202227409

(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 202227409 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：110130430 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 18 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/14 (2006.01)* *C07D403/10 (2006.01)*
C07D405/12 (2006.01) *C07D451/02 (2006.01)*
C07D451/04 (2006.01) *C07D471/04 (2006.01)*
C07D487/04 (2006.01) *C07D487/10 (2006.01)*
A61K31/4545 (2006.01) *A61P1/16 (2006.01)*
A61P1/18 (2006.01) *A61P11/00 (2006.01)*
A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2020/08/19 美國 63/067,587

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

(72)發明人：允 大衛 S YOON, DAVID S. (US)；里圭洛 藍恩 艾莉西亞 REGUEIRO-REN, ALICIA (US)；曼德勒 麥可 MANDLER, MICHAEL (US)；波西 修夏娜 L POSY, SHOSHANA L. (US)

(74)代理人：陳長文

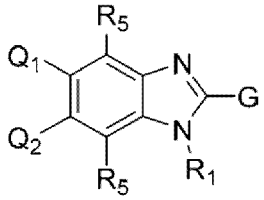
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 412 頁

(54)名稱

作為 TLR9 抑制劑之經取代苯并咪唑

(57)摘要

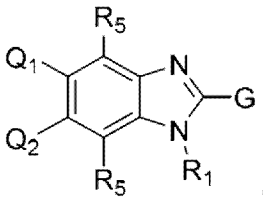
本發明揭示式(I)化合物：



(I)

或其鹽或前藥，其中 Q_1、Q_2、G、R_1 及 R_5 在本文中定義。亦揭示使用此類化合物作為 TLR9 抑制劑之方法及包含此類化合物之醫藥組合物。此等化合物適用於治療、預防或減緩纖維化疾病。

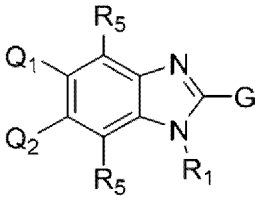
Disclosed are compounds of Formula (I):



(I)

or a salt or prodrug thereof, wherein Q_1, Q_2, G, R_1, and R_5 are defined herein. Also disclosed are methods of using such compounds as inhibitors of TLR9, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in treating, preventing, or slowing fibrotic diseases.

特徵化學式：



(I)

2022.2.專利案號：110130430
2022.2.7 109

[發明摘要]

[中文發明名稱]

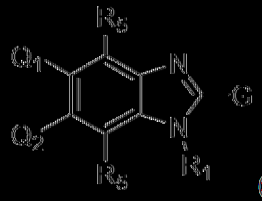
作為TLR9抑制劑之經取代苯并咪唑

[英文發明名稱]

SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF TLR9

[中文]

本發明揭示式(I)化合物：

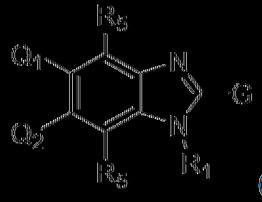


(I)

或其鹽或前藥，其中Q_1、Q_2、G、R_1及R_5在本文中定義。亦揭示使用此類化合物作為TLR9抑制劑之方法及包含此類化合物之醫藥組合物。此等化合物適用於治療、預防或減緩纖維化疾病。

[英文]

Disclosed are compounds of Formula (I):



(I)

or a salt or prodrug thereof, wherein Q_1, Q_2, G, R_1, and R_5 are defined herein. Also disclosed are methods of using such compounds as inhibitors of TLR9, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in treating, preventing, or slowing fibrotic diseases.

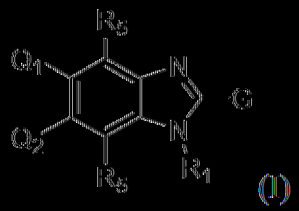
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為TLR9抑制劑之經取代苯并咪唑

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF TLR9

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於適用作鐸樣受體9 (TLR9)信號傳導之抑制劑的經取代苯并咪唑化合物。本文提供經取代苯并咪唑化合物、包含此類化合物之組合物及其使用方法。本發明進一步係關於含有至少一種根據本發明之化合物的醫藥組合物，其可用於治療或預防纖維化疾病及其他指示需要TLR9抑制劑的疾病、病症及病況。

【先前技術】

【0002】 鐸樣受體(TLR)為能夠在識別病原相關分子模式(PAMP)或微生物相關分子模式(MAMP)後引發發炎反應的跨膜蛋白。已鑑別出總共10種人類TLR，且該等人類TLR可位於細胞表面或就TLR7、TLR8及TLR9而言位於內溶酶體中。TLR9識別含有通常發現於細菌及粒線體DNA (mtDNA)中之胞嘧啶-磷酸-鳥嘌呤(CpG)模體的未甲基化單股DNA。TLR9可藉由經由MyD88依賴性信號傳導路徑促進發炎，最終介導IL-6、IFN-α、IL-1β及TNF-α以及其他細胞介素之活化而促進纖維生成。(Barton GM、Kagan JC (2009) *Nat. Rev. Immunol.* 9(8), 535-42；Li X、Jiang S、Tapping RI (2010), *Cytokine* 49(1), 1-9)。

【0003】 特發性肺纖維化(IPF)快速進展者之肺活體組織切片中的

TLR9含量比健康或穩定IPF進展者高(Sci. Transl. Med. 2010, 2(57):57ra82)。近期已將TLR9之配體循環mtDNA鑑別為基於機制之IPF預後生物標記(Am J. Resp. and Crit. Care Med. 2017, 196(12), 1502)。另外，已觀察到，TLR9在人類及鼠類非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)中上調(Clin. Sci. 2017, 131(16), 2145)，而肝細胞粒線體DNA經由TLR9之活化而造成NASH(J. Clin. Inv. 2016, 126(3), 859)。因此，預測TLR9之抑制劑/拮抗劑具有作為治療纖維化疾病之新穎治療劑的功效。

【0004】 已認識到TLR9抑制為一種治療纖維化疾病之潛在途徑，該等纖維化疾病包括特發性肺纖維化(Trujillo等人*Sci. Transl. Med.* 2010, 2(57):57ra82；Yoshizaki等人*Ann Rheum Dis*. 2016年10月; 75(10):1858-65)、非酒精性脂肪變性肝炎(Garcia-Martinez等人*J Clin Invest* 2016 126: 859-864；Gabele等人*Biochem Biophys Res Commun.* 2008;376:271-276)、肝損傷(Shaker等人*Biochem Pharmacol.* 2016. 112:90-101；Hoeque等人*J. Immun.* 2013, 190:4297-304)及硬皮病(全身性硬化症或SSc) (Yoshizaki等人Ann *Rheum Dis* . 2016年10月;75(10):1858-65)；以及心臟衰竭(Oka等人*Nature* 485,第251-255頁(2012))及高血壓(McCarthy等人*Cardiovascular Research*, 2015,第119-130頁)。

【0005】 仍需要適用作TLR9抑制劑之化合物。另外，仍需要適用作對TLR7或TLR8具有選擇性的TLR9抑制劑的化合物。

【發明內容】

【0006】 本發明係關於一種新穎類別之經取代苯并咪唑化合物，發現其為TLR9信號傳導之有效抑制劑。提供的此等化合物適用作具有對於其可用藥性至關重要之所需穩定性、生物可用性、治療指數及毒性值的醫

藥品。

【0007】 本發明提供適用作TLR9信號傳導之抑制劑且適用於治療纖維化疾病的式(I)化合物，或其立體異構物、N-氧化物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【0008】 本發明亦提供醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【0009】 本發明亦提供一種抑制鐸樣受體9之方法，其包含向需要此治療之主體投與治療有效量的至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【0010】 本發明亦提供一種治療纖維化疾病之方法，其包含向需要此治療之主體投與治療有效量的至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

【0011】 本發明亦提供一種治療與TLR9活性相關之疾病或病症的方法，該方法包含向有需要之哺乳動物投與至少一種式(I)化合物或其鹽、溶劑合物及前藥。

【0012】 本發明亦提供用於製成式(I)化合物(包括其鹽、溶劑合物及前藥)之製程及中間物。

【0013】 本發明亦提供至少一種式(I)化合物或其鹽、溶劑合物及前藥，其適用於療法中。

【0014】 本發明亦提供至少一種式(I)化合物或其鹽、溶劑合物及前藥的用途，其用於製造治療或預防TLR9相關病況，諸如纖維化疾病、過敏性疾病、自體免疫疾病及發炎性疾病的藥物。

[0015] 式(I)化合物及包含式(I)化合物之組合物可用於治療、預防或治癒各種TLR9相關病況。包含此等化合物之醫藥組合物適用於治療、預防或減緩多種治療領域中之疾病或病症之進展，諸如纖維化疾病、過敏性疾病、自體免疫疾病及發炎性疾病。

[0016] 本發明之此等及其他特徵將隨著本發明繼續而以摘要形式闡述。

[實施方式]

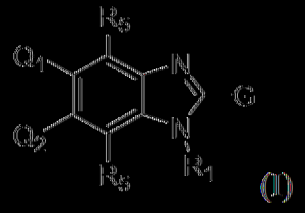
交叉參考

[0017] 本申請案主張2020年8月19日申請之美國臨時申請案第63/067,587號之權益，該申請案全文併入本文中。

[0018] 考慮到可得益於涉及調節鞘樣受體之治療的病況，能夠抑制TLR9的新穎化合物及使用此等化合物之方法顯然可為各種患者提供實質性治療益處。

[0019] 申請人已發現具有作為TLR9抑制劑之活性的有效化合物。此外，申請人已發現具有作為TLR9抑制劑之活性且對TLR7或TLR8具選擇性的化合物。提供的此等化合物適用作具有對於其可用藥性至關重要之所需穩定性、生物可用性、治療指數及毒性值的醫藥品。

[0020] 本發明之第一態樣提供至少一種式(I)化合物：



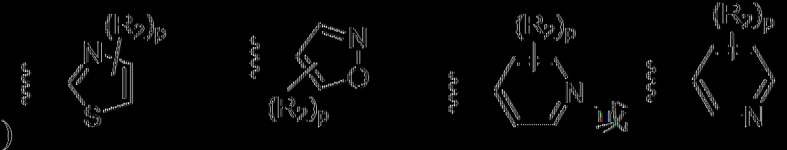
(I)

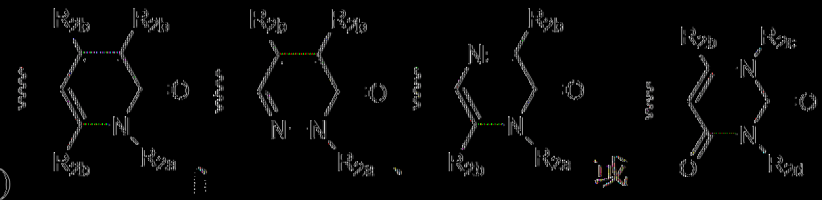
或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中：

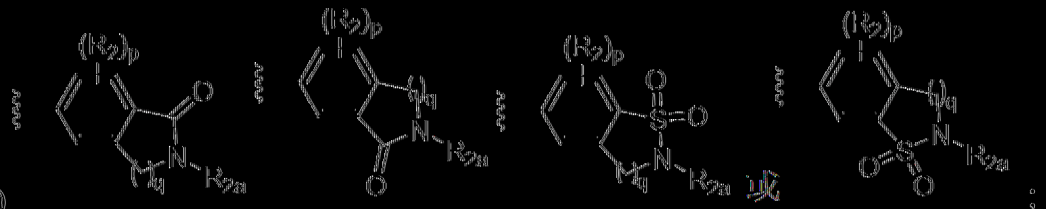
Q_1及Q_2中之一者為A，且Q_1及Q_2中之另一者為R_5；

G為：

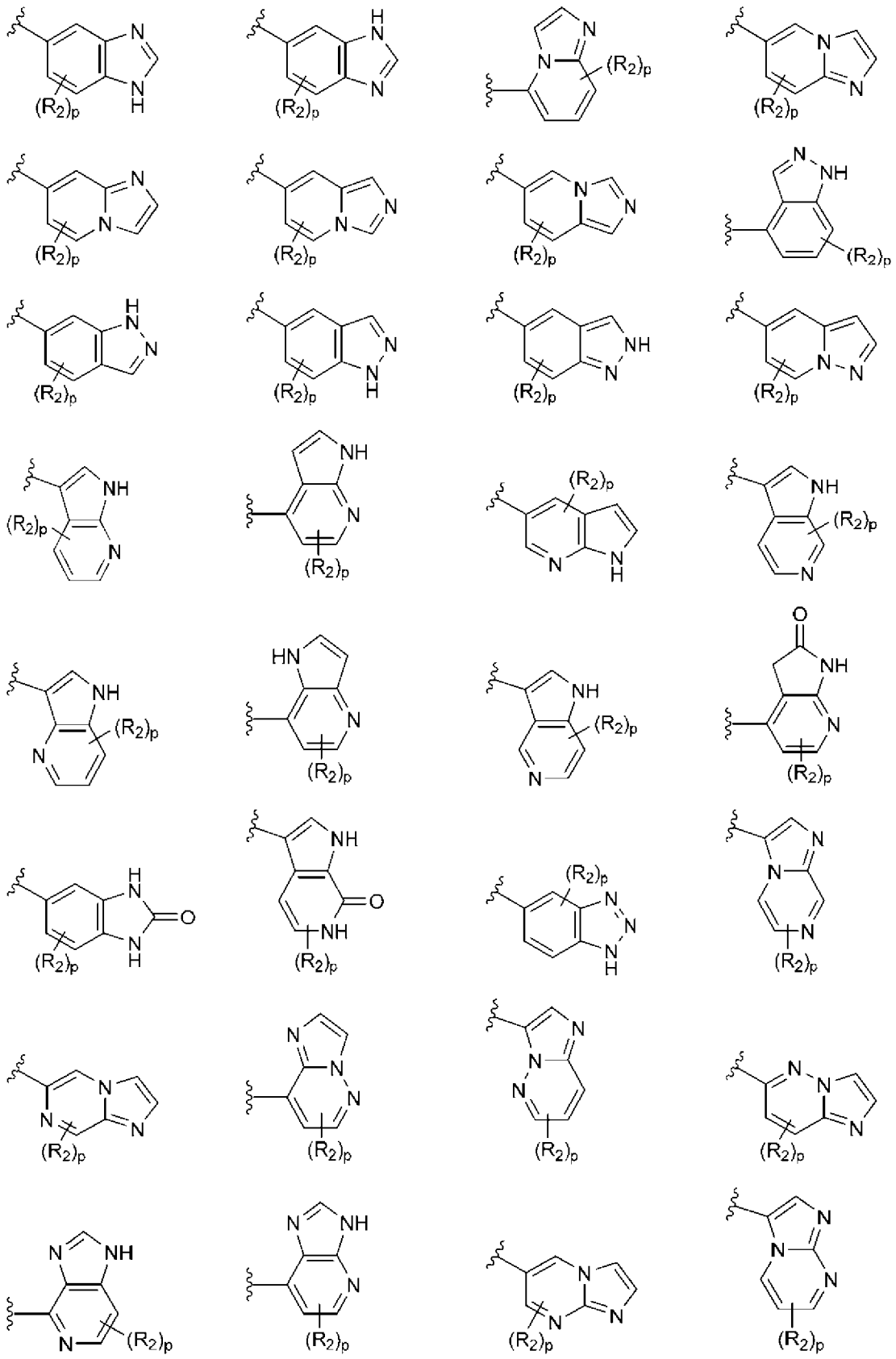
(i)經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、C_{3-6}環烷基、$-NR_xR_x$、$-C(O)NR_yR_y$、$-S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-S(O)_2$(苯基)、$-S(O)_2NR_xR_x$、$-NR_xS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-S(O)(NH)NR_xR_x$及$-P(O)(OCH_2CH_3)_2$；

