫耳)、碘化鈉 (281 毫克，1.874 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.065 毫升，0.375 毫莫耳) 在丙酮 (4 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/ 水 / TFA)，而得 94 毫克 (42% 產率) 標題化合物，為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 470.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 9.20 (寬廣 s., 1H) 8.27 (寬廣 s., 1H) 7.88 (寬廣 s., 1H) 7.47-7.57 (m, 1H) 7.36-7.47 (m, 1H) 7.28-7.34 (m, 1H) 7.25-7.27 (m, 1H) 7.11-7.20 (m, 1H) 7.06-7.11 (m, 1H) 7.01-7.06 (m, 2H) 4.25-4.44 (m, 3H) 3.85 (s, 3H) 2.10-2.23 (m, 4H) 1.85-2.02 (m, 2H)。

## 實例 42

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氯基-1H-吡唑-1-基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺 2,2,2-三

氯醋酸鹽



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (500 毫克，1.69 毫莫耳，得自製備 A) 與 6-氯基-2-(4-氯基-1H-吡唑-1-基)己酸 (423 毫克，1.685 毫莫耳，得自製備 AK) 偶合，然後與胼 (0.212 毫升，6.74 毫莫耳) 反應，而得 5-(5-氯基-1-(4-氯基-1H-吡唑-1-基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (956 毫克，1.93 毫莫耳，100% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 497.2。將粗產物使用於後續步驟中，無需純化。

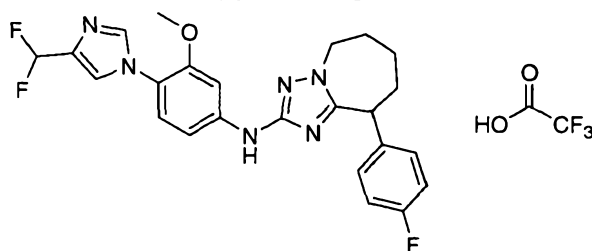
步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-氯基-1H-吡唑-1-基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (836 毫克，1.686 毫莫耳)、碘化鈉 (1.26 克，8.43 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.589 毫升，3.37 毫莫耳) 在丙酮 (20 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/TFA)，而得 55 毫克 (42% 產率) 標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 459.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.04 (寬廣 s., 1H) 7.78 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.49 (d, J=6.10 Hz, 2H) 7.36 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.15 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.07 (d,

J=1.53 Hz, 1H) 7.00 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 5.68 (dd, J=7.17, 2.59 Hz, 1H) 4.50-4.52 (m, 1H) 4.35-4.40 (m, 1H) 3.87 (s, 3H) 2.46-2.58 (m, 1H) 2.12-2.25 (m, 1H) 1.88-2.08 (m, 4H)。

## 實例43

N-(4-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三

氟醋酸鹽



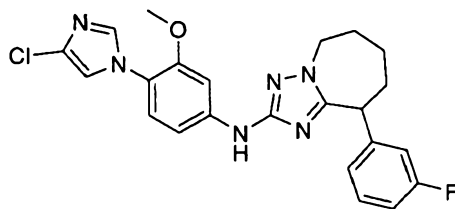
步驟A：使用類似實例13步驟A之程序，使4-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯氫碘酸鹽(500毫克，1.601毫莫耳，得自製備N)與6-氟基-2-(4-氟苯基)己酸(392毫克，1.601毫莫耳，得自製備AH)偶合，然後與胼(0.201毫升，6.40毫莫耳)反應，而得5-(5-氟基-1-(4-氟苯基)戊基)-N-(4-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(821毫克，100%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 505.3。將粗產物使用於後續步驟中，無需純化。

步驟B：將5-(5-氟基-1-(4-氟苯基)戊基)-N-(4-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(808毫克，1.600毫莫耳)、碘化鈉(1.20克，8.00毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.559毫升，3.20毫莫耳)在丙酮(20毫升)中之溶液，於密封容器中，在100℃下加熱4小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型HPLC純化(MeOH/水/TFA)，而得77毫克(8%)

產率)標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 469.33. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 10.28 (s, 1H) 8.16 (s, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.34 (d, J=1.83 Hz, 1H) 7.16-7.25 (m, 2H) 7.04-7.16 (m, 4H) 6.89 (t, J=55.09 Hz, 1H) 4.54 (dd, J=7.63, 2.14 Hz, 1H) 4.35-4.46 (m, 1H) 4.19-4.31 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 2.32-2.49 (m, 1H) 2.09-2.23 (m, 1H) 1.91-2.05 (m, 4H)。

#### 實例 44

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (1.5 克，5.05 毫莫耳，得自製備 A) 與 6-氯基-2-(3-氟苯基)己酸 (1.237 克，5.05 毫莫耳，得自製備 AO) 偶合，然後與胼 (0.636 毫升，20.25 毫莫耳) 反應。將粗產物 5-(5-氯基-1-(3-氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (2.78 克，100% 產率) 使用於後續步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 489.2。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(3-氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (2.47 克，5.05 毫莫耳)、碘化鈉 (3.78 克，25.2 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (1.76 毫升，10.1 毫莫耳) 在丙酮 (40 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100 °C 下加熱 2 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽

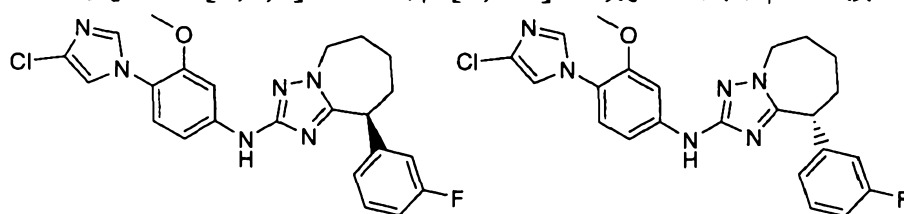
膠管柱層析純化(0-35% EtOAc/ 氯仿，線性梯度液)，獲得360毫克灰白色固體。使固體自 EtOH 再結晶，而得25毫克標題化合物。將母液使用逆相製備型 HPLC 純化(MeOH/ 水/TFA)，提供362毫克(15%產率)標題化合物之三氟醋酸鹽。關於自由態鹼之分析數據：LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 453.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.50 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.41 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.31 (td, J=7.93, 6.10 Hz, 1H) 7.08 (d, J=8.55 Hz, 1H) 6.86-7.03 (m, 4H) 6.81 (dd, J=8.39, 2.29 Hz, 1H) 6.59 (s, 1H) 4.29 (dd, J=8.70, 2.29 Hz, 1H) 4.15-4.25 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 2.04-2.29 (m, 2H) 1.75-2.03 (m, 4H)。

#### 實例45與實例46

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



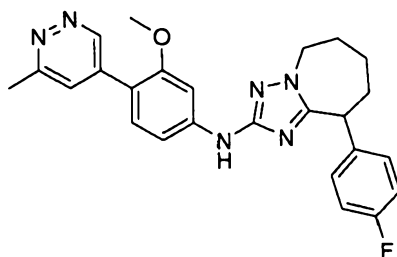
步驟A：將N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺，TFA之外消旋混合物(360毫克，0.635毫莫耳，得自實例44)使用對掌性超臨界流體層析(SFC)純化，而得157毫克吸收峰A(實例45)與147毫克吸收峰B(實例46)。SFC方法：Chiralpak AD-H (30 x 250毫米，5  $\mu$ M)，30% 甲醇(0.1% 二乙胺)，在CO<sub>2</sub>中，35



°C，70 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米， $t_R$ (吸收峰 A) 21.8 分鐘， $t_R$ (吸收峰 B) 28.9 分鐘。個別對掌異構物(實例 39 與 40)之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與  $^1H$  NMR 分析數據係與外消旋物(實例 44)相同。

#### 實例 47

9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：將 1-羥基苯并三唑水合物(184 毫克，0.20 毫莫耳)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(223 毫克，1.163 毫莫耳，得自製備 L)及 N-乙基二異丙基胺(0.7 毫升，4.01 毫莫耳)相繼添加至 6-氯基-2-(4-氟苯基)己酸(233 毫克，0.952 毫莫耳，得自製備 AH)在二氯甲烷(5 毫升)中之溶液內。將所形成之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，然後添加 3-甲氧基-4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯氫碘酸鹽(346 毫克，0.831 毫莫耳)。3 小時後，使反應混合物濃縮至乾涸，並將殘留物使用矽膠管柱層析純化(0-100% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，線性梯度液)，而得 N'-6-氯基-2-(4-氟苯基)己醯基-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯(190 毫克，0.369 毫莫耳，44.4% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 515.4。

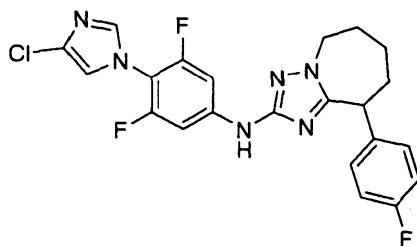
步驟 B：將胼(0.05 毫升，1.593 毫莫耳)添加至 N'-6-氯基-2-(4-氟苯基)己醯基-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯基)胺甲醯

胺基硫代酸甲酯(190毫克, 0.369毫莫耳)在DMF(5毫升)中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌5小時, 及在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化(0-10% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 線性梯度液), 而得3-(5-氯基-1-(4-氟苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺(102毫克, 0.212毫莫耳, 58%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>481.4。

步驟C: 將3-(5-氯基-1-(4-氟苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺(102毫克, 0.212毫莫耳)、碳酸鉀(117毫克, 0.848毫莫耳)及碘化鉀(70.4毫克, 0.424毫莫耳)在DMF(5毫升)中之混合物於55°C下加熱5小時。在真空中移除溶劑。將粗產物使用矽膠管柱層析純化(0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 線性梯度液), 而得36毫克(36%產率)標題化合物, 為固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>455.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 9.19 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.33 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.20 (dd, J=8.09, 5.65 Hz, 2H) 7.00-7.10 (m, 3H) 4.34 (d, J=8.24 Hz, 1H) 4.14-4.30 (m, 2H) 3.77 (s, 3H) 2.64 (s, 3H) 2.11-2.26 (m, 1H) 1.71-2.08 (m, 5H)。

#### 實例48

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3,5-二氟苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺



步驟A: 使用類似實例47步驟A之程序, 使4-(4-氯基-1H-

咪唑-1-基)-3,5-二氟苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯氫碘酸鹽 (0.306 克, 0.711 毫莫耳, 得自製備 J) 與 6-氯基-2-(4-氯苯基)己酸 (0.226 克, 0.924 毫莫耳, 得自製備 AH) 偶合。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (0-100% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 線性梯度液), 而得 N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3,5-二氟苯基-N'-(6-氯基-2-(4-氯苯基)己醯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯 (55 毫克, 0.104 毫莫耳, 15% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 529.2。

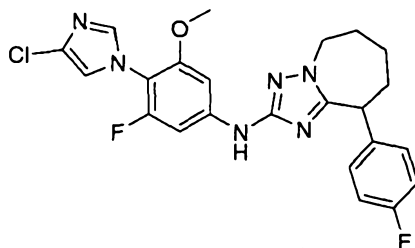
步驟 B: 將胼 (0.003 毫升, 0.104 毫莫耳) 添加至 N'-6-氯基-2-(4-氯苯基)己醯基-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯 (55 毫克, 0.104 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 5 小時, 及在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (0-10% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 線性梯度液), 而得 3-(5-氯基-1-(4-氯苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺 (43 毫克, 0.087 毫莫耳, 84% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 495.2。

步驟 C: 將 3-(5-氯基-1-(4-氯苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3,5-二氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺 (40 毫克, 0.081 毫莫耳)、碳酸鉀 (11.2 毫克, 0.081 毫莫耳) 及碘化鉀 (13.4 毫克, 0.081 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之混合物於 55°C 下加熱 5 小時。在真空中移除溶劑。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 線性梯度液), 而得 28 毫克 (72% 產率) 標題化合物, 為固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 459.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.49 (s, 1H) 7.19 (d, J=10.38 Hz, 2H) 7.14 (dd, J=8.55, 5.49 Hz, 2H) 7.06 (t, J=8.55 Hz, 2H) 7.00 (s, 1H) 4.18-4.33 (m, 3H) 2.15-2.28 (m,

1H) 1.78-2.15 (m, 5H)。

#### 實例 49

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-氟基-5-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 47 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-氟基-5-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯氫碘酸鹽 (180 毫克，0.407 毫莫耳，得自製備 M) 與 6-氯基-2-(4-氟苯基)己酸 (119 毫克，0.488 毫莫耳，得自製備 AH) 偶合。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (0-100% EtOAc/己烷，線性梯度液)，而得 N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-氟基-5-甲氧苯基-N'-(6-氯基-2-(4-氟苯基)己醯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯 (130 毫克，0.240 毫莫耳，59.0% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 529.2。

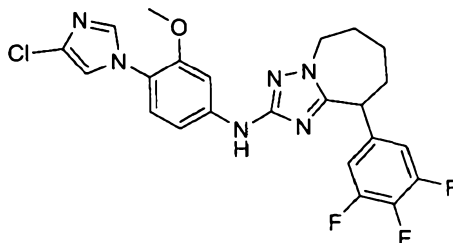
步驟 B：將胼 (0.024 毫升，0.780 毫莫耳) 添加至 N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-氟基-5-甲氧苯基-N'-(6-氯基-2-(4-氟苯基)己醯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯 (130 毫克，0.240 毫莫耳) 在 DMF (3 毫升) 中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時，及在真空中濃縮。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 507.2。

步驟 C：將 5-(5-氯基-1-(4-氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-氟基-5-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (120 毫克，0.237 毫莫耳)、碳酸鉀 (98 毫克，0.710 毫莫耳) 及碘化鉀 (58.9 毫克，

0.355 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之混合物於 60°C 下加熱 16 小時。在真空中移除溶劑。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (0-100% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 線性梯度液), 而得 72 毫克 (65% 產率) 標題化合物, 為固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 471.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.41 (s, 1H) 7.13 (dd, J=8.39, 5.34 Hz, 2H) 7.03-7.06 (m, 3H) 6.91 (s, 1H) 6.89 (dd, J=11.90, 2.14 Hz, 1H) 4.28 (d, J=7.32 Hz, 1H) 4.23 (t, J=4.88 Hz, 2H) 3.72 (s, 3H) 2.15-2.26 (m, 1H) 2.05-2.11 (m, 1H) 1.79-2.03 (m, 4H)。

### 實例 50

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A: 使用類似實例 13 步驟 A 之程序, 使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯 (1.5 克, 5.05 毫莫耳, 得自製備 A) 與 6-氯基-2-(3,4,5-三氟苯基)己酸 (1.419 克, 5.05 毫莫耳, 得自製備 AN) 偶合, 然後與胼 (0.635 毫升, 20.23 毫莫耳) 反應。將粗產物 5-(5-氯基-1-(3,4,5-三氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (2.77 克, 100% 產率) 使用於後續步驟中, 無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 525.3。

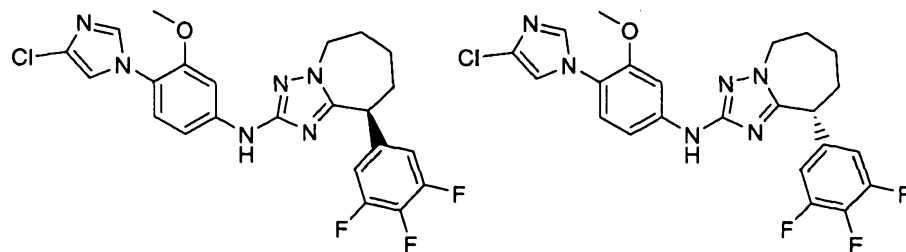
步驟 B: 將 5-(5-氯基-1-(3,4,5-三氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (2.66 克, 5.06 毫莫

耳)、碘化鈉(3.79 克, 25.3 毫莫耳)及二異丙基乙胺(1.77 毫升, 10.1 毫莫耳)在丙酮(40 毫升)中之溶液, 於密封容器中, 在 100°C 下加熱 2 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化(35-50% EtOAc/ 氯仿, 線性梯度液), 而得 420 毫克(17% 產率)標題化合物, 為淡黃色固體。使固體自 EtOH 再結晶, 獲得分析試樣。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 489.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿 -d)  $\delta$  ppm 7.52 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.39 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.11 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.03 (d, J=1.22 Hz, 1H) 6.79-6.92 (m, 3H) 6.59 (s, 1H) 4.24-4.35 (m, 1H) 4.10-4.24 (m, 2H) 3.82 (s, 3H) 1.94-2.20 (m, 4H) 1.78-1.94 (m, 2H)。

#### 實例 51 與 實例 52

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺  
與

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

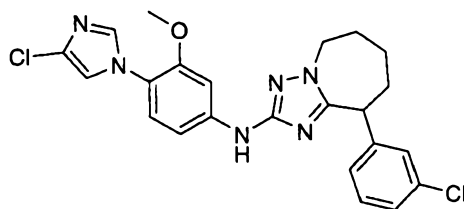


步驟 A: 將 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物(120 毫克, 得自實例 50)使用對掌性超臨界流體層析(SFC)純化, 而得 33 毫克吸收峰 A (實例 51)與 42 毫克吸收峰 B (實例 52)。SFC 方法: Chiralpak AD-H (30 x 250 毫米,

5 uM)，25% 甲醇(0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，35°C，70 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米，t<sub>R</sub>(吸收峰 A) 30.9 分鐘，t<sub>R</sub>(吸收峰 B) 33.5 分鐘。個別對掌異構物(實例 51 與 52)之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據係與外消旋物(實例 50)相同。

### 實例 53

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七元烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯(1.5 克，5.05 毫莫耳，得自製備 A)與 6-氯基-2-(3-氯苯基)己酸(1.320 克，5.05 毫莫耳，得自製備 AP)偶合，然後與胼(0.635 毫升，20.23 毫莫耳)反應。將粗產物 5-(5-氯基-1-(3-氯苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(2.78 克，100% 產率)使用於後續步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 507.2。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(3-氯苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(3.79 克，25.3 毫莫耳)、碘化鈉(3.79 克，25.3 毫莫耳)及二異丙基乙胺(1.77 毫升，10.1 毫莫耳)在丙酮(40 毫升)中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 2 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化(0-35% EtOAc/氯仿，線性梯度液)，而得 689

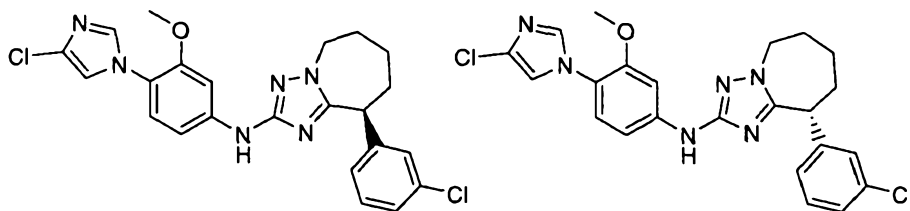
毫克(28%產率)標題化合物，為淡黃色固體。使固體自 EtOH 再結晶，獲得分析試樣。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 469.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.51 (d, J=1.22 Hz, 1H) 7.43 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.27-7.34 (m, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.05-7.13 (m, 2H) 7.02 (d, J=1.53 Hz, 1H) 6.83 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 6.66 (s, 1H) 4.27 (dd, J=8.85, 2.44 Hz, 1H) 4.24 (dd, J=5.95, 4.12 Hz, 2H) 3.79 (s, 3H) 2.17-2.30 (m, 1H) 2.06-2.15 (m, 1H) 1.79-2.06 (m, 4H)。

#### 實例 54 與 實例 55

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



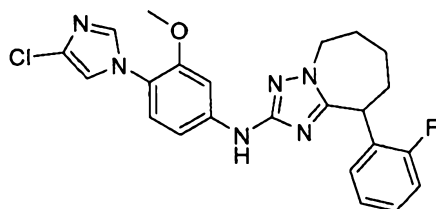
步驟 A：將 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺，TFA 鹽之外消旋混合物(336 毫克，0.576 毫莫耳，得自實例 53)使用對掌性超臨界流體層析(SFC)純化，而得 37 毫克吸收峰 A (實例 54)與 42 毫克吸收峰 B (實例 55)。SFC 方法：Chiralpak AD-H (30 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，40% 甲醇(0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，35 °C，70 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米， $t_R$ (吸收峰 A) 19.8 分鐘， $t_R$ (吸收峰 B) 32.2 分鐘。個別對掌異構物(實例 54 與 55)



之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與  $^1\text{H}$  NMR 分析數據係與外消旋物(參閱實例 53)相同。

### 實例 56

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2-氟苯基)-6,7,8,9-四  
氮-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七元烯-2-胺



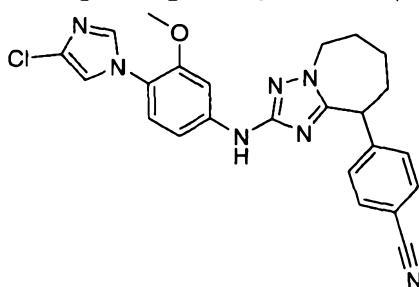
步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯(1.5 克，5.05 毫莫耳，得自製備 A)與 6-氯基-2-(2-氟苯基)己酸(1.24 克，5.05 毫莫耳，得自製備 AQ)偶合，然後與胍(0.635 毫升，20.2 毫莫耳)反應。將粗產物 5-(5-氯基-1-(2-氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(2.68 克，100% 產率)使用於後續步驟中，無需純化。LC-MS (M+H) $^+$  489.2。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(2-氟苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(2.47 克，5.05 毫莫耳)、碘化鈉(3.79 克，25.3 毫莫耳)及二異丙基乙胺(1.77 毫升，10.1 毫莫耳)在丙酮(40 毫升)中之溶液，於密封容器中，在 100℃ 下加熱 2 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化(0-35% EtOAc/氯仿，線性梯度液)，而得 234 毫克(10% 產率)標題化合物，為淡黃色固體。使固體自 EtOH 再結晶，獲得分析試樣。LC-MS (M+H) $^+$  453.3.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,

氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.50 (d,  $J=1.53$  Hz, 1H) 7.44 (d,  $J=2.14$  Hz, 1H) 7.27-7.34 (m, 1H) 7.21-7.26 (m, 1H) 7.16 (t,  $J=7.17$  Hz, 1H) 7.04-7.13 (m, 2H) 7.01 (d,  $J=1.53$  Hz, 1H) 6.76 (dd,  $J=8.39, 2.29$  Hz, 1H) 6.60 (s, 1H) 4.38-4.48 (m, 2H) 4.22 (dd,  $J=14.50, 9.92$  Hz, 1H) 3.74 (s, 3H) 2.00-2.27 (m, 4H) 1.79-1.94 (m, 2H)。

## 實例 57

4-(2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-9-基)苯甲腈



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (1.0 克，2.36 毫莫耳，得自製備 A) 與 6-氯基-2-(4-氯基苯基)己酸 (0.741 克，2.94 毫莫耳，得自製備 AU) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (1.29 毫升，11.8 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與肼 (0.370 毫升，11.8 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，獲得 4-(5-氯基-1-(3-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)戊基)苯甲腈。將此粗產物使用於後續步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 496.2。

步驟 B：將 4-(5-氯基-1-(3-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)戊基)苯甲腈 (1.17 克，2.36 毫莫耳)、碘化鈉 (1.77 克，11.8 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.411 毫升，2.35

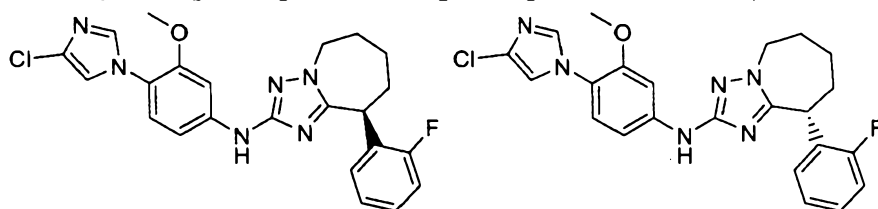
毫莫耳)在丙酮(10毫升)中之溶液，於密封容器中，在100℃下加熱12小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化(50% EtOAc/氯仿，線性梯度液)，而得430毫克固體。使固體自EtOH再結晶，而得269毫克(24%產率)標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>460.4. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.38 (s, 1H), 7.84 (m, J=8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.52 (m, J=8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.26-4.38 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.05-2.21 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 3H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 1H)。

#### 實例58與實例59

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

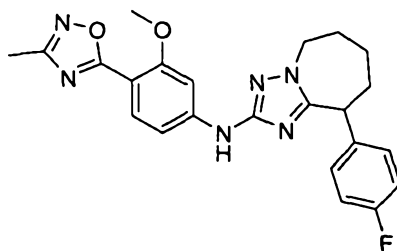


步驟A：將N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物(190毫克，得自實例56)使用對掌性超臨界流體層析(SFC)純化，而得88毫克吸收峰A(實例58)與87毫克吸收峰B(實例59)。SFC方法：Chiralpak AD-H (30 x 250毫米，5 uM)，

35% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在  $\text{CO}_2$  中， $35^\circ\text{C}$ ，70 毫升 / 分鐘，吸光率 268 毫微米， $t_R$  (吸收峰 A) 19.8 分鐘， $t_R$  (吸收峰 B) 32.2 分鐘。個別對掌異構物 (實例 58 與 59) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與  $^1\text{H}$  NMR 分析數據係與外消旋物 (參閱實例 56) 相同。

#### 實例 60

9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 47 步驟 A 之程序，使 3-甲氧基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (1.11 克，2.73 毫莫耳，得自製備 I) 與 6-氯基-2-(4-氟苯基)己酸 (1.00 克，4.10 毫莫耳，得自製備 AH) 偶合。將粗製反應物倒入水中，並以 EtOAc 萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得 N'-6-氯基-2-(4-氟苯基)己醯基-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯。將此粗產物使用於後續步驟中，無需純化。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+$  505.2。

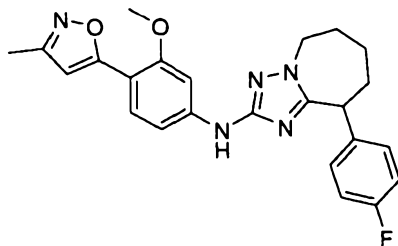
步驟 B：將胼 (0.157 毫升，5.0 毫莫耳) 添加至 N'-6-氯基-2-(4-氟苯基)己醯基-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯 (600 毫克，1.188 毫莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時，及

在真空中濃縮。使粗產物濃縮，而得5-(5-氯基-1-(4-氯苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。將此粗產物使用於後續步驟中，無需純化。

步驟C：將5-(5-氯基-1-(4-氯苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(559毫克，1.188毫莫耳)、碳酸鉀(657毫克，4.75毫莫耳)及碘化鉀(394毫克，2.376毫莫耳)在DMF(8毫升)中之混合物於55°C下加熱16小時。在真空中移除溶劑。將粗產物使用逆相製備型HPLC純化(管柱：Phenomenex Luna C18 30 x 100毫米，溶劑A = 10 mM 醋酸銨在95:5水/ACN中，溶劑B = 10 mM 醋酸銨在5:95水/ACN中。流率：40毫升/分鐘，30-85% B，25分鐘)，而得9-(4-氯苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺(82毫克，0.189毫莫耳，16%產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 435.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.83 (d, J=8.56 Hz, 1H) 7.56 (d, J=2.01 Hz, 1H) 7.19-7.28 (m, 2H) 7.08 (t, J=8.81 Hz, 2H) 6.99 (dd, J=8.56, 2.01 Hz, 1H) 4.17-4.43 (m, 3H) 3.85 (s, 3H) 2.39 (s, 3H) 2.17-2.31 (m, 1H) 2.01-2.11 (m, 1H) 1.78-1.98 (m, 4H)。