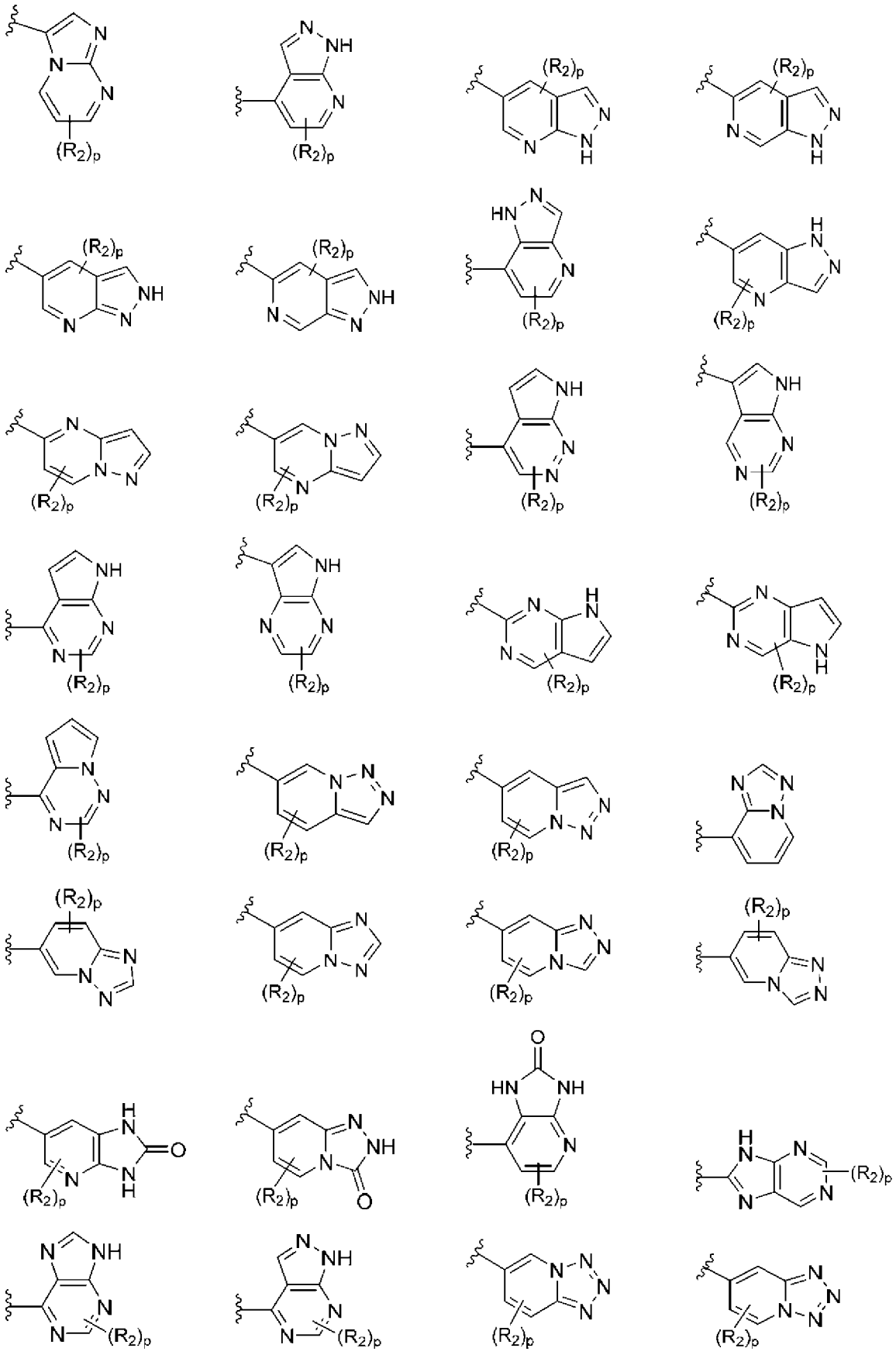
(ii)  ；

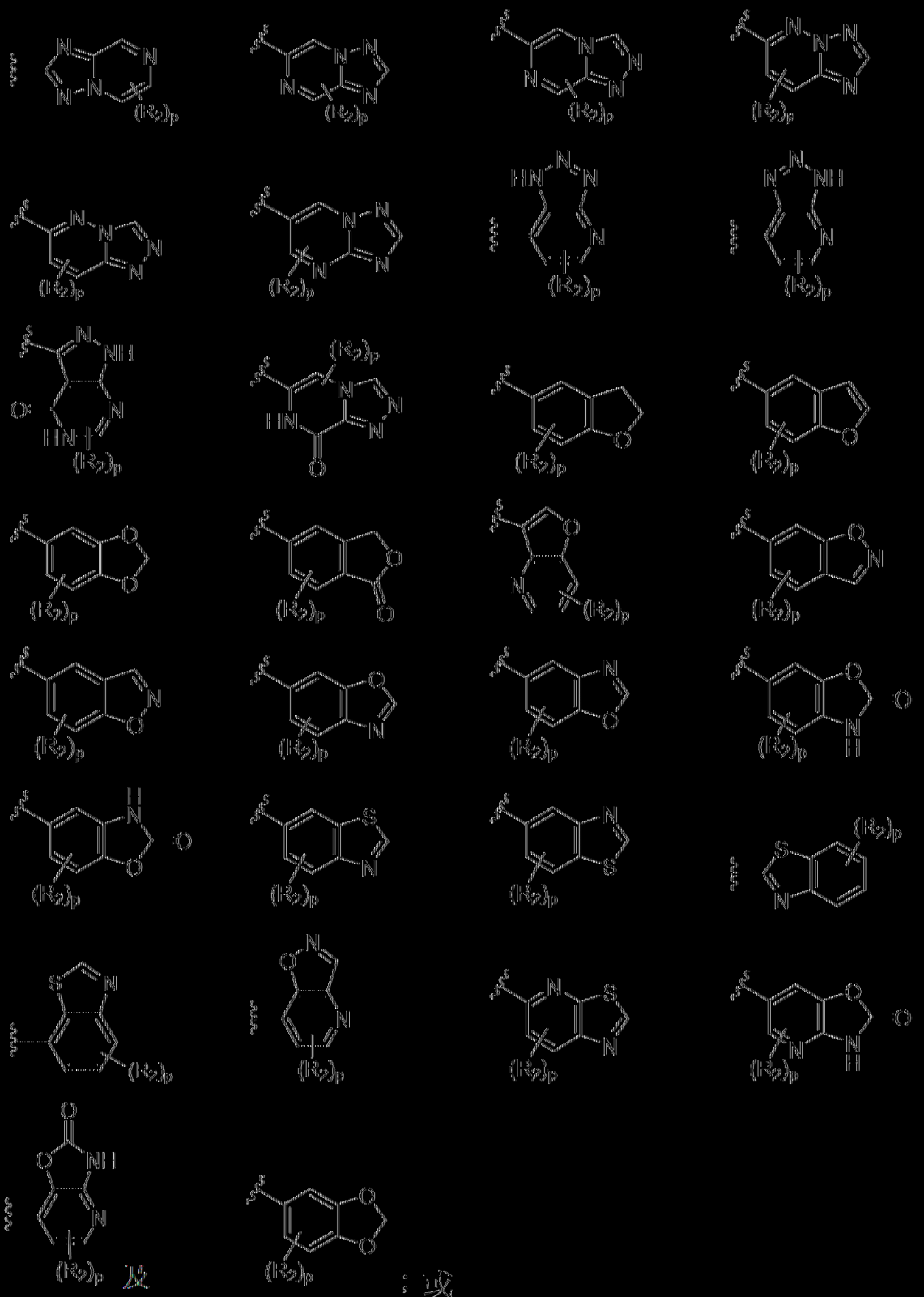
(iii)  ；

(iv)  ；

(v)選自以下之9員雜環：

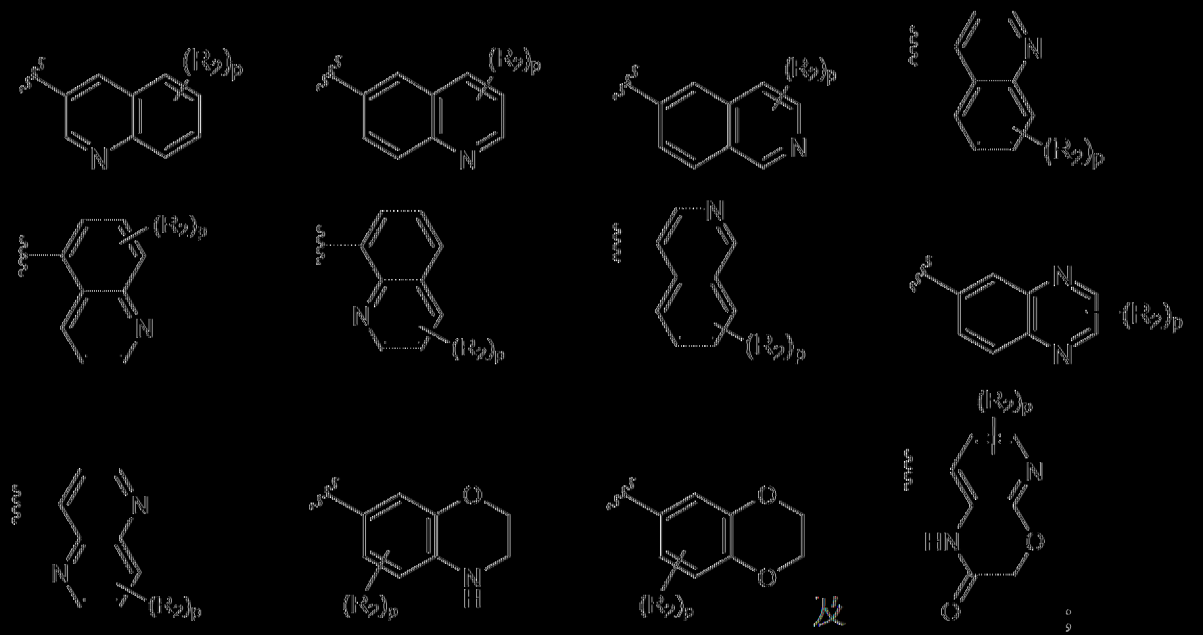






；或

(vi)選自以下之10員雜環：



A為哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、6-氮雜雙環[3.2.1]辛基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經-L-R_1及0至3個R_{1b}取代；

L為一鍵、-$(CR_xR_x)_{1-2}$-、-O-或-C(O)$(CR_xR_x)_{0-2}$-；

R_1為氫、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基或C_{3-4}環烷基；

各R_2獨立地為鹵基、-CN、-OH、-NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氘烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}胺基烷基、-O$(CH_2)_{1-2}$OH、-$(CH_2)_{0-1}$O(C_{1-4}烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-$(CH_2)_{1-4}$O(C_{1-3}烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}$OC(O)(C_{1-3}烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}$$NR_xR_x$、-C(O)O($C_{1-3}$烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$C(O)$NR_yR_y$、-C(O)$NR_x$($C_{1-5}$羥烷基)、-C(O)$NR_x$($C_{2-6}$烷氧基烷基)、-C(O)$NR_x$($C_{3-6}$環烷基)、-$NR_yR_y$、-$NR_y$($C_{1-3}$氟烷基)、-$NR_y$($C_{1-4}$羥烷基)、-$NR_xCH_2$(苯基)、-$NR_xS(O)_2$($C_{3-6}$環烷基)、-$NR_xC(O)$($C_{1-3}$烷基)、-$NR_xCH_2$($C_{3-6}$環烷基)、-$S(O)_2$($C_{1-3}$烷基)、-$S(O)_2N$($C_{1-3}$烷基)$_2$、-S(O)(NH)N($C_{1-3}$烷基)$_2$、-$(CH_2)_{0-2}$($C_{3-6}$環烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$(苯基)、味啉基、1,1-氧硫代味啉基、1-甲基吡唑基、甲基哌啶基、甲基哌啉基、胺基嘧啶基、咪唑基、三唑基或-C(O)(嗎啉基)；

R_{2a}為C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-6}羥烷基、C_{1-3}胺基烷基、-$(CH_2)_{0-1}$O(C_{1-3}烷

基)、C_{3-6}環烷基、$-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$、$-CH_2(C_{3-6}$環烷基)、$-CH_2$(苯基)、四氫呋喃基、四氫哌喃基或苯基；

各R_{2b}獨立地為氫、鹵基、-CN、$-NR_xR_x$、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}氟烷氧基、$-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$烷基)、$-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$、$-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$環烷基)、$-C(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-C(O)NR_x(C_{1-3}$烷基)、$-CR_x=CR_xR_x$或$-CR_x=CH(C_{3-6}$環烷基)；

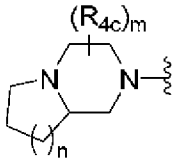
R_{2c}為R_{2a}或R_{2b}；

R_{2d}為R_{2a}或R_{2b}；其限制條件為R_{2c}及R_{2d}中之一者為R_{2a}，且R_{2c}及R_{2d}中之另一者為R_{2b}；

R_4為：

(i) $-N(CH_3)_2$；

(ii)吡咯啶基、哌啶基、哌咔基或吡啶基，其各自經0至2個R_{4a}取代；或

(iii) 

；

各R_{4a}獨立地為經0至2個選自-OH或$-CH_3$之取代基取代的C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、$-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、C_{3-6}環烷基、$-CH_2(C_{3-6}$環烷基)、$-CH_2$(氧雜環丁基)、$-C(O)(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)(C_{3-6}$環烷基)、-C(O)(苯基)、$-C(O)CH_2(C_{3-6}$環烷基)、$-C(O)CH_2$(苯基)、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-NR_x(C_{1-3}$烷基)、$-NR_x(C_{3-6}$環烷基)、氮雜環丁基、氧雜環丁基、四氫哌喃基、吡咯啶基、苯基或哌啶基；

R_{4b}為F、Cl或$-CH_3$；

各R_{4c}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、$-CH_2(C_{3-6}$環烷基)、$-C(O)(C_{1-4}$烷

基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH_2(苯基)、-C(O)OCH_2CH_3或C_{3-6}環烷基；

各R_5獨立地為氫、F、Cl、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基或環內基；

各R_x獨立地為氫或CH_3；

各R_y獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

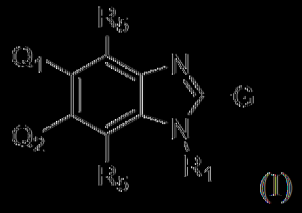
m為0、1或2；

n為0、1或2；

p為0、1、2、3或4；且

q為1或2。

[0021] 本發明之第二態樣提供至少一種式(I)化合物：



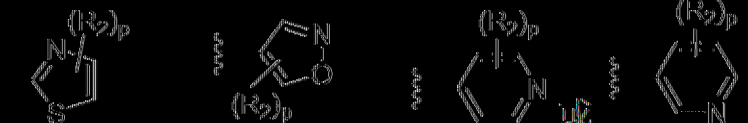
(I)

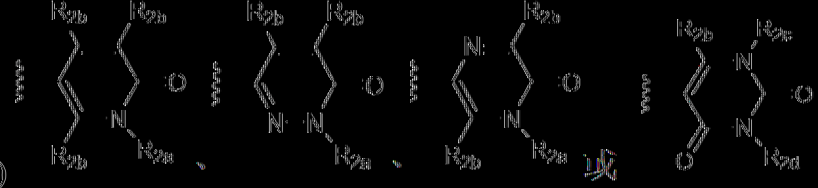
或其鹽，其中：

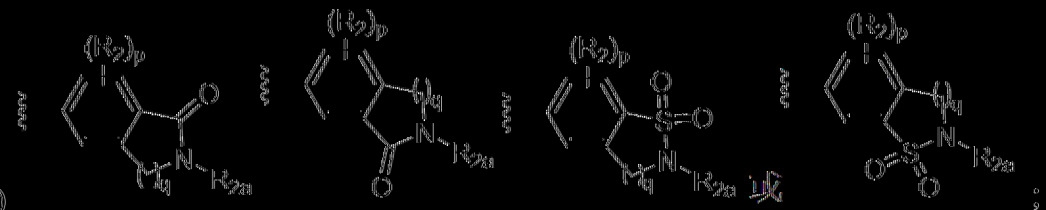
Q_1及Q_2中之一者為A，且Q_1及Q_2中之另一者為R_5；

G為：

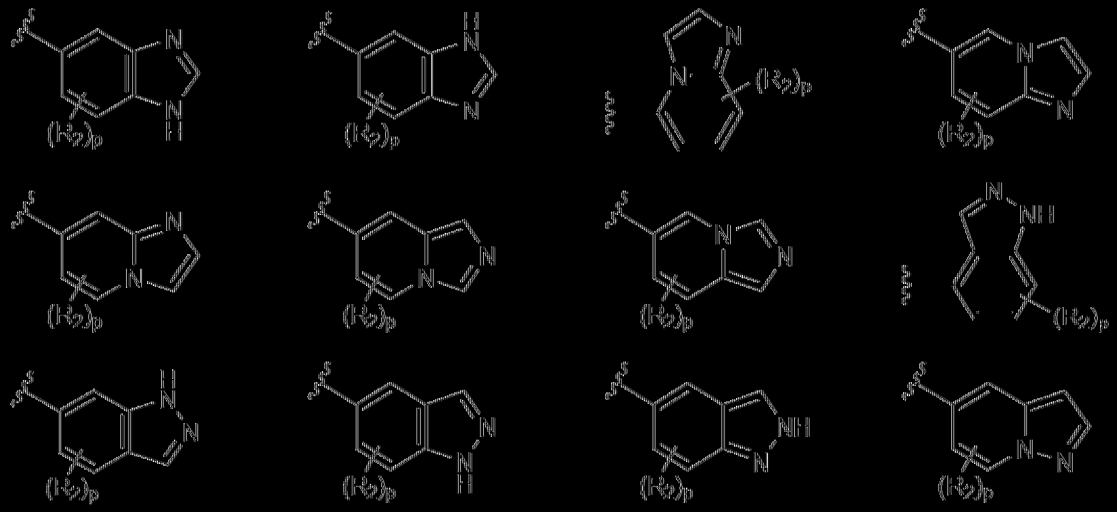
(i)經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、C_{3-4}環烷基、-$C(O)NR_yR_y$、-$S(O)_2CH_3$、-$S(O)_2$(苯基)、-$S(O)_2NR_xR_x$及-$S(O)(NH)NR_xR_x$；