### 實例61

9-(4-氯苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基異噁唑-5-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟A：使用類似實例47步驟A之程序，使3-甲氧基-4-(3-甲基異噁唑-5-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽(500毫克，1.234毫莫耳，得自製備H)與6-氯基-2-(4-氯苯基)己酸(453毫克，1.851毫莫耳，得自製備AH)偶合。將粗製反應物倒入水中，並以EtOAc萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得N'-6-氯基-2-(4-氯苯基)己醯基-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基異噁唑-5-基)苯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯。將此粗產物使用於後續步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 504.3。

步驟B：將胼(0.163毫升，5.2毫莫耳)添加至N'-6-氯基-2-(4-氯苯基)己醯基-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基異噁唑-5-基)苯基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯(0.622克，1.234毫莫耳)在DMF(10毫升)中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌1小時，及在真空中濃縮。使粗產物濃縮，而得5-(5-氯基-1-(4-氯苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基異噁唑-5-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺。將此粗產物使用於後續步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 470.3。

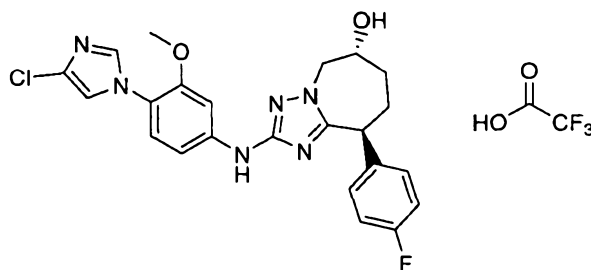
步驟C：將5-(5-氯基-1-(4-氯苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基異噁唑-5-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(580毫克，1.234毫莫耳)、碳酸鉀(682毫克，4.94毫莫耳)及碘化鉀(410毫克，2.468毫莫耳)在DMF(8毫升)中之混合物於55°C下加熱16小時。在真空中移除溶劑。將粗產物使用逆相製備型HPLC純化(管柱：Phenomenex Luna C18 30 x 100毫米，溶劑A = 10 mM醋酸銨在95:5水/ACN中，溶劑B = 10 mM醋酸銨在5:95水/ACN中。流率：40毫升/分鐘，30-85% B，25分鐘)，而得9-(4-氯苯基)-N-(3-

甲氧基-4-(3-甲基異呋唑-5-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺(145毫克, 0.301毫莫耳, 24%產率)。  
LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 434.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.67 (d, J=8.56 Hz, 1H) 7.49 (d, J=2.01 Hz, 1H) 7.23 (dd, J=8.56, 5.29 Hz, 2H) 7.09 (t, J=8.69 Hz, 2H) 6.99 (dd, J=8.56, 2.01 Hz, 1H) 4.35-4.44 (m, 1H) 4.15-4.35 (m, 2H) 3.87 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.19-2.28 (m, 1H) 2.00-2.10 (m, 1H) 1.72-1.94 (m, 4H)。

## 實例 62

相對-(6R,9S)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-氯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-6-醇

## 2,2,2-三氟醋酸鹽



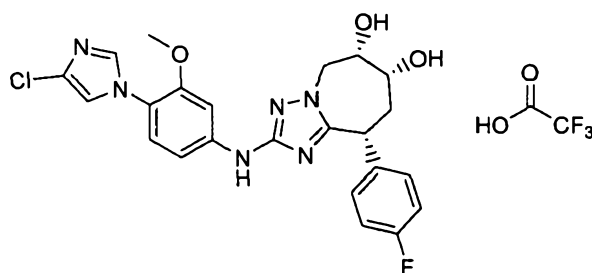
步驟 A: 將硼烷四氫呋喃複合物(1M, 在 THF 中)(309 微升, 0.309 毫莫耳, 1M, 在 THF 中)逐滴添加至(Z)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-氯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺(63.23 毫克, 0.140 毫莫耳, 得自實例 1)之 0°C 溶液中, 歷經 2 分鐘。使反應混合物溫熱至室溫, 然後加熱至回流, 歷經 1 小時。使反應混合物冷卻至 0°C, 並添加氫氧化鈉水溶液(3N)(71.6 微升, 0.215 毫莫耳), 接著逐滴添加 30% 過氧化氫水溶液(71.6 微升, 0.701 毫莫耳)。使所形成之混合物溫熱至室溫, 且攪拌 3 小時。然後, 將混合物

以 EtOAc (2 毫升) 稀釋，並以 1N HCl 水溶液 (1 毫升) 洗滌。將有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。暗色殘留物係藉由 LCMS 測定，包含顯著部份之未反應起始物質。使粗產物再接受相同反應條件；但是，使用 5 當量之硼烷四氫呋喃複合物。將得自第二次嘗試之反應混合物以類似方式處理。使粗製物質藉逆相製備型 HPLC 純化 (C18, 30 X 150 毫米，乙腈/水/醋酸銨)，而得多種具有所要分子量之非對映異構產物。單離標題化合物 (2.3 毫克，3% 產率)，並測定結構。廣泛 NMR 實驗係支持羥基與 4-氟苯基取代基之反式關係。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 468.9. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.47-7.53 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=2.14 Hz), 7.14 (2H, dd, J=8.55, 5.19 Hz), 7.02-7.10 (3H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 6.83 (1H, dd, J=8.39, 2.29 Hz), 6.73 (1H, s), 4.28 (3H, d, J=5.19 Hz), 3.99-4.08 (1H, m), 3.74-3.81 (3H, m), 2.24-2.36 (1H, m), 2.07-2.24 (2H, m), 1.92-2.04 (1H, m)。

### 實例 63

相對 -(6S,7R,9R)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯

-6,7-二醇 2,2,2-三氟醋酸鹽

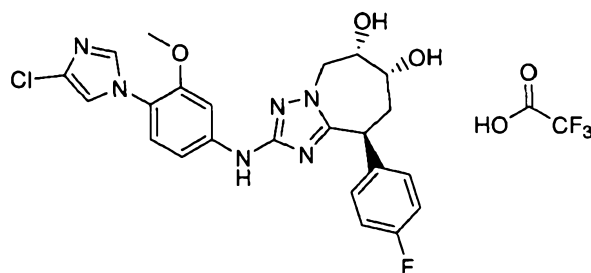


與

### 實例 64



相對-(6S,7R,9S)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-6,7-二醇 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A：將水 (94 微升)、4-甲基嗎福啉 N-氧化物 (65.5 毫克，0.559 毫莫耳) 及四氧化鐵 (9.47 微升，0.754 微莫耳) 相繼添加至 (Z)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氯苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 (100 毫克，0.222 毫莫耳，得自實例 1) 在丙酮 (842 微升) 中之溶液內。將所形成之混合物於室溫下攪拌 18 小時。將反應混合物以 EtOAc (10 毫升) 稀釋，並以水 (2 x 5 毫升)，然後以鹽水洗滌。使有機層以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物使用矽膠管柱層析純化 (0-25% MeOH/氯仿，線性梯度液)。第一個溶離之主要吸收峰，其証實分子離子與所要之產物一致，被不純物污染。使含有第二個主要吸收峰之溶離份濃縮，而得 7.2 毫克 (7% 產率) 實例 63，為灰白色固體。將第一個吸收峰之不純溶離份使用逆相製備型 HPLC 再純化 (C18，30 X 150 毫米，MeOH/水/TFA)，而得 12.5 毫克 (9% 產率) 實例 64。廣泛 NMR 實驗係支持實例 63 與 64 之相對立體化學指定。

關於實例 63 之數據：LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+$  485.1.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.31 (s, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.39 (s, 1H) 7.36

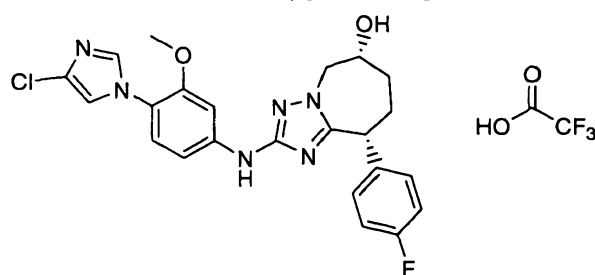
(dd, J=8.24, 5.80 Hz, 2H) 7.17 (t, J=9.31 Hz, 3H) 7.01 (d, J=8.55 Hz, 1H) 4.93 (t, J=5.49 Hz, 2H) 4.30-4.45 (m, 1H) 4.12-4.28 (m, 2H) 4.02 (寬廣 s., 1H) 3.81-3.95 (m, 1H) 3.65 (s, 3H) 2.21-2.34 (m, 1H) 1.73 (d, J=11.90 Hz, 1H)。

關於實例 64 之數據：LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 485.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.98 (d, J=1.22 Hz, 1H) 7.56 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.38 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.30 (dd, J=8.55, 5.49 Hz, 2H) 7.23 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.11 (t, J=8.70 Hz, 2H) 7.03 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1H) 4.70 (s, 1H) 4.62 (dd, J=14.50, 8.70 Hz, 1H) 3.98-4.09 (m, 2H) 3.92 (d, J=8.55 Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 2.26-2.46 (m, 2H)。

#### 實例 65

相對-(6R,9R)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-6-醇

2,2,2-三氟醋酸鹽

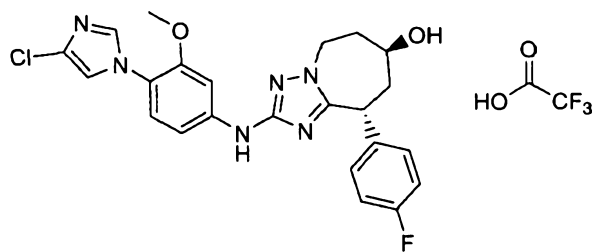


與

#### 實例 66

相對-(7S,9R)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇

2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A：將 9-硼雙環并 [3.3.1]壬烷二聚體 (386 毫克，1.597 毫莫耳) 添加至 (Z)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]一氮七園烯-2-胺 (144 毫克，0.319 毫莫耳，得自實例 1) 在 THF (1.3 毫升) 中之 0°C 溶液內。使反應混合物溫熱至室溫。接著，將混合物於回流下加熱 1 小時，然後在 0°C 冰水浴中急冷。慢慢添加氫氧化鈉水溶液 (3N) (160 微升，0.479 毫莫耳) 與 30% 過氧化氫水溶液 (163 微升，1.597 毫莫耳) 之混合物。使所形成之混合物溫熱至室溫，並攪拌 3 小時。將粗製反應物以 EtOAc (10 毫升) 稀釋，且以水 (5 毫升) 洗滌。將有機層以鹽水 (5 毫升) 洗滌，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (EtOAc/己烷)，而得 30 毫克產物非對映異構物之混合物。使用逆相製備型 HPLC 進一步純化 (C18，30 X 150 毫米，MeOH/水/TFA，恒定組成 45%)，獲得 5.0 毫克 (3% 產率) 實例 65、1.3 毫克 (1% 產率) 實例 66 及 6.2 毫克 (3% 產率) 實例 62，全部為黃褐色固體。廣泛 NMR 實驗係支持實例 65 與 66 之相對立體化學指定。

關於實例 65 之數據：LC-MS ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 469.2.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  ppm 7.81 (s, 1H) 7.53 (d,  $J=2.44$  Hz, 1H) 7.23-7.32 (m, 3H) 7.19 (d,  $J=8.55$  Hz, 1H) 7.10 (t,  $J=8.70$  Hz, 2H) 7.02 (dd,  $J=8.70, 2.29$  Hz, 1H) 4.33-4.44 (m, 2H) 4.19 (dd,  $J=14.34, 7.63$  Hz, 1H) 4.05 (t,  $J=6.71$  Hz,

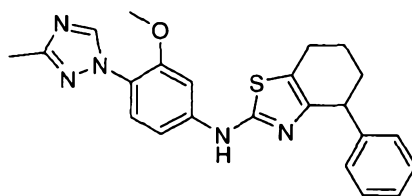
1H) 3.79 (s, 3H) 2.41-2.55 (m, 1H) 1.87-2.14 (m, 3H)。

關於實例 66 之數據：LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 469.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.71 (s, 1H) 7.54 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.22-7.33 (m, 3H) 7.19 (d, J=8.55 Hz, 1H) 7.11 (t, J=8.70 Hz, 2H) 7.01 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1H) 4.66-4.75 (m, 1H) 4.48-4.60 (m, 1H) 4.03-4.20 (m, 2H) 3.79 (s, 3H) 2.41-2.54 (m, 1H) 2.04-2.16 (m, 3H)。

### 實例 67

N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-4-苯基-4,5,6,7-

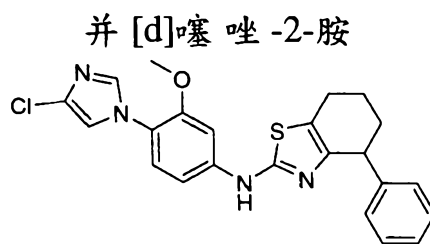
四氫苯并[d]噻唑-2-胺



步驟 A：將 2-溴基-6-苯環己酮 (84 毫克，0.332 毫莫耳，得自製備 AAA) 與 1-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲 (87 毫克，0.332 毫莫耳，得自製備 F 步驟 4) 之混合物，在乙醇 (0.55 毫升) 中，於 80°C 下加熱 3 小時。將粗製反應物以 EtOAc 稀釋，並以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。使有機層在真空中濃縮。將粗產物使用製備型 TLC 純化 (60% 丙酮/己烷)，而得 54 毫克 (39% 產率) 標題化合物，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 418.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.44 (s, 1H) 7.49 (dd, J=5.41, 3.15 Hz, 2H) 7.23-7.35 (m, 2H) 7.12-7.21 (m, 3H) 6.60 (dd, J=8.56, 2.27 Hz, 1H) 3.98-4.08 (m, 1H) 3.49 (s, 3H) 2.66-2.85 (m, 2H) 2.46 (s, 3H) 2.17-2.26 (m, 1H) 1.92-2.05 (m, 1H) 1.78-1.91 (m, 2H)。

### 實例 68

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-苯基-4,5,6,7-四氫苯



步驟 A：將 2-溴基-6-苯環己酮 (89 毫克，0.352 毫莫耳，得自製備 AAA) 與 1-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)硫脲 (99 毫克，0.352 毫莫耳，得自製備 A 步驟 4) 之混合物，在乙醇 (0.60 毫升) 中，於 80°C 下加熱 3 小時。將粗製反應物以 EtOAc 稀釋，並以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。使有機層在真空中濃縮。將粗產物使用製備型 TLC 純化 (60% 丙酮 / 己烷)，而得 42 毫克 (26% 產率) 標題化合物，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 437.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.50 (d, J=1.51 Hz, 1H) 7.45 (d, J=2.52 Hz, 1H) 7.28-7.36 (m, 2H) 7.14-7.23 (m, 3H) 7.08 (d, J=8.31 Hz, 1H) 7.00 (d, J=1.51 Hz, 1H) 6.60 (dd, J=8.44, 2.39 Hz, 1H) 4.05 (t, J=6.30 Hz, 1H) 3.47 (s, 3H) 2.68-2.89 (m, 2H) 2.20-2.28 (m, 1H) 1.98 (dd, J=7.30, 5.29 Hz, 1H) 1.78-1.93 (m, 2H)。

#### 實例 69 與 實例 70

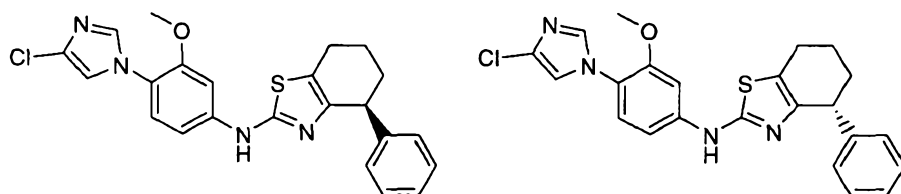
(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-苯基-4,5,6,7-四氫

苯并[d]噻唑-2-胺

與

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-苯基-4,5,6,7-四氫

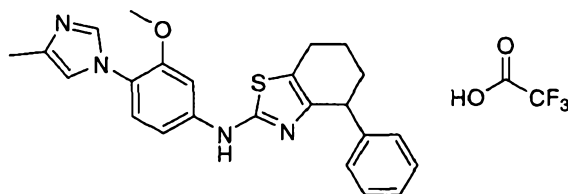
苯并[d]噻唑-2-胺



步驟 A：將 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基)-4-苯基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-胺之外消旋混合物(得自實例 68)使用對掌性超臨界流體層析(SFC)純化，而得 11 毫克吸收峰 A (實例 69)與 12 毫克吸收峰 B (實例 70)。SFC 方法：Chiralpak AD-H (30 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，30% 甲醇(0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，35°C，70 毫升/分鐘，吸光率 312 毫微米， $t_R$ (吸收峰 A) 12.0 分鐘， $t_R$ (吸收峰 B) 16.3 分鐘。個別對掌異構物(實例 69 與 70)之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 係與外消旋物(參閱實例 68)相同。

#### 實例 71

N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-4-苯基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



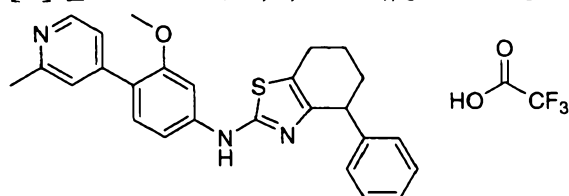
步驟 A：將 2-溴基-6-苯環己酮(85 毫克，0.335 毫莫耳，得自製備 AAA)與 1-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)硫脲(80 毫克，0.305 毫莫耳，得自製備 D 步驟 4)之混合物，在乙醇(1.5 毫升)中，於 80°C 下加熱 16 小時。將粗製反應產物使用製備型 HPLC 純化(溶劑 A = 10% MeOH-90% 水-0.1% TFA，溶劑 B = 90% MeOH-10% 水-0.1% TFA。管柱：Phenomenex Luna 30 x 100 毫米，S10，流率：40 毫升/分鐘，40-95% B，35 分鐘)，而得

93 毫克 (43% 產率) 標題化合物，為透明油。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 417.2。

## 實例 72

N-(3-甲氧基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-4-苯基-4,5,6,7-四氫苯并

[d]噻唑-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



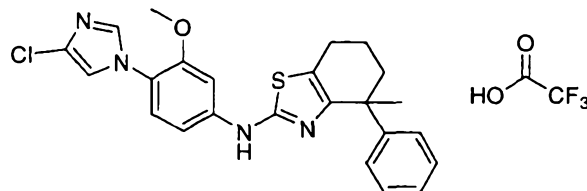
步驟 A：將 2-溴基-6-苯環己酮 (85 毫克，0.335 毫莫耳，得自製備 AAA) 與 1-(4-溴基-3-甲氧基苯基)硫脲 (200 毫克，0.766 毫莫耳，得自製備 P) 之混合物，在乙醇 (2.5 毫升) 中，於 80°C 下加熱 16 小時。將粗製反應產物使用製備型 HPLC 純化 (溶劑 A = 10% MeOH-90% 水 -0.1% TFA，溶劑 B = 90% MeOH-10% 水 -0.1% TFA。管柱：Phenomenex Luna 30 x 100 毫米，S10，流率：40 毫升/分鐘，45-100% B，30 分鐘)，而得 N-(4-溴基-3-甲氧基苯基)-4-苯基-4,5,6,7-四氫苯并 [d]噻唑-2-胺，TFA (156 毫克，0.265 毫莫耳，35% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 417.1。

步驟 B：將 N-(4-溴基-3-甲氧基苯基)-4-苯基-4,5,6,7-四氫苯并 [d]噻唑-2-胺，TFA (70 毫克，0.13 毫莫耳)、2-甲基吡啶-4-基二羥基硼烷 (36 毫克，0.26 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀 (0) (7.6 毫克，6.6 微莫耳) 及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (172 毫克，0.529 毫莫耳) 在 DME (994 微升)/水 (328 微升) 中之混合物於 100°C 下加熱 18 小時。將粗製反應產物使用製備型 HPLC 純化 (溶劑 A = 10% MeOH-90% 水 -0.1% TFA，溶劑 B = 90% MeOH-10% 水 -0.1% TFA。管柱：Phenomenex

Luna 30 x 100 毫米，S10，流率：40 毫升/分鐘，40-100% B，40 分鐘)，而得 30 毫克 (35% 產率) 標題化合物，為黃色油。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 428.2。

## 實例 73

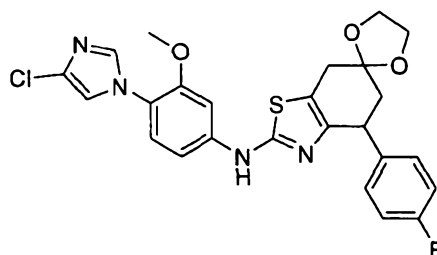
N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-甲基-4-苯基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A：將 6-溴基-2-甲基-2-苯環己酮 (177 毫克，0.664 毫莫耳，得自製備 AAB) 與 1-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基) 硫脲 (134 毫克，0.474 毫莫耳，得自製備 A 步驟 4) 之混合物，在乙醇 (2.5 毫升) 中，於 80°C 下加熱 16 小時。將粗製反應產物使用製備型 HPLC 純化 (溶劑 A = 10% MeOH-90% 水 -0.1% TFA，溶劑 B = 90% MeOH-10% 水 -0.1% TFA。管柱：Phenomenex Luna 30 x 100 毫米，S10，流率：40 毫升/分鐘，45-100% B，15/17 分鐘)，而得 176 毫克 (49% 產率) 標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 451.2。

## 實例 74

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-(4-氟苯基)-5,7-二氫-4H-螺[苯并[d]噻唑-6,2'-[1,3]二氧伍園]-2-胺



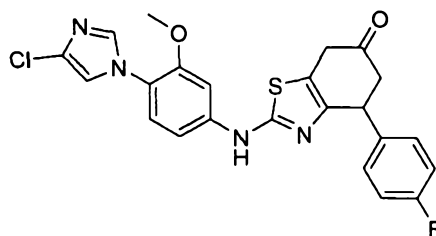


步驟 A：將 7-溴基 -9-(4-氟苯基)-1,4-二氧螺[4.5]癸-8-酮 (50 毫克，0.177 毫莫耳，製備 AAC) 與 1-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)硫脲 (91 毫克，0.276 毫莫耳，得自製備 A 步驟 4) 之混合物，在乙醇 (0.25 毫升) 中，於 80°C 下加熱 45 分鐘。將粗製反應物以 EtOAc 稀釋，並以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。使有機層在真空中濃縮。將粗產物使用製備型 TLC 純化 (50% 丙酮/己烷)，而得 54 毫克 (57% 產率) 標題化合物，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 513.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.49 (dd, J=11.21, 1.89 Hz, 2H) 7.15-7.24 (m, 2H) 7.08 (d, J=8.31 Hz, 1H) 6.93-7.04 (m, 3H) 6.58 (dd, J=8.56, 2.27 Hz, 1H) 4.16-4.33 (m, 1H) 3.89-4.15 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 3.13 (dd, J=16.37, 3.02 Hz, 1H) 2.82-2.98 (m, 1H) 1.98-2.32 (m, 2H)。

#### 實例 75

2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-4-(4-氟苯基)-4,5-

二氫苯并[d]噻唑-6(7H)-酮



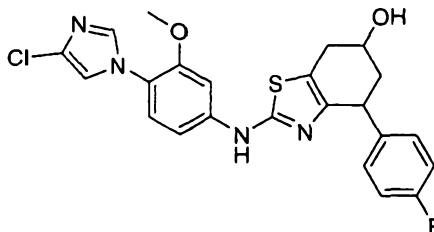
步驟 A：將 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-(4-氟苯基)-5,7-二氫-4H-螺[苯并[d]噻唑-6,2'-[1,3]二氧伍圓]-2-胺 (54 毫克，0.105 毫莫耳，實例 74)、1.0M HCl 水溶液 (0.16 毫升) 及丙酮 (0.13 毫升) 之混合物於回流下加熱 24 小時。起始物質之部份轉化成所要產物係藉由粗製液份之 LCMS 分析証實。添加另一份 1.0M HCl 水溶液 (0.20 毫升)，並在真空中移除丙酮。

將所形成之混合物於 75°C 下再加熱 24 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液使粗製反應物淬滅，且以 EtOAc 萃取。在真空中濃縮有機層。將粗產物使用製備型 TLC 純化 (50% 丙酮 / 己烷)，而得 22 毫克 (43% 產率) 標題化合物，為油狀物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 469.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ ppm 7.54 (d, J=1.51 Hz, 1H) 7.46 (d, J=2.52 Hz, 1H) 7.09-7.20 (m, 3H) 6.94-7.07 (m, 3H) 6.77 (dd, J=8.44, 2.39 Hz, 1H) 4.46 (t, J=6.42 Hz, 1H) 3.63-3.67 (m, 2H) 3.62 (s, 3H) 3.08 (dd, J=14.35, 6.55 Hz, 1H) 2.86 (dd, J=14.23, 6.42 Hz, 1H)。

#### 實例 76

2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-4-(4-氟苯基)-

4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-6-醇



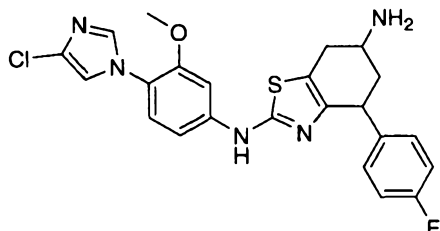
步驟 A：將 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-4-(4-氯苯基)-4,5-二氫苯并[d]噻唑-6(7H)-酮 (5.0 毫克，0.011 毫莫耳，得自實例 75)、硼氫化鈉 (1.2 毫克，0.032 毫莫耳) 及甲醇 (0.050 毫升) 之混合物於室溫下攪拌 1 小時。以鹽水溶液使粗製反應物淬滅，並以 EtOAc 萃取。使有機層在真空中濃縮，而得 4.0 毫克 (76% 產率) 標題化合物，為褐色油。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 471.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇 -d<sub>4</sub>) δ ppm 7.82 (d, J=2.01 Hz, 1H) 7.63 (d, J=1.51 Hz, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.17-7.24 (m, 3H) 7.13 (d, J=8.56 Hz, 1H) 7.02 (t, J=8.81 Hz, 2H) 6.64 (dd, J=8.56, 2.27 Hz, 1H) 4.00-4.23 (m, 3H) 3.33 (s, 3H) 3.04 (dd, J=15.23, 5.41 Hz, 1H) 2.70 (ddd, J=15.30, 9.76, 3.15 Hz,