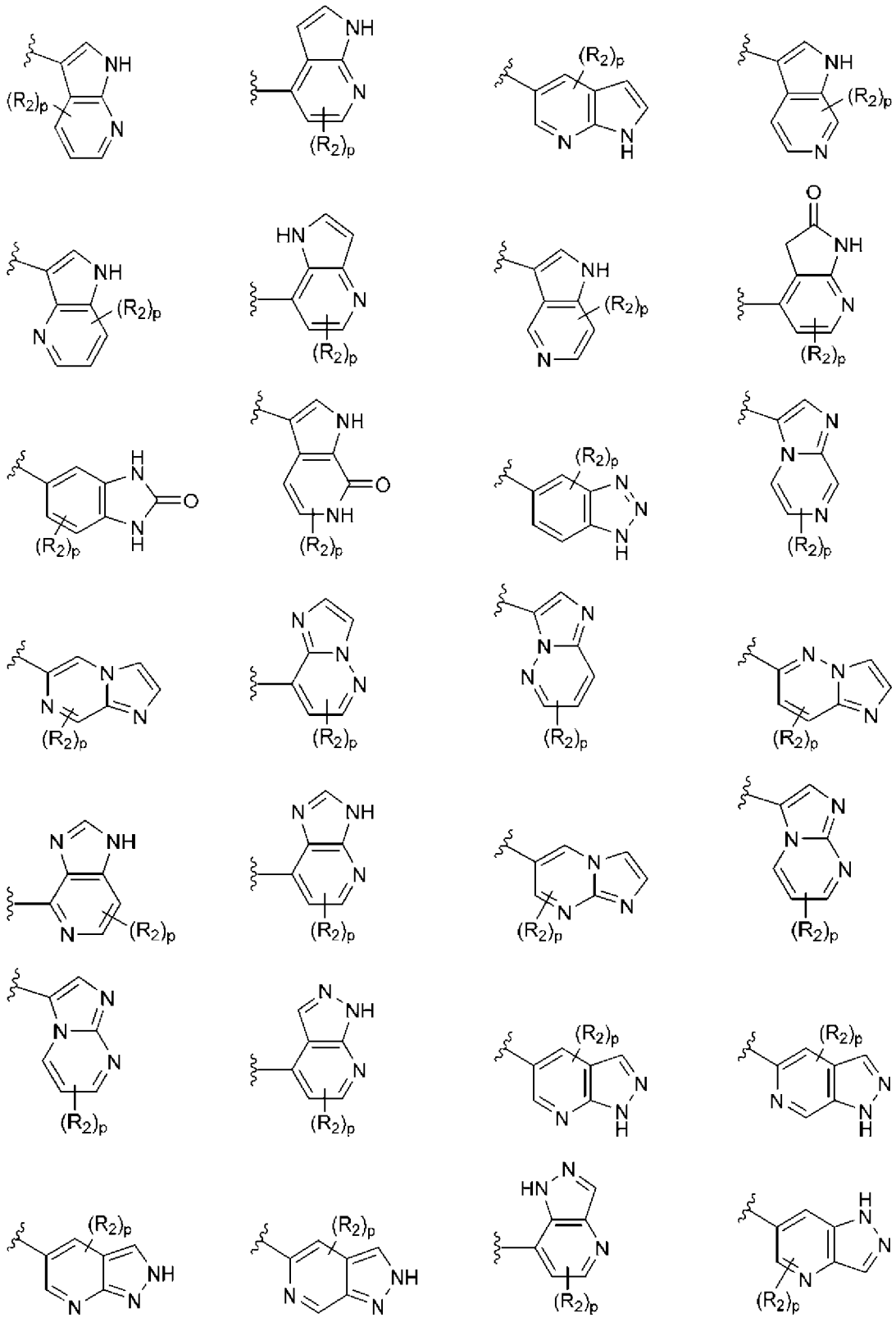
(ii)  ；

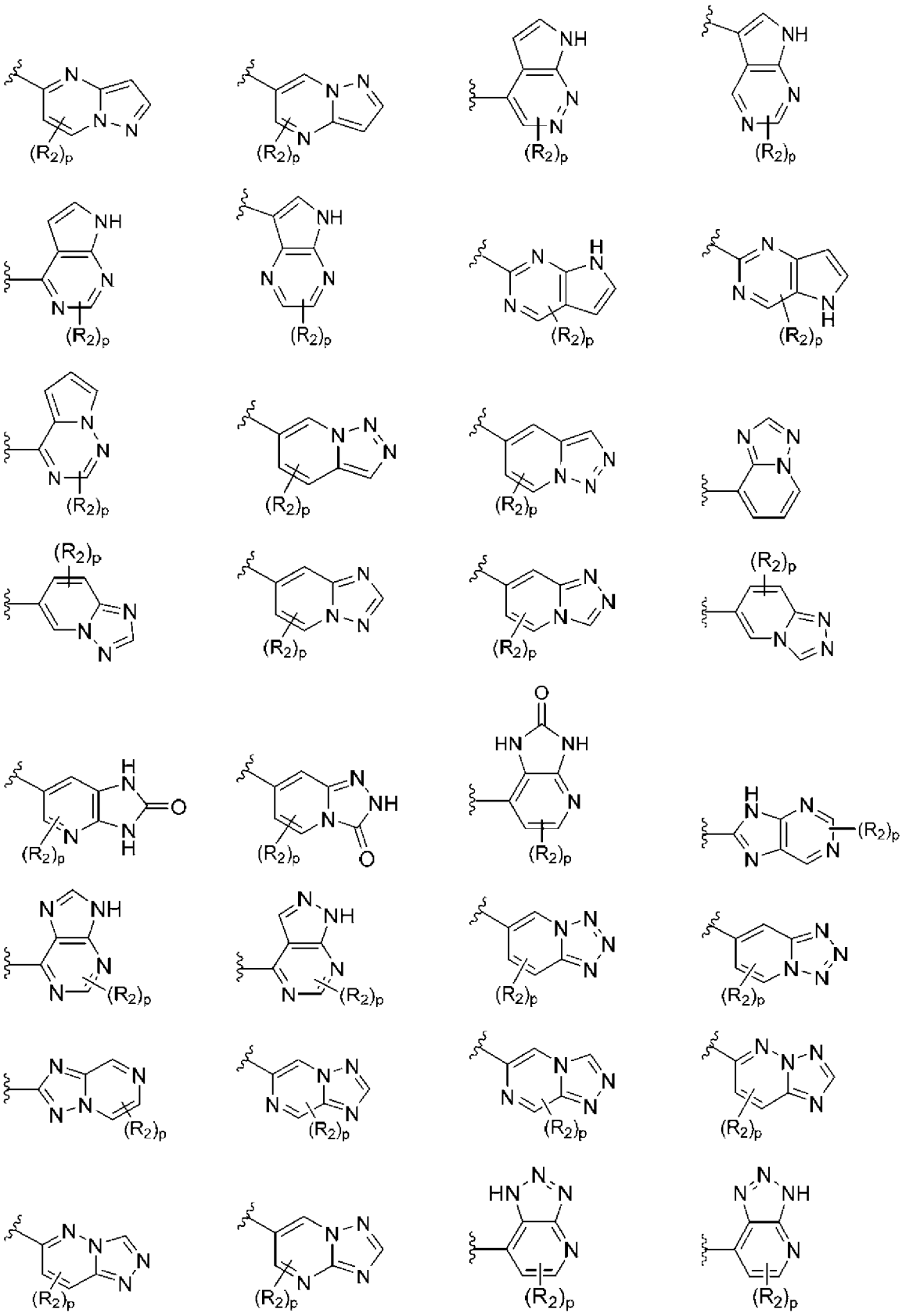
(iii)  ；

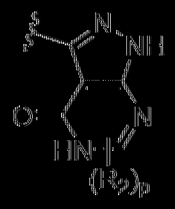
(iv)  ；

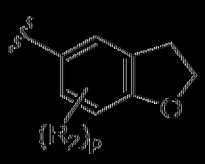
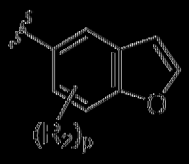
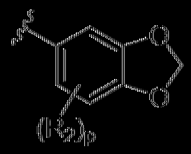
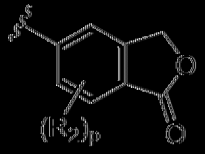
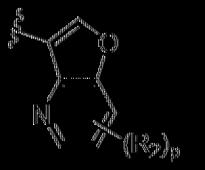
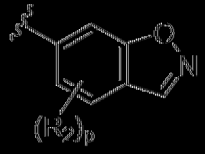
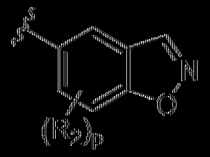
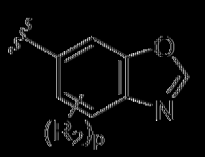
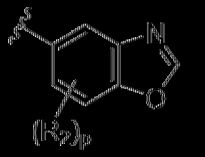
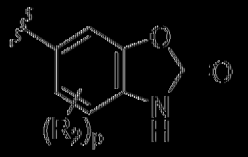
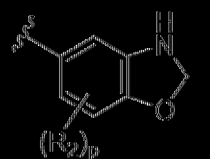
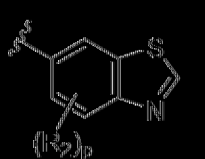
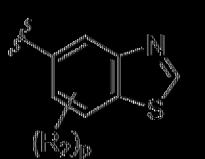
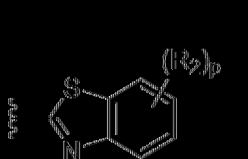
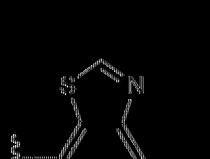
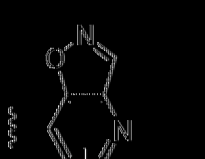
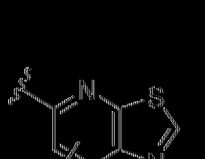
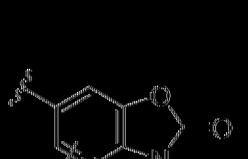
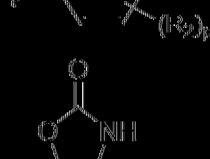
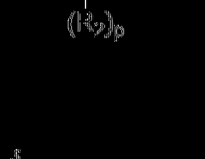
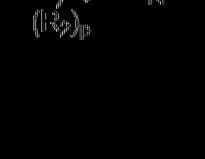
(v)選自以下之9員雜環：

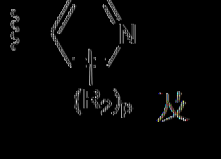
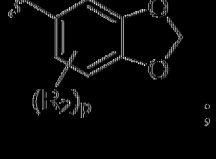








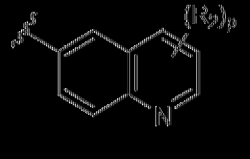
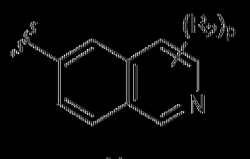
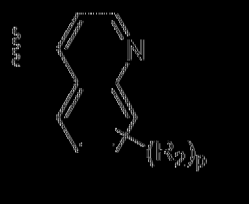
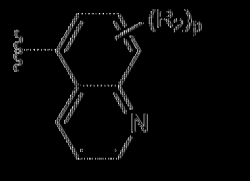
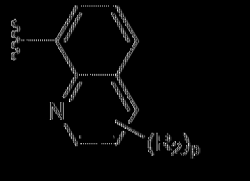
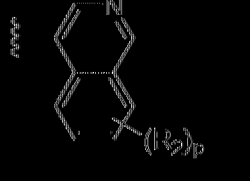
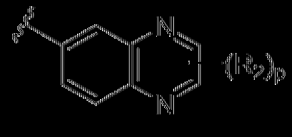






















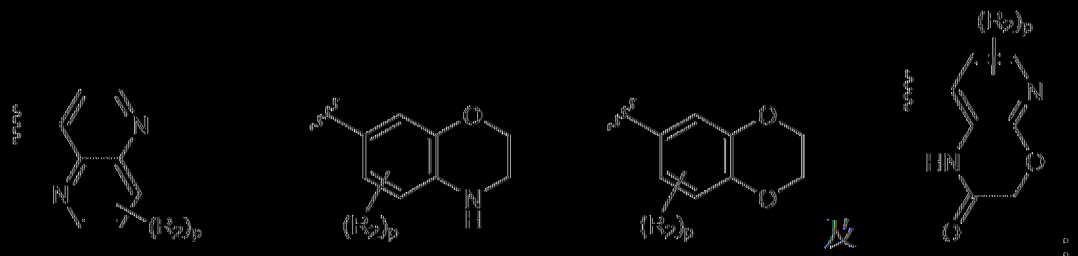



及

；或

(vi)選自以下之10員雜環：



；

A為哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、6-氮雜雙環[3.2.1]辛基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經-L-R1及0至1個R1b取代；

L為一鍵、-CRxRx-或-C(O)(CRxRx)0-2-；

R1為氫、C1-3烷基、C1-2氟烷基或C3-4環烷基；

各R2獨立地為鹵基、-CN、-OH、-NO2、C1-4烷基、C1-2氟烷基、C1-2氘烷基、C1-3羥烷基、C1-3胺基烷基、-O(CH2)1-2OH、-(CH2)0-4O(C1-4烷基)、C1-3氟烷氧基、-(CH2)1-4O(C1-3烷基)、-O(CH2)1-2OC(O)(C1-3烷基)、-O(CH2)1-2NRxRx、-C(O)O(C1-3烷基)、-(CH2)0-2C(O)NRyRy、-C(O)NRx(C1-5羥烷基)、-C(O)NRx(C2-6烷氧基烷基)、-C(O)NRx(C3-6環烷基)、-NRyRy、-NRy(C1-3氟烷基)、-NRy(C1-4羥烷基)、-NRxCH2(苯基)、-NRxS(O)2(C3-6環烷基)、-NRxC(O)(C1-3烷基)、-NRxCH2(C3-6環烷基)、-S(O)2(C1-3烷基)、-S(O)2N(C1-3烷基)2、-S(O)(NH)N(C1-3烷基)2、-(CH2)0-2(C3-6環烷基)、-(CH2)0-2(苯基)、味啉基、二氧硫代味啉基、二甲基吡唑基、甲基哌啶基、甲基哌啉基、胺基-哼二唑基、咪唑基、二唑基或-C(O)(嘌唑基)；

R2a為C1-6烷基、C1-3氟烷基、C1-6羥烷基、C1-3胺基烷基、-(CH2)0-4O(C1-3烷基)、C3-6環烷基、-(CH2)1-3C(O)NRxRx、-CH2(C3-6環烷基)、-CH2(苯基)、四氫呋喃基、四氫哌喃基或苯基；

各R2b獨立地為氫、鹵基、-CN、-NRxRx、C1-6烷基、C1-3氟烷基、C1-3羥烷基、C1-3氟烷氧基、-(CH2)0-2O(C1-3烷基)、-(CH2)0-3C(O)NRxRx、-(CH2)1-3(C3-6環烷基)、-C(O)O(C1-3烷基)、-C(O)NRx(C1-3

烷基)、-CR_x=CR_xR_x或-CR_x=CH(C_{3-6}環烷基)；

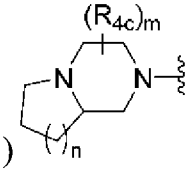
R_{2c}為R_{2a}或R_{2b}；

R_{2d}為R_{2a}或R_{2b}；其限制條件為R_{2c}及R_{2d}中之一者為R_{2a}，且R_{2c}及R_{2d}中之另一者為R_{2b}；

R_4為：

(i) -$N(CH_3)_2$；

(ii)吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、氮螺[3.3]庚基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經0至2個R_{4a}取代；或