1H) 2.29-2.42 (m, 1H)。

### 實例 77

N2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-(4-氟苯基)-4,5,6,7-

四氫苯并[d]噻唑-2,6-二胺



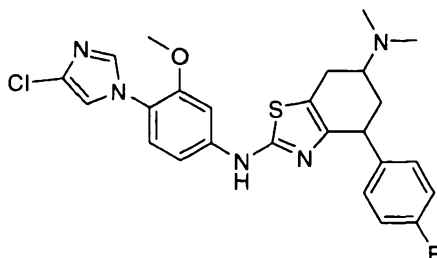
步驟 A：將醋酸銨 (123 毫克，1.599 毫莫耳) 與硼氫化鈉 (46.9 毫克，0.746 毫莫耳) 添加至 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-4-(4-氟苯基)-4,5-二氫苯并[d]噻唑-6(7H)-酮 (50 毫克，0.107 毫莫耳，得自實例 75) 在 MeOH (1.1 毫升) 中之溶液內。將混合物於 65°C 下加熱 20 小時。將數滴 1M HCl 水溶液添加至反應混合物中，以分解過量硼氫化物試劑。在真空中移除溶劑。以 1N NaOH 溶液使殘留物呈鹼性，並以二氯甲烷萃取。將粗產物使用製備型 HPLC 純化 (管柱：Phenomenex Luna C18 30 x 100 毫米，溶劑 A = 10 mM 醋酸銨在 95:5 水/ACN 中，溶劑 B = 10 mM 醋酸銨在 5:95 水/ACN 中，流率：40 毫升/分鐘，30-80% B，18 分鐘)，而得 N2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2,6-二胺 (21 毫克，0.040 毫莫耳，37.7% 產率)，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 470.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.82 (d, J=2.52 Hz, 1H) 7.63 (d, J=1.51 Hz, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.17-7.24 (m, 3H) 7.13 (d, J=8.56 Hz, 1H) 6.97-7.06 (m, 2H) 6.64 (dd, J=8.56, 2.27 Hz, 1H) 4.00-4.23 (m, 3H) 3.31 (s, 3H) 2.99-3.09 (m, 1H) 2.70 (ddd, J=15.23, 9.69, 3.27 Hz, 1H)

2.30-2.41 (m, 1H)。

### 實例 78

N2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-(4-氟苯基)-N6,N6-

二甲基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2,6-二胺

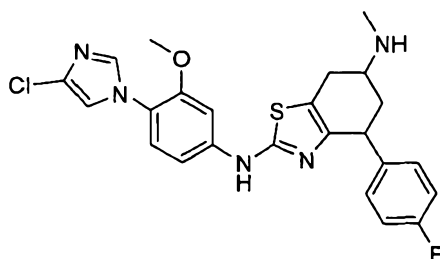


步驟 A：將氰基硼氫化鈉 (14.53 毫克，0.231 毫莫耳) 與甲醛 (16.15 微升，0.217 毫莫耳) 添加至 N2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2,6-二胺 (18 毫克，0.038 毫莫耳，得自實例 78) 在 MeOH (0.4 毫升) 中之溶液內。將混合物於室溫下攪拌 20 小時。將粗製反應混合物使用製備型 HPLC 純化 (管柱：Phenomenex Luna C18 30 x 100 毫米，溶劑 A = 10 mM 醋酸銨在 95:5 水/ACN 中，溶劑 B = 10 mM 醋酸銨在 5:95 水/ACN 中。流率：40 毫升/分鐘，30-95% B，20 分鐘)，而得 10 毫克 (47% 產率) 標題化合物，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 498.3。

### 實例 79

N2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-(4-氟苯基)-N6-甲基

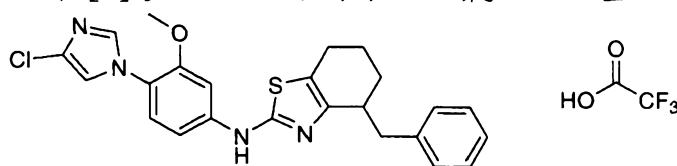
-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2,6-二胺



步驟 A：將氰基硼氫化鈉 (37 毫克，0.59 毫莫耳) 與甲胺 (170 微升，0.34 毫莫耳) 添加至 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-4-(4-氯苯基)-4,5-二氫苯并[d]噻唑-6(7H)-酮 (50 毫克，0.107 毫莫耳，得自實例 75) 在 MeOH (1.1 毫升) 中之溶液內。將混合物於室溫下攪拌 4 小時。將粗製反應混合物使用製備型 HPLC 純化 (管柱：Phenomenex Luna C18 30 x 100 毫米，溶劑 A = 10 mM 醋酸銨在 95:5 水/ACN 中，溶劑 B = 10 mM 醋酸銨在 5:95 水/ACN 中。流率：40 毫升/分鐘，30-95% B，20 分鐘)，而得 5.0 毫克 (9% 產率) N2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-(4-氯苯基)-N6-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2,6-二胺。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 484.2。

## 實例 80

4-苄基-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽

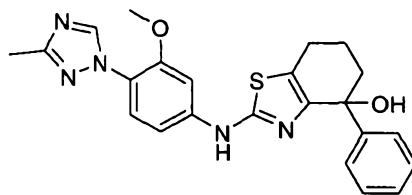


步驟 A：將 2-苄基-6-溴基環己酮 (213 毫克，0.7965 毫莫耳，得自製備 AAD) 與 1-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)硫脲 (161 毫克，0.5689 毫莫耳，得自製備 A 步驟 4) 之混合物，在乙醇 (2.5 毫升) 中，於 80°C 下加熱 16 小時。將粗製反應產物使用製備型 HPLC 純化 (溶劑 A = 10% MeOH-90% 水-0.1% TFA，溶劑 B = 90% MeOH-10% 水-0.1% TFA。管柱：Phenomenex Luna 30 x 100 毫米，S10，流率：40 毫升/分鐘，50-100% B，17/20 分鐘)，而得 25 毫克 (6% 產率) 標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 451.2。

## 實例 81

2-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基氨基)-4-苯基

-4,5,6,7-二氫苯并[d]噻唑-4-醇



步驟 A：將 3-溴基環己烷-1,2-二酮 (158 毫克，0.827 毫莫耳，得自製備 AAE) 與 1-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)硫脲 (109 毫克，0.414 毫莫耳，得自製備 F 步驟 4) 之混合物，在乙醇 (1.4 毫升) 中，於 80°C 下加熱 12 小時。將粗製反應物以 EtOAc 稀釋，並以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。使有機層在真空中濃縮。將粗產物使用製備型 TLC 純化 (80% 丙酮/己烷)，而得 2-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基氨基)-6,7-二氫苯并[d]噻唑-4(5H)-酮 (64 毫克，44% 產率)，為黃色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 356.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.55 (s, 1H) 7.68 (d, J=8.56 Hz, 1H) 7.31 (d, J=2.27 Hz, 1H) 6.96 (dd, J=8.56, 2.52 Hz, 1H) 3.95 (s, 3H) 3.00 (t, J=6.04 Hz, 2H) 2.59-2.68 (m, 2H) 2.45-2.52 (m, 3H) 2.20-2.31 (m, 2H)。

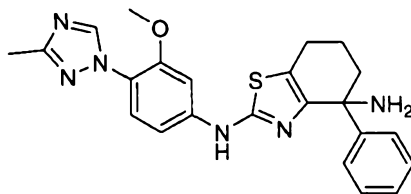
步驟 B：將苯基溴化鎂 (1.0M，在 THF 中，0.118 毫升，0.118 毫莫耳) 添加至 2-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基氨基)-6,7-二氫苯并[d]噻唑-4(5H)-酮 (14 毫克，0.039 毫莫耳) 在乙醚 (0.13 毫升) 中之室溫溶液內。以飽和氯化銨使反應淬滅，並以 EtOAc 萃取。使有機層在真空中濃縮。將粗產物使用製備型 TLC 純化 (60% 丙酮/己烷)，而得 10 毫克 (53% 產率)

標題化合物，為油狀物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 434.3。

### 實例 82

N2-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-4-苯基-4,5,6,7-

四氫苯并[d]噻唑-2,4-二胺



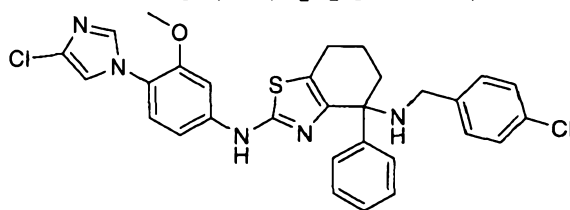
步驟 A：將疊氮化鈉 (4.5 毫克，0.069 毫莫耳) 與三氟醋酸相繼添加至 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-4-苯基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-4-醇 (10 毫克，0.023 毫莫耳，得自實例 81) 在氯仿 (0.1 毫升) 中之溶液內。於室溫下攪拌 4 小時後，將反應物以氯仿稀釋，並以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。使有機層在真空中濃縮，而得 4-疊氮基-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-苯基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-胺 (6 毫克，57% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 459.33。

步驟 B：將小刮勺尖量之氫化鋰鋁添加至 4-疊氮基-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-苯基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-胺 (10 毫克，0.022 毫莫耳) 在 THF (0.22 毫升) 中之經攪拌溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。添加硫酸鈉水合物之結晶，接著為乙醚 (5 毫升)。添加無水硫酸鈉，並將所形成之混合物攪拌 30 分鐘。在真空中移除溶劑。將粗產物使用製備型 TLC 純化 (90%/9%/1%，二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨)，而得 6 毫克 (60% 產率) 標題化合物，為油狀物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.47 (s, 1H) 7.56 (d, J=8.56 Hz, 1H) 7.46 (d,

J=2.27 Hz, 1H) 7.34-7.41 (m, 2H) 7.27-7.34 (m, 2H) 7.15-7.25 (m, 1H) 6.72 (dd, J=8.56, 2.52 Hz, 1H) 3.63 (s, 3H) 2.70-2.81 (m, 2H) 2.41-2.53 (m, 3H) 2.11-2.22 (m, 1H) 1.75-2.02 (m, 3H)。

## 實例 83

N2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-N4-(4-氯苄基)-4-苯基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2,4-二胺

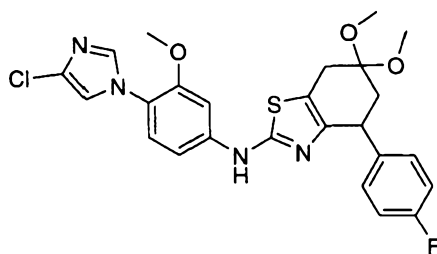


步驟 A：將 4-氯苯甲醛 (6.8 毫克，0.049 毫莫耳)、N2-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-4-苯基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2,4-二胺 (7.0 毫克，0.016 毫莫耳)、三乙醯氧基硼氫化鈉 (10 毫克，0.049 毫莫耳) 及醋酸 (5.0 微升，0.081 毫莫耳) 在 THF (0.1 毫升) 中之混合物於室溫下攪拌 12 小時。在真空中移除溶劑。將粗產物使用製備型 TLC 純化 (90%/9%/1%，二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨)，而得 2 毫克 (20% 產率) 標題化合物，為油狀物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.48 (s, 1H) 7.60 (d, J=8.56 Hz, 1H) 7.29-7.37 (m, 9H) 7.22-7.26 (m, 2H) 4.69 (s, 2H) 3.63 (s, 3H) 2.67-2.79 (m, 2H) 2.48 (s, 3H) 2.14-2.28 (m, 1H) 1.84-1.99 (m, 1H) 1.57-1.76 (m, 2H)。

## 實例 84

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-(4-氯苄基)-6,6-二甲氧基-4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-胺

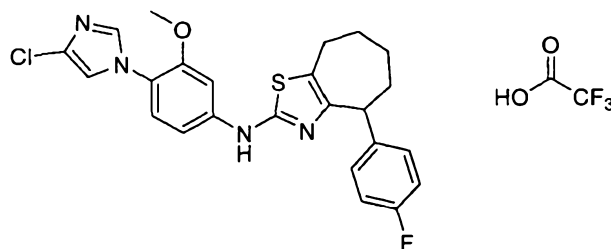




步驟 A：將 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-(4-氯苯基)-5,7-二氫-4H-螺[苯并[d]噻唑-6,2'-[1,3]二氧五環]-2-胺 (569 毫克，1.109 毫莫耳) 在丙酮 (7.9 毫升)/水 (1.6 毫升)/70% HClO<sub>4</sub> (1.6 毫升) 中之溶液於 50°C 下攪拌過夜。將粗產物使用製備型 HPLC 純化 (管柱：Phenomenex Luna C18 30 x 100 毫米，溶劑 A = 10 mM 醋酸銨在 95:5 水/ACN 中，溶劑 B = 10 mM 醋酸銨在 5:95 水/ACN 中。流率：40 毫升/分鐘，30-100% B，15 分鐘)，而得 273 毫克 (47% 產率) 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-4-(4-氯苯基)-4,5-二氫苯并[d]噻唑-6(7H)-酮與 120 毫克 (19% 產率) 標題化合物，為黃色固體。關於實例 83 之數據：LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 515.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.82 (d, J=2.27 Hz, 1H) 7.64 (d, J=1.51 Hz, 1H) 7.19-7.27 (m, 2H) 7.18 (d, J=1.51 Hz, 1H) 7.13 (d, J=8.56 Hz, 1H) 6.96-7.06 (m, 2H) 6.66 (dd, J=8.56, 2.27 Hz, 1H) 3.95-4.05 (m, 1H) 3.33 (s, 3H) 3.31 (s, 3H) 3.25 (s, 3H) 3.12 (dt, J=16.12, 2.01 Hz, 1H) 2.92 (dd, J=16.12, 3.02 Hz, 1H) 2.48 (ddd, J=13.79, 5.73, 2.39 Hz, 1H)。

#### 實例 85

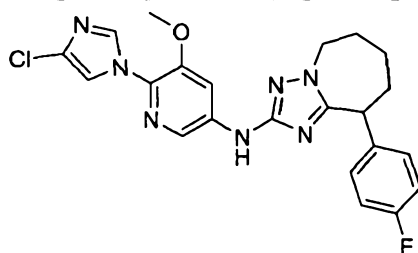
N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-4-(4-氯苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-環庚并[d]噻唑-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A：將 2-溴基-7-(4-氟苯基)環庚酮 (207 毫克，0.727 毫莫耳，得自製備 AAF) 與 1-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基) 硫脲 (206 毫克，0.727 毫莫耳，得自製備 A 步驟 4) 之混合物，在乙醇 (1.8 毫升) 中，於 80°C 下加熱 16 小時。將粗製反應產物使用製備型 HPLC 純化 (溶劑 A = 10% MeOH-90% 水 -0.1% TFA，溶劑 B = 90% MeOH-10% 水 -0.1% TFA。管柱：Phenomenex Luna 30 x 100 毫米，S10，流率：40 毫升/分鐘，50-100% B，20 分鐘)，而得 175 毫克 (31% 產率) 標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 469.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.04 (寬廣 s., 1H) 7.34 (d, J=8.56 Hz, 1H) 7.15 (s, 1H) 6.98-7.13 (m, 6H) 4.43 (t, J=4.66 Hz, 1H) 3.92 (s, 3H) 2.68-2.90 (m, 2H) 2.15-2.29 (m, 1H) 1.96-2.13 (m, 2H) 1.76-1.90 (m, 1H) 1.51-1.76 (m, 2H)。

#### 實例 86

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七元烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 6-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘

酸鹽 (1.00 克，2.349 毫莫耳，得自製備 O) 與 6-氯基-2-(4-氯苯基)己酸 (0.632 克，2.58 毫莫耳，得自製備 AH) 偶合，然後與胼 (0.295 毫升，9.40 毫莫耳) 反應。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (10-50，EtOAc/ 氯仿，線性梯度液)，而得 N-(5-(5-氯基-1-(4-氯苯基)戊基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-胺 (550 毫克，1.122 毫莫耳，47.7% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 490.2。在純化後，產物仍被顯著部份之 HOBt 污染。將不純產物使用於後續化學，無需進一步純化。

步驟 B：將 N-(5-(5-氯基-1-(4-氯苯基)戊基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-胺 (550 毫克，1.122 毫莫耳，被 HOBt 污染)、碘化鈉 (841 毫克，5.61 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.196 毫升，1.12 毫莫耳) 在丙酮 (10 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 90°C 下加熱 12 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (10-100% EtOAc/ 氯仿，線性梯度液)，而得 N-(5-(5-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基氧基)-1-(4-氯苯基)戊基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-胺 (644 毫克，1.093 毫莫耳，97% 產率)，為黃色油，其係在室溫下於靜置時固化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 589.3。

步驟 C：於微波小玻璃瓶中，裝填 N-(5-(5-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基氧基)-1-(4-氯苯基)戊基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-胺 (300 毫克，0.509 毫莫耳)、DIEA (0.089 毫升，0.509 毫莫耳) 及 2-丁酮 (5 毫升)。將混合物在微波中於 180°C 下加熱 4 小時。使反應混合物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (10-80% EtOAc/ 氯仿，

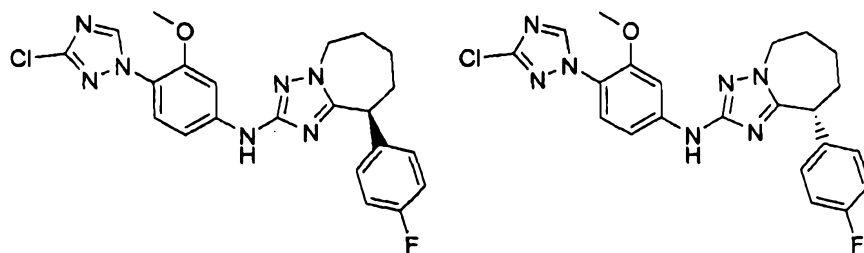
線性梯度液)，而得 N-(6-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 (13 毫克，0.029 毫莫耳，6% 產率)，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 454.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.13 (d, J=1.53 Hz, 1H) 8.03 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.82 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.58 (d, J=1.83 Hz, 1H) 7.13-7.21 (m, 2H) 7.06 (t, J=8.70 Hz, 2H) 6.77 (s, 1H) 4.16-4.34 (m, 3H) 3.88 (s, 3H) 1.78-2.28 (m, 6H)。

### 實例 87 與 實例 88

(S)-N-(4-(3-氯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

(R)-N-(4-(3-氯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

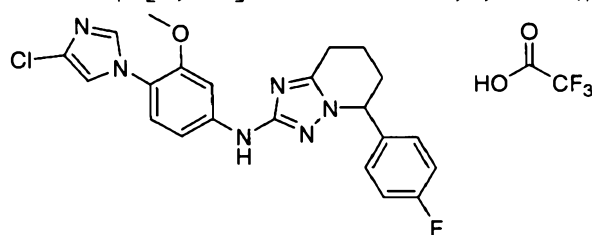


步驟 A：將 (S)-N-(4-(3-氯基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 之外消旋混合物 (744 毫克，得自實例 33) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 360 毫克吸收峰 A (實例 87) 與 360 毫克吸收峰 B (實例 88)。SFC 方法：Chiralcel OJ-H (5 x 25 公分，5  $\mu$ M)，26% 甲醇，在 CO<sub>2</sub> 中，35°C，250 毫升/分鐘，吸光率 215 毫微米， $t_R$  (吸收峰 A) 9.0 分鐘， $t_R$  (吸收峰 B) 16.5 分鐘。個別對掌異構物 (實例 87 與 88) 之絕對立體化學並未

測定。關於已分離之對掌異構物之<sup>1</sup>H NMR分析數據係為相同。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.44-8.50 (m, 1H) 7.47-7.57 (m, 2H) 7.12-7.16 (m, 2H) 7.00-7.08 (m, 2H) 6.81 (dd, J=8.70, 2.29 Hz, 1H) 6.73 (s, 1H) 4.18-4.32 (m, 3H) 3.85 (s, 3H) 1.77-2.30 (m, 6H)。

## 實例 89

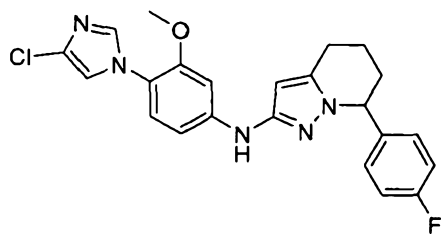
N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-5-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A: 將 1-胺基-6-(4-氟苯基)六氫吡啶-2-酮 (25 毫克, 0.120 毫莫耳, 得自製備 AAG) 與 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯氫碘酸鹽 (51.0 毫克, 0.120 毫莫耳, 得自製備 AH) 在吡啶 (1 毫升) 中之混合物於 115°C 下攪拌 6 小時。在真空中移除吡啶。將殘留物使用逆相製備型 HPLC 純化, 而得 5 毫克 (9% 產率) 標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 439.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 10.37 (寬廣 s., 1H) 7.83 (寬廣 s., 1H) 7.25 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.08-7.20 (m, 5H) 7.04 (寬廣 s., 1H) 6.97 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1H) 5.32-5.42 (m, 1H) 3.62 (s, 3H) 3.13-3.22 (m, 2H) 2.47-2.59 (m, 1H) 1.97-2.29 (m, 3H)。

## 實例 90

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-7-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-胺



步驟 A：將 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸 7-苯基-4,5-二氫吡唑并 [1,5-a]吡啶-2-基酯 (400 毫克，0.809 毫莫耳，得自 AAH)、4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯胺 (362 毫克，1.618 毫莫耳，得自製備 A 步驟 2)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (29.6 毫克，0.032 毫莫耳)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基磷基)二苯并呿喃 (70.2 毫克，0.121 毫莫耳) 及 1-甲基-2,3,4,6,7,8-六氫-1H-嘧啶并 [1,2-a]嘧啶 (372 毫克，2.428 毫莫耳) 在甲苯 (5 毫升) 中之混合物，於 biotage 化學微波中，在 160°C 下微波 2 小時。將粗製反應混合物直接裝填至矽膠上，並使用矽膠管柱層析純化 (0-80% EtOAc/ 己烷)，而得 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基)-7-苯基-4,5-二氫吡唑并 [1,5-a]吡啶-2-胺 (70 毫克，21% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 418.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.58 (dd, J=6.56, 1.37 Hz, 2H) 7.49 (d, J=1.53 Hz, 1H) 7.43 (d, J=2.44 Hz, 1H) 7.34-7.40 (m, 3H) 7.02 (d, J=8.55 Hz, 1H) 6.99 (d, J=1.83 Hz, 1H) 6.53 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 6.31 (s, 1H) 5.83 (s, 1H) 5.47-5.52 (m, 1H) 3.53 (s, 3H) 2.96 (t, J=7.93 Hz, 2H) 2.43-2.52 (m, 2H)。

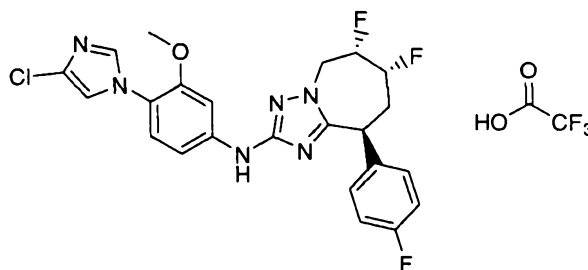
步驟 B：將 10% 鈀/碳 (0.5 克) 小心添加至 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基)-7-苯基-4,5-二氫吡唑并 [1,5-a]吡啶-2-胺 (40 毫克，0.096 毫莫耳) 在乙醇中之溶液內。將反應容器重複抽氣，並以氫氣 (雙氣瓶) 沖洗。將混合物攪拌 6 小時。將容器以氮沖洗。使反應內容物經過矽藻土 (Celite®) 過濾。將

填充柱與容器以新的甲醇洗滌。合併濾液，及在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化(0-5%，MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，線性梯度液)，而得20毫克(47%產率)標題化合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>420.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.46 (d, J=1.83 Hz, 1H) 7.21-7.33 (m, 4H) 6.93-7.06 (m, 5H) 6.52 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1H) 6.27 (寬廣 s., 1H) 5.77 (s, 1H) 5.30 (t, J=5.80 Hz, 1H) 3.54 (s, 3H) 2.76-3.00 (m, 2H) 2.30-2.43 (m, 1H) 2.01-2.15 (m, 1H) 1.70-1.94 (m, 2H)。

### 實例 91

相對-(6S,7R,9S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-6,7-二氯-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯

-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽

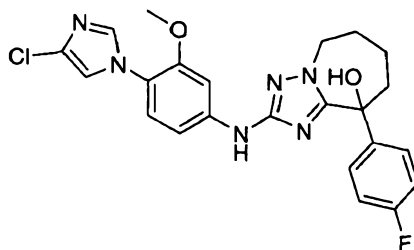


步驟 A: 於(6R,7S,9S)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-6,7-二醇(78036-064-02) (200 毫克, 0.412 毫莫耳) 在二氯甲烷(412 微升) 中之經攪拌溶液內, 添加[雙(2-甲氧基乙基)胺基]三氟化硫(167 微升, 0.907 毫莫耳)。將所形成之混合物在回流下加熱過夜。於冷卻至室溫後, 將反應物以二氯甲烷(10 毫升)稀釋, 以水(10 毫升)洗滌, 脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及在真空中濃縮。將粗製殘留物使用逆相製備型 HPLC 純化(C18, 30 X 150 毫米, MeOH/水/TFA), 而得標題化合物(10.0

毫克，0.017 毫莫耳，4.0% 產率)，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 489.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.28-2.41 (m, 1H) 2.59-2.74 (m, 1H) 3.71 (s, 3H) 4.37 (t, J=15.49 Hz, 1H) 4.68 (d, J=8.81 Hz, 1H) 4.78 (dd, J=13.98, 9.69 Hz, 1H) 5.03-5.26 (m, 2H) 7.07 (dd, J=8.56, 2.27 Hz, 1H) 7.21 (dt, J=8.81, 4.41 Hz, 3H) 7.34 (dd, J=8.56, 5.54 Hz, 2H) 7.42 (d, J=1.51 Hz, 1H) 7.48 (d, J=2.27 Hz, 1H) 7.73 (d, J=1.51 Hz, 1H) 9.50 (s, 1H)。

## 實例 92

2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-9-醇



步驟 A：於 2-(4-氯基丁基)-1,3-二硫陸園-2-羧酸 (200 毫克，0.785 毫莫耳，得自製備 AS) 在二氯甲烷 (4 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物 (144 毫克，0.942 毫莫耳)、N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽 (166 毫克，0.863 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.411 毫升，2.36 毫莫耳)。15 分鐘後，添加 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯氫碘酸鹽 (367 毫克，0.863 毫莫耳，得自製備 A)。將混合物在室溫下攪拌 16 小時。於真空中移除溶劑。將粗製殘留物使用矽膠管柱層析純化 (80% EtOAc/ 己烷)，而得 N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基-N'-(2-(4-氯基丁基)-1,3-二硫陸園-2-羧基)胺甲鹽胺基硫代酸



甲酯 (350 毫克, 0.656 毫莫耳, 84% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 533.0。

步驟 B: 於 N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基-N'-(2-(4-氯基丁基)-1,3-二硫陸園-2-羰基)胺甲醯胺基硫代酸甲酯 (210 毫克, 0.394 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液內, 添加無水胼 (0.025 毫升, 0.787 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時, 並於 70°C 下 1.5 小時。添加醋酸 (5 滴), 且將所形成之混合物在 80°C 下攪拌 5 小時。使反應混合物在真空中濃縮。將粗製殘留物使用矽膠管柱層析純化 (0-100 EtOAc/己烷, 線性梯度液), 而得 N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-5-(2-(4-氯基丁基)-1,3-二硫陸園-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (120 毫克, 0.240 毫莫耳, 61% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 499.1。

步驟 C: 於 N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-5-(2-(4-氯基丁基)-1,3-二硫陸園-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (110 毫克, 0.220 毫莫耳) 在 DMF (3 毫升) 中之溶液內, 添加碳酸鉀 (122 毫克, 0.881 毫莫耳) 與碘化鉀 (73.1 毫克, 0.440 毫莫耳)。將混合物於 72°C 下攪拌 5 小時。使混合物在真空中濃縮。將殘留物使用矽膠管柱層析純化 (0-80% EtOAc/己烷, 線性梯度液), 而得 N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-5,6,7,8-四氫螺[[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-9,2'-[1,3]二硫陸園]-2-胺 (90 毫克, 0.185 毫莫耳, 84% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 463.1。