(iii) 

各R_{4a}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{3-6}環烷基、-CH_2(C_{3-6}環烷基)、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)(C_{3-6}環烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH_2(C_{3-6}環烷基)、-C(O)CH_2(苯基)或-C(O)O(C_{1-4}烷基)；

R_{4b}為F、Cl或-CH_3；

各R_{4c}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-CH_2(C_{3-6}環烷基)、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH_2(苯基)、-C(O)OCH_2CH_3或C_{3-6}環烷基；

各R_5獨立地為氫、F、Cl、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基或環丙基；

各R_x獨立地為氫或-CH_3；

各R_y獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

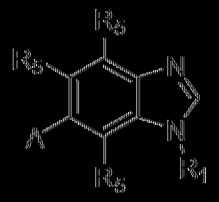
m為0、1或2；

n為0、1或2；

p為0、1、2、3或4；且

q為1或2。

〔0022〕在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中Q_1為R_5，且Q_2為A。此實施例之化合物具有式(II)之結構：



(II)。

〔0023〕在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中Q_1為A，且Q_2為R_5。此實施例之化合物具有式(III)之結構：

(III)。

〔0024〕在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中G為經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、C_{3-6}環烷基、$-NR_xR_x$、$-C(O)NR_yR_y$、$-S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-S(O)_2$(苯基)、$-S(O)_2NR_xR_x$、$-NR_xS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-S(O)(NH)NR_xR_x$及$-P(O)(OCH_2CH_3)_2$。

〔0025〕在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中G為經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-CN、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、環丙基、$-C(O)NR_yR_y$、$-N(CH_3)_2$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2$(苯基)、$-S(O)_2NR_xR_x$、$-NHS(O)_2CH_3$、$-S(O)(NH)NR_xR_x$及$-P(O)(OCH_2CH_3)_2$。

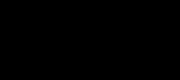
〔0026〕在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、

互變異構物、溶劑合物或鹽，其中G為經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-CN、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、環丙基、$-C(O)NR_yR_y$、$-N(CH_3)_2$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2$(苯基)、$-S(O)_2NR_xR_x$、$-NHS(O)_2CH_3$、$-S(O)(NH)NR_xR_x$及$-P(O)(OCH_2CH_3)_2$。

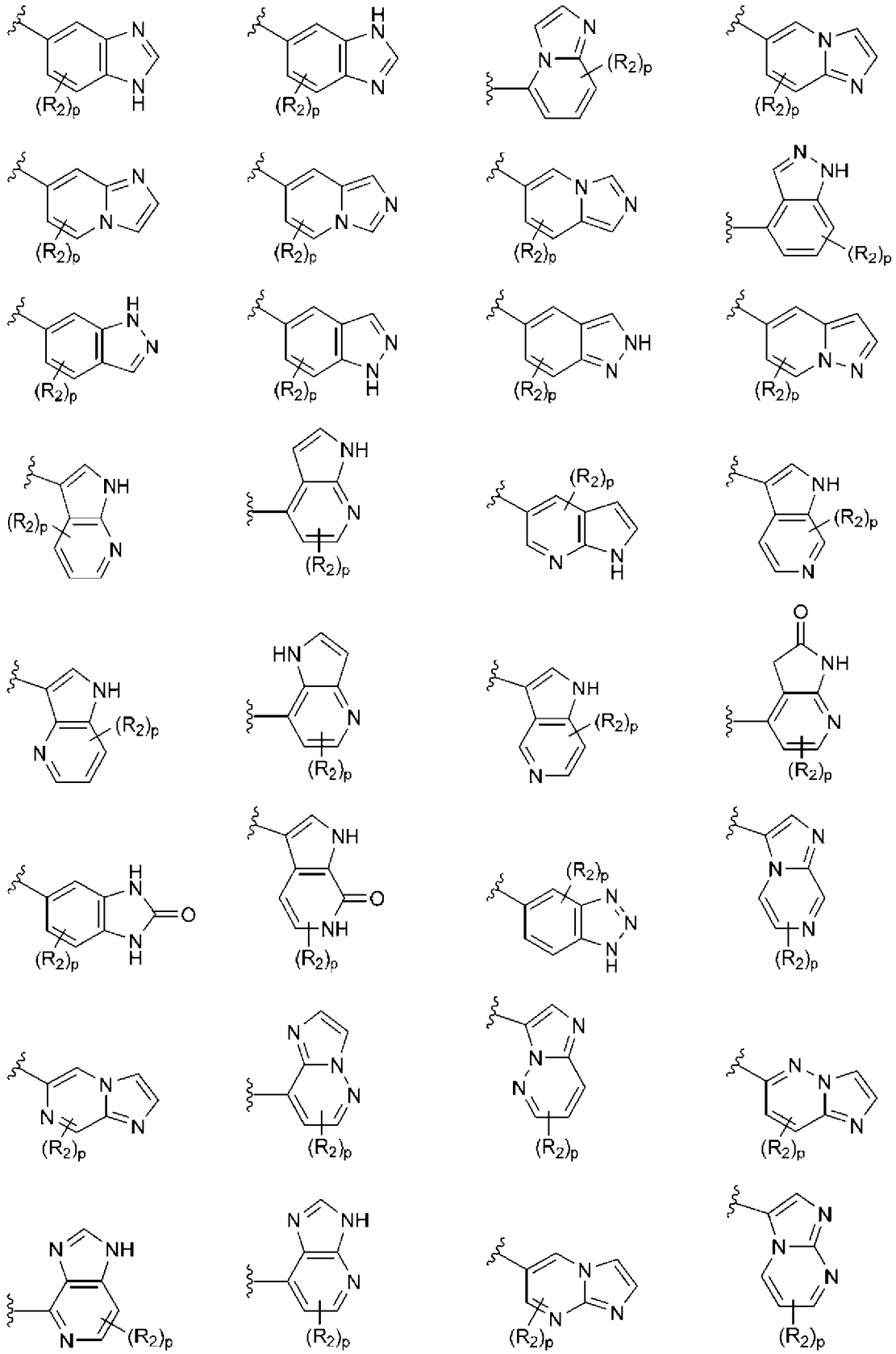
[0027] 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中G為經0至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-CN、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、環丙基、$-N(CH_3)_2$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2$(苯基)、$-NHS(O)_2CH_3$及$-P(O)(OCH_2CH_3)_2$。

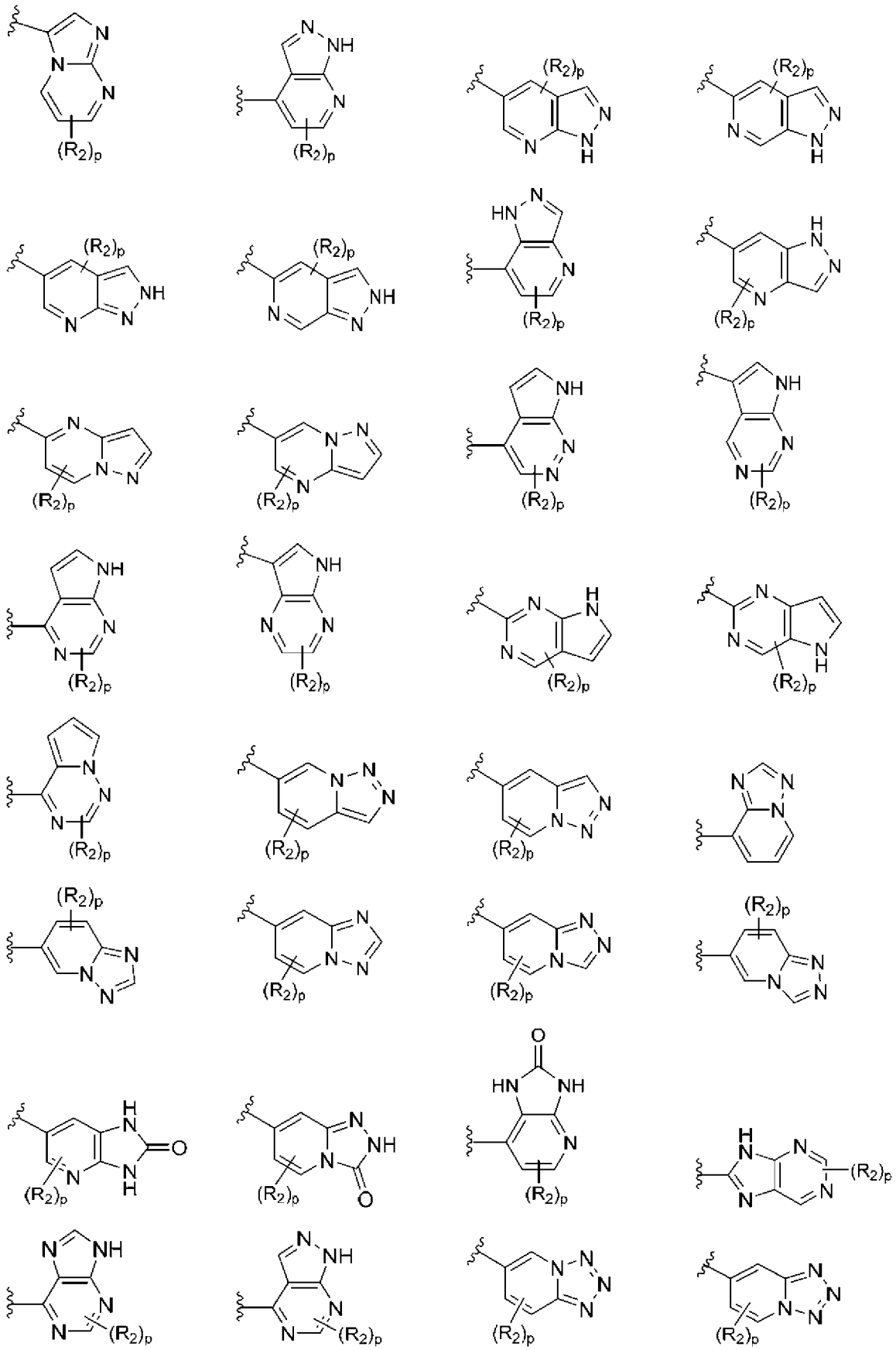
[0028] 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中G為經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：$-OCH_3$、$-S(O)_2CH_3$或$-S(O)_2$(苯基)。此實施例中包括如下化合物，其中G為經1至2個選自$-OCH_3$之取代基取代的苯基。此實施例中亦包括如下化合物，其中G為經$-S(O)_2CH_3$取代之苯基。

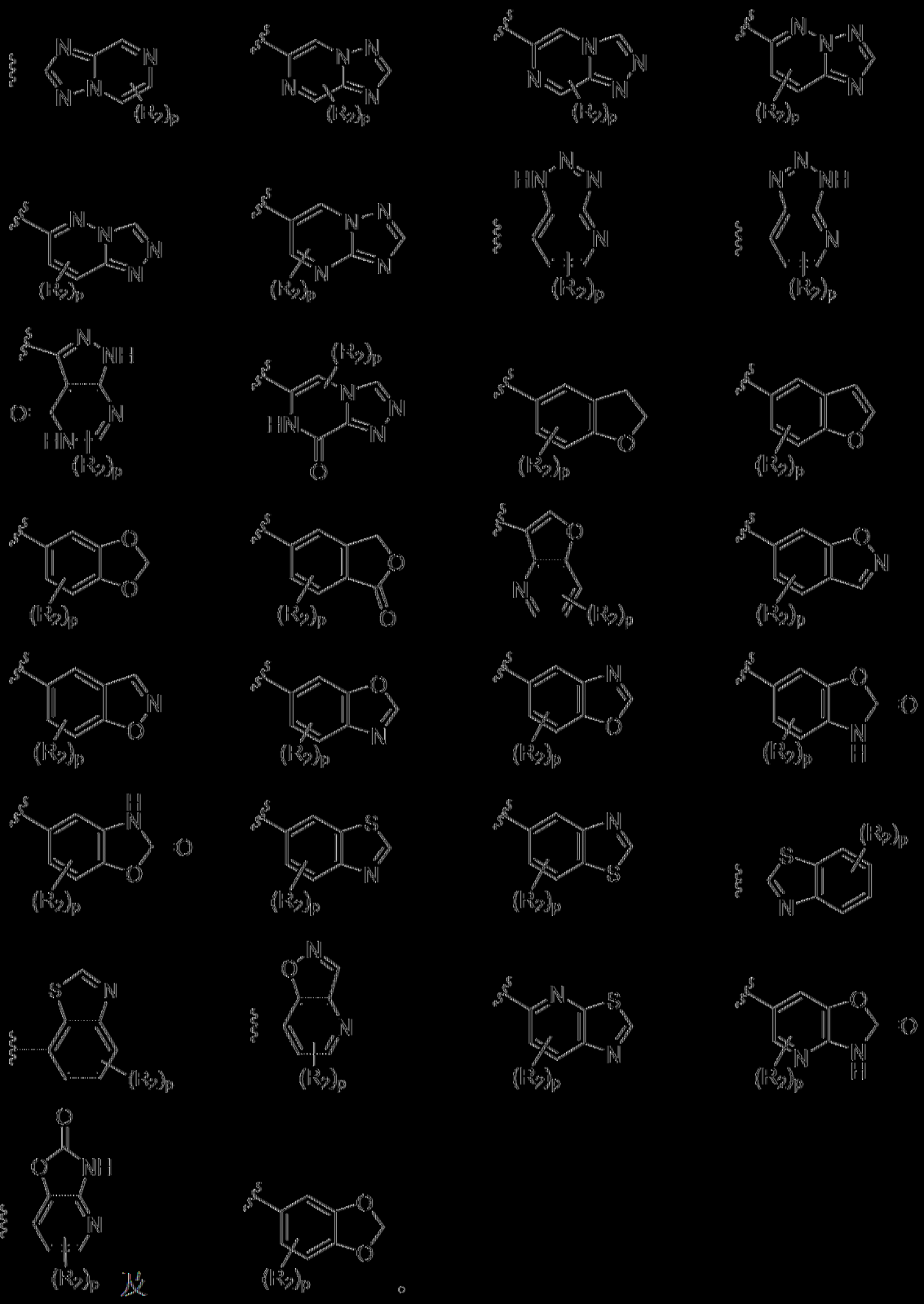
[0029] 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中G為經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、環丙基、$-C(O)NR_yR_y$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2$(苯基)、$-S(O)_2NR_xR_x$及$-S(O)(NH)NR_xR_x$。此實施例中包括如下化合物，其中G為經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：$-OCH_3$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2N(CH_3)_2$及$-S(O)(NH)N(CH_3)_2$。此實施例中亦包括如下化合物，其中G為經1至2個獨立地選自$-OCH_3$及$-S(O)_2CH_3$之取代基取代的苯基。另外，此實施例中包括如下化合物，其中G為： 或 。

〔0030〕在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中G為  ； ； ； 或。此實施例中包括如下化合物，其中各R_2獨立地為F、Cl、Br、-CN、-OH、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CF_3$、$-CH_2OH$、$-C(CH_3)_2OH$、$-CH_2NH_2$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCH_2CH_2OCH_3$、$-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-OCHF_2$、$-C(O)OCH_3$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(CH_2CH_3)$、-C(O)(嘧唑基)、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-NH(CH_2CH_3)$、$-N(CH_3)_2$、$-NHC(O)CH_3$、$-NHC(O)C(CH_3)_3$、$-NH(CH_2$-環內基)、環內基、甲基哌啶基、甲基哌啉基、胺基吡唑基、咪唑基或三唑基。此實施例中亦包括如下化合物，其中各R_2獨立地為F、Cl、-CN、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-NH_2$或環內基。另外，此實施例中包括如下化合物，其中p為2；一個R_2為$-CH_3$；且另一個R_2為F、Cl、-CN、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-NH_2$或環內基。

〔0031〕在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中G為選自以下之9員雜環：



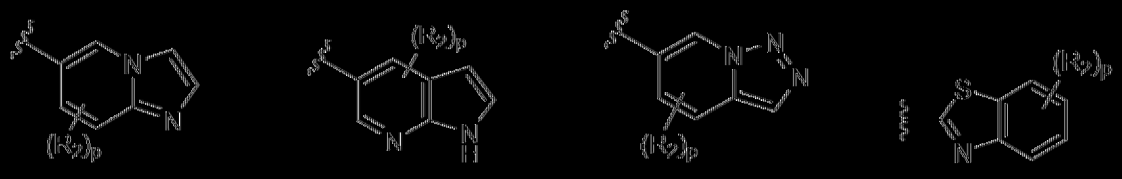


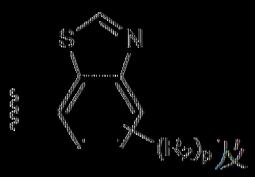
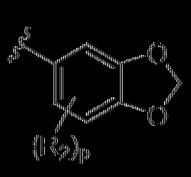


及

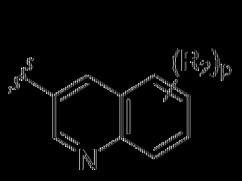
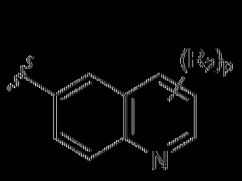
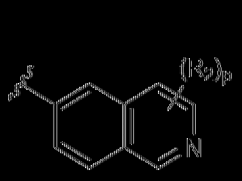
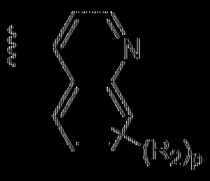
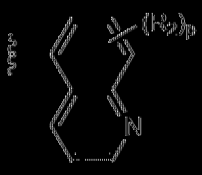
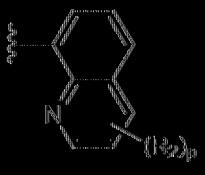
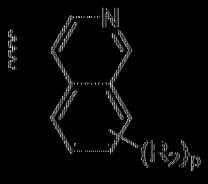
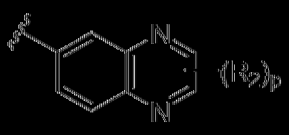
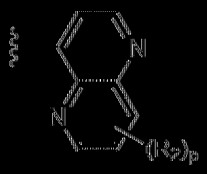
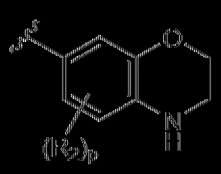
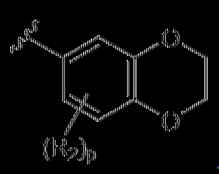
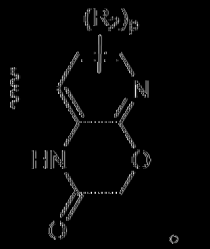
。

[0032] 此實施例中包括如下化合物，其中G為：

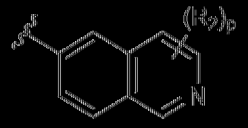
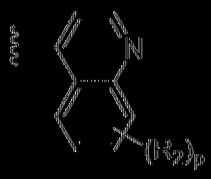
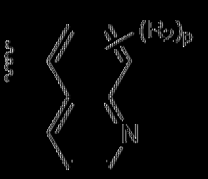
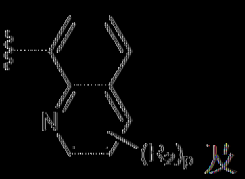
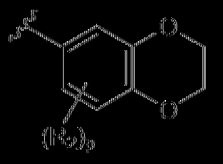


 及  。

〔0033〕在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中G為選自以下之10員雜環：

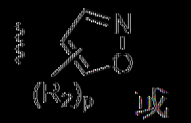










 及  。

〔0034〕此實施例中包括如下化合物，其中G為：

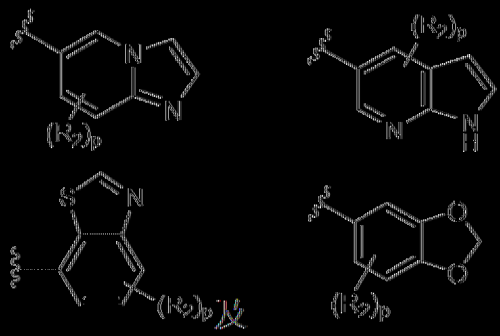



 及
 。

〔0035〕在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中G為：

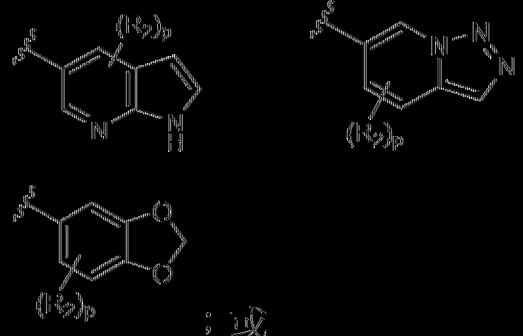
(i)經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、環內基、-$S(O)_2CH_3$或-$S(O)_2$(苯基)；

(ii) 或  ；

(iii)選自以下之9員雜環：

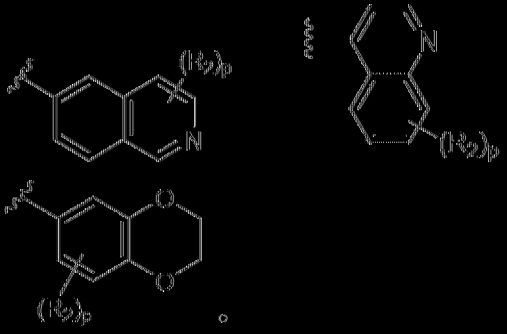


及



；或

(iv)選自以下之10員雜環：



及

。

[0036] 此實施例中包括如下化合物，其中各R_2獨立地為F、Cl、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2CN、-OCH_3、-CH_2OCH_3或-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$。此實施例中亦包括如下化合物，其中各R_2獨立地為F、-CH_3或-OCH_3。

[0037] 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中p為0、1、2或3。此實施例中包括如下化合物，其中p為1或2。

[0038] 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中A為哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、6-氮雜雙環[3.2.1]辛基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經-L-R_1及0至1個R_{1b}取代。

[0039] 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中A為哌啶基、苯基、吡啶基、6-氮雜雙

環[3.2.1]辛基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經-L-R_4及0至3個R_{4b}取代。此實施例中包括如下化合物，其中A為哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經-L-R_4及0至2個R_{4b}取代。

【0040】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中A為哌啶基、苯基或吡啶基，其各自經-L-R_4及0至1個R_{4b}取代。此實施例中包括如下化合物，其中A為哌啶基或苯基，其各自經-L-R_4及0至1個R_{4b}取代。此外，此實施例中包括如下化合物，其中A為苯基或吡啶基，其各自經-L-R_4及0至1個R_{4b}取代。

【0041】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中A為哌啶基、苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自經-L-R_4及0至1個R_{4b}取代；且L為一鍵。此實施例中包括如下化合物，其中A為哌啶基、苯基或吡啶基，其各自經-L-R_4及0至1個R_{4b}取代；且L為一鍵。

【0042】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中L為一鍵、-CH_2-、-CH_2CH_2-、-O-或-$C(O)(CH_2)_{0-2}$-。此實施例中包括如下化合物，其中L為一鍵、-CH_2-、-CH_2CH_2-或-O-。

【0043】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中L為一鍵。

【0044】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中L為-$(CR_xR_x)_{1-2}$-。

【0045】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中L為-CR_xR_x-。此實施例中包括如下化

合物，其中L為-CH_2-。

【0046】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中L為-CR_xR_x-。此實施例中包括如下化合物，其中L為-CH_2CH_2-。

【0047】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中L為-O-。

【0048】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中L為-$C(O)(CR_xR_x)_{0-2}$-。此實施例中包括如下化合物，其中L為-$C(O)(CH_2)_{0-2}$-。此實施例中亦包括如下化合物，其中L為-$C(O)(CH_2)_{0-1}$-。另外，此實施例中包括如下化合物，其中L為-C(O)-。

【0049】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中L為-CR_xR_x-或-$C(O)(CR_xR_x)_{0-2}$-。此實施例中包括如下化合物，其中L為-CR_xR_x-或-$C(O)(CR_xR_x)_{0-1}$-。此實施例中亦包括如下化合物，其中L為-CR_xR_x-或-C(O)-。另外，此實施例中包括如下化合物，其中各R_x為氫。

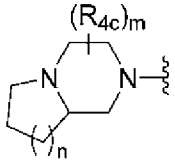
【0050】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中L為一鍵、-CH_2-或-$C(O)(CH_2)_{0-2}$-。此實施例中包括如下化合物，其中L為一鍵或-C(O)-。

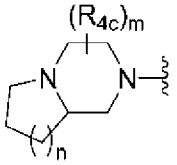
【0051】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中R_4為-$N(CH_3)_2$。

【0052】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中R_4為吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、氮雜

環庚基、二氮雜環庚基、吡啶基、氮螺[3.3]庚基、氮雜雙環[3.2.1]辛基、二氮螺[3.3]庚基或六氫吡咯并[3,4-c]吡咯基，其各自經0至2個R_{4a}取代。

【0053】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中R_4為吡咯啶基、哌啶基、哌咔基、吡啶基、氮螺[3.3]庚基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經0至2個R_{4a}取代。此實施例中包括如下化合物，其中R_4為吡咯啶基、哌啶基、哌咔基或吡啶基。此實施例中亦包括如下化合物，其中R_4為哌啶基、哌咔基或吡啶基。

【0054】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中R_4為  。此實施例中包括如下化合物，其中n為1或2。此實施例中亦包括如下化合物，其中n為1。另外，此實施例中包括如下化合物，其中n為2。

【0055】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中R_4為吡咯啶基、哌啶基、哌咔基或吡啶基，其各自經0至2個R_{4a}取代；或為  。

【0056】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中R_{4a}獨立地為經0至2個選自-OH或-CH_3之取代基取代的-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$C(O)CH(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、-CH_2(環丙基)、-CH_2(環丁基)、-CH_2(氧雜環丁基)、-$N(CH_3)_2$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$N(CH_3)$(環丙基)、氮雜環丁基、氧雜環丁基、四氫哌喃基、吡咯啶基、苯基或哌啶基。

【0057】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中R_{4b}為F或Cl。此實施例中包括如下化合物，其中R_{4b}為F。

【0058】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中各R_{4a}獨立地為經0至2個選自-OH或-CH_3之取代基取代的C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-$(CH_2)_{1-2}OCH_3$、C_{3-6}環烷基、-CH_2(C_{3-6}環烷基)、-CH_2(氧雜環丁基)、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)(C_{3-6}環烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH_2(C_{3-6}環烷基)、-C(O)CH_2(苯基)、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-NR_x(C_{1-3}烷基)、-NR_x(環丙基)、氮雜環丁基、氧雜環丁基、四氫哌喃基、吡咯啶基、苯基或哌啶基。

【0059】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中各R_{4c}獨立地為C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、-CH_2(C_{3-6}環烷基)、-C(O)(C_{1-3}烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH_2(苯基)、-C(O)OCH_2CH_3或C_{3-6}環烷基。此實施例中包括如下化合物，其中各R_{4c}獨立地為C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、-CH_2(C_{3-4}環烷基)、-C(O)(C_{1-2}烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH_2(苯基)、-C(O)OCH_2CH_3或C_{3-4}環烷基。

【0060】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中R_1為氫、C_{1-2}烷基、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3或C_{3-4}環烷基。此實施例中包括如下化合物，其中R_1為氫、-CH_3、-CF_3或環丙基。此實施例中亦包括如下化合物，其中R_1為氫或-CH_3。

【0061】 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中R_1為氫、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CH_2CHF_2或環丙基。

【0062】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中各R_2獨立地為F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氰烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-2}胺基烷基、-$(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$烷基)、C_{3-6}環烷基、-NR_xR_x、-$(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$、-$CH_2(C_{3-6}$環烷基)、-CH_2(苯基)或苯基。此實施例中包括如下化合物，其中各R_2獨立地為Cl、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2CN、-OCH_3、-CH_2OCH_3或-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$。此外，此實施例中包括如下化合物，其中各R_2獨立地為Cl、-CH_3、-CH_2OH或-OCH_3。

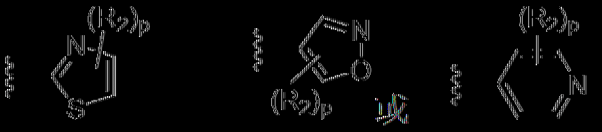
【0063】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中R_{2a}為C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-4}羥烷基、-$(CH_2)_{1-3}OCH_3$、C_{3-6}環烷基、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-$CH_2(C_{3-6}$環烷基)、-CH_2(苯基)、四氫呋喃基或苯基；且各R_{2b}獨立地為H、F、Cl、-CN、-NR_xR_x、C_{1-6}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}羥烷基、-$(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$烷基)、-$(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$、-$(CH_2)_{1-3}$(環丙基)、-$C(O)O(C_{1-2}$烷基)、-$C(O)NR_x(C_{1-3}$-烷基)、-$CR_x=CH_2$或-$CH=CH(C_{3-6}$環烷基)。此實施例中亦包括如下化合物，其中R_{2a}為-CH_3；且各R_{2b}獨立地為H、Cl或-CH_3。

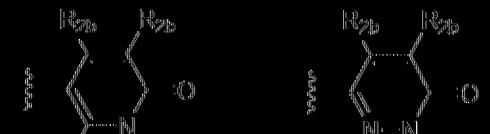
【0064】在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中各R_5獨立地為氫、F、Cl、-CH_3、-CHF_2、-CF_3或環丙基。此實施例中包括如下化合物，其中各R_5獨立地為氫、F、Cl、-CH_3、-CF_3或環丙基。亦包括如下化合物，其中各R_5為氫、-CH_3或-CF_3。

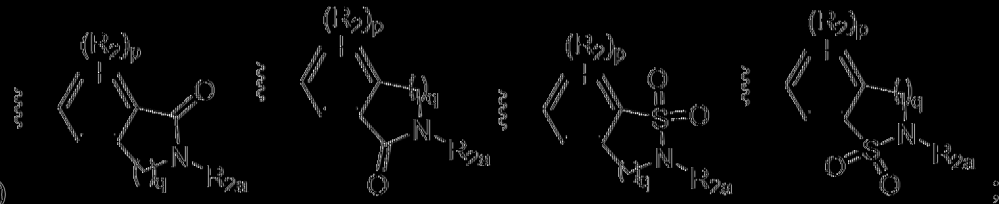
[0065] 在一個實施例中，一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中：

G為：

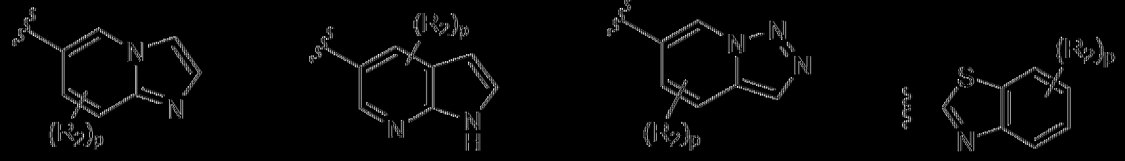
(i)經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-CN、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、環丙基、$-C(O)NR_yR_y$、$-N(CH_3)_2$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2$(苯基)、$-S(O)_2NR_xR_x$、$-NHS(O)_2CH_3$、$-S(O)(NH)NR_xR_x$及$-P(O)(OCH_2CH_3)_2$；

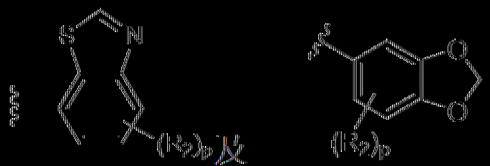
(ii)  ；

(iii)  ；

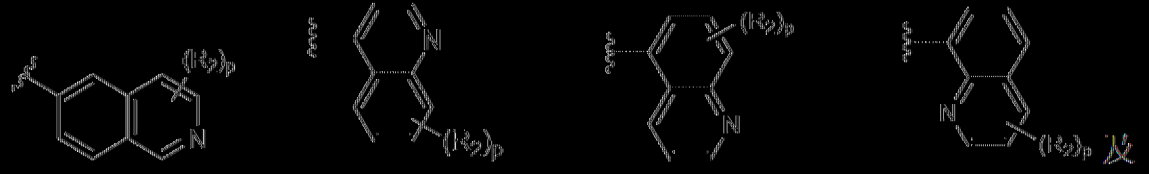
(iv)  ；或

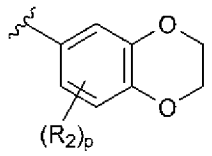
(v)選自以下之9員雜環：



 ；或

(vi)選自以下之10員雜環：





；

A為哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經-L-R_4及0至2個R_{4b}取代；

L為一鍵、-CH_2-、-CH_2CH_2-、-O-或-C(O)$(CH_2)_{0-2}$-；

R_1為氫、C_{1-3}烷基或C_{1-2}氟烷基；

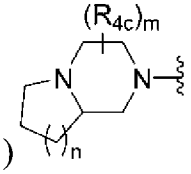
各R_2獨立地為F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氰烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-2}胺基烷基、-$(CH_2)_{0-2}$O(C_{1-3}烷基)、C_{3-6}環烷基、-NR_xR_x、-$(CH_2)_{0-2}$C(O)NR_xR_x、-CH_2(C_{3-6}環烷基)、-CH_2(苯基)或苯基；