步驟 D: 於 N-4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-5,6,7,8-四氫螺[[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-9,2'-[1,3]二硫陸園]-2-胺 (80 毫克, 0.173 毫莫耳) 在乙腈 (1.5 毫升) 與水 (0.4 毫升) 中之懸浮液內, 添加碳酸鈣 (51.9 毫克, 0.518 毫莫耳) 與氯化汞 (II)

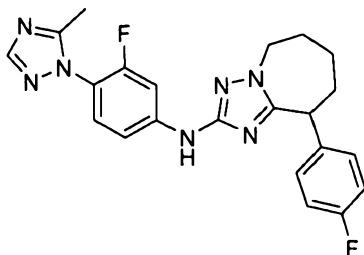
(141 毫克，0.518 毫莫耳)。將混合物在 80°C 下攪拌 5 小時，並於 100°C 下 6 小時。將粗製反應物以 EtOAc (150 毫升) 稀釋，且以醋酸銨水溶液洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-7,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-9(6H)-酮 (28 毫克，0.075 毫莫耳，44% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 373.1。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。

步驟 E：於 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-7,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-9(6H)-酮 (28 毫克，0.075 毫莫耳) 在 THF (0.5 毫升) 中之懸浮液內，在 -20°C 及氮氣下，添加 (4-氟苯基) 溴化鎂 / THF (0.188 毫升，0.188 毫莫耳)。從 -20°C 溫熱至室溫後，將混合物攪拌 16 小時。添加另一份 (4-氟苯基) 溴化鎂 / THF (0.225 毫升，0.225 毫莫耳)。將反應物於室溫下再攪拌 3 小時，然後在 60°C 下 4 小時。使反應混合物在真空中濃縮。使粗製殘留物溶於二氯甲烷 (2 毫升) 中。將溶液以水 (1 毫升) 洗滌，接著裝填至矽膠上。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (0-80% EtOAc/ 己烷)。合併含有產物之溶離份，及濃縮。將殘留物使用逆相製備型 HPLC 再純化 (AcCN/ 水 / 醋酸銨)，而得標題化合物 (3.4 毫克，7.25 微莫耳，9.7% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 469.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.43-1.52 (m, 1H) 1.82-1.95 (m, 2H) 1.99-2.10 (m, 1H) 2.11-2.21 (m, 1H) 2.59 (ddd, J=14.34, 6.41, 2.14 Hz, 1H) 3.85 (s, 3H) 3.86-3.93 (m, 1H) 4.43 (ddd, J=11.60, 2.90, 2.59 Hz, 1H) 6.77 (s, 1H) 6.95 (dd, J=8.39, 2.29 Hz, 1H) 7.02-7.09 (m, 3H) 7.09-7.17 (m, 3H) 7.39 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.53 (d,

$J=1.22$  Hz, 1H)。

### 實例 93

N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (0.739 克，2.79 毫莫耳，得自製備 C) 與 6-氟基-2-(4-氟苯基)己酸 (0.750 克，3.07 毫莫耳，得自製備 AE) 偶合，然後與胼 (0.350 毫升，11.2 毫莫耳) 反應。將粗產物使用矽膠層析純化 (0-95% 醋酸乙酯 / 氯仿)，而得 5-(5-氟基-1-(4-氟苯基)戊基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (230 毫克，0.502 毫莫耳，18% 產率)，為黏稠油。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 458.2。

步驟 B：將 5-(5-氟基-1-(4-氟苯基)戊基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (230 毫克，0.502 毫莫耳)、碘化鈉 (376 毫克，2.51 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.088 毫升，0.50 毫莫耳) 在丙酮 (10 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 2 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (10-80% EtOAc / 氯仿，線性梯度液)，而得 67 毫克 (30% 產率) 標題化合物，為粉紅色固體。

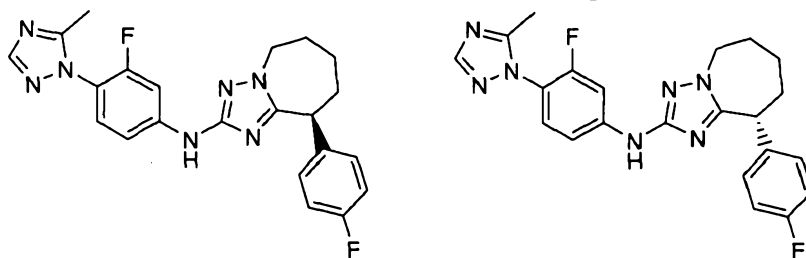
LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 422.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.93 (s, 1H)

7.65 (dd,  $J=12.51, 2.44$  Hz, 1H) 7.21-7.24 (m, 1H) 7.09-7.16 (m, 2H) 6.99-7.08 (m, 3H) 6.90 (s, 1H) 4.21-4.31 (m, 3H) 2.37 (s, 3H) 2.15-2.26 (m, 1H) 2.03-2.12 (m, 1H) 1.81-2.01 (m, 4H)。

#### 實例 94 與 實例 95

(S)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺  
與

(R)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

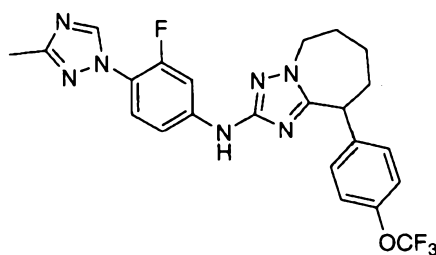


步驟 A：將 N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (75 毫克，得自實例 93) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 35 毫克吸收峰 A (第一個溶離，實例 94) 與 35 毫克吸收峰 B (第二個溶離，實例 95)。SFC 方法：Chiralpak OJ-H (30 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，15% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在  $\text{CO}_2$  中，35°C，70 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米， $t_R$  (吸收峰 A) 7.5 分鐘， $t_R$  (吸收峰 B) 9.8 分鐘。個別對掌異構物 (實例 94 與 95) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與  $^1\text{H}$  NMR 分析數據係與外消旋物 (參閱實例 93) 相同。

#### 實例 96

N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)

苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]-1,4-二氮七元烯-2-胺



步驟A：使用類似實例13步驟A之程序，使3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲磺胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽(2.30克，5.58毫莫耳，得自製備Q)與6-氯基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)己酸(2.00克，6.43毫莫耳，得自製備AI)偶合[以N-甲基嗎福啉(3.22毫升，29.2毫莫耳)取代N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼(0.920毫升，29.3毫莫耳)反應。將粗產物5-(5-氯基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 524.3。

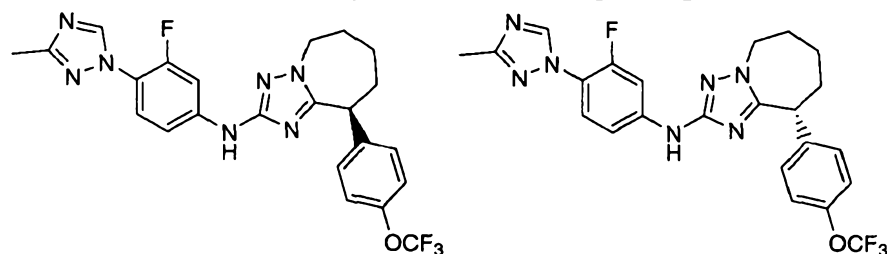
步驟B：將5-(5-氯基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(3.07克，5.85毫莫耳)、碘化鈉(4.38克，29.3毫莫耳)及二異丙基乙胺(5.11毫升，29.3毫莫耳)在丙酮(100毫升)中之溶液，於密封容器中，在100°C下加熱12小時。使反應物在真空中濃縮。添加水(250毫升)，並以EtOAc(2 x 250毫升)萃取混合物。將合併之有機層以鹽水(50毫升)洗滌，脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及在真空中濃縮。將乙醇(50毫升)添加至殘留物中。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。藉真空過濾收集固體，而得630毫克(21%產率)標題化合物，為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 488.5. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.39 (d, J=2.4 Hz,

1H), 7.68 (dd, J=14.0, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.02 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.31 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 4.26 (t, J=4.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.17-2.29 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.86-2.03 (m, 4H)。

### 實例 97 與 實例 98

(S)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺  
與

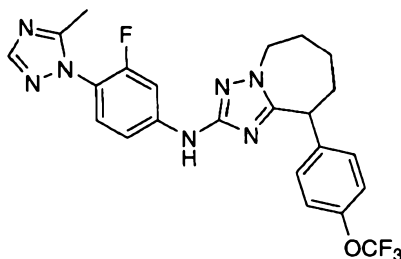
(R)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：將 N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物(300 毫克，得自實例 96)使用對掌性超臨界流體層析(SFC)純化，而得 134 毫克吸收峰 A (第一個溶離，實例 97)與 132 毫克吸收峰 B (第二個溶離，實例 98)。SFC 方法：Chiralpak OJ-H (30 x 150 毫米，5 uM)，15% 甲醇(0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，85 毫升/分鐘，吸光率 268 微米。個別對掌異構物(實例 97 與 98)之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據係與外消旋物(參閱實例 96)相同。

### 實例 99

N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (1.50 克，3.81 毫莫耳，得自製備 C) 與 6-氯基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)己酸 (1.48 克，4.77 毫莫耳，得自製備 AI) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (2.10 毫升，19.1 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.60 毫升，19 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，將粗產物 5-(5-氯基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 524.1。

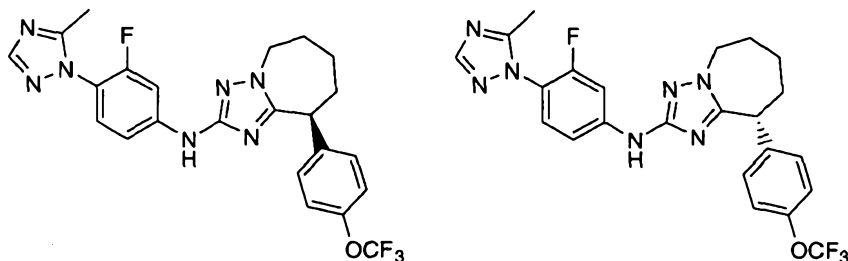
步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (2.00 克，3.81 毫莫耳)、碘化鈉 (2.90 克，19.1 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (3.33 毫升，19.1 毫莫耳) 在丙酮 (25 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 6 小時。使反應物在真空中濃縮。添加水 (250 毫升)，並以 EtOAc (2 x 250 毫升) 萃取混合物。將合併之有機層以鹽水 (50 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，及在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (70% EtOAc/氯仿)，而得 350 毫克 (19% 產率) 標題化合物，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 488.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.96

(s, 1H), 7.68 (dd, J=12.7, 2.3 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 4H), 7.04 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.31 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J=5.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.17-2.29 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.84-2.04 (m, 4H)。

### 實例 100 與 實例 101

(S)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺  
與

(R)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

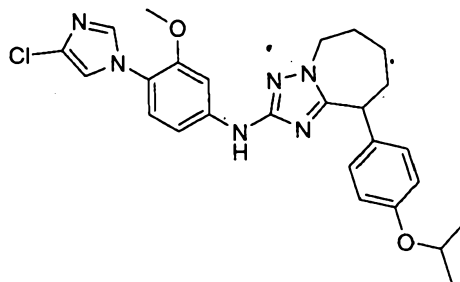


步驟 A：將 N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (350 毫克，得自實例 99) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 165 毫克吸收峰 A (第一個溶離，實例 100) 與 167 毫克吸收峰 B (第二個溶離，實例 101)。SFC 方法：Chiralpak AD-H (30 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，20% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，70 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米， $t_R$  (吸收峰 A) 11.9 分鐘， $t_R$  (吸收峰 B) 16.9 分鐘。個別對掌異構物 (實例 100 與 101) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據係與外消旋物 (參閱實例 99) 相同。



## 實例 102

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-異丙氧基苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (1.50 克，3.53 毫莫耳，得自製備 A) 與 6-氯基-2-(4-異丙氧基苯基)己酸 (1.26 克，4.42 毫莫耳，得自製備 AV) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (2.00 毫升，17.7 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.556 毫升，17.7 毫莫耳) 反應。將粗產物使用矽膠層析純化 (50% 醋酸乙酯 / 氯仿)，而得 5-(5-氯基-1-(4-異丙氧基苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (805 毫克，1.52 毫莫耳，43% 產率)，為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 529.3。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-異丙氧基苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (780 毫克，1.47 毫莫耳)、碘化鈉 (1.10 克，7.37 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.257 毫升，1.47 毫莫耳) 在丙酮 (25 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (50% EtOAc / 氯仿)，而得 200 毫克 (27% 產率) 標題化合物，為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 493.3. <sup>1</sup>H

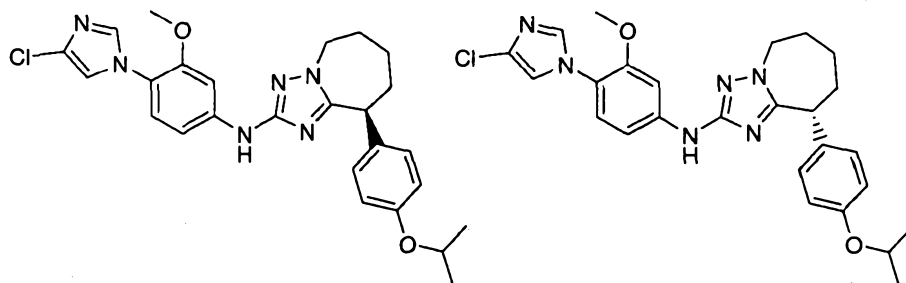
NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.51 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.99-7.12 (m, 4H), 6.87 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 6.83 (dd,  $J=8.4, 2.3$  Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.53 (dt,  $J=12.0, 6.1$  Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J=8.5, 1.8$  Hz, 1H), 4.16-4.26 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.17-2.31 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.82-2.02 (m, 4H), 1.35 (d,  $J=6.1$  Hz, 6H)。

### 實例 103 與 實例 104

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-異丙氧基苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-異丙氧基苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

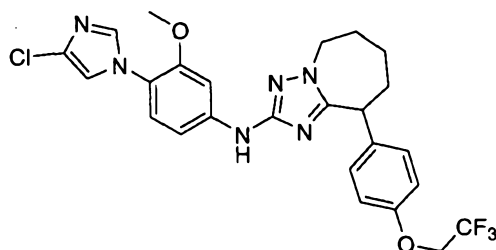


步驟 A：將 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-異丙氧基苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (118 毫克，得自實例 102) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 37 毫克吸收峰 A (第一個溶離，實例 103) 與 39 毫克吸收峰 B (第二個溶離，實例 104)。SFC 方法：Chiralpak OJ-H (30 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，25% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在  $\text{CO}_2$  中，70 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米， $t_R$  (吸收峰 A) 18.5 分鐘， $t_R$  (吸收峰 B) 35.6 分鐘。個別對掌異構物 (實例 103 與 104) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物

之 LC-MS 與  $^1\text{H}$  NMR 分析數據係與外消旋物(參閱實例 102)相同。

### 實例 105

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽(1.50 克，3.53 毫莫耳，得自製備 A)與 6-氯基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)己酸(1.43 克，4.42 毫莫耳，得自製備 AW)偶合[以 N-甲基嗎福啉(2.00 毫升，17.7 毫莫耳)取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼(0.556 毫升，17.7 毫莫耳)反應。在水溶液處理後，獲得 5-(5-氯基-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色泡沫狀固體。LC-MS (M+H) $^+$  569.3。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(2.02 克，3.54 毫莫耳)、碘化鈉(2.65 克，17.7 毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.618 毫升，3.54 毫莫耳)在丙酮(25 毫升)中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化(50% EtOAc/氯仿)，而得 281

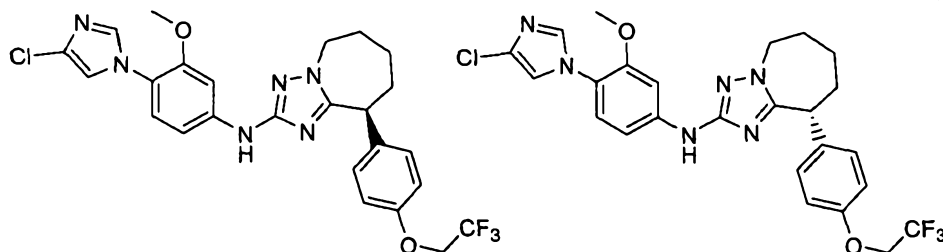
毫克(15%產率)標題化合物，為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 533.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.51 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.14 (m, J=8.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.95 (m, J=8.9 Hz, 2H), 6.84 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.36 (q, J=8.1 Hz, 2H), 4.20-4.27 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.16-2.29 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H)。

### 實例106與實例107

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

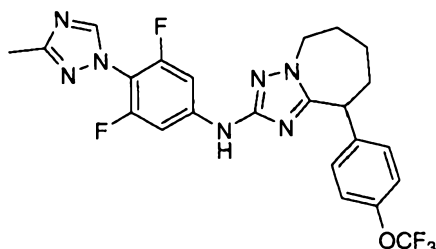


步驟A：將N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物(200毫克，得自實例105)使用對掌性超臨界流體層析(SFC)純化，而得81毫克吸收峰A(第一個溶離，實例106)與85毫克吸收峰B(第二個溶離，實例107)。SFC方法：Chiralpak OJ-H (30 x 250毫米，5  $\mu$ M)，20% 甲醇(0.1% 二乙胺)，在CO<sub>2</sub>中，70毫升/分鐘，吸光率268毫微米， $t_R$ (吸收峰A) 9.8分鐘， $t_R$ (吸收峰B) 14.9分鐘。個別對掌異構物(實例106與107)之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌

異構物之 LC-MS 與  $^1\text{H}$  NMR 分析數據係與外消旋物 (參閱實例 105) 相同。

### 實例 108

N-(3,5-二氟-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七元烯-2-胺



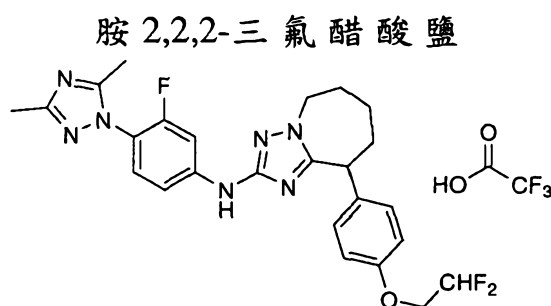
步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 3,5-二氟-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (0.942 克，2.92 毫莫耳，得自製備 R) 與 6-氯基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)己酸 (0.890 克，2.86 毫莫耳，得自製備 AI) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (0.126 毫升，11.0 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.360 毫升，11.5 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，獲得粗製 5-(5-氯基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3,5-二氟-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色固體。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 542.1。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3,5-二氟-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (1.24 克，2.30 毫莫耳)、碘化鈉 (1.72 克，11.5 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (2.00 毫升，11.5 毫莫耳) 在丙酮 (50 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 6 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (70% EtOAc/氯仿)，而

得 400 毫克標題化合物。使固體自 EtOAc/己烷再結晶，而得 230 毫克 (19% 產率) 標題化合物，為結晶性白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 506.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.11 (1H, s), 7.13-7.23 (6H, m), 6.92 (1H, s), 4.22-4.33 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.15-2.27 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 1.92-2.01 (2H, m, J=14.8, 9.8, 7.2, 7.2 Hz), 1.82-1.90 (2H, m)。

## 實例 109

9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-N-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-



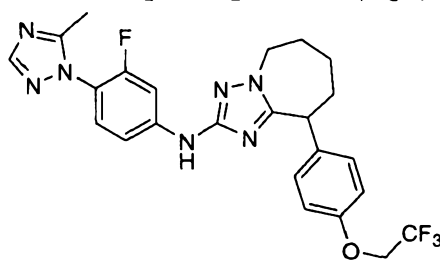
步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟苯基胺甲鹽胺基硫酸甲酯，氫碘酸鹽 (600 毫克，1.47 毫莫耳，得自製備 T) 與 6-氯基-2-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)己酸 (475 毫克，1.55 毫莫耳，得自製備 AX) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (0.810 毫升，7.37 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.231 毫升，7.37 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，獲得粗製 5-(5-氯基-1-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)戊基)-N-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色膠黏油。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 534.4。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)戊基)-N-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺

(787 毫克, 1.47 毫莫耳)、碘化鈉(1.10 克, 7.37 毫莫耳)及二異丙基乙胺(1.29 毫升, 7.37 毫莫耳)在丙酮(30 毫升)中之溶液, 於密封容器中, 在 100°C 下加熱 3 小時。使反應物於真空中濃縮。在水溶液處理後, 將粗製有機濃縮物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/ 水/TFA), 而得 145 毫克 (16% 產率) 標題化合物, 為 TFA 鹽。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 498.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氘仿-d) δ ppm 9.45 (1H, 寬廣 s.), 7.69 (1H, dd, J=12.5, 2.1 Hz), 7.29 (1H, t, J=8.5 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.08 (1H, tt, J=55.1, 4.1 Hz), 4.40 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.30-4.37 (1H, m), 4.21-4.30 (1H, m), 4.17 (2H, td, J=13.0, 4.1 Hz), 2.45 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.25-2.35 (1H, m), 2.06-2.17 (1H, m), 1.84-2.04 (4H, m)。

#### 實例 110

N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A: 使用類似實例 13 步驟 A 之程序, 使 3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯, 氫碘酸鹽 (1.50 克, 3.81 毫莫耳, 得自製備 C) 與 6-氯基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)己酸 (1.30 克, 4.00 毫莫耳, 得自製備 AW) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (2.10 毫升, 19.1 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺], 然後與胼 (0.598 毫升, 19.1 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後, 獲得 5-(5-氯基-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)戊基)-N-(3-

氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (2.11 克, 3.92 毫莫耳, 定量產率), 為褐色泡沫狀固體。將此粗產物使用於下一步驟中, 無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 538.4。

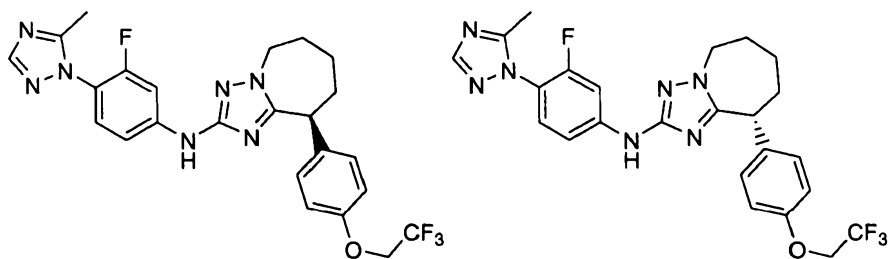
步驟 B: 將 5-(5-氟基-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)戊基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (2.11 克, 3.92 毫莫耳)、碘化鈉 (2.94 克, 19.6 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.685 毫升, 3.92 毫莫耳) 在丙酮 (30 毫升) 中之溶液, 於密封容器中, 在 100°C 下加熱 12 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (50% EtOAc/ 氯仿), 而得 770 毫克 (38% 產率) 標題化合物, 為灰白色固體。使此物質自 EtOH (20 毫升) 再結晶, 而得 424 毫克 (22% 產率) 標題化合物, 為結晶性白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 502.5. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.96 (s, 1H), 7.67 (dd, J=12.8, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.02 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93-6.98 (m, 2H), 4.36 (q, J=8.2 Hz, 2H), 4.29 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 4.22-4.27 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 1.82-2.02 (m, 4H)。

### 實例 III 與實例 II2

(S)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺  
與

(R)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

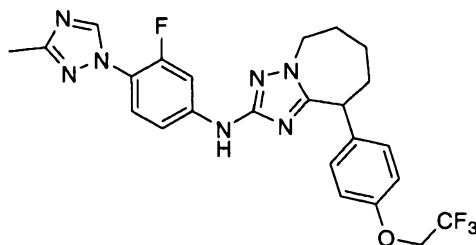




步驟 A：將 N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (250 毫克，得自實例 110) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 115 毫克吸收峰 A (第一個溶離，實例 111) 與 117 毫克吸收峰 B (第二個溶離，實例 112)。SFC 方法：Chiralpak OJ-H (20 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，20% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，70 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米，個別對掌異構物 (實例 111 與 112) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據係與外消旋物 (參閱實例 110) 相同。

### 實例 113

N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (0.750 克，1.91 毫莫耳，得自製備 Q) 與 6-氟基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)己酸 (0.650 克，2.00 毫莫耳，得自製備 AW) 偶合

[以 N-甲基嗎福啉 (1.05 毫升, 9.54 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺], 然後與胼 (0.300 毫升, 9.54 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後, 獲得 5-(5-氟基-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)戊基)-N-(5-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺, 為褐色固體。將此粗產物使用於下一步驟中, 無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 538.5。

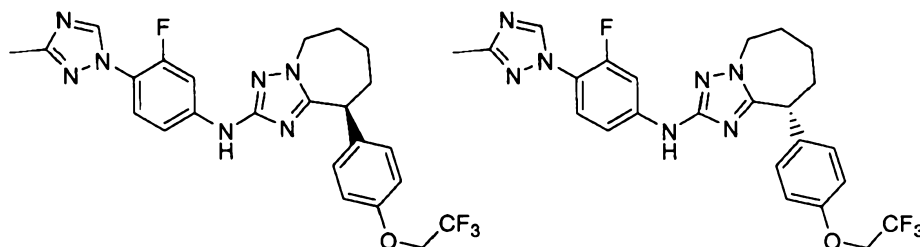
步驟 B: 將 5-(5-氟基-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)戊基)-N-(5-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (1.03 克, 1.91 毫莫耳)、碘化鈉 (1.43 克, 9.54 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.167 毫升, 9.54 毫莫耳) 在丙酮 (10 毫升) 中之溶液, 於密封容器中, 在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (50% EtOAc/ 氯仿), 獲得 480 毫克 (48% 產率) 標題化合物, 為灰白色固體。使此物質自 EtOH 再結晶, 而得 225 毫克 (23% 產率) 標題化合物, 為結晶性白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 502.4. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.39 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=13.7, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.36 (q, J=8.2 Hz, 2H), 4.28 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.21-4.26 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 1.84-2.03 (m, 4H)。

#### 實例 114 與 實例 115

(S)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

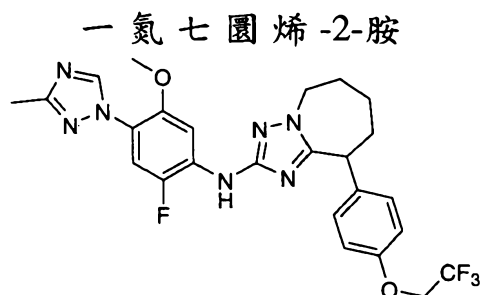
(R)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：將 N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物(186 毫克，得自實例 113)使用對掌性超臨界流體層析(SFC)純化，而得 89 毫克吸收峰 A (第一個溶離，實例 114)與 89 毫克吸收峰 B (第二個溶離，實例 115)。SFC 方法：Chiralpak OJ-H (20 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，25% 甲醇(0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，50 毫升/分鐘，吸光率 220 毫微米。個別對掌異構物(實例 114 與 115)之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據係與外消旋物(參閱實例 113)相同。

#### 實例 116

N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 2-氟基-5-甲氧

基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯, 氫碘酸鹽 (1.50 克, 3.54 毫莫耳, 得自製備 B) 與 6-氯基-2-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)己酸 (1.21 克, 3.72 毫莫耳, 得自製備 AW) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (1.95 毫升, 17.7 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺], 然後與胼 (0.560 毫升, 17.7 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後, 獲得 5-(5-氯基-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)戊基)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺, 為褐色泡沫狀固體。將此粗產物使用於下一步驟中, 無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 568.5。