R_{2a}為C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-4}羥烷基、-$(CH_2)_{1-3}OCH_3$、C_{3-6}環烷基、-CH_2C(O)NR_xR_x、-CH_2(C_{3-6}環烷基)、-CH_2(苯基)、四氫呋喃基或苯基；

各R_{2b}獨立地為氫、F、Cl、-CN、-NR_xR_x、C_{1-6}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}羥烷基、-$(CH_2)_{0-2}$O(C_{1-2}烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$C(O)NR_xR_x、-$(CH_2)_{1-3}$(環丙基)、-C(O)O(C_{1-2}烷基)、-C(O)NR_x(C_{1-3}烷基)、-CR_x=CH_2或-CH=CH(C_{3-6}環烷基)；

R_4為：

(i)吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、吡啶基、氮螺[3.3]庚基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經0至2個R_{4a}取代；或

(ii) 

各R_{4a}獨立地為經0至2個選自-OH或-CH_3之取代基取代的C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-$(CH_2)_{1-2}OCH_3$、C_{3-6}環烷基、-CH_2(C_{3-6}環烷基)、-CH_2(氧雜

環丁基）、-C(O)(C_{1-4}烷基）、-C(O)(C_{3-6}環烷基）、-C(O)(苯基）、-C(O)CH_2(C_{3-6}環烷基)、-C(O)CH_2(苯基)、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-NR_x(C_{1-3}烷基)、-NR_x(環內基)、氮雜環丁基、氧雜環丁基、四氫哌喃基、吡咯啶基、苯基或哌啶基；

R_{1b}為F或CH_3；

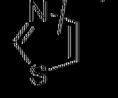
各R_{1c}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-CH_2(C_{3-6}環烷基）、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH_2(苯基)、-C(O)OCH_2CH_3或C_{3-6}環烷基；且

各R_5獨立地為氫、F、Cl、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基或環內基。

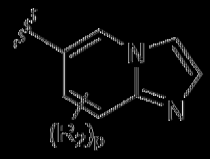
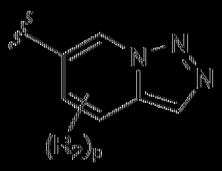
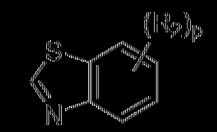
[0066] 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中：

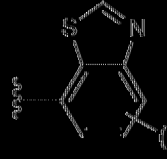
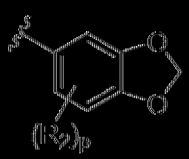
G為：

(i)經0至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-CN、-CH_3、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、環內基、-$N(CH_3)_2$、-$S(O)_2CH_3$、-$S(O)_2$(苯基)、-$NHS(O)_2CH_3$及-$P(O)(OCH_2CH_3)_2$；

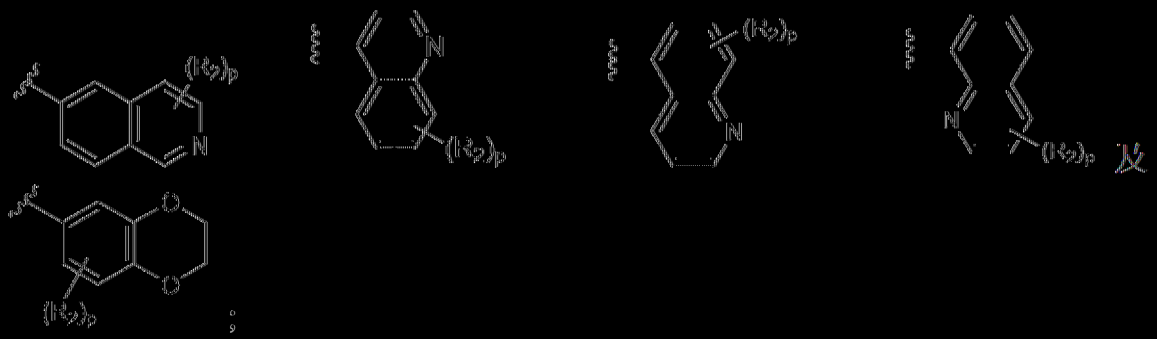
(ii)  或 ；

(iii)選自以下之9員雜環：

 及  ；或

(iv)選自以下之10員雜環：



；

A為哌啶基、苯基、吡啶基或氫雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經-L-R_4及0至2個R_{4b}取代；

L為一鍵、-CH_2-、-CH_2CH_2-或-O-；

R_1為氫、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-CH_2CHF_2或環丙基；

各R_2獨立地為F、-CH_3或-OCH_3；

R_4為吡咯啶基、哌啶基、哌吡基、氫雜環庚基、二氫雜環庚基、吡啶基、氫螺[3.3]庚基、氫雜雙環[3.2.1]辛基、二氫螺[3.3]庚基或六氫吡咯并[3,4-c]吡咯基，其各自經0至2個R_{4a}取代；

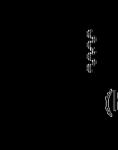
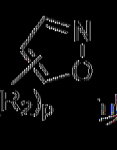
R_{4a}獨立地為經0至2個選自-OH或-CH_3之取代基取代的-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-C(O)$CH(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、-CH_2(環丙基)、-CH_2(環丁基)、-CH_2(氧雜環丁基)、-$N(CH_3)_2$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$N(CH_3)$(環丙基)、氧雜環丁基、氧雜環丁基、四氫哌喃基、吡咯啶基、苯基或哌啶基；且

各R_5獨立地為氫、-CH_3或-CF_3。

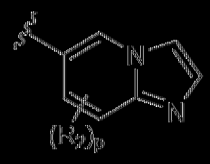
[0067] 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中：

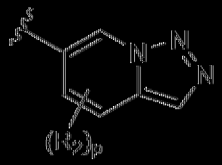
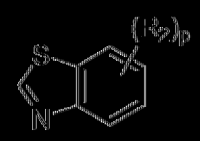
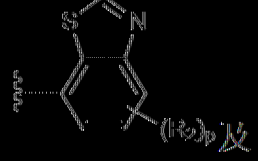
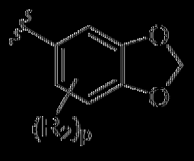
G為：

(i)經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、環丙基、-$S(O)_2CH_3$及-$S(O)_2$(苯基)；

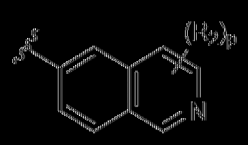
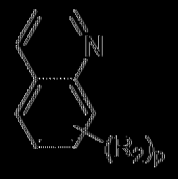
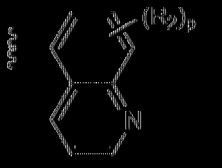
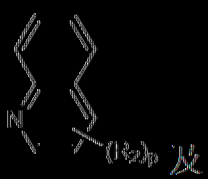
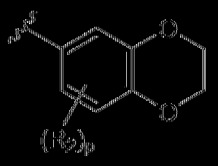
(ii) ；  或  ；

(iii)選自以下之9員雜環：





 及
 ；或

(iv)選自以下之10員雜環：




 及
 ；

A為哌啶基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經-L-R_1取代；

L為一鍵；

R_1為氫、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$或-CH_2CHF_2；

各R_2獨立地為F、-CH_3或-OCH_3；

R_4為哌啶基、氮螺[3.3]庚基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經0至2個R_{4a}取代；

R_{4a}獨立地為-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$C(O)CH(CH_3)_2$、環丙基、環丁基或-CH_2(環丙基)；且

各R_5獨立地為氫、-CH_3或-CF_3。

[0068] 在一個實施例中，提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中：Q_1為A；Q_2為R_5；G為2-甲氧基苯

基；A為經-L-R_4取代之哌啶基；L為一鍵；R_4為經0至2個R_{4a}取代之哌啶基；R_{4a}獨立地為-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH(CH_3)_2$或環丙基；且各R_5獨立地為氫、-CH_3或-CF_3。

【0069】一個實施例提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中該化合物為：2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(5)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-異丙基-5-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(6)；1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(7)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-乙基-5-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(9)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(10)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(34)；5-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(35)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑(36)；5-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑(37)；1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(38)；5-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(39)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-乙基-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(41)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(42)；4-氟-5-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(88)；4-氟-5-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基

磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(89-90)；7-氟-5-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(91)；7-氟-5-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(92-93)；6-氟-5-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(99)；6-氟-5-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(100-101)；4-氟-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(184)；5-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(185)；4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1'-(氧雜環丁-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(186)；4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(187)；4-氟-5-(1'-(2-甲氧基乙基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(188)；4-氟-5-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(189-190)；5-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(191-192)；4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1-(8-(氧雜環丁-3-基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(193-194)；4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(195-196)；4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(197-198)；4-氟-5-(1-(8-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜雙環

[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(199-200)；7-氟-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(201)；5-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(202)；5-(1'-(環丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(203)；7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(204)；5-(1'-環丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(205)；7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1'-(氧雜環丁-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(206)；7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(207)；7-氟-5-(1'-(2-甲氧基乙基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(208)；7-氟-5-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(209-210)；7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(211-212)；7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(213-214)；5-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(215-216)；5-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(217-218)；6-氟-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(240)；5-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-氟-1-甲基-2-

(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(241)；5-(1'-(環丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(242)；5-(1'-環丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(243)；6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1'-(氧雜環丁-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(244)；6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(245)；6-氟-5-(1'-(2-甲氧基乙基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(246)；6-氟-5-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(247-248)；5-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(249-250)；5-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(251-252)；6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(253-254)；6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(255-256)；或6-氟-5-(1-(8-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(257-258)。

【0070】 一個實施例提供一種式(I)化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中該化合物為：2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(1)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(2)；2-(3,4-二甲氧

基苯基)-1-異丙基-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(3)；1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(4)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-乙基-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(8)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(11)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(2-異丙基-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(12)；6-([1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (13)；1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)-2-甲基丙-1-酮(14)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (15)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(2-異丙基-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (16)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(17-18)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(19-20)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(8-(1-異丙基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(21)；6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(22)；2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(23)；2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(24)；2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(25)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(26)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(27)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(28)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(29)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑(30)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑(31)；1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(32)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(33)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-乙基-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(40)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (43)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(44)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(45)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (46)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(2-異丁基-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (47)；6-(1-(2-(環丙基甲基)-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(48)；6-(1-(2-環丁基-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(49)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(8-(1-異丁基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(50)；6-(8-(1-環丙基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(51)；6-(1'-異丁

基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(52)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(53)；2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(54)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(55)；2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(56)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(57)；6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (58)；4-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)喹啉(59)；2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(60)；6-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (61)；2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呯-6-基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(62)；6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(63)；2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(64)；2-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊-5-基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (65)；2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(66)；2-(3-溴-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(67)；2-(4-環丙基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(68)；2-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-

4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (69)；2-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]噻唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (70)；4-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,5-二甲基異噁唑(71)；5-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)喹啉參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (72)；2-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (73)；6-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)異喹啉(74)；6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-2-(4-(苯基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (75)；2-(3-(二氟甲氧基)苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(76)；7-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]噻唑(77)；2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(78)；2-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)噻唑(79)；6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-2-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (80)；6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑(81)；8-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)喹啉(82)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(83)；6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(84-85)；6-(4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(86)；7-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑

(87)；7-氟-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(94-95)；5-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(96)；5-氟-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(97-98)；7-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(102)；7-氟-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(103-104)；4-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(105)；4-氟-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(106-107)；4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(108-109)；6-(1-(1-環丁基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(110-111)；4-(6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯磺醯胺(112)；7-氟-6-(1-(1-異丙基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(113-114)；1-環丙基-4-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(115)；1-環丙基-4-氟-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(116-117)；6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(118)；6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,7-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(119)；6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,5-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-

苯并[d]咪唑(120)；6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(121)；2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(122)；6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(123-124)；6-(6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(125)；6-(6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(126)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(127)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑(128)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(129)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(130)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑(131)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-7-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(132)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-7-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(133)；6-(1-(1-異丙基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(134)；6-(1-(1-環丁基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(135)；6-(1-(1-異丁基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(136)；6-(1-(1-(環丙基甲基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(137)；6-(1-(1-(環丁基甲基)氮雜環庚-4-基)哌啶-

4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(138)；6-(1-(2-異丙基-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(139)；6-(1-(2-環丁基-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(140)；6-(1-(2-異丁基-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(141)；6-(1-(2-(環丙基甲基)-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(142)；6-(1-(2-(環丁基甲基)-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(143)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(144-145)；6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(146-147)；6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(148-149)；6-(1-(8-(環丁基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(150-151)；6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(152-153)；6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(154-155)；6-(1-(8-(環丁基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(156-157)；1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(158-159)；1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-

8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(160-161)；6-(1-(8-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(162-163)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-6-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(164-165)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-6-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(166-167)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(8-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(168-169)；6-(4-(4-異丁基哌呾-1-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(170)；6-(4-(4-(環丙基甲基)哌呾-1-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(171)；6-(4-(4-(環丁基甲基)哌呾-1-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(172)；6-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌呾-1-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(173)；6-(4-(4-環丁基哌呾-1-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(174)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑(175)；1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌呾-1-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(176)；7-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(177)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(178)；6-(1'-(環丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(179)；6-(1'-環丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(180)；7-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(氧雜環丁-3-基)-[1,4'-二

哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(181)；7-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(182)；7-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(183)；7-氟-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(219-220)；5-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(221)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(222)；6-(1'-環丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(223)；6-(1'-(環丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(224)；5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(氧雜環丁-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(225)；5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(226)；5-氟-6-(1'-(2-甲氧基乙基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(227)；5-氟-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(228-229)；6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(230-231)；6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(232-233)；5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(234-235)；5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪

唑(236-237)；5-氟-6-(1-(8-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(238-239)；7-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(259)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(260)；6-(1'-(環丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(261)；6-(1'-環丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(262)；7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(氧雜環丁-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(263)；7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(264)；7-氟-6-(1'-(2-甲氧基乙基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(265)；7-氟-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(266-267)；6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(268-269)；6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(270-271)；7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(272-273)；7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(274-275)；7-氟-6-(1-(8-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(276-277)；4-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-

苯并[d]咪唑(278)；4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(氧雜環丁-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(279)；4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(280)；4-氟-6-(1'-(2-甲氧基乙基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(281)；6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(282-283)；4-氟-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(284-285)；4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(286-287)；4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(288-289)；4-氟-6-(1-(8-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(290-291)；6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(292-293)；4-氟-6-(1-(1-異丙基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(294-295)；4-氟-6-(1-(1-異丁基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(296-297)；6-(1-(1-(環丙基甲基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(298-299)；4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(300-301)；4-氟-6-(1-(1-(2-甲氧基乙基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(302-303)；1,4-二甲

基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(304-305)；1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(306-307)；6-(1-(1-(2-甲氧基乙基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(308-309)；7-氟-6-(1-(1-異丁基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(310-311)；6-(1-(1-環丁基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(312-313)；7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(314-315)；7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(316-317)；1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-苯基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(318)；1-環丙基-4-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(319)；1-環丙基-6-(1'-(環丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(320)；1-環丙基-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(321)；1-環丙基-4-氟-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(322-323)；1-環丙基-6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(324-325)；6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-環丙基-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(326-327)；1-環丙基-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌

啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(328-329)；6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,7-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(330)；6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,5-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(331)；6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(332-333)；6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(334)；6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(335-336)；6-(1'-環丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(337)；6-(1'-(環丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(338)；6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(339)；6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(340-341)；2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(342)；2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(343)；2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(344)；6-(1-(8-環丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(345)；2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(346)；6-(1-(8-環丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-

4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(347)；2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(348)；6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(349-350)；6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(351-352)；6-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(353)；6-(6-(1-(8-環丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(354)；6-(6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(355-356)；6-(6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(357)；6-(6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(358)；6-(6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(359)；6-(6-(1-(8-環丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(360)；6-(6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(361)；6-(6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(362)；1,4-二甲基-6-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪

唑(363)；1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(364)；6-(6-(1-異丙基哌啶-4-基)吡啶-3-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(365)；1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯乙基)-4-甲基哌啶-4-醇(366)；1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-(4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(367)；1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(368)；1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(369)；1,4-二甲基-6-(4-((6-甲基-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(370)；6-(4-((6-異丁基-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(371)；1-環丙基-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(372)；N,N-二甲基-1-(4-(1-甲基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)哌啶-4-胺(374)；N,N-二甲基-1-(4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)哌啶-4-胺(375)；1-(4-(2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(376)；1-(4-(2-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(377)；1-(4-(2-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(378)；N,N-二甲基-1-(4-(1-甲基-2-(2-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)哌啶-4-胺(379)；1-(4-(2-(2-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(380)；1-(4-(2-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲

基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(381)；1-(4-(2-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(382)；4-(6-(4-((4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯甲腈(383)；N,N-二甲基-1-(4-(1-甲基-2-(3-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)哌啶-4-胺(384)；1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(385)；1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯基)-N-乙基-N-甲基哌啶-4-胺(386)；6-(3-氟-4-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(387)；6-(3-氟-4-((順-5-甲基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(388)；6-(4-((4-乙基-1,4-二氮雜環庚-1-基)甲基)-3-氟苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(389)；1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-氟苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(390)；6-(3,5-二氟-4-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(391)；1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2,6-二氟苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(392)；N-環丙基-1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N-甲基哌啶-4-胺(393)；N-環丙基-1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-氟苯甲基)-N-甲基哌啶-4-胺(394)；1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(395)；6-(4-((順-5-異丁基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(396)；6-(4-((順-5-異丙基六氫吡

咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(397)；1,4-二甲基-6-(4-((順-5-甲基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(398)；6-(4-((6-異丙基-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(399)；1,4-二甲基-6-(4-(1'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(400)；6-(4-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(401)；6-(4-((4-(氮雜環丁-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(402)；6-(4-((4-(氮雜環丁-1-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(403)；6-(3-氟-4-((6-異丙基-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(404)；6-(3-氟-5-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(405)；6-(3-((4-(氮雜環丁-1-基)哌啶-1-基)甲基)-5-氟苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(405)；1-環丙基-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(3-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(407)；1-環丙基-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(408)；4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(409)；1-環丙基-4-氟-6-(4-((6-異丙基-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(410)；1-環丙基-4-氟-6-(4-((6-異丁基-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(411)；

1-環丙基-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(412)；6-(4-((4-異丙基哌呾-1-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(413)；6-(4-((4-異丁基哌呾-1-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(414)；1-環丙基-7-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(415)；6-(4-((1-異丙基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(416)；6-(4-((1-異丁基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(417)；6-(1-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(418)；1,4-二甲基-6-(1-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(419)；(4-(6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)膦酸二乙酯(420)；(4-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)膦酸二乙酯(421)；(4-(6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)膦酸二乙酯(422)；1-((4-(1-(115-乙基)-2-(對甲苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯基)甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(423)；N-(4-(6-(4-((4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)甲烷磺醯胺(424)；1-(4-(2-(4-(二甲基胺基)苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(425)；1-(4-(2-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(426)；或N-(3-(6-(4-((4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)甲烷磺醯胺(427)。

【0071】 一個實施例提供TLR9 IC_{50}值≤0.6 μM之式(I)化合物。

【0072】 一個實施例提供TLR9 IC_{50}值≤0.1 μM之式(I)化合物。

【0073】 一個實施例提供TLR9 IC_{50}值≤0.05 μM之式(I)化合物。

【0074】 一個實施例提供TLR9 IC_{50}值≤0.025 μM之式(I)化合物。

【0075】 一個實施例提供TLR9 IC_{50}值≤0.015 μM之式(I)化合物。

【0076】 一個實施例提供TLR9 IC_{50}值≤0.01 μM之式(I)化合物。

【0077】 在另一實施例中，本發明提供一種組合物，其包含至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0078】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0079】 在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0080】 在另一實施例中，本發明提供一種製成本發明化合物之製程。

【0081】 在另一實施例中，本發明提供一種用於製成本發明化合物之中間物。

【0082】 在另一實施例中，本發明提供一種如上文所定義之醫藥組合物，其進一步包含一或多種其他治療劑。

【0083】

定義

一般熟習此項技術者在閱讀以下詳細描述後可更容易地理解本發明之特徵及優勢。應瞭解，上文及下文為了清楚起見在分開的實施例之情形下描述之本發明之某些特徵亦可組合形成單一實施例。相反地，為簡潔起見在單一實施例之情形下描述之本發明之各種特徵亦可組合形成其子組合。本文中鑑別為例示性或較佳的實施例意欲具說明性而非限制性。

【0084】 除非本文中另有具體說明，否則提及單數形式亦可包括複數形式。舉例而言，「一(a及an)」可指代一個，或一或多個。

【0085】 如本文所用，片語「化合物」係指至少一種化合物。舉例而言，式(I)化合物包括一種式(I)化合物及兩種或兩種以上式(I)化合物。

【0086】 除非另有指示，否則假定具有不飽和價數之任何雜原子具有足以使價數飽和之氫原子。

【0087】 本文所闡述之定義優先於以引用之方式併入本文中之任何專利、專利申請案及/或專利申請公開案中所闡述之定義。

【0088】 下文列舉用於描述本發明之各種術語之定義。當術語在整篇說明書中個別地或作為較大基團的一部分使用時，此等定義適用於該等術語(除非其在特定情況下以其他方式受到限制)。

【0089】 在整篇說明書中，熟習此領域者可選擇基團及其取代基以得到穩定的部分及化合物。

【0090】 根據此項技術中使用的慣例，

在本文之結構式中用於描繪作為部分或取代基與核心或主鏈結構之連接點的鍵。

【0091】 如本文所用，術語「鹵基」及「鹵素」係指F、Cl、Br及

I。

【0092】 術語「氰基」係指基團-CN。

【0093】 術語「胺基」係指基團-NH_2。

【0094】 術語「側氧基」係指基團=O。

【0095】 如本文所用，術語「烷基」係指含有例如1至12個碳原子、1至6個碳原子及1至4個碳原子之分支鏈與直鏈飽和脂族烴基。烷基之實例包括但不限於甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及異丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、二級丁基及三級丁基)及戊基(例如正戊基、異戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基及4-甲基戊基。當數字以下標形式出現在符號「C」之後時，下標更具體地定義特定基團可含有之碳原子數。舉例而言，「C_{1-6}烷基」表示具有一至六個碳原子之直鏈及分支鏈烷基。

【0096】 如本文所用，術語「氟烷基」意欲包括經一或多個氟原子取代之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。舉例而言，「C_{1-4}氟烷基」意欲包括經一或多個氟原子取代之C_1、C_2、C_3及C_4烷基。氟烷基之代表性實例包括但不限於-CF_3及-CH_2CF_3。

【0097】 術語「胺基烷基」包括經一或多個胺基取代之分支鏈與直鏈飽和烷基。舉例而言，「胺基烷基」包括-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$及C_{1-4}胺基烷基。

【0098】 術語「羥烷基」包括經一或多個羥基取代之分支鏈及直鏈飽和烷基。舉例而言，「羥烷基」包括-CH_2OH、-CH_2CH_2OH及C_{1-4}羥烷基。

【0099】 術語「胺基烷基」包括經一或多個胺基取代之分支鏈與直

鏈飽和烷基。舉例而言，「胺基烷基」包括-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$及C_{1-4}胺基烷基。

【0100】 術語「氰烷基」包括經一或多個氰基取代之分支鏈與直鏈飽和烷基。舉例而言，「氰烷基」包括-CH_2CN、-CH_2CH_2CN及C_{1-4}氰烷基。

【0101】 如本文所用，術語「烷氧基」係指經由氧原子連接至母分子部分之烷基，例如甲氧基(-OCH_3)。舉例而言，「C_{1-3}烷氧基」表示具有一至三個碳原子之烷氧基。

【0102】 術語「氟烷氧基」及「-O(氟烷基)」表示經由氧鍵(-O-)連接之如上文所定義之氟烷基。舉例而言，「C_{1-4}氟烷氧基」意欲包括C_1、C_2、C_3及C_4氟烷氧基。

【0103】 如本文所用，術語「烷氧基烷基」係指烷氧基經由其氧原子連接至烷基，該烷基經由碳原子連接至母分子部分，例如甲氧基甲基(-CH_2OCH_3)。舉例而言，「C_{2-4}烷氧基烷基」表示具有二至四個碳原子之烷氧基烷基，諸如-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2OCH_2CH_3$及-$CH_2CH_2OCH_2CH_3$。

【0104】 如本文所用，術語「環烷基」係指藉由自飽和環碳原子移除一個氫原子而衍生自非芳族單環或多環烴分子之基團。環烷基之代表性實例包括但不限於環丙基、環戊基及環己基。當數字以下標形式出現在符號「C」之後時，下標更具體地定義特定環烷基可含有之碳原子數。舉例而言，「C_{3-6}環烷基」表示具有三至六個碳原子之環烷基。

【0105】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指代在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反

應或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相匹配的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0106】 式(I)化合物可呈非晶形固體或結晶固體形式提供。可採用凍乾提供呈非晶形固體形式之式(I)化合物。

【0107】 應進一步理解，式(I)化合物之溶劑合物(例如水合物)亦在本發明之範疇內。術語「溶劑合物」意謂式(I)化合物與一或多種溶劑分子(有機抑或無機)之物理性締合。此物理性締合包括氫鍵結。在某些情況下，例如當一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時，溶劑合物將能夠分離。「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離溶劑合物兩者。例示性溶劑合物包括水合物、乙醇合物、甲醇合物、異丙醇化物、乙腈溶劑合物及乙酸乙酯溶劑合物。溶劑化方法在此項技術中已知。

【0108】 前藥之各種形式為此項技術中熟知的且描述於Rautio, J.等人, *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587 (2018)中。

【0109】 另外，式(I)化合物在製備之後可經分離及純化以獲得含有量分別等於或大於式(I)化合物(「實質上純」)之99重量%的組合物，其隨後如本文所描述使用或調配。本文中亦考慮此類「實質上純的」式(I)化合物作為本發明之一部分。

【0110】 「穩定化合物」及「穩定結構」意指足夠穩固能經受自反應混合物分離至適用純度且調配成有效治療劑的化合物。本發明意欲包括穩定化合物。

【0111】 「治療有效量」意欲包括有效充當TLR9抑制劑或有效治療或預防與纖維化疾病或病症(膽酸失調)相關之病症，諸如病理性纖維化的單獨本發明化合物之量或所主張化合物之組合之量或本發明化合物與其

他活性成分組合之量。

【0112】 如本文所用，「治療(treating或treatment)」涵蓋治療哺乳動物，尤其人類之疾病狀態，且其包括：(a)預防哺乳動物出現該疾病狀態，尤其在此類哺乳動物易有該疾病狀態、但尚未診斷為有該疾病狀態時；(b)抑制該疾病狀態，亦即遏制其發展；及/或(c)緩解該疾病狀態，亦即促使疾病狀態消退。

【0113】 本發明化合物意欲包括本發明化合物中出現之原子之所有同位素。同位素包括原子數相同但質量數不同之彼等原子。作為一般實例但非限制性地，氫之同位素包括氘(D)及氚(T)。碳之同位素包括^{13}C及^{14}C。本發明之同位素標記化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文所描述之方法，使用適當同位素標記試劑代替原本採用之未標記試劑來製備。舉例而言，甲基($-CH_3$)亦包括氘化甲基，諸如$-CD_3$。

【0114】

實用性

本發明之化合物適用於抑制TLR9受體。

【0115】 一個實施例提供一種用於治療需要此類治療之患者的與膽酸失調相關之疾病、病症或病況的方法，且該方法包含向患者投與治療有效量的本發明化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0116】 一個實施例提供一種用於治療需要此類治療之患者的與TLR9受體之活性相關之疾病、病症或病況的方法，其包含向患者投與治療有效量之本發明化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥學上可接受

之鹽或溶劑合物。

【0117】 一個實施例提供一種用於治療疾病、病症或病況之方法，其包含單獨或視情況與另一種本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑組合向需要此類治療之患者投與治療有效量的至少一種本發明化合物。

【0118】 一個實施例提供一種用於引發患者之TLR9受體促效作用的方法，其包含向患者投與治療有效量之本發明化合物或其立體異構物、互變異構物或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0119】 在一些實施例中，疾病、病症或病況與TLR9功能障礙相關，包括病理性纖維化、癌症、發炎性病症、代謝性或膽汁鬱積性病症。

【0120】 在一些實施例中，疾病、病症或病況與纖維化相關，包括肝纖維化、膽纖維化、腎纖維化、心臟纖維化、皮膚纖維化、眼纖維化及胰臟纖維化。

【0121】 在其他實施例中，疾病、病症或病況與細胞增生性病症相關，諸如癌症。在一些實施例中，癌症包括實體腫瘤生長或贅瘤形成。在其他實施例中，癌症包括腫瘤轉移。在一些實施例中，癌症為肝臟、膽囊、小腸、大腸、腎臟、前列腺、膀胱、血液、骨、大腦、乳房、中樞神經系統、子宮頸、結腸、子宮內膜、食道、生殖器、泌尿生殖道、頭、喉、肺、肌肉組織、頸、口腔黏膜或鼻黏膜、卵巢、胰臟、皮膚、脾、胃、睾丸或甲狀腺之癌症。在其他實施例中，癌症為癌瘤、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑色素瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤或精原細胞瘤。

【0122】 可根據本發明預防、調節或治療的與FXR活性相關的疾病、病症或病況之實例包括但不限於移植注射、纖維化病症(例如肝纖維

化、腎臟纖維化)、發炎性病症(例如急性肝炎、慢性肝炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、腸激躁症候群(IBS)、發炎性腸病(IBD))，以及細胞增生性病症(例如癌症、骨髓瘤、纖維瘤、肝細胞癌、大腸直腸癌、前列腺癌、白血病、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、實體腫瘤)。

【0123】 適合於藉由本發明化合物預防或治療的纖維化病症、發炎性病症以及細胞增生性病症包括但不限於非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、酒精性或非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、藥物誘發性肝炎、膽汁性肝硬化、門靜脈高血壓、再生障礙、肝機能減退、肝血流失調、腎病變、腸激躁症候群(IBS)、發炎性腸病(IBD)、胰臟分泌異常、良性前列腺增生、神經病變性膀胱疾病、糖尿病性腎病變、局灶節段性腎小球硬化、IgA腎病變、由藥物或移植誘發之腎病變、自體免疫性腎病變、狼瘡性腎炎肝纖維化、腎臟纖維化、慢性腎病(CKD)、糖尿病性腎病(DKD)、皮膚纖維化、瘢痕瘤、全身性硬化症、硬皮病、病毒誘發之纖維化、特發性肺纖維化(IPF)、間質性肺病、非特異性間質性肺炎(NSIP)、普通間質性肺炎(UIP)、放射線誘發之纖維化、家族性肺纖維化、氣道纖維化、慢性阻塞性肺病(COPD)、脊髓腫瘤、椎間盤突出、椎管狹窄、心臟衰竭、心臟纖維化、血管纖維化、血管周纖維化、口蹄疫、癌症、骨髓瘤、纖維瘤、肝細胞癌、大腸直腸癌、前列腺癌、白血病、慢性淋巴球性白血病、卡波西氏肉瘤、實體腫瘤、腦梗塞、腦出血、神經性疼痛、周邊神經病變、老年性黃斑部病變(AMD)、青光眼、眼纖維化、角膜瘢痕、糖尿病性視網膜病變、增生性玻璃體視網膜病變(PVR)、瘢痕性類天疱瘡、青光眼濾過術瘢痕、克羅恩氏病(Crohn's disease)或全身性紅斑狼瘡；由創傷癒合異

常引起之瘢痕瘤形成；器官移植後出現之纖維化、骨髓纖維化及肌瘤。在一個實施例中，本發明提供一種用於治療纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症之方法，其包含單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型之治療劑組合向需要此類治療之患者投與治療有效量的至少一種本發明化合物。

【0124】 在另一實施例中，本發明提供一種用於療法中之本發明化合物。

【0125】 在另一實施例中，本發明提供一種用於療法中之本發明化合物，該療法係用於治療其纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症。

【0126】 在另一實施例中，本發明亦提供本發明化合物之用途，其用於製造治療其纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症之藥物。

【0127】 在另一實施例中，本發明提供一種用於治療纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量的第一及第二治療劑，其中該第一治療劑為本發明化合物。