步驟 B: 將 5-(5-氯基-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)戊基)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (2.01 克, 3.54 毫莫耳)、碘化鈉 (2.65 克, 17.7 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (1.55 毫升, 8.85 毫莫耳) 在丙酮 (10 毫升) 中之溶液, 於密封容器中, 在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (50% EtOAc/氯仿), 而得 474 毫克 (25% 產率) 標題化合物, 為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 532.5. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.55 (s, 1H), 8.11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J=3.4 Hz, 1H), 4.36 (q, J=8.2 Hz, 2H), 4.17-4.26 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.15-2.28 (m, 1H), 1.93-2.13 (m, 3H), 1.80-1.93 (m, 2H)。

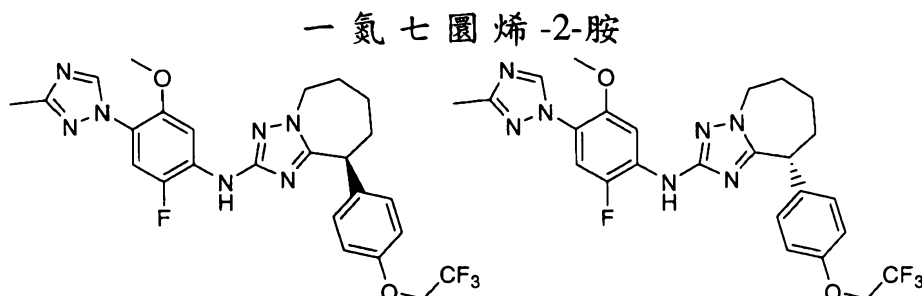
#### 實例 117 與 實例 118

(S)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]

## 一氮七園烯-2-胺

與

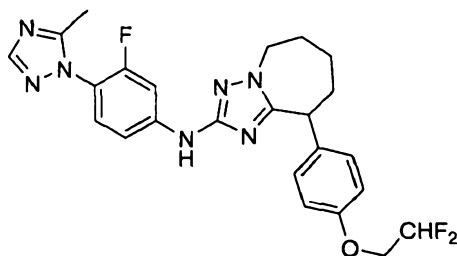
(R)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-  
9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]



步驟 A：將 N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (205 毫克，得自實例 116) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 79 毫克吸收峰 A (第一個溶離，實例 117) 與 79 毫克吸收峰 B (第二個至溶離，實例 118)。SFC 方法：Chiralpak AD-H (20 x 150 毫米，5  $\mu$ M)，15% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，50 毫升/分鐘，吸光率 220 毫微米。個別對掌異構物 (實例 117 與 118) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據係與外消旋物 (參閱實例 116) 相同。

## 實例 119

9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (1.22 克，3.10 毫莫耳，得自製備 C) 與 6-氯基-2-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)己酸 (1.0 克，3.26 毫莫耳，得自製備 AX) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (1.71 毫升，15.5 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.490 毫升，15.5 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，獲得 5-(5-氯基-1-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)戊基)-N-(3-氯基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色固體。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 520.5。

步驟 B：將 -(5-氯基-1-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)戊基)-N-(3-氯基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (1.98 克，3.81 毫莫耳)、碘化鈉 (2.86 克，19.1 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (3.33 毫升，19.1 毫莫耳) 在丙酮 (30 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 18 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (50% EtOAc/氯仿)。使經純化之產物自乙醇再結晶，而得 294 毫克 (16% 產率) 標題化合物，為結晶性白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 484.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.66 (dd, J=12.5, 2.4 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.01 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 3H), 6.07 (tt, J=55.2, 4.3, 4.1 Hz, 1H), 4.27 (dd, J=8.5, 2.1 Hz,

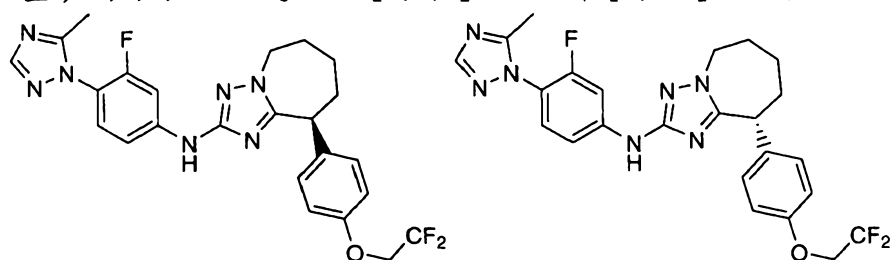
1H), 4.23 (dt, J=6.8, 3.5 Hz, 2H), 4.17 (td, J=13.0, 4.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.15-2.27 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 4H)。

### 實例 120 與 實例 121

(S)-9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

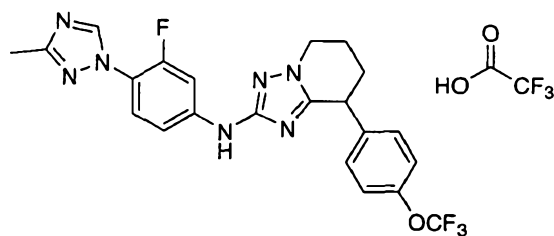
(R)-9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：將 9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (250 毫克，得自實例 119) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 115 毫克吸收峰 A (第一個溶離，實例 120) 與 117 毫克吸收峰 B (第二個溶離，實例 121)。SFC 方法：Chiralcel OJ-H (30 x 150 毫米，5  $\mu$ M)，30% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，50 毫升/分鐘，吸光率 220 毫微米。個別對掌異構物 (實例 120 與 121) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據係與外消旋物 (參閱實例 119) 相同。

### 實例 122

N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (0.578 克，1.471 毫莫耳，得自製備 Q) 與 5-氟基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊酸 (0.480 克，1.62 毫莫耳，得自製備 AAK) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (0.81 毫升，7.36 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.185 毫升，5.88 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，獲得 5-(4-氟基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丁基)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色殘留物。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 510.1。

步驟 B：將 5-(4-氟基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丁基)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (0.150 克，1.47 毫莫耳)、碘化鈉 (1.10 克，7.35 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.514 毫升，2.94 毫莫耳) 在丙酮 (5 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/三氟醋酸)，而得標題化合物，為 TFA 鹽 (190 毫克，21% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 474.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.80 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J=13.7, 2.4 Hz), 7.52-7.64 (1H, m), 7.23-7.39 (5H, m), 4.36 (1H, t, J=6.9 Hz), 4.19-4.29 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.34-2.43 (1H, m), 2.08-2.26 (2H, m), 1.98-2.09 (1H, m)。

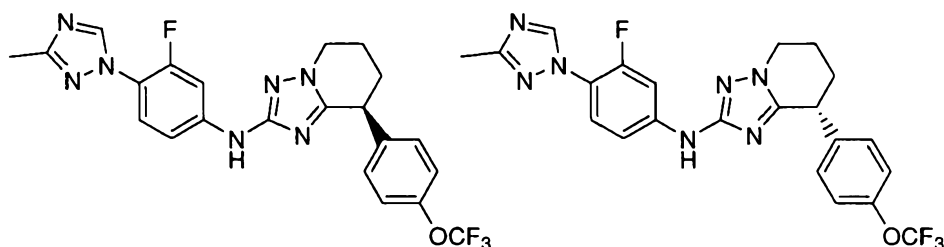


## 實例 123 與 實例 124

(S)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

與

(R)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺



步驟 A：將 N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺三氟醋酸鹽之外消旋混合物(151 毫克，得自實例 122)使用對掌性超臨界流體層析(SFC)純化，而得 63 毫克吸收峰 A (第一個溶離，實例 123)與 61.3 毫克吸收峰 B (第二個溶離，實例 124)。SFC 方法：Chiralpak AD-H (4.6 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，35% 甲醇(0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，2.0 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米。個別對掌異構物(實例 123 與 124)之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據係與外消旋物(參閱實例 122)相同。

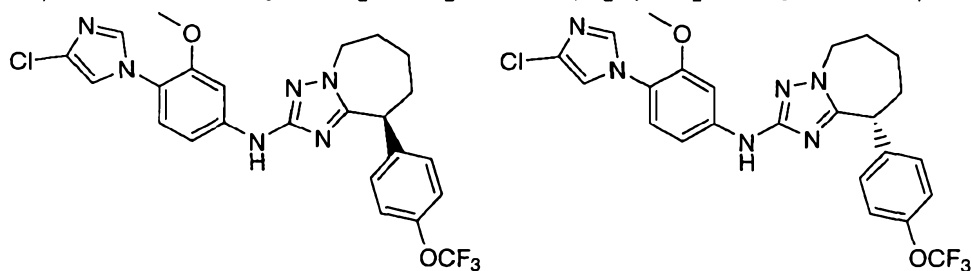
## 實例 125 與 實例 126

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

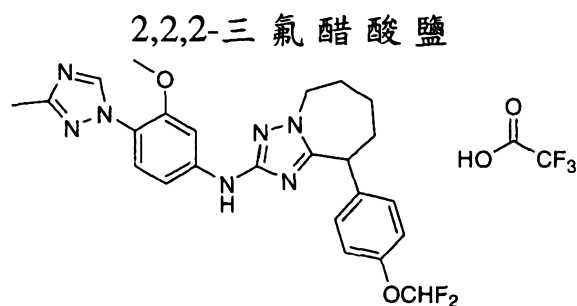
苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：將 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (253 毫克，得自實例 31) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 112 毫克吸收峰 A (第一個溶離，實例 125) 與 104 毫克吸收峰 B (第二個溶離，實例 126)。SFC 方法：Chiralpak OJ-H (4.6 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，25% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，2.0 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米。個別對掌異構物 (實例 125 與 126) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據係與外消旋物 (參閱實例 31) 相同。

### 實例 127

9-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



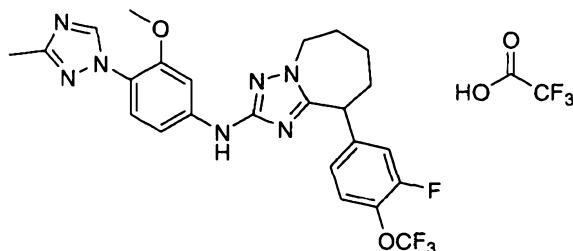
步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘

酸鹽 (0.250 克, 0.617 毫莫耳, 得自製備 F) 與 6-氯基-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)己酸 (0.271 克, 0.925 毫莫耳, 得自製備 AZ) 偶合, 然後與胼 (0.078 毫升, 2.47 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後, 獲得 5-(5-氯基-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺, 為褐色殘留物。將此粗產物使用於下一步驟中, 無需純化。LC-MS  $(M+H)^+$  518.2。

步驟 B: 將 5-(5-氯基-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (0.320 克, 0.618 毫莫耳)、碘化鈉 (0.463 克, 3.09 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.216 毫升, 1.24 毫莫耳) 在丙酮 (4 毫升) 中之溶液, 於密封容器中, 在 100°C 下加熱 2 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/三氟醋酸), 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (22 毫克, 6% 產率)。LC-MS  $(M+H)^+$  482.2.  $^1H$  NMR (500 MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  ppm 10.13 (1H, 寬廣 s.), 8.98 (1H, s), 7.64 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.16 (3H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.06-7.12 (2H, m), 6.31-6.70 (1H, m), 4.49 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 4.39 (1H, d,  $J=14.3$  Hz), 4.27 (1H, 寬廣 s.), 3.90-3.98 (3H, m), 2.56 (3H, s), 2.36 (1H, 寬廣 s.), 2.17 (1H, 寬廣 s.), 1.96 (4H, 寬廣 s.)。

#### 實例 128

9-(3-氯基-4-(三氟甲氧基)苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



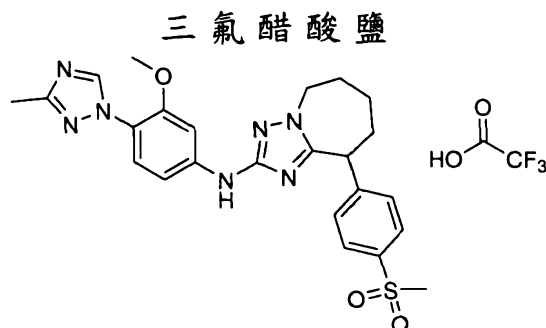
步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (0.250 克，0.617 毫莫耳，得自製備 F) 與 6-氟基-2-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)己酸 (0.304 克，0.925 毫莫耳，得自製備 AY) 偶合，然後與胼 (0.078 毫升，2.47 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，獲得 5-(5-氟基-1-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色殘留物。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 554.1。

步驟 B：將 5-(5-氟基-1-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (0.342 克，0.617 毫莫耳)、碘化鈉 (0.463 克，3.09 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.216 毫升，1.24 毫莫耳) 在丙酮 (4 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/三氟醋酸)，而得標題化合物，為 TFA 鹽 (91.7 毫克，22% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 518.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.88-2.05 (m, 4H) 2.17 (d, J=4.88 Hz, 1H) 2.24-2.36 (m, 1H) 2.56 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.23-4.31 (m, 1H) 4.32-4.39 (m, 1H) 4.41 (dd, J=8.24, 2.14 Hz, 1H) 6.91 (d, J=8.55 Hz, 1H) 6.98-7.05 (m, 1H) 7.09 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1H) 7.33 (t, J=8.09 Hz, 1H) 7.37-7.43 (m, 1H) 7.40 (d, J=2.14 Hz, 1H) 7.63

(d, J=8.55 Hz, 1H) 8.95 (s, 1H)。

### 實例 129

N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(甲磺酰基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-



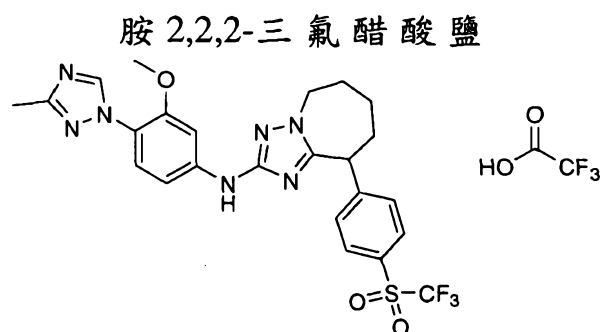
步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲磺胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (0.250 克，0.617 毫莫耳，得自製備 F) 與 6-氯基-2-(4-(甲磺酰基)苯基)己酸 (0.282 克，0.925 毫莫耳，得自製備 AAL) 偶合，然後與胼 (0.077 毫升，2.47 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，獲得 5-(5-氯基-1-(4-(甲磺酰基)苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色殘留物。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 530.1。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-(甲磺酰基)苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (0.327 克，0.617 毫莫耳)、碘化鈉 (0.462 克，3.08 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.215 毫升，1.23 毫莫耳) 在丙酮 (4 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/三氟醋酸)，

而得標題化合物，為 TFA 鹽 (115 毫克，29% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 494.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 9.81 (1H, 寬廣 s.), 9.04 (1H, s), 8.02 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.35-7.44 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 4.50-4.59 (1H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 4.29-4.38 (1H, m), 3.98 (3H, s), 3.11 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.40 (1H, dd, J=14.6, 8.2 Hz), 2.21 (1H, d, J=15.0 Hz), 2.02 (4H, d, J=7.9 Hz)。

### 實例 130

N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲基磺酰基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-

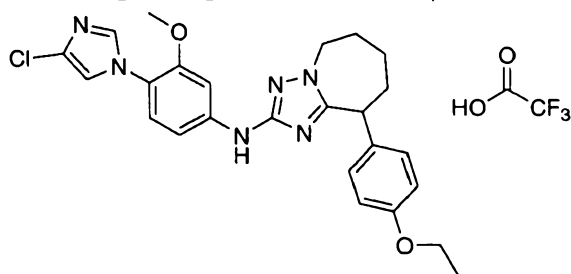


步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲磺胺基硫酸甲酯，氫碘酸鹽 (0.250 克，0.617 毫莫耳，得自製備 F) 與 6-氯基-2-(4-(三氟甲基磺酰基)苯基)己酸 (0.221 克，0.617 毫莫耳，得自製備 AAM) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (0.339 毫升，3.08 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.069 毫升，2.21 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，獲得 5-(5-氯基-1-(4-(三氟甲基磺酰基)苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色殘留物。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 584.0。

步驟 B: 將 5-(5-氯基-1-(4-(三氟甲基磺醯基)-苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (0.322 克, 0.551 毫莫耳)、碘化鈉 (0.413 克, 2.76 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.193 毫升, 1.01 毫莫耳) 在丙酮 (4 毫升) 中之溶液, 於密封容器中, 在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/ 水 / 三氟醋酸), 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (83.7 毫克, 21% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 548.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氘仿-d)  $\delta$  ppm 8.89 (1H, s), 8.26 (1H, 寬廣 s.), 8.09 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 4.49 (1H, dd, J=8.9, 2.4 Hz), 4.29-4.38 (2H, m), 3.93 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 1.91-2.08 (4H, m)。

### 實例 131

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-乙氧基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A: 使用類似實例 13 步驟 A 之程序, 使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基胺甲磺胺基硫代酸甲酯, 氫碘酸鹽 (0.500 克, 1.18 毫莫耳, 得自製備 A) 與 6-氯基-2-(4-乙氧基)己酸 (0.351 克, 1.30 毫莫耳, 得自製備 AAN) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (0.647 毫升, 5.89 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺], 然後

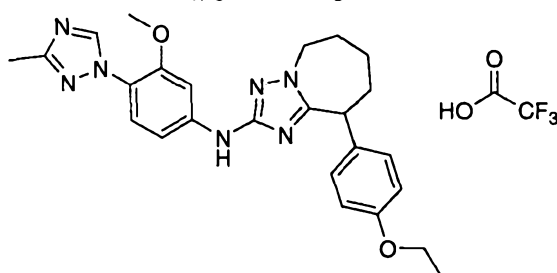
與胼(0.148 毫升，4.71 毫莫耳)反應。在水溶液處理後，獲得 5-(5-氯基-1-(4-乙氧苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色殘留物。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 515.1。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-乙氧苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(0.607 克，1.18 毫莫耳)、碘化鈉(0.883 克，5.89 毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.411 毫升，2.36 毫莫耳)在丙酮(10 毫升)中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 2 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化(MeOH/水/三氟醋酸)，而得標題化合物，為 TFA 鹽(110 毫克，15% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 479.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 9.88 (1H, 寬廣 s.), 7.66 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.11-7.21 (2H, m), 7.07 (1H, s), 6.96-7.01 (2H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 4.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 4.34-4.44 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=14.3, 7.9 Hz), 4.05 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.88 (3H, s), 2.35-2.47 (1H, m), 2.06-2.15 (1H, m), 1.88-1.99 (4H, m), 1.44 (3H, t, J=6.9 Hz)。

### 實例 132

9-(4-乙氧苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七元烯-2-胺 2,2,2-三

氟醋酸鹽



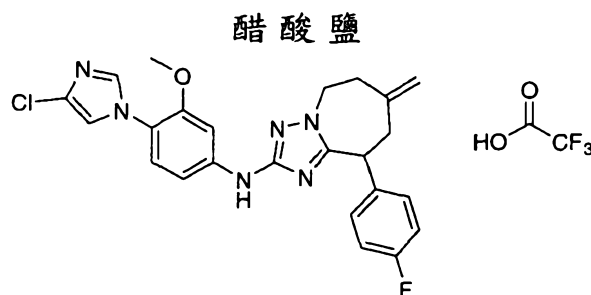


步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲磺胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (0.500 克，1.23 毫莫耳，得自製備 F) 與 6-氯基-2-(4-乙氧苯基)己酸 (0.367 克，1.36 毫莫耳，得自製備 AAN) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (0.678 毫升，6.17 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.155 毫升，4.94 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，獲得 5-(5-氯基-1-(4-乙氧苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色殘留物。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 496.2。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-乙氧苯基)戊基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (0.612 克，1.23 毫莫耳)、碘化鈉 (0.925 克，6.17 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.431 毫升，2.47 毫莫耳) 在丙酮 (5 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 2 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/三氟醋酸)，而得標題化合物，為 TFA 鹽 (57.5 毫克，8% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 460.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氘仿-d)  $\delta$  ppm 8.61 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.88-6.94 (2H, m), 4.44-4.48 (1H, m), 4.36 (1H, d, J=15.3 Hz), 4.16-4.24 (1H, m), 4.05 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.91 (3H, s), 2.51-2.54 (3H, m), 2.37 (1H, dd, J=15.7, 7.8 Hz), 2.06-2.13 (1H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 1.89-1.97 (4H, m), 1.42-1.46 (3H, m)。

### 實例 133

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7-亞甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基-胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (0.750 克，1.77 毫莫耳，得自製備 A) 與 6-氯基-2-(4-氟苯基)-4-亞甲基己酸 (0.499 克，1.94 毫莫耳，得自製備 AAI) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (0.971 毫升，8.83 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.222 毫升，7.07 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，獲得 5-(5-氯基-1-(4-乙氧苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色殘留物。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 501.2。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-氟苯基)-3-亞甲基戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (0.100 克，0.199 毫莫耳)、碘化鈉 (0.149 克，0.997 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.070 毫升，0.399 毫莫耳) 在丙酮 (2 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 2 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/三氟醋酸)，而得標題化合物，為 TFA 鹽 (13.1 毫克，11% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 465.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.35 (1H, 寬廣 s.), 7.74 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.13-7.19 (3H, m),

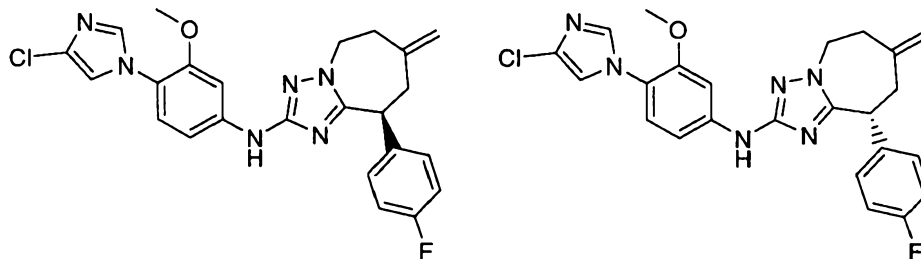
7.03-7.13 (4H, m), 4.98-5.09 (2H, m), 4.48 (1H, dd, J=8.2, 3.7 Hz), 4.29-4.43 (2H, m), 3.87 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J=14.0, 8.2 Hz), 2.83-2.91 (1H, m), 2.62-2.74 (2H, m)。

### 實例 134 與 實例 135

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7-亞甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

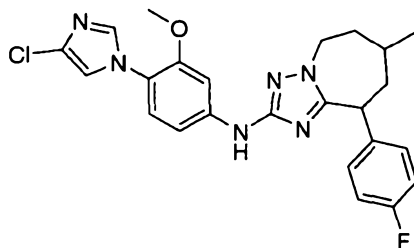
(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7-亞甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：將 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7-亞甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (540 毫克，得自實例 133) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 216 毫克吸收峰 A (第一個溶離，實例 134) 與 219 毫克吸收峰 B (第二個溶離，實例 135)。SFC 方法：Chiralpak OJ-H (4.6 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，30% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，2.0 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米。個別對掌異構物 (實例 134 與 135) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據係與外消旋物 (參閱實例 133) 相同。

### 實例 136

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

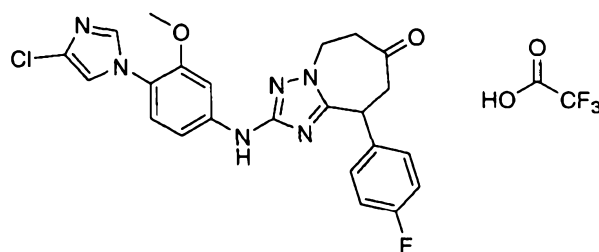


步驟 A：使 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7-亞甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 (65 毫克，0.140 毫莫耳，得自實例 133) 溶於乙醇 (5 毫升) 中，以氮沖洗，並急冷至 0°C。添加鉑/硫化碳 (136 毫克，0.140 毫莫耳)，並將燒瓶重複抽氣，且以氫氣 (氣瓶) 沖洗。將反應混合物於氫大氣及室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物以氮滌氣，在矽藻土上過濾。以甲醇洗滌矽藻土，並使合併之濾液於真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (AcCN/水/醋酸銨)，而得標題化合物，為非對映異構物之混合物 (51.6 毫克，74% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 467.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d, 非對映異構物之混合物) δ ppm 7.53 (1H, dd, J=16.2, 1.5 Hz), 7.41 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 6.95-7.16 (5H, m), 6.71-6.79 (1H, m), 4.62 (1H, 寬廣 s.), 3.96-4.16 (1H, m), 3.73-3.88 (3H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 1.91 (1H, dd, J=14.2, 6.6 Hz), 1.71-1.85 (1H, m), 1.50-1.68 (2H, m), 1.09 (3H, dd, J=16.9, 6.6 Hz)。

#### 實例 137

2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 2,2,2-

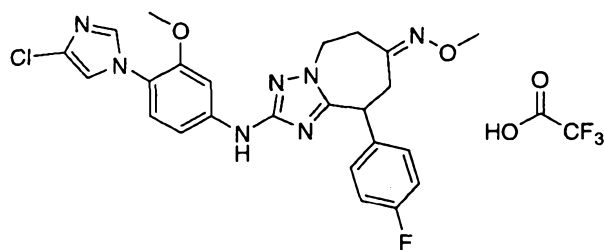
三氟醋酸鹽



步驟 A: 將過碘酸鈉 (138 毫克, 0.645 毫莫耳) 在水 (5.0 毫升) 中之溶液, 經由吸量管添加至 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7-亞甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]一氮七園烯-2-胺 (100 毫克, 0.215 毫莫耳, 得自實例 133) 與四氧化鉞 (5.47 毫克, 0.022 毫莫耳) 在 THF (5.0 毫升) 中之經激烈攪拌溶液內, 歷經 10 分鐘期間。將反應物攪拌 1 小時, 然後以水 (150 毫升)/鹽水 (100 毫升) 稀釋, 及以醋酸乙酯萃取 (3x)。將合併之有機層以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/三氟醋酸), 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (60 毫克, 47% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 467.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 9.24 (1H, 寬廣 s.), 8.12 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.19-7.24 (1H, m), 7.07-7.18 (5H, m), 4.71 (1H, dd, J=8.5, 4.0 Hz), 4.54-4.64 (1H, m), 4.45-4.54 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.44 (1H, dd, J=14.3, 8.5 Hz), 3.16 (1H, dd, J=14.3, 4.0 Hz), 2.89-3.06 (2H, m)。

### 實例 138

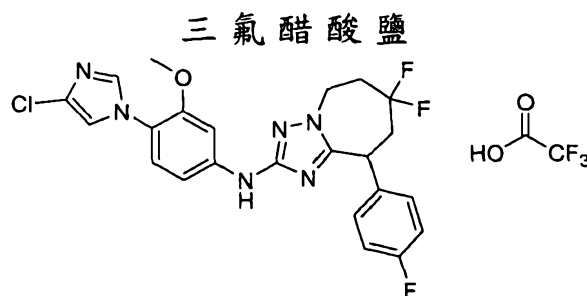
(E)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 O-甲基肟 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A：於 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氯苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 (100 毫克，0.214 毫莫耳，得自實例 137) 在乙醇 (1.1 毫升) 中之溶液內，添加甲氧基胺鹽酸鹽 (35.8 毫克，0.428 毫莫耳) 與 DIPEA (112 微升，0.643 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物以 EtOAc (10 毫升) 稀釋，以水 (5 毫升)、鹽水 (5 毫升) 洗滌，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/三氟醋酸)，而得標題化合物之 TFA 鹽，為 E/Z 異構物之混合物 (76.7 毫克，56% 產率)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+$  496.2.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  ppm 9.52-9.79 (1H, m), 8.02 (1H, s), 7.25-7.36 (1H, m), 7.05-7.25 (7H, m), 4.46-4.73 (3H, m), 3.81-3.97 (6H, m), 2.95-3.24 (3H, m), 2.84 (1H, t,  $J=5.8$  Hz)。

### 實例 139

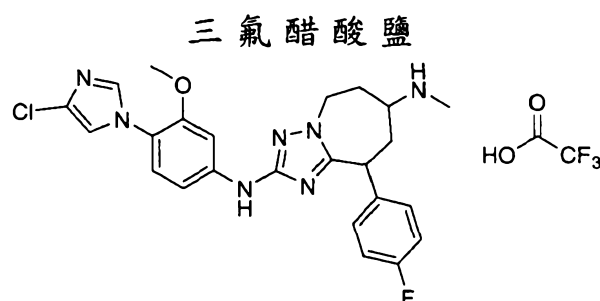
N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-7,7-二氟-9-(4-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-



步驟 A：於 10 毫升圓底燒瓶中，添加 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氯苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 (100 毫克，0.214 毫莫耳，得自實例 137)。將容器以氮滌氣。添加 DCM (1 毫升)，並使溶液冷卻至 0°C。添加 DAST (0.071 毫升，0.535 毫莫耳)，且使經攪拌之反應混合物慢慢溫熱至環境溫度。18 小時後，小心添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (200 毫升)，並以 EtOAc (300 毫升) 萃取混合物。將有機物質以鹽水 (100 毫升) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/三氟醋酸)，而得標題化合物 (8.2 毫克，6% 產率)，為 TFA 鹽。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 489.2。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 9.14 (1H, 寬廣 s.), 8.11 (1H, s), 7.03-7.45 (7H, m), 4.59 (1H, 寬廣 s.), 4.26-4.46 (2H, m), 3.87 (3H, s), 2.29-2.84 (4H, m)。

#### 實例 140

N2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氯苯基)-N7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2,7-二胺 2,2,2-

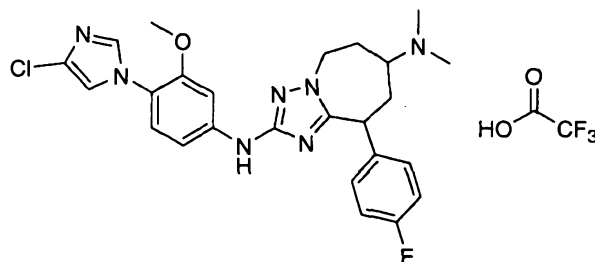


步驟 A：將 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氯苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 (100 毫克，0.214 毫莫耳，得自實例 137) 添加至甲胺 (66.5 毫克，2.14 毫莫耳) 與氰基硼氫化鈉 (857 微升，0.857 毫莫耳) 在

乙醇(1.1 毫升)中之混合物內。將混合物於室溫下攪拌 16 小時，然後在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化(MeOH/ 水 / 三氟醋酸)，而得標題化合物(65.2 毫克，49% 產率)，為 TFA 鹽。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>482.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 7.90 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.35 (1H, s), 7.23-7.30 (1H, m), 7.09-7.21 (5H, m), 4.61 (1H, ddd, J=15.0, 6.0, 2.1 Hz), 3.97-4.06 (3H, m), 3.82-3.91 (3H, m), 2.94 (1H, dd, J=13.9, 6.0 Hz), 2.71-2.78 (3H, m), 2.38 (1H, 寬廣 s.), 2.24 (1H, ddd, J=14.3, 11.4, 3.1 Hz), 1.94-2.07 (1H, m)。

#### 實例 141

N2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-N7,N7-二甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2,7-二胺



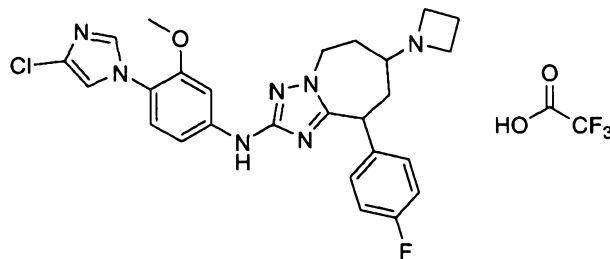
步驟 A：將 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮(100 毫克，0.214 毫莫耳，得自實例 137)添加至二甲胺(2M，在 THF 中，1.07 毫升，2.14 毫莫耳)與氰基硼氫化鈉(1.0M，在 THF 中，857 微升，0.857 毫莫耳)在乙醇(1.1 毫升)中之混合物內。將混合物於室溫下攪拌 16 小時，然後在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化(MeOH/ 水 / 三氟醋酸)，而得標題化合物(59.5 毫克，43% 產率)，為 TFA 鹽。LC-MS



(M+H)<sup>+</sup> 496.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.90-7.99 (1H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 7.09-7.17 (4H, m), 6.91-7.04 (2H, m), 4.99 (1H, 寬廣 s.), 4.70 (1H, ddd, J=15.2, 5.3, 2.4 Hz), 4.03 (1H, dd, J=14.2, 12.1 Hz), 3.86-3.97 (3H, m), 3.39-3.55 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J=13.9, 5.6 Hz), 2.74-2.88 (6H, m), 2.52 (1H, 寬廣 s.), 2.17-2.33 (1H, m), 1.97-2.13 (1H, m), 1.37-1.51 (1H, m)。

## 實例 142

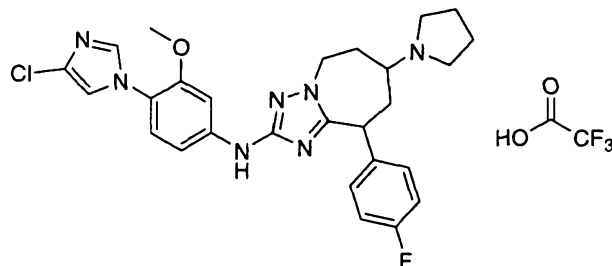
7-(一氮四環-1-基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七環烯-2-胺



步驟 A：將 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氯苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七環烯-7(6H)-酮 (50 毫克，0.107 毫莫耳，得自實例 137) 添加至一氮四環 (6.11 毫克，0.107 毫莫耳) 與氰基硼氫化鈉 (1.0M，在 THF 中，428 微升，0.428 毫莫耳) 在乙醇 (0.535 毫升) 中之混合物內。將混合物於室溫下攪拌 16 小時，然後在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/三氟醋酸)，而得標題化合物 (18.7 毫克，27% 產率)，為 TFA 鹽。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 508.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.63 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.89-7.98 (1H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.07-7.22 (5H, m), 7.01 (2H, dd, J=8.5, 4.9 Hz), 4.92 (2H, d, J=4.6 Hz), 4.64-4.77 (1H, m), 4.42 (2H, 寬廣 s.), 3.98-4.10 (1H, m), 3.66-3.97 (5H, m), 2.58-2.90 (2H, m), 2.14-2.44 (4H, m)。

## 實例 143

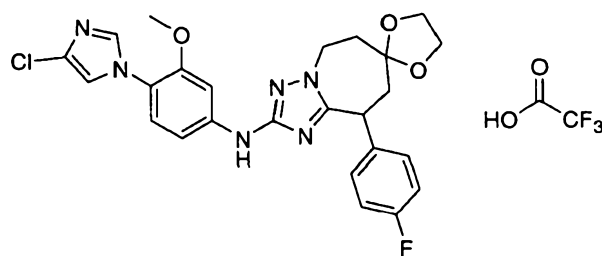
N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7-(四氫吡咯-1-基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：將 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 (50 毫克，0.107 毫莫耳，得自實例 137) 添加至四氫吡咯 (7.62 毫克，0.107 毫莫耳) 與氰基硼氫化鈉 (1.0M，在 THF 中，428 微升，0.428 毫莫耳) 在乙醇 (0.535 毫升) 中之混合物內。將混合物於室溫下攪拌 48 小時，然後在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/三氟醋酸)，而得標題化合物 (24.8 毫克，35% 產率)，為 TFA 鹽。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 522.4。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.80 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.98-7.22 (7H, m), 4.96 (1H, 寬廣 s.), 4.65-4.74 (1H, m), 3.97-4.09 (1H, m), 3.78-3.97 (5H, m), 3.38 (1H, 寬廣 s.), 2.92-3.02 (1H, m), 2.84 (2H, d, J=4.9 Hz), 2.36-2.53 (2H, m), 2.03-2.31 (5H, m)。

## 實例 144

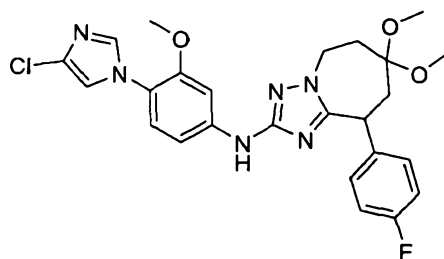
N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-5,6,8,9-四氫螺[[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7,2'-[1,3]二氧伍園]-2-胺  
2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A：將 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氯苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 (84 毫克，0.180 毫莫耳，得自實例 137) 在苯 (1 毫升) 中之溶液，以乙二醇 (0.011 毫升，0.198 毫莫耳) 與 4-甲苯磺酸水合物 (34.2 毫克，0.180 毫莫耳) 處理。將混合物使用 Dean-Stark 集氣瓶加熱至回流，歷經 6 小時，使混合物冷卻至室溫，並以飽和碳酸氫鈉使反應淬滅，及以醋酸乙酯萃取。將水相以醋酸乙酯再萃取兩次，並將合併之有機層合併，且以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/三氟醋酸)，而得標題化合物 (39.4 毫克，34% 產率)，為 TFA 鹽。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 511.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.75 (1H, 寬廣 s.), 7.30-7.33 (1H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.09-7.17 (3H, m), 7.06 (1H, 寬廣 s.), 7.02 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 4.45-4.54 (1H, m), 4.32-4.42 (2H, m), 4.02-4.11 (4H, m), 3.83 (3H, s), 2.32-2.40 (1H, m), 2.23 (1H, d, J=13.7 Hz), 2.08-2.19 (2H, m)。

#### 實例 145

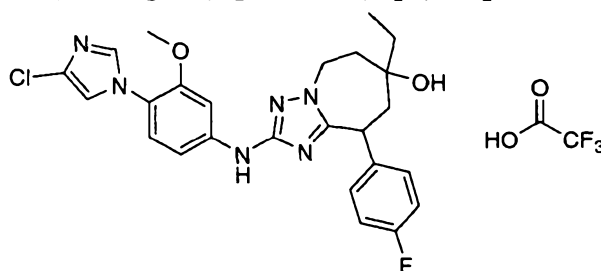
N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氯苯基)-7,7-二甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：於 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氯苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 (200 毫克，0.428 毫莫耳，得自實例 137) 在 MeOH (2 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加原甲酸三甲酯 (0.469 毫升，4.28 毫莫耳)，接著為 Ts-OH (8.15 毫克，0.043 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。使反應物於真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (AcCN/ 水 / 醋酸銨)，而得標題化合物 (104 毫克，46% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 513.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.51 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.31-7.35 (2H, m), 7.06-7.14 (3H, m), 7.02 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.78 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 6.59 (1H, s), 4.39 (1H, ddd, J=14.7, 5.9, 2.3 Hz), 4.20-4.28 (1H, m), 4.11-4.17 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.26 (3H, s), 2.35-2.43 (2H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 1.89 (1H, ddd, J=14.5, 11.9, 2.3 Hz)。

#### 實例 146

2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-7-乙基-9-(4-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇



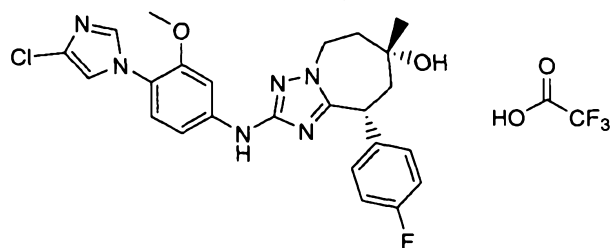
步驟 A：於 25 毫升圓底燒瓶中，裝填 THF (1 毫升) 中之碘

化銅(I) (8.16 毫克, 0.043 毫莫耳), 並冷卻至 0°C。將溴化乙基鎂之溶液 (0.714 毫升, 2.142 毫莫耳, 3M, 在 Et<sub>2</sub>O 中) 逐滴添加至經攪拌溶液中, 且攪拌 20 分鐘。於其中添加 THF (1 毫升) 中之 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氯苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 (100 毫克, 0.214 毫莫耳, 得自實例 137), 並將反應物在 0°C 下再攪拌 2 小時, 接著慢慢溫熱至室溫, 且攪拌 16 小時。以飽和氯化銨慢慢地使反應混合物淬滅, 並以 EtOAc 萃取 (x3) 水層。然後, 將合併之有機層以鹽水 (100 毫升) 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/ 水 / 三氟醋酸), 而得標題化合物 (14.2 毫克, 10% 產率), 為 TFA 鹽。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 497.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.14 (1H, 寬廣 s.), 7.45-7.97 (2H, m), 7.05-7.20 (6H, m), 4.63-4.77 (2H, m), 4.36-4.49 (1H, m), 3.88 (3H, s), 1.88-2.35 (4H, m), 1.71 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.24-1.51 (1H, m), 1.03 (3H, t, J=7.5 Hz)。

#### 實例 147

相對 -(7R,9R)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氯苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯

-7-醇 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A: 於 25 毫升圓底燒瓶中, 裝填 THF (1 毫升) 中之碘化銅(I) (8.16 毫克, 0.043 毫莫耳), 並冷卻至 0°C。將溴化甲

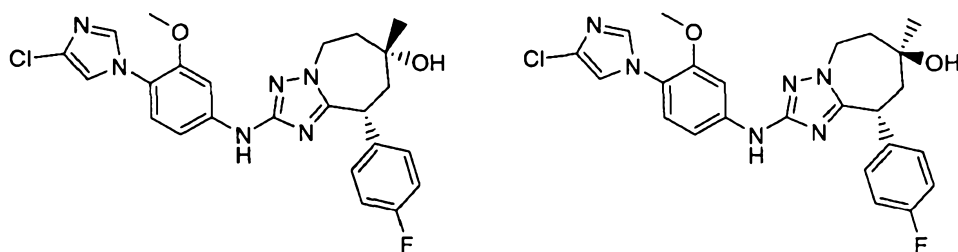
基鎂之溶液 (1.53 毫升, 2.142 毫莫耳, 1.4M, 在 THF 中) 逐滴添加至經攪拌溶液中, 且攪拌 20 分鐘。於銅酸甲酯之溶液中, 添加 THF (1 毫升) 中之 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 (100 毫克, 0.214 毫莫耳, 得自實例 137), 並將反應物在 0°C 下再攪拌 2 小時。以飽和氯化銨慢慢地使所形成之混合物淬滅, 且以 EtOAc 洗滌 (x3) 水層。然後, 將合併之有機層以鹽水 (100 毫升) 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/ 水 / 三氟醋酸), 而得標題化合物 (21.6 毫克, 17% 產率), 為 TFA 鹽。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 483.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 10.36 (1H, 寬廣 s.), 9.30 (1H, 寬廣 s.), 8.05 (1H, s), 7.22-7.33 (2H, m), 7.08-7.20 (6H, m), 4.62-4.76 (2H, m), 4.34-4.46 (1H, m), 3.82-3.92 (3H, m), 2.16-2.34 (2H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 1.92-2.04 (1H, m), 1.43-1.53 (3H, m)。

#### 實例 148 與實例 149

(7R,9R)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇  
2,2,2-三氟醋酸鹽

與

(7S,9R)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇



步驟 A：將過碘酸鈉 (276 毫克，1.29 毫莫耳) 在水 (5.0 毫升) 中之溶液，添加至 (R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7-亞甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 (200 毫克，0.430 毫莫耳，得自實例 134) 與四氧化鐵 (10.9 毫克，0.043 毫莫耳) 在 THF (5.0 毫升) 中之經激烈攪拌溶液內，歷經 10 分鐘期間。將反應物攪拌 1 小時，然後以水 (150 毫升)/鹽水 (100 毫升) 稀釋，並以醋酸乙酯萃取 (3x)。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得 (R)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 (192 毫克，77% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 467.1。

步驟 B：於 25 毫升圓底燒瓶中，裝填 THF (2 毫升) 中之碘化銅 (I) (15.7 毫克，0.082 毫莫耳)，並冷卻至 0°C。逐滴添加溴化甲基鎂溶液 (2.94 毫升，4.11 毫莫耳)。將所形成之混合物攪拌 20 分鐘。於銅酸甲酯之溶液中，添加 THF (1 毫升) 中之 (R)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 (192 毫克，0.411 毫莫耳)。將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。以飽和氯化銨使反應淬滅。以 EtOAc 萃取 (x3) 水溶液。然後，將合併之有機層以鹽水 (100 毫升) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化

(50-100% EtOAc/ 氯仿，流率 = 25 毫升 / 分鐘，線性梯度液)，而得非對映異構物 A (實例 149，第一個溶離) 與 36.2 毫克非對映異構物 B (實例 148，第二個溶離)。將非對映異構物 A (第一個溶離) 使用逆相製備型 HPLC 再純化 (MeOH/ 水 / 三氟醋酸)，而得 33.2 毫克實例 149，為 TFA 鹽。關於實例 148 之數據：LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 483.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.52 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.03 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.81 (1H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 6.60 (1H, s), 4.51 (1H, ddd, J=14.9, 8.2, 2.0 Hz), 4.15-4.22 (1H, m), 4.05 (1H, d, J=11.0 Hz), 3.77 (3H, s), 2.42 (1H, dd, J=13.6, 11.4 Hz), 2.10-2.17 (2H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 1.58 (3H, s), 1.54 (1H, s). 關於實例 149 之數據：LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 483.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.80 (1H, s), 7.26-7.31 (3H, m), 7.10-7.17 (3H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 4.62-4.70 (2H, m), 4.37 (1H, ddd, J=14.7, 5.1, 2.4 Hz), 3.85 (3H, s), 2.14-2.30 (2H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 1.48 (3H, s)。

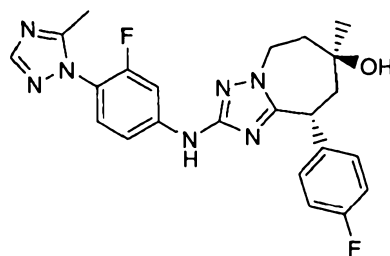
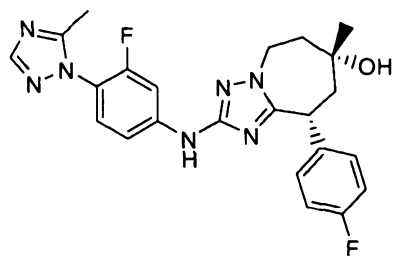
#### 實例 150 與 實例 151

相對-(7R,9R)-2-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇 2,2,2-三氟醋酸鹽

與

相對-(7S,9R)-2-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇 2,2,2-三氟醋酸鹽





步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 N'-3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲磺胺基硫代酸甲酯氫碘酸鹽 (2.78 克，7.08 毫莫耳，得自製備 C) 與 6-氟基-2-(4-氟苯基)-4-亞甲基己酸 (2.00 克，7.79 毫莫耳，得自製備 AAI) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (3.89 毫升，35.4 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.889 毫升，28.3 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，5-(5-氟基-1-(4-氟苯基)-3-亞甲基戊基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺係以褐色殘留物單離。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 470.1。

步驟 B：將 5-(5-氟基-1-(4-氟苯基)-3-亞甲基戊基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (3.33 克，7.09 毫莫耳)、碘化鈉 (5.31 克，35.4 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (2.48 毫升，14.2 毫莫耳) 在丙酮 (50 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 1 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (50-100% EtOAc/ 氯仿)。合併含有產物之溶離份，及濃縮，而得 N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-7-亞甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 一氮七元烯-2-胺 (2.0 克，52% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 434.1。

步驟 C：將過碘酸鈉 (2.78 克，13.0 毫莫耳) 在水 (10 毫升) 中

之溶液，經由吸量管添加至 N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-7-亞甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 (1.88 克，4.34 毫莫耳) 與四氧化鐵 (110 毫克，0.43 毫莫耳) 在 THF (10.0 毫升) 中之經激烈攪拌溶液內，歷經 10 分鐘期間。將反應物攪拌 1 小時，然後以水 (150 毫升)/鹽水 (100 毫升) 稀釋，並以醋酸乙酯萃取 (3x)。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得 2-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 (1.47 克，78% 產率)。將此粗產物使用於下一步驟中，無需進一步純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 436.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.98 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=12.5, 2.1 Hz), 7.27-7.34 (1H, m), 6.96-7.21 (5H, m), 4.62 (1H, dd, J=8.9, 3.7 Hz), 4.41-4.56 (2H, m), 3.36 (1H, dd, J=14.2, 9.0 Hz), 3.11 (1H, dd, J=14.2, 3.8 Hz), 2.83-3.01 (2H, m), 2.40 (3H, s)。

步驟 D：於 25 毫升圓底燒瓶中，裝填 THF (5 毫升) 中之碘化銅 (I) (35.0 毫克，0.184 毫莫耳)，並冷卻至 0°C。將溴化甲基鎂溶液 (6.56 毫升，9.19 毫莫耳) 逐滴添加至經攪拌溶液中，並攪拌 20 分鐘。於其中添加 THF (1 毫升) 中之 2-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 (400 毫克，0.919 毫莫耳)，並將反應物在 0°C 下再攪拌 2 小時。以飽和氯化銨慢慢地使反應混合物淬滅，且以 EtOAc 稀釋。收集有機層，並以 H<sub>2</sub>O (100 毫升)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (100 毫升)、鹽水 (100

毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/ 水 / 三氟醋酸)，而得 (7R,9S)-2-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇，TFA (42.9 毫克，0.072 毫莫耳，8% 產率，實例 151，第一個溶離之異構物)與 (7S,9S)-2-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇，TFA (37.3 毫克，0.063 毫莫耳，6.82% 產率，實例 150，第二個溶離之異構物)。關於實例 150 之數據：LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 452.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 10.57 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J=12.5, 2.1 Hz), 7.23-7.38 (4H, m), 7.09-7.18 (2H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 4.40-4.49 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.24-2.32 (1H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 2.08 (1H, d, J=4.3 Hz), 1.93-2.04 (1H, m), 1.50 (3H, s). 關於實例 151 之數據：LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 452.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.14 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J=12.4, 2.3 Hz), 7.31-7.37 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 7.08-7.20 (4H, m), 4.64 (1H, ddd, J=14.9, 8.2, 2.6 Hz), 4.34 (1H, ddd, J=15.0, 7.4, 2.6 Hz), 4.21 (1H, dd, J=10.1, 1.8 Hz), 4.00 (1H, s), 2.50-2.59 (4H, m), 2.09-2.27 (3H, m), 1.52 (3H, s)。

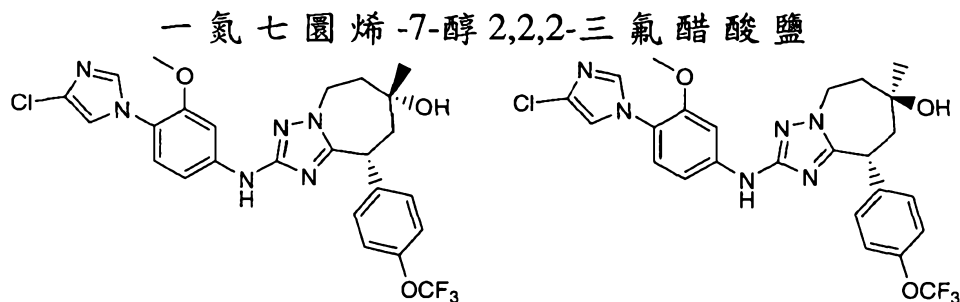
#### 實例 152 與實例 153

相對-(7R,9R)-2-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-7-甲基-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇 2,2,2-三氟醋酸鹽

與

相對-(7S,9R)-2-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-7-甲

基-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]



步驟 A：2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮係按照實例 133 與 137 中所概述之合併方法及程序，製自 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲酯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽(製備 A)與 6-氯基-4-亞甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)己酸(製備 AAJ)。

步驟 B：於 25 毫升圓底燒瓶中，裝填 THF (5 毫升) 中之碘化銅(I) (53.1 毫克，0.279 毫莫耳)，並冷卻至 0°C。添加溴化甲基鎂溶液 (9.96 毫升，14.0 毫莫耳)。將所形成之混合物攪拌 20 分鐘。於銅酸甲酯之溶液中，添加 THF (1 毫升) 中之 2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 (743 毫克，1.39 毫莫耳)。將混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。以飽和氯化銨使反應混合物淬滅，且以 EtOAc 稀釋。收集有機層，並以 H<sub>2</sub>O (100 毫升)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (100 毫升) 及鹽水 (100 毫升) 相繼洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/ 水 / 三氟醋酸)，而得相對-(7R,9R)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-7-甲基-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-

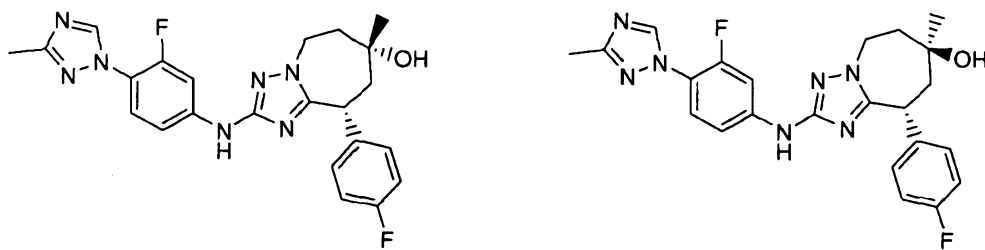
[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇(43毫克, 4%產率, 實例152, 第一個溶離之異構物)與相對-(7S,9R)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-7-甲基-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇(39.6毫克, 4%產率, 實例153, 第二個溶離之異構物)。關於實例152之數據: LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 549.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 10.09 (1H, 寬廣 s.), 8.02 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.26-7.38 (5H, m), 7.08-7.20 (3H, m), 4.63-4.75 (2H, m), 4.40 (1H, ddd, J=14.9, 5.1, 2.3 Hz), 3.86 (3H, s), 2.23-2.31 (1H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 1.48 (3H, s). 關於實例153之數據: LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 549.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.76 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.22-7.30 (5H, m), 7.15 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.02-7.09 (2H, m), 4.60 (1H, ddd, J=14.7, 8.3, 2.6 Hz), 4.30 (1H, ddd, J=14.9, 7.4, 2.4 Hz), 4.21 (1H, dd, J=10.1, 1.8 Hz), 3.83-3.87 (3H, m), 2.54 (1H, dd, J=14.3, 10.4 Hz), 2.11-2.22 (3H, m), 1.52 (3H, s)。

#### 實例154與實例155

相對-(7R,9R)-2-(3-氯基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氯苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇 2,2,2-三氟醋酸鹽

與

相對-(7S,9R)-2-(3-氯基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氯苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A：2-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]-1,7-二氮七元烯-7(6H)-酮係按照實例 133 與 137 中所概述之合併方法及程序，製自 3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲酯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽（製備 Q）與 6-氟基-2-(4-氟苯基)-4-亞甲基己酸（製備 AAI）。

步驟 B：於 25 毫升圓底燒瓶中，裝填 THF（4 毫升）中之碘化銅(I)（26.2 毫克，0.138 毫莫耳），並冷卻至 0°C。逐滴添加溴化甲基鎂溶液（4.92 毫升，6.89 毫莫耳）。將混合物攪拌 20 分鐘。於銅酸甲酯之溶液中，添加 THF（1 毫升）中之 2-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]-1,7-二氮七元烯-7(6H)-酮（300 毫克，0.689 毫莫耳）。將混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。以飽和氯化銨使反應混合物淬滅，且以 EtOAc 稀釋。將有機層以 H<sub>2</sub>O（100 毫升）、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液（100 毫升）及鹽水（100 毫升）相繼洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化（MeOH/水/三氟醋酸），而得 (7S,9R)-2-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]-1,7-二氮七元烯-7-醇（21 毫克，7% 產率，實例 155，第一個溶離）與 (7R,9R)-2-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲

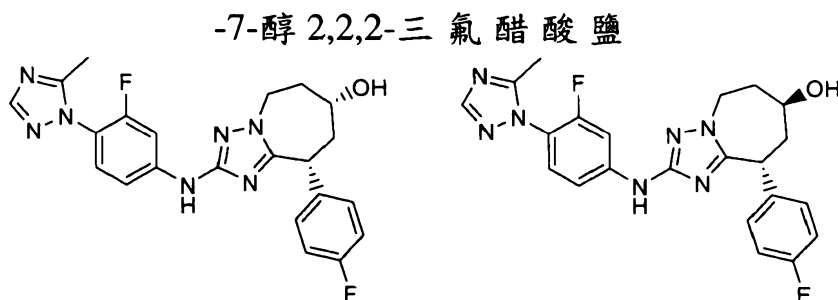
基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇 (43.7 毫克, 11% 產率, 實例 154)。關於實例 153 之數據: LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 452.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 9.71 (1H, 寬廣 s.), 8.55 (1H, 寬廣 s.), 7.59-7.68 (2H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.06-7.18 (3H, m), 4.58-4.67 (2H, m), 4.39 (1H, ddd, J=14.8, 5.0, 2.4 Hz), 2.50 (3H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 1.99-2.07 (1H, m), 1.89-1.98 (1H, m), 1.44 (3H, s). 關於實例 153 之數據: LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 452.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.40 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.58-7.69 (2H, m), 7.21 (2H, dd, J=8.5, 5.2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.07-7.13 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J=8.9, 2.1 Hz), 4.54 (1H, ddd, J=14.8, 8.4, 2.1 Hz), 4.22 (1H, ddd, J=14.9, 8.8, 1.7 Hz), 4.03-4.11 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.42 (1H, dd, J=14.0, 10.7 Hz), 2.02-2.17 (4H, m), 1.51 (3H, s)。

#### 實例 156 與 實例 157

相對-(7R,9R)-2-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇 2,2,2-三氟醋酸鹽

與

相對-(7S,9R)-2-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7-醇 2,2,2-三氟醋酸鹽



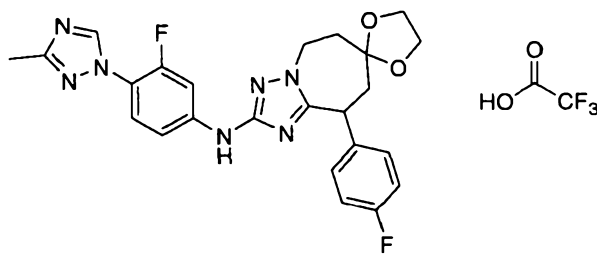
步驟 A: 於 2-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺

基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮(500毫克, 1.15毫莫耳, 得自實例150步驟C)在MeOH(2毫升)中之經攪拌溶液內, 添加硼氫化鈉(87毫克, 2.30毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌16小時。使反應物冷卻至0°C, 並以飽和氯化銨使反應淬滅。以醋酸乙酯萃取(3X)水層。將合併之有機層以飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型HPLC純化(MeOH/水/三氟醋酸), 而得實例156(21毫克, 6.62%產率)與實例157(43.7毫克, 10.99%產率)。關於實例156之數據: LC-MS (M+H)<sup>+</sup>438.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.32 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=13.1, 2.4 Hz), 7.32-7.47 (3H, m), 7.26 (1H, dd, J=8.9, 1.8 Hz), 7.03-7.16 (2H, m), 4.45-4.58 (1H, m), 4.16-4.29 (2H, m), 3.99-4.12 (1H, m, J=10.3, 10.3, 3.7, 3.5 Hz), 2.47 (3H, s), 2.24-2.39 (2H, m), 1.92-2.11 (1H, m), 1.65-1.85 (1H, m)。關於實例157之數據: LC-MS (M+H)<sup>+</sup>438.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.24 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J=13.3, 2.3 Hz), 7.38 (1H, t, J=8.5 Hz), 7.25-7.33 (3H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 4.71-4.76 (1H, m), 4.60 (1H, ddd, J=14.8, 9.5, 1.7 Hz), 4.10-4.18 (2H, m), 2.43-2.54 (4H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 1.96-2.04 (1H, m)。

#### 實例158

N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-5,6,8,9-四氫螺[[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7,2'-[1,3]二氧伍園]-2-胺2,2,2-三氟醋酸鹽



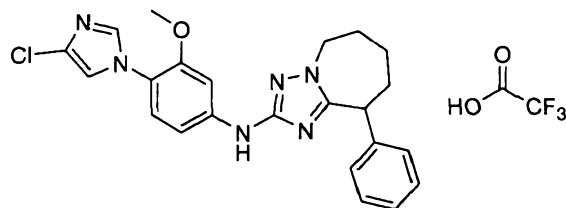


步驟 A：2-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮係按照實例 133 與 137 中所概述之合併方法及程序，製自 3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽(製備 Q)與 6-氟基-2-(4-氟苯基)-4-亞甲基己酸(製備 AAI)。

步驟 B：將 2-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮(84 毫克，0.18 毫莫耳)在苯(1 毫升)中之溶液，以乙二醇(0.011 毫升，0.20 毫莫耳)與 4-甲苯磺酸，H<sub>2</sub>O (34 毫克，0.18 毫莫耳)處理。將混合物使用 Dean-Stark 集氣瓶加熱至回流。6 小時後，使混合物冷卻至室溫，並以飽和碳酸氫鈉使反應淬滅。以醋酸乙酯萃取(3x)水層。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化(MeOH/水/三氟醋酸)，而得標題化合物(39.4 毫克，34% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 511.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.75 (1H, 寬廣 s.), 7.30-7.33 (1H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.09-7.17 (3H, m), 7.06 (1H, 寬廣 s.), 7.02 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 4.45-4.54 (1H, m), 4.32-4.42 (2H, m), 4.02-4.11 (4H, m), 3.83 (3H, s), 2.32-2.40 (1H, m), 2.23 (1H, d, J=13.7 Hz), 2.08-2.19 (2H, m)。

#### 實例 159

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四  
 氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (0.500 克，1.18 毫莫耳，得自製備 A) 與 6-氯基-2-苯基己酸 (0.294 克，1.30 毫莫耳，得自製備 AAO) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (0.647 毫升，5.89 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.148 毫升，4.71 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，獲得 5-(5-氯基-1-苯基戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色殘留物。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 471.3。

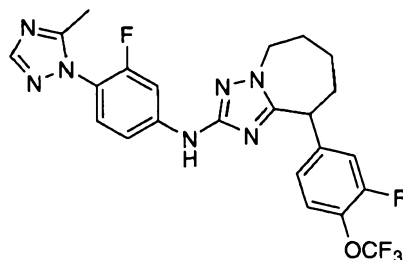
步驟 B：將 5-(5-氯基-1-苯基戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (0.555 克，1.18 毫莫耳)、碘化鈉 (0.882 克，5.89 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.411 毫升，2.36 毫莫耳) 在丙酮 (10 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100 °C 下加熱 2 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/ 水 / 三氟醋酸)，而得標題化合物，為 TFA 鹽 (84.4 毫克，13% 產率)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 435.2. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.98 (1H, 寬廣 s.), 7.72 (1H, s), 7.31-7.46 (4H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 7.04-7.11 (3H, m), 4.61-4.67 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J=14.6, 6.4 Hz), 4.15-4.24 (1H, m), 3.89 (3H, s), 2.46-2.56 (1H,

m), 2.13 (1H, d, J=14.6 Hz), 1.85-2.03 (4H, m)。

### 實例 160

N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]—氮七

圖 烯-2-胺



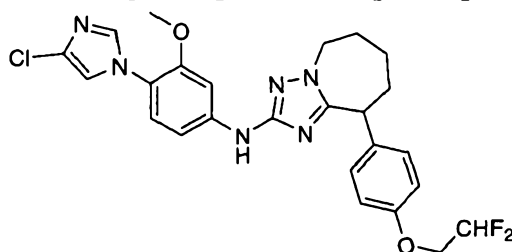
步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲鹽胺基硫代酸酯，氫碘酸鹽 (0.330 克，0.839 毫莫耳，得自製備 C) 與 6-氟基-2-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)己酸 (0.345 克，1.05 毫莫耳，得自製備 AY) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (0.461 毫升，4.20 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.132 毫升，4.20 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，獲得粗產物 5-(5-氟基-1-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 542.1。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。

步驟 B：將 5-(5-氟基-1-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (455 毫克，0.839 毫莫耳)、碘化鈉 (0.629 克，4.20 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.733 毫升，4.20 毫莫耳) 在丙酮 (10 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 6 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (70% EtOAc/ 氯

仿)，而得 140 毫克固體。使固體自 EtOAc/ 己烷再結晶，獲得 70 毫克 (16% 產率) 標題化合物，為白色結晶性固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 506.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.94 (s, 1H), 7.66 (dd, J=12.7, 2.3 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.06 (dd, J=11.0, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.17-4.35 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.06-2.18 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 2H), 1.79-1.93 (m, 2H)。

### 實例 161

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺甲醯胺基硫酸甲酯，氫碘酸鹽 (1.108 克，2.61 毫莫耳，得自製備 A) 與 6-氯基-2-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)己酸 (1.0 克，3.26 毫莫耳，得自製備 AX) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (1.43 毫升，13.0 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.410 毫升，13.1 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，獲得 5-(5-氯基-1-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色固體。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 551.5。

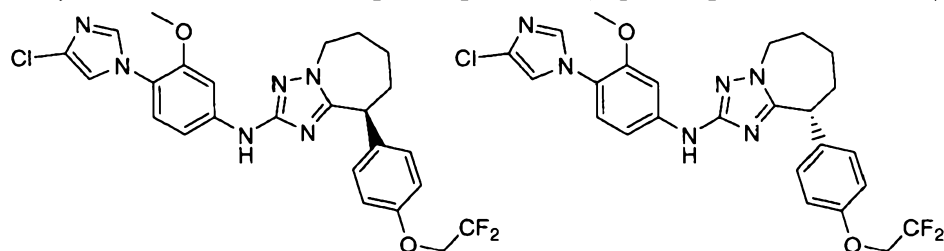
步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)戊基)-N-(4-(4-

氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (1.44 克, 2.61 毫莫耳)、碘化鈉 (1.96 克, 13.1 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (2.28 毫升, 13.1 毫莫耳) 在丙酮 (30 毫升) 中之溶液, 於密封容器中, 在 100°C 下加熱 16 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (50% EtOAc/ 氯仿)。使經純化之產物自 EtOAc/ 己烷再結晶, 而得 279 毫克 (20% 產率) 標題化合物, 為灰白色結晶性白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 515.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.51 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.84 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.10 (tt, J=55.1, 4.1 Hz, 1H), 4.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.15-4.25 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.16-2.30 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.83-2.02 (m, 4H)。

#### 實例 162 與實例 163

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺  
與

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

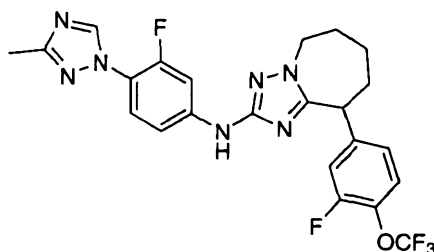


步驟 A: 將 N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (230 毫克, 得自實例 161) 使用對掌性

超臨界流體層析(SFC)純化，而得97毫克吸收峰A(第一個溶離，實例162)與107毫克吸收峰B(第二個溶離，實例163)。SFC方法：Chiralcel OJ-H (30 x 200 毫米，5  $\mu$ M)，40% 甲醇(0.1% 二乙胺)，在CO<sub>2</sub>中，50 毫升/分鐘，吸光率220 毫微米。個別對掌異構物(實例162與163)之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之LC-MS與<sup>1</sup>H NMR分析數據係與外消旋物(參閱實例161)相同。

#### 實例164

N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟A：使用類似實例13步驟A之程序，使3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽(0.718克，1.83毫莫耳，得自製備Q)與6-氟基-2-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)己酸(0.750克，2.28毫莫耳，得自製備AY)偶合[以N-甲基嗎福啉(1.00毫升，9.13毫莫耳)取代N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼(0.286毫升，9.13毫莫耳)反應。在水溶液處理後，獲得5-(5-氟基-1-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺，為褐色固體。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 542.1。

步驟B：將5-(5-氟基-1-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)戊

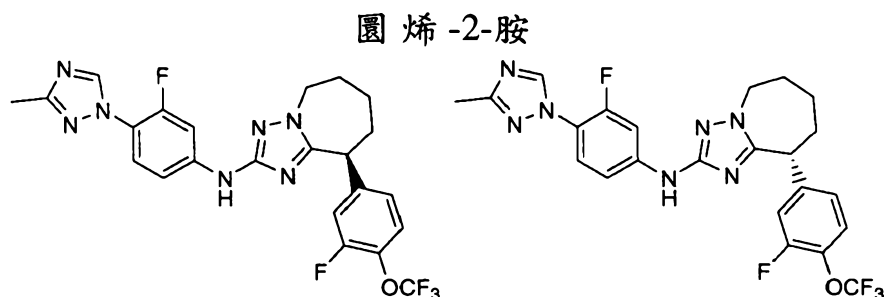
基)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(989毫克, 1.83毫莫耳)、碘化鈉(1.37克, 9.13毫莫耳)及二異丙基乙胺(1.60毫升, 9.13毫莫耳)在丙酮(25毫升)中之溶液, 於密封容器中, 在100°C下加熱6小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化(70% EtOAc/氯仿)。使經純化之產物自EtOAc/己烷再結晶, 而得211毫克(22%產率)標題化合物, 為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 506.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.40 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J=13.9, 2.3 Hz), 7.62 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.31 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.08 (1H, dd, J=11.0, 2.1 Hz), 7.03 (1H, dd, J=8.9, 2.4 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.68 (1H, s), 4.20-4.33 (3H, m), 2.50 (3H, s), 2.08-2.22 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 1.84-1.93 (2H, m)。

#### 實例165與實例166

(S)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七  
 園烯-2-胺

與

(R)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七  
 園烯-2-胺

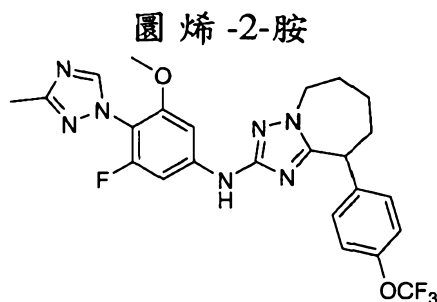


步驟A: 將N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(3-

氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物(180毫克，得自實例164)使用對掌性超臨界流體層析(SFC)純化，而得78毫克吸收峰A(第一個溶離，實例165)與77毫克吸收峰B(第二個溶離，實例166)。SFC方法：Chiralcel IA (20 x 150毫米，5  $\mu$ M)，40%甲醇(0.1%二乙胺)，在CO<sub>2</sub>中，60毫升/分鐘，吸光率220毫微米。個別對掌異構物(實例165與166)之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之LC-MS與<sup>1</sup>H NMR分析數據係與外消旋物(參閱實例164)相同。

#### 實例167

N-(3-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟A：使用類似實例13步驟A之程序，使3-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽(0.575克，1.36毫莫耳，得自製備S)與6-氟基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)己酸(0.528克，1.70毫莫耳，得自製備AI)偶合[以N-甲基嗎福啉(0.747毫升，6.79毫莫耳)取代N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼(0.213毫升，6.80毫莫耳)反應。在水溶液處理後，獲得5-(5-氟基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑



-3-胺，為褐色固體。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 554.2。

步驟 B：將 5-(5-氟基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(3-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (753 毫克，1.36 毫莫耳)、碘化鈉 (1.02 克，6.80 毫莫耳)，及二異丙基乙胺 (1.19 毫升，6.80 毫莫耳) 在丙酮 (30 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 6 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (50% EtOAc/氯仿)，而得 321 毫克 (44% 產率) 標題化合物，為白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 518.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.02 (s, 1H), 7.20 (s, 4H), 6.90-6.96 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.17-4.34 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H)。

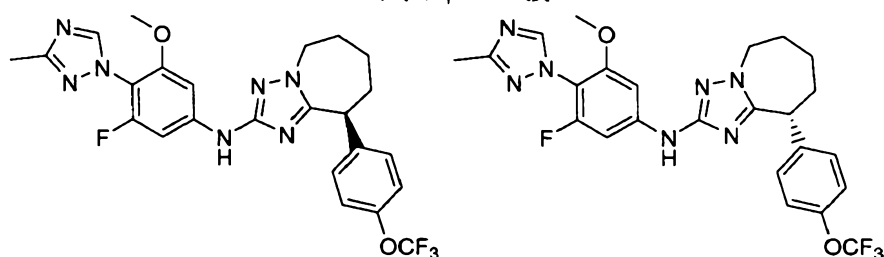
#### 實例 168 與 實例 169

(S)-N-(3-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

(R)-N-(3-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮

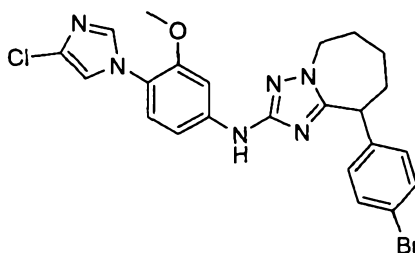
七園烯-2-胺



步驟 A：將 N-(3-氯基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物 (290 毫克，得自實例 167) 使用對掌性超臨界流體層析 (SFC) 純化，而得 132 毫克吸收峰 A (第一個溶離，實例 169) 與 131 毫克吸收峰 B (第二個溶離，實例 170)。SFC 方法：Chiralcel IA (20 x 150 毫米，5  $\mu$ M)，40% 甲醇 (0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，80 毫升 / 分鐘，吸光率 220 毫微米。個別對掌異構物 (實例 169 與 170) 之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據係與外消旋物 (參閱實例 168) 相同。

#### 實例 170

9-(4-溴苯基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基胺甲鹽胺基硫代酸甲酯，氫碘酸鹽 (4.0 克，9.42 毫莫耳，得自製備 A) 與 2-(4-溴苯基)-6-氯基己酸 (3.60 克，11.77 毫莫耳，得自製備 AT) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (5.18 毫升，47.1 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (1.48 毫升，47.1 毫莫耳) 反應。在水溶液處理後，獲得粗製 5-(1-(4-溴苯基)-5-氯基戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (2.43 克，4.42 毫莫耳，46.9% 產率)，

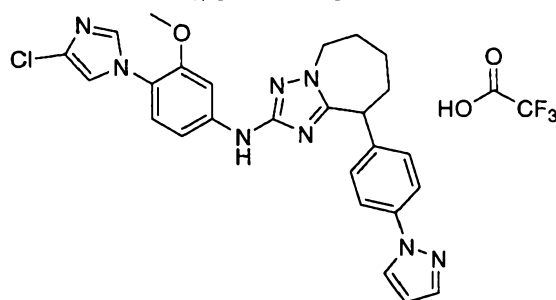
為褐色泡沫狀固體。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 551.2。

步驟 B：將 5-(1-(4-溴苯基)-5-氯基戊基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (2.5 克，4.54 毫莫耳)、碘化鈉 (3.40 克，22.7 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.793 毫升，4.54 毫莫耳) 在丙酮 (10 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100 °C 下加熱 12 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (50% EtOAc/ 氯仿)，而得 475 毫克 (19% 產率) 標題化合物，為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 515.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.45-7.47 (m, 3H), 7.40 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.04-7.10 (m, 3H), 7.00 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.15-4.27 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.14-2.21 (m, 1H), 1.91-2.10 (m, 3H), 1.80-1.91 (m, 2H)。

### 實例 171

9-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三

氯醋酸鹽

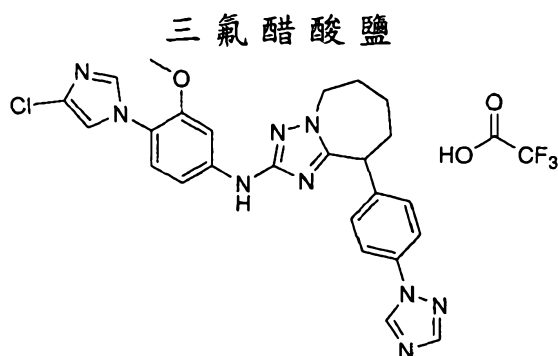


步驟 A：將裝有 9-(4-溴苯基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 (100 毫克，0.195 毫莫耳，得自實例 170)、碘化銅(I) (7.41 毫克，

0.039 毫莫耳)、碳酸銨(127 毫克, 0.389 毫莫耳)及 1H-吡唑(18.55 毫克, 0.272 毫莫耳)之混合物之容器以氮沖洗。添加 DMF (1.0 毫升), 將容器密封, 並將所形成之混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。將混合物在 120°C 下加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫, 且以 EtOAc 稀釋。藉由經過矽膠墊片過濾移除固體。以 EtOAc 沖洗矽膠。使合併之濾液在真空中濃縮。使殘留物溶於 MeOH 中, 並使用逆相製備型 HPLC 純化 (MeOH/水/TFA), 而得標題化合物, 為其 TFA 鹽 (31 毫克, 0.049 毫莫耳, 25% 產率), 為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 501.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 9.46 (寬廣 s., 1H), 7.94 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.72-7.79 (m, 3H), 7.68 (寬廣 s., 1H), 7.33 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.07 (寬廣 s., 1H), 6.50 (t, J=2.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.34-4.45 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.37-2.55 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.88-2.04 (m, 4H)。

### 實例 172

9-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-

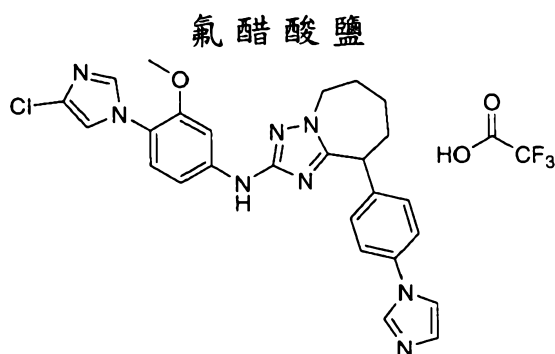


步驟 A: 標題化合物 (29 毫克, 24% 產率) 係按照類似實例

171 中所述程序之方法，經由 9-(4-溴苯基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺(100 毫克，0.195 毫莫耳，得自實例 170) 與 1H-1,2,4-三唑(33.6 毫克，0.487 毫莫耳)之銅催化偶合而製成。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 502.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.40 (寬廣 s., 1H), 8.61 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.66-7.81 (m, 3H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.47-4.56 (m, 1H), 4.27-4.43 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.33-2.50 (m, 1H), 2.22 (dd, J=14.5, 7.8 Hz, 1H), 1.90-2.10 (m, 4H)。

### 實例 173

9-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三

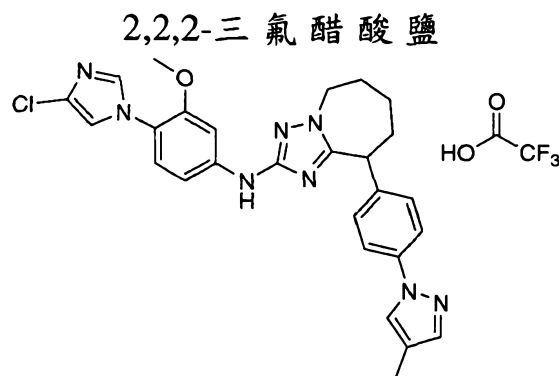


步驟 A：標題化合物(37 毫克，30% 產率)係按照類似實例 171 中所述程序之方法，經由 9-(4-溴苯基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺(100 毫克，0.195 毫莫耳，實例 170) 與 1H-咪唑(33.1 毫克，0.487 毫莫耳)之銅催化偶合而製成。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 501.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 6.84 (d, J=3.1 Hz, 1H),

4.17-4.36 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.96-2.15 (m, 3H), 1.78-1.94 (m, 2H)。

#### 實例 174

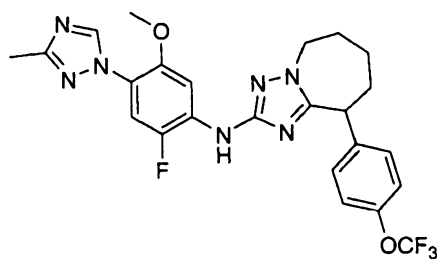
N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：標題化合物 (37 毫克，30% 產率) 係按照類似實例 171 中所述程序之方法，經由 9-(4-溴苯基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 (100 毫克，0.195 毫莫耳，實例 170) 與 4-甲基-1H-吡唑 (47.9 毫克，0.584 毫莫耳) 之銅催化偶合而製成。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 515.5. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.39 (寬廣 s., 1H), 8.25 (寬廣 s., 1H), 7.74 (寬廣 s., 3H), 7.46-7.59 (m, 2H), 7.41 (寬廣 s., 1H), 7.36 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.17-4.32 (m, 2H), 3.64 (寬廣 s., 3H), 2.12 (寬廣 s., 4H), 1.91-2.06 (m, 3H), 1.78-1.91 (m, 1H), 1.61-1.78 (m, 1H)。

#### 實例 175

N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺



步驟 A：使用類似實例 13 步驟 A 之程序，使 2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺甲醯胺基硫代酸烯丙酯，氫溴酸鹽 (1.42 克，3.54 毫莫耳，得自製備 U) 與 6-氯基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)己酸 (1.375 克，4.43 毫莫耳，得自製備 AY) 偶合 [以 N-甲基嗎福啉 (2.00 毫升，17.7 毫莫耳) 取代 N,N-二異丙基乙胺]，然後與胼 (0.556 毫升，17.7 毫莫耳) 反應。在藉矽膠管柱層析純化後，獲得 5-(5-氯基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (570 毫克，1.03 毫莫耳，29% 產率)，為泡沫狀固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 554.3。

步驟 B：將 5-(5-氯基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)戊基)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (820 毫克，1.480 毫莫耳)、碘化鈉 (1.11 克，7.40 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.256 毫升，1.48 毫莫耳) 在丙酮 (10 毫升) 中之溶液，於密封容器中，在 100°C 下加熱 4 小時。使反應物在真空中濃縮。將粗產物使用矽膠管柱層析純化 (50% EtOAc/氯仿)，而得 420 毫克 (52% 產率) 標題化合物，為灰白色固體。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 518.3. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.55 (s, 1H), 8.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 4H), 6.83 (d, J=3.4 Hz, 1H), 4.18-4.35 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.96-2.15 (m, 3H), 1.80-1.95 (m, 2H)。

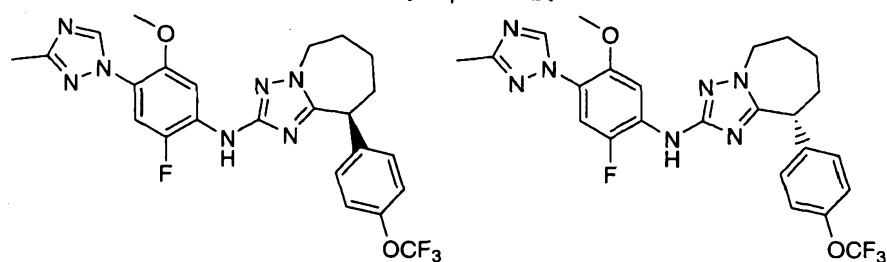
## 實例 176 與 實例 177

(S)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺

與

(R)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮

七園烯-2-胺



步驟 A：將 N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺之外消旋混合物(400 毫克，得自實例 175)使用對掌性超臨界流體層析(SFC)純化，而得 184 毫克吸收峰 A (實例 176)與 183 毫克吸收峰 B (實例 177)。SFC 方法：Chiralpak AD-H (30 x 250 毫米，5  $\mu$ M)，15% 甲醇(0.1% 二乙胺)，在 CO<sub>2</sub> 中，70 毫升/分鐘，吸光率 268 毫微米， $t_R$ (吸收峰 A) 10.5 分鐘， $t_R$ (吸收峰 B) 13.9 分鐘。個別對掌異構物(實例 179 與 180)之絕對立體化學並未測定。關於已分離之對掌異構物之 LC-MS 與 <sup>1</sup>H NMR 分析數據係與外消旋物(參閱實例 175)相同。

## 生物學方法

關於抑制 A $\beta$ 1-40 與 A $\beta$ 1-42 生產之細胞檢測



以含有瑞典突變型之 APP751 安定地轉染之 H4 細胞 (H4 APP751 SWE 無性繁殖系 8.20，在 BMS 下發展) 係經過每週兩次於 1:20 分裂下之繼代而被保持在對數期下。關於 IC<sub>50</sub> 測定，係將在含有 0.0125% BSA (Sigma A8412) 之 DMEM 培養基中之 30 微升細胞 ( $1.5 \times 10^4$  個細胞 / 井) 直接覆蓋至含有 DMSO 中之 0.1 微升經連續性地稀釋化合物之 384-井化合物板 (Costar 3709) 內。於 5% CO<sub>2</sub> 中，在 37°C 下培養 19 小時之後，使板短暫地離心 (1000 rpm，5 分鐘)。將得自各井之 10 微升液份轉移至第二個檢測板 (Costar 3709)，供 A $\beta$ 40 度量用。抗體混合藥液係藉由稀釋至具有 0.2% BSA 之 40 mM Tris-HCl (pH 7.4) 中而新鮮地製成，並添加至檢測板中。關於 A $\beta$ 42 度量，係將對 A $\beta$ 42 新抗原決定部位專一之抗體 (565，在 BMS 下發展出；共軛至 Wallac 試劑 (Perkin Elmer)) 與 A $\beta$  肽之 N-末端順序 (26D6，在 SIBIA 下發展出；共軛至 APC (Perkin Elmer)) 混合，並將 20 微升混合物添加至經培養細胞板之各井中，產生最後濃度為 0.8 毫微克 / 井 565 與 75 毫微克 / 井 26D6。關於 A $\beta$ 40 度量，係將對 A $\beta$ 40 新抗原決定部位專一之抗體 (TSD，在 BMS 下發展出；共軛至 Wallac 試劑 (Perkin Elmer)) 與如上文所述之 26D6 混合，並將 20 微升混合物添加至 10 微升液份中，其已預先自細胞板移除，產生最後濃度為 1.6 毫微克 / 井 TSD 與 17.5 毫微克 / 井 26D6。將含有抗體之檢測板以鋁箔密封，並於 4°C 下培養過夜。信號係使用 Viewlux 計數器 (Perkin Elmer) 測定，且 IC<sub>50</sub> 值係使用 CurveMaster (Excel Fit 為基礎) 中之曲線吻合測得。

表 1

實例之 化合物	活性 等級 <sup>a</sup>	實例之 化合物	活性 等級 <sup>a</sup>
1	+++	90	12 nM
2	9 nM	91	+++
3	+++	92	11 nM
4	++	93	++
5	++	94	++
6	++	95	++
7	++	96	+++
8	++	97	9 nM
9	110 nM	98	++
10	++	99	++
11	110 nM	100	+++
12	8 nM	101	++
13	++	102	+++
14	53 nM	103	+++
15	+	104	++
16	+++	105	++
17	+++	106	5 nM
18	++	107	++
19	+++	108	++
20	+++	109	240 nM
21	+++	110	++
22	+++	111	+++
23	+++	112	++
24	+++	113	++
25	++	114	++
26	++	115	++
27	++	116	++
28	++	117	++

實例之 化合物	活性 等級 <sup>a</sup>	實例之 化合物	活性 等級 <sup>a</sup>
29	++	118	107 nM
30	47 nM	119	++
31	+++	120	++
32	+++	121	+
33	9 nM	122	++
34	++	123	+
35	+++	124	++
36	+++	125	+++
37	+++	126	++
38	+++	127	++
39	+++	128	++
40	++	129	1000 nM
41	++	130	++
42	++	131	++
43	++	132	++
44	+++	133	++
45	+++	134	3 nM
46	++	135	++
47	++	136	+++
48	+++	137	+++
49	+++	138	++
50	+++	139	++
51	4 nM	140	++
52	+++	141	70 nM
53	+++	142	++
54	+++	143	++
55	+++	144	+++
56	+++	145	+++
57	++	146	+++
58	+++	147	+++

實例之 化合物	活性 等級 <sup>a</sup>	實例之 化合物	活性 等級 <sup>a</sup>
59	+++	148	+++
60	+	149	2 nM
61	+	150	++
62	+++	151	++
63	140 nM	152	+++
64	++	153	+++
65	+++	154	++
66	+++	155	++
67	19 nM	156	122 nM
68	++	157	++
69	++	158	16 nM
70	+	159	+++
71	++	160	+++
72	++	161	++
73	140 nM	162	++
74	++	163	++
75	++	164	+++
76	+++	165	++
77	+	166	+++
78	+	167	44 nM
79	++	168	++
80	+	169	+
81	++	170	+++
82	190 nM	171	++
83	+	172	64 nM
84	++	173	+
85	++	174	+++
86	6 nM	175	++
87	+++	176	+++
88	++	177	++

實例之 化合物	活性 等級 <sup>a</sup>	實例之 化合物	活性 等級 <sup>a</sup>
89	++		

<sup>a</sup>以在 H4 APP751 SWE 無性繁殖系 8.20 中之 A $\beta$ 42 細胞 IC<sub>50</sub> 值為基礎之活性。

+++ = <0.010  $\mu$ M

++ = 0.010-0.100  $\mu$ M

+ = 0.100-1.0  $\mu$ M

熟諳此藝者將明白的是，本揭示內容並不限於前文說明例，且其可以其他特定形式，在未偏離其基本特質下具體表現。因此所想要的是，實例應於所有方面被認為是說明性而非限制性，參考隨文所附之請求項而非前文實例，且在請求項等效性之意義與範圍內之所有變化係因此意欲被包含於其中。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 98146451

※ 申請日： 98.12.31

※IPC 分類：C07D 487/04

一、發明名稱：(中文/英文)

用於減少  $\beta$ -類澱粉蛋白產生之雙環化合物

BICYCLIC COMPOUNDS FOR THE REDUCTION OF  
BETA-AMYLOID PRODUCTION

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

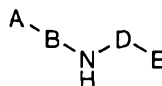
A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/55 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明揭示內容係提供一系列式(I)化合物

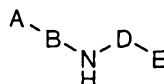


(I),

其會減少  $\beta$ -類澱粉蛋白肽( $\beta$ -AP)產生，且可用於治療阿耳滋海默氏病及其他受  $\beta$ -類澱粉蛋白肽( $\beta$ -AP)產生所影響之症狀。

三、英文發明摘要：

The present disclosure provides a series of compounds of the formula (I)

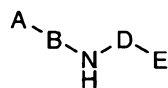


(I),

which reduce  $\beta$ -amyloid peptide ( $\beta$ -AP) production and are useful in the treatment of Alzheimer's Disease and other conditions affected by  $\beta$ -amyloid peptide ( $\beta$ -AP) production.

## 七、申請專利範圍：

## 1. 一種式(I)化合物



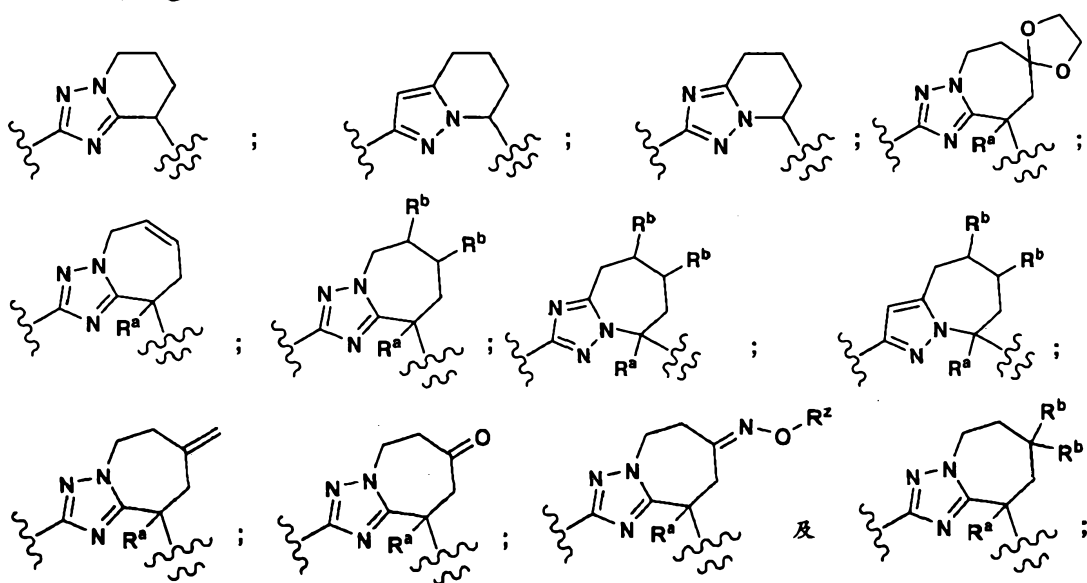
(I),

或其藥學上可接受之鹽，其中

A為五-或六-員雜芳族環，含有一至三個獨立選自氮、氧及硫之雜原子；其中該雜芳族環係視情況被一或兩個基團取代，取代基選自鹵基、鹵基C<sub>1-6</sub>烷基、羥基、胺基、C<sub>1-6</sub>烷氧基及C<sub>1-6</sub>烷基；

B係選自苯基與吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷胺基-C<sub>1-6</sub>烷氧基、氰基、C<sub>1-3</sub>二烷胺基-C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵基、鹵基C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵基C<sub>1-6</sub>烷基、羥基、甲胺基及胺基；

D係選自

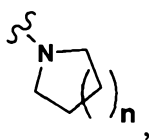


其中"~~~~"表示對母分子之氮原子之連接點，而"~~~~"表示

對 "E" 部份基團之連接點；

$R^a$  係選自氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羥基、二甲胺基、胺基、甲胺基及苄胺基，其中苄基之苯基部份係視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氰基、鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基及鹵基  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^b$  係獨立選自氫、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基胺基、胺基、 $C_{1-6}$  二烷基胺基、鹵基、羥基；及



其中  $n$  為 0 或 1，且 "S" 表示對該環之連接點；

$R^z$  為  $C_{1-6}$  烷基；及

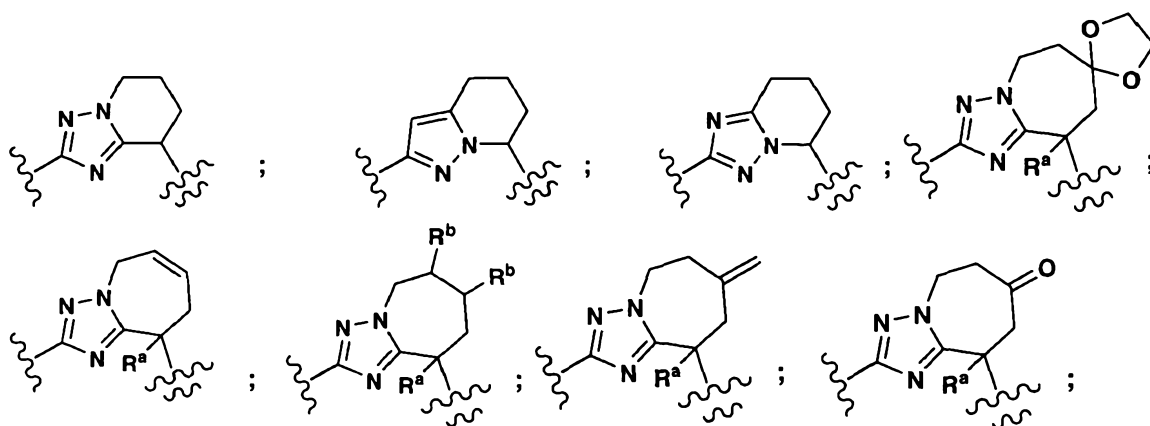
E 係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{4-6}$  環烷基、苄基、苯基及含有一或兩個氮原子之五-至六-員雜芳族環，其中苯基、苄基之苯基部份及雜芳族環係各視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、氰基、鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基及含有一、二或三個氮原子之五-員雜芳族環，其中雜芳族環係視情況被一個  $C_{1-6}$  烷基取代。

2. 如請求項 1 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 A 係選自咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻吡基、吡啶基及三唑基；其中各係視情況被一個選自鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基及  $C_{1-6}$  烷基之基團取代。
3. 如請求項 1 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 B 係選自苯基與吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被一或兩個

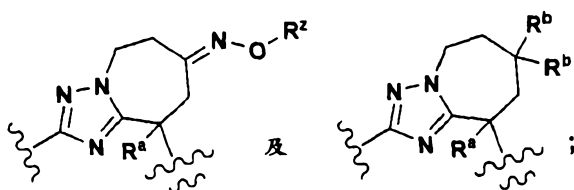


獨立選自  $C_{1-6}$  烷氧基、氰基及鹵基之取代基取代。

4. 如請求項 1 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 D 係選自



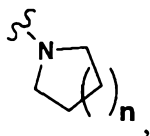
及



其中 "~~~~" 表示對母分子之氮原子之連接點，而 "~~~~" 表示對 "E" 部份基團之連接點；

$R^a$  係選自氫、 $C_{1-6}$  烷基、羥基、胺基及苺胺基，其中苺基之苯基部份係視情況被一個鹵基取代；

各  $R^b$  係獨立選自氫、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷胺基、胺基、 $C_{1-6}$  二烷胺基、鹵基、羥基；及



其中  $n$  為 0 或 1，且 "~~~~" 表示對該環之連接點；及

$R^z$  為  $C_{1-6}$  烷基。

5. 如請求項 1 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 E 係選自  $C_{1-6}$  烷基、苺基、苯基、吡唑基、吡啶基，其中苯基、苺基之苯基部份、吡唑基及吡啶基係各視情況被一、二或

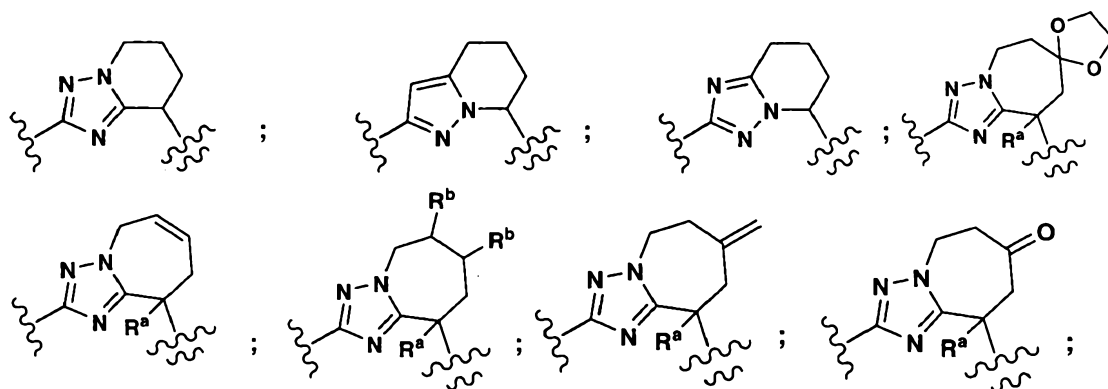
三個取代基取代，取代基獨立選自  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、氰基、鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、咪唑基、吡唑基及三唑基，其中咪唑基、吡唑基及三唑基環係視情況被一個  $C_{1-6}$  烷基取代。

6. 如請求項 1 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中

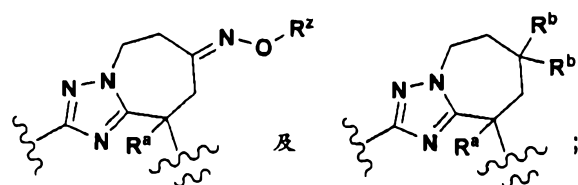
A 係選自咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡唑基、噻吩基、吡啶基及三唑基；其中各係視情況被一個選自鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基及  $C_{1-6}$  烷基之基團取代；

B 係選自苯基與吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被一或兩個獨立選自  $C_{1-6}$  烷氧基、氰基及鹵基之取代基取代；

D 係選自



及

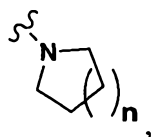


其中 "~~~~" 表示對母分子之氮原子之連接點，而 "~~~~" 表示對 "E" 部份基團之連接點；

$R^a$  係選自氫、 $C_{1-6}$  烷基、羥基、胺基及苄胺基，其中苄

基之苯基部份係視情況被一個鹵基取代；

各  $R^b$  係獨立選自氫、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基胺基、胺基、 $C_{1-6}$  二烷基胺基、鹵基、羥基；及



其中  $n$  為 0 或 1，且 "〰" 表示對該環之連接點；

$R^z$  為  $C_{1-6}$  烷基；及

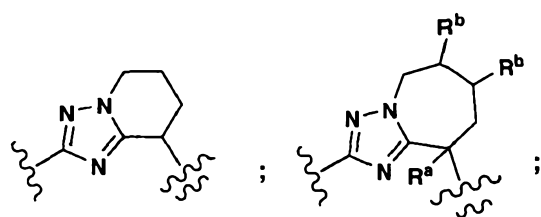
$E$  係選自  $C_{1-6}$  烷基、苄基、苯基、吡唑基、吡啶基，其中苯基、苄基之苯基部份、吡唑基及吡啶基係各視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基磺醯基、氰基、鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基磺醯基、咪唑基、吡唑基及三唑基，其中咪唑基、吡唑基及三唑基環係視情況被一個  $C_{1-6}$  烷基取代。

7. 如請求項 1 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中

$A$  係選自咪唑基與三唑基；其中各係視情況被一個選自鹵基與  $C_{1-6}$  烷基之基團取代；

$B$  係選自苯基與吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被一或兩個獨立選自  $C_{1-6}$  烷氧基、氰基及鹵基之取代基取代；

$D$  係選自



其中 "〰" 表示對母分子之氮原子之連接點，而 "〰〰〰" 表示

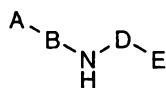
對 "E" 部份基團之連接點；

$R^a$  係選自氫與  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^b$  係獨立選自氫、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、胺基、 $C_{1-6}$  烷胺基、 $C_{1-6}$  二烷胺基、鹵基、羥基；

E 係選自苯基、吡啶基及吡唑，其中苯基與雜芳族環係各視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氰基、鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基。

#### 8. 一種式 (I) 化合物



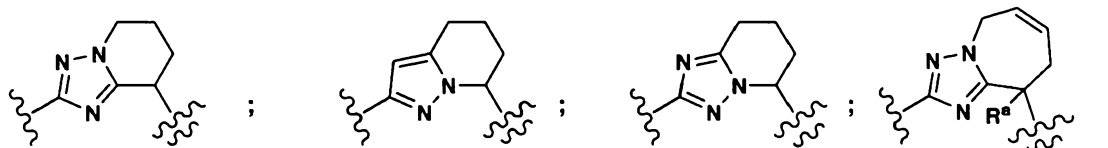
(I),

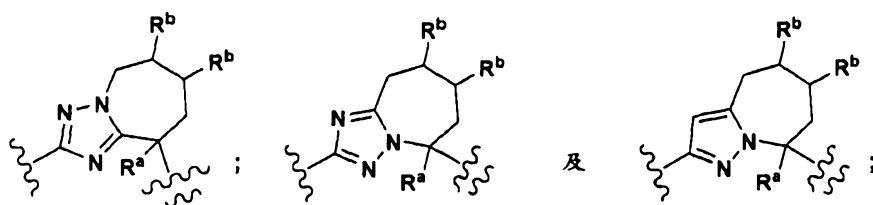
或其藥學上可接受之鹽，其中

A 為五-或六-員雜芳族環，含有一至三個獨立選自氮、氧及硫之雜原子；其中該雜芳族環係視情況被一或兩個基團取代，取代基選自鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基、羥基、胺基、 $C_{1-6}$  烷氧基及  $C_{1-6}$  烷基；

B 係選自苯基與吡啶基，其中苯基與吡啶基係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷胺基- $C_{1-6}$  烷氧基、氰基、 $C_{1-3}$  二烷胺基- $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基、鹵基  $C_{1-6}$  烷基、羥基、甲胺基及胺基；

D 係選自





其中 " " 表示對母分子之氮原子之連接點；

" " 表示對 "E" 部份基團之連接點；

$R^a$  係選自氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羥基、二甲胺基、胺基、甲胺基及苄胺基，其中苄基之苯基部份係視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氟基、鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基及鹵基  $C_{1-6}$  烷基；

$R^b$  係選自氫、 $C_{1-6}$  烷胺基、胺基、 $C_{1-6}$  二烷胺基、鹵基及羥基；且

E 係選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{4-6}$  環烷基、苄基、苯基及含有一或兩個氮原子之五-至六員雜芳族環，其中苯基、苄基之苯基部份及雜芳族環係各視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氟基、鹵基、鹵基  $C_{1-6}$  烷氧基及鹵基  $C_{1-6}$  烷基。

9. 一種化合物，其係選自：

(Z)-N-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S,Z)-N-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R,Z)-N-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(Z)-9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-

苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S,Z)-9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)

苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R,Z)-9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)

苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；

(Z)-N-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(2,4-二氯苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(Z)-N-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9,9-二甲基-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；

N-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；

2-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-5-(8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)苯甲腈 2,2,2-三氟醋酸鹽；

N-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-8-(2,4-二氯苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺；

N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺；

(S)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺；

(R)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8-(4-氟苯

基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2,4-二氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2,4-二氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2,4-二氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4-二氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4-二氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4-二氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯

基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺  
2,2,2-三氟醋酸鹽；

(S)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；

N-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；

N-(4-(3-氟基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；

9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；



N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2,4-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,5-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,5-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,5-二氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(6-氯基吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氯基-1H-吡唑-1-基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；

N-(4-(4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基嗒吡-4-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3,5-二氟苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-氟基-5-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

4-(2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-9-基)苯甲腈

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(2-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

9-(4-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基異噁唑-5-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

相對-(6R,9S)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-6-醇 2,2,2-三氟醋酸鹽；

相對-(6S,7R,9R)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-6,7-二醇 2,2,2-三氟醋酸鹽；

相對-(6S,7R,9S)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-6,7-二醇 2,2,2-三氟醋酸鹽；

相對-(6R,9R)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-6-醇 2,2,2-三氟醋酸鹽；

相對-(7S,9R)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園

烯-7-醇 2,2,2-三氟醋酸鹽；

N-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(3,4,5-三氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(4-(3-氟基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(3-氟基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-5-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；

N-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-7-(4-氟苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡啶-2-胺；

相對-(6S,7R,9S)-N-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-6,7-二氟-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；及

2-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-9-醇；

N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲

氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-異丙氧基苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-異丙氧基苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-異丙氧基苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙

氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(3,5-二氟-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-N-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺 2,2,2-三氟醋酸鹽；

N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三

氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺；

(S)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺；

(R)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺；

N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺；

(S)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺；

(R)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺；

9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺；

(S)-9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺；

(R)-9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-

三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺；

(S)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺；

(R)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺；

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

9-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

9-(4-(二氟甲氧基)苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(甲磺基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲基磺基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；



N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-乙氧苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

9-(4-乙氧苯基)-N-(3-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7-亞甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7-亞甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7-亞甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮；

2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-8,9-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-7(6H)-酮 O-甲基肟；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-7,7-二氟-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-N7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2,7-二胺；

N2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-N7,N7-二甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2,7-二胺；

7-(一氮四圓-1-基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7-(四氫吡咯-1-基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-5,6,8,9-四氫螺[[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-7,2'-[1,3]二氧伍圓]-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氟苯基)-7,7-二甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-2-胺；

2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-7-乙基-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-7-醇；

相對-(7R,9R)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-7-醇；

(7R,9S)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-7-醇；

(7S,9S)-2-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七圓烯-7-醇；

相對-(7R,9R)-2-(3-氯基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一

氮七園烯-7-醇；

相對-(7S,9R)-2-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]-氮七園烯-7-醇；

相對-(7R,9R)-2-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-7-甲基-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]-氮七園烯-7-醇；

相對-(7S,9R)-2-(4-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基胺基)-7-甲基-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]-氮七園烯-7-醇；

相對-(7R,9R)-2-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]-氮七園烯-7-醇；

相對-(7S,9R)-2-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]-氮七園烯-7-醇；

相對-(7R,9R)-2-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]-氮七園烯-7-醇；

相對-(7S,9R)-2-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基胺基)-9-(4-氟苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]-氮七園烯-7-醇；

N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-氟苯基)-5,6,8,9-四氫螺[[1,2,4]三唑并[1,5-a]-氮七園烯-7,2'-[1,3]二氧五

圖]-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-氯苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(3-氟基-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-(2,2-二氟乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(3-氟基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(3-氟基-4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(3-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-

(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(3-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(R)-N-(3-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

9-(4-溴苯基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

9-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

9-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

9-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(4-(4-氯基-1H-咪唑-1-基)-3-甲氧苯基)-9-(4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]一氮七園烯-2-胺；

(S)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯

基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]  
一氮七園烯-2-胺；及

(R)-N-(2-氟基-5-甲氧基-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯  
基)-9-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]  
一氮七園烯-2-胺；

或其藥學上可接受之鹽。

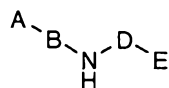
10. 一種醫藥組合物，其係用於治療對減少 $\beta$ -類澱粉蛋白肽產生具回應性之病症，其包含治療上有效量之如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之載劑或稀釋劑。
11. 一種如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中用於治療對減少 $\beta$ -類澱粉蛋白肽產生具回應性之病症。
12. 如請求項11之用途，其中該病症係選自阿耳滋海默氏病(AD)、Down氏徵候簇、溫和認知力減弱(MCI)、大腦類澱粉蛋白血管病(CAA)、具有Lewy氏體之癡呆症(DLB)、肌萎縮性側索硬化(ALS-D)、包涵體肌炎(IBM)、與老化有關聯之斑點變性及癌症。
13. 如請求項12之用途，其中該病症係選自阿耳滋海默氏病與Down氏徵候簇。
14. 如請求項13之用途，其中該病症為阿耳滋海默氏病。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：( 無 )

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)