【0128】 在另一實施例中，本發明提供同時、分開或依序用於療法中之本發明化合物與其他治療劑之組合製劑。

【0129】 在另一實施例中，本發明提供同時、分開或依序用於治療纖維化病症、發炎性病症或細胞增生性病症之本發明化合物與其他治療劑之組合製劑。

【0130】 本發明之化合物可與其他治療劑組合使用，該(等)其他治療劑諸如一或多種抗纖維化及/或抗炎性治療劑。

【0131】 在一個實施例中，用於組合醫藥組合物或組合方法或組合用途之其他治療劑係選自以下治療劑中之一或多者(較佳一至三者)：

TGFβ受體抑制劑(例如高倫替布(galunisertib))；TGFβ合成抑制劑(例如吡非尼酮(pirfenidone))；血管內皮生長因子(VEGF)、血小板源生長因子(PDGF)及纖維母細胞生長因子(FGF)受體激酶之抑制劑(例如尼達尼布(nintedanib))；人類化抗$\alpha_v\beta6$整合素單株抗體(例如3G9)；人類重組正五聚素蛋白-2；重組人類血清類澱粉蛋白P；針對TGFβ-1、TGFβ-2及TGFβ-3之重組人類抗體；內皮素受體拮抗劑(例如馬西替坦(macitentan))；干擾素γ；c-Jun胺基端激酶(JNK)抑制劑(例如4-[[9-[(3S)-四氫-3-呋喃基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)胺基]-9H-嘌呤-2-基]胺基]-反-環己醇)；3-戊基苯乙酸(PBI-4050)；含有錳(III)之經四取代卟啉衍生物；靶向伊紅趨素-2之單株抗體；介白素-13 (IL-13)抗體(例如雷布瑞奇單抗(lebrikizumab)、塔羅金單抗(tralokinumab))；靶向介白素4 (IL-4)及介白素13 (IL-13)之雙特異性抗體；NK1速激肽受體促效劑(例如Sar^9、$Met(O_2)^{11}$-Substance P)；辛曲德開貝舒托(Cintredekin Besudotox)；針對結締組織生長因子之人類重組DNA源性IgG1 κ單株抗體；及對CC-趨化介素配體2具選擇性之全人類IgG1 κ抗體(例如卡魯單抗(carlumab)、CCX140)；抗氧化劑(例如N-乙醯半胱胺酸)；磷酸二酯酶5 (PDE5)抑制劑(例如西地那非(sildenafil))；用於治療阻塞性氣道疾病之藥劑，諸如蕈毒鹼拮抗劑(例如噻托銨(tiotropium)、溴化丙托銨(ipatropium bromide))；腎上腺素β2促效劑(例如舒喘靈(salbutamol)、沙美特羅(salmeterol))；皮質類固醇(例如曲安西龍(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、氟替卡松(fluticasone))；免疫抑制劑(例如他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、吡美莫司(pimecrolimus))；及適用於治療纖維化病況(諸如肝纖維化、膽纖維化及腎纖維化)、非酒精性脂肪肝病(NALFD)、非酒精

性脂肪性肝炎(NASH)、心臟纖維化、特發性肺纖維化(IPF)及全身性硬化症之治療劑。適用於治療此等纖維化病況之治療劑包括但不限於FXR促效劑(例如OCA、GS-9674及LJN452)；LOXL2抑制劑(例如辛圖珠單抗(simtuzumab))；LPA1拮抗劑(例如BMS-986020及SAR 100842)；PPAR調節劑(例如埃菲卟啉(elafibrinor)、吡格列酮(pioglitazone)及沙格列讓(saroglitazar)、IVA337)；SSAO/VAP-1抑制劑(例如PXS-4728A及SZE5302)；ASK-1抑制劑(例如GS-4997或司隆色替(selonsertib))；ACC抑制劑(例如CP-640186及NDI-010976或GS-0976)；FGF21模擬物(例如LY2405319及BMS-986036)；凋亡蛋白酶抑制劑(例如恩利卡生(emricasan))；NOX4抑制劑(例如GKT137831)；MGAT2抑制劑(例如BMS-963272)；αV整合素抑制劑(例如阿吐珠單抗(abituzumab))；及膽酸/脂肪酸結合物(例如，阿雷美羅(aramchol))。本發明之各種實施例之FXR促效劑亦可與一或多種治療劑組合使用，該一或多種治療劑諸如CCR2/5抑制劑(例如西尼韋羅(cenicriviroc))；半乳糖凝集素-3抑制劑(例如TD-139、GR-MD-02)；白三烯受體拮抗劑(例如泰魯司特(tipelukast)、孟魯司特(montelukast))；SGLT2抑制劑(例如達格列淨(dapagliflozin)、瑞格列淨(remogliflozin))；GLP-1受體促效劑(例如利拉魯肽(liraglutide)及司美魯肽(semaglutide))；FAK抑制劑(例如GSK-2256098)；CB1反向促效劑(例如JD-5037)；CB2促效劑(例如APD-371及JBT-101)；自分泌運動因子(autotaxin)抑制劑(例如GLPG1690)；脯胺醯基t-RNA合成酶抑制劑(例如鹵夫酮(halofugenone))；FPR2促效劑(例如ZK-994)；及THR促效劑(例如MGL:3196)。在另一實施例中，用於組合醫藥組合物或組合方法或組合用途中之其他治療劑係選自免疫腫瘤劑中之一或多者(較佳一至三者)，該

等免疫腫瘤劑諸如阿侖單抗(Alemtuzumab)、阿特珠單抗(Atezolizumab)、伊匹木單抗(Ipilimumab)、納武單抗(Nivolumab)、奧伐木單抗(Ofatumumab)、帕博利珠單抗(Pembrolizumab)及利妥昔單抗(Rituximab)。

【0132】 當本文使用術語「TLR9相關病況」或「TLR9相關疾病或病症」時，各意欲涵蓋所有以上鑑別之病況，如同詳細重複一樣，以及受TLR9抑制影響之任何其他病況。

【0133】 當與本發明化合物組合使用時，以上其他治療劑可例如以*Physicians' Desk Reference* (PDR)中所指示或如一般熟習此項技術者以其他方式測定之彼等量使用。在本發明之方法中，此類其他治療劑可在投與本發明化合物之前、同時或之後投與。本發明亦提供能夠治療與TLR9相關之病況之醫藥組合物。

【0134】 本發明組合物可含有如上文所描述之其他治療劑，且可例如根據諸如醫藥調配之技術中所熟知之技術藉由採用習知固體或液體媒劑或稀釋劑以及適於所需投與模式之一類醫藥添加劑調配。

【0135】 因此，本發明進一步包括包含一或多種式(I)化合物及醫藥學上可接受之載劑的組合物。

【0136】 「醫藥學上可接受之載劑」係指用於將生物活性劑遞送至動物，尤其哺乳動物之技術中普遍接受之介質。醫藥學上可接受之載劑係根據一般熟習此項技術者之領域內的多個因素調配。此等因素包括但不限於：所調配之活性劑的類型及性質；要投與含該試劑之組合物的個體；組合物之預期投與途徑；以及所靶向之治療適應症。醫藥學上可接受之載劑包括水性與非水性液體介質兩者，以及多種固體及半固體劑型。除活性劑

以外，此類載劑還可包括多種不同成分及添加劑，此類另外的成分出於一般熟習此項技術者熟知之各種原因(例如使活性劑、黏合劑等穩定)而包括於調配物中。適合之醫藥學上可接受之載劑及參與其選擇之因素的描述見於各種可容易獲得之來源中，諸如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第22版(2013)中。

【0137】 根據式(I)之化合物可藉由適合於待治療病況之任何手段投與，其可視定點治療之需要或待遞送之式(I)化合物之量而定。

【0138】 式(I)化合物可藉由任何適合途徑投與，較佳呈適於此途徑之醫藥組合物形式且以對預期治療有效之劑量投與。本發明之化合物及組合物可例如以含有醫藥學上可接受之習知載劑、佐劑及媒劑之劑量單位調配物形式，經口、經黏膜或非經腸(包括血管內、靜脈內、腹膜內、皮下、肌肉內及胸骨內)投與。舉例而言，醫藥載劑可含有甘露糖醇或乳糖與微晶纖維素之混合物。混合物可含有另外的組分，諸如潤滑劑，例如硬脂酸鎂；及崩解劑，諸如交聯普維酮(crospovidone)。可將載劑混合物填充至明膠膠囊中或壓縮為錠劑。醫藥組合物可例如呈口服劑型或輸注形式投與。

【0139】 對於經口投與，醫藥組合物可呈例如錠劑、膠囊、液體膠囊、懸浮液或液體形式。醫藥組合物較佳以含有特定量活性成分之劑量單元形式製得。舉例而言，醫藥組合物可呈包含約0.1至1000 mg、較佳約0.25至250 mg及更佳約0.5至100 mg範圍內之一定量之活性成分的錠劑或膠囊形式提供。用於人類或其他哺乳動物之適合之每日劑量可視患者之病況及其他因素而廣泛變化，但可使用常規方法確定。

【0140】 本文中考慮之任何醫藥組合物均可例如經由任何可接受且

適合的口服製劑經口遞送。例示性口服製劑包括但不限於例如錠劑、糖衣錠、口含錠、水性及油性懸浮液、可分散粉劑或顆粒、乳液、硬膠囊及軟膠囊、液體膠囊、糖漿及酏劑。意欲經口投與之醫藥組合物可根據此項技術中已知用於製造意欲經口投與之醫藥組合物的任何方法製備。為了提供醫藥學上適口的製劑，根據本發明之醫藥組合物可含有至少一種選自甜味劑、調味劑、著色劑、緩和劑、抗氧化劑及防腐劑之試劑。

【0141】 錠劑可例如藉由將至少一種式(I)化合物與至少一種適用於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑摻和來製備。例示性賦形劑包括但不限於例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣及磷酸鈉；粒化劑及崩解劑，諸如微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、玉米澱粉及褐藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠、聚乙烯-吡咯啶酮及阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸及滑石。另外，錠劑可為未包覆包衣或藉由已知技術包覆包衣以掩蔽口味不適藥物之較差味道，或延遲活性成分在胃腸道中之崩解及吸收，從而使活性成分之作用維持較長時間段。例示性水溶性味道掩蔽材料包括但不限於羥丙基-甲基纖維素及羥丙基-纖維素。例示性延時材料包括但不限於乙基纖維素及乙酸丁酸纖維素。

【0142】 硬明膠膠囊可例如藉由將至少一種式(I)化合物與至少一種惰性固體稀釋劑，諸如碳酸鈣、磷酸鈣及高嶺土混合來製備。

【0143】 軟明膠膠囊可例如藉由將至少一種式(I)化合物與至少一種水溶性載劑(諸如聚乙二醇)及至少一種油性介質(諸如花生油、液體石蠟及橄欖油)混合來製備。

【0144】 水性懸浮液可例如藉由將至少一種式(I)化合物與適合於製造水性懸浮液之至少一種賦形劑摻合來製備。適合於製造水性懸浮液之例

示性賦形劑包括但不限於例如懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基-纖維素、海藻酸鈉、褐藻酸、聚乙烯-吡咯啶酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑，諸如天然存在之磷脂，例如卵磷脂；環氧烷與脂肪酸之縮合產物，諸如聚氧乙烯硬脂酸酯；環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，諸如十七伸乙基-氧基十六醇；環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯之縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯；及環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐之偏酯之縮合產物，諸如聚乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。水性懸浮液亦可含有至少一種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯及對羥基苯甲酸正丙酯；至少一種著色劑；至少一種調味劑；及/或至少一種甜味劑，包括但不限於例如蔗糖、糖精及阿斯巴甜糖。

【0145】 油性懸浮液可例如藉由使至少一種式(I)化合物懸浮於植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油及椰子油)或礦物油(諸如液體石蠟)中來製備。油性懸浮液亦可含有至少一種增稠劑，諸如蜂蠟、硬石蠟及鯨蠟醇。為了提供適口的油性懸浮液，可向油性懸浮液中添加上文已描述之至少一種甜味劑及/或至少一種調味劑。油性懸浮液可另外含有至少一種防腐劑，包括但不限於例如抗氧化劑，諸如丁基化羥基大茴香醚及α-生育酚。

【0146】 可分散粉劑及顆粒可例如藉由將至少一種式(I)化合物與至少一種分散劑及/或濕潤劑、至少一種懸浮劑及/或至少一種防腐劑摻合來製備。適合的分散劑、濕潤劑及懸浮劑如上文已描述。例示性防腐劑包括但不限於例如抗氧化劑，例如抗壞血酸。此外，可分散粉劑及顆粒亦可含有至少一種賦形劑，包括但不限於例如甜味劑、調味劑及著色劑。

【0147】 至少一種式(I)化合物之乳液可例如製備成水包油乳液。包

含式(I)化合物之乳液之油相可由已知成分以已知方式構成。油相可由(但不限於)以下提供：例如，植物油，諸如橄欖油及花生油；礦物油，諸如液體石蠟；及其混合物。雖然該相可僅包含乳化劑，但其亦可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或脂肪及油兩者之混合物。適合乳化劑包括但不限於例如天然存在之磷脂，例如大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐之酯或偏酯，諸如山梨糖醇酐單油酸酯；及偏酯與環氧乙烷之縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。較佳地，親水性乳化劑與充當穩定劑之親脂性乳化劑一起包括在內。亦較佳包括油及脂肪兩者。總之，乳化劑在存在或不存在穩定劑之情況下構成所謂乳化蠟，且該蠟與油及脂肪一起構成所謂乳化軟膏基劑，其形成乳膏調配物之油性分散相。乳液亦可含有甜味劑、調味劑、防腐劑及/或抗氧化劑。適合用於本發明調配物中之乳化劑及乳液穩定劑包括Tween 60、Span 80、鯨蠟硬脂醇、肉豆寇醇、單硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸鈉、單獨或含蠟之二硬脂酸甘油酯或此項技術中所熟知之其他物質。

【0148】 式(I)化合物亦可例如經由任何醫藥學上可接受且適合的可注射形式靜脈內、皮下及/或肌肉內遞送。例示性可注射形式包括但不限於例如包含可接受之媒劑及溶劑之無菌水溶液，該等媒劑及溶劑諸如水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液；無菌水包油微乳液；及水性或油性懸浮液。

【0149】 用於非經腸投與之調配物可呈水性或非水性等張無菌注射溶液或懸浮液形式。此等溶液及懸浮液可使用用於經口投與調配物之所提及載劑或稀釋劑中之一或多者或藉由使用其他適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑，由無菌粉劑或顆粒製備。化合物可溶解於水、聚乙二醇、丙二醇、

乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化鈉、黃蓍膠及/或各種緩衝液中。其他佐劑及投與模式在醫藥技術中為廣泛熟知。活性成分亦可藉由呈含適合載劑(包括生理鹽水、右旋糖或水)或含環糊精(亦即Captisol)、共溶劑增溶(亦即丙二醇)或膠束增溶(亦即Tween 80)之組合物形式注射來投與。

【0150】 無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。可接受媒劑及溶劑可採用水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。另外，習知地採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。

【0151】 無菌可注射水包油微乳液可例如藉由以下製備：1)使至少一種式(I)化合物溶解於油相，諸如大豆油與卵磷脂之混合物中；2)將含有油相之式(I)與水及甘油混合物組合；及3)處理組合以形成微乳液。

【0152】 無菌水性或油性懸浮液可根據此項技術中已知之方法製備。舉例而言，無菌水性溶液或懸浮液可用非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑，諸如1,3-丁二醇製備；且無菌油性懸浮液可用可接受之無菌無毒溶劑或懸浮介質，諸如無菌不揮發性油(例如合成單甘油酯或二甘油酯)及脂肪酸(諸如油酸)製備。

【0153】 可用於本發明之醫藥組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑包括但不限於離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；自乳化藥物遞送系統(SEDDS)，諸如d-α-生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯；用於醫藥劑型中之界面活性劑，諸如Tween、聚乙氧基化蓖麻油(諸如

CREMOPHOR界面活性劑(BASF))或其他類似聚合遞送基質；血清蛋白，諸如人血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽；甘胺酸；山梨酸；山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解液，諸如魚精蛋白硫酸鹽；磷酸氫二鈉；磷酸氫鉀；氯化鈉；鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；基於纖維素之物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物；聚乙二醇；及羊毛脂。環糊精(諸如α-環糊精、β-環糊精及γ-環糊精)或經化學改質之衍生物(諸如羥烷基環糊精，包括2-羥丙基-環糊精及3-羥丙基-環糊精)或其他經溶解衍生物亦可有利地用於增強本文所描述之式之化合物的遞送。

【0154】 本發明之醫藥學活性化合物可根據藥學習知方法經處理以產生用於向包括人類及其他哺乳動物之患者投與之藥劑。醫藥組合物可經歷諸如滅菌之習知醫藥學操作及/或可含有習知佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、緩衝劑等。錠劑及丸劑可另外製備有腸溶包衣。此類組合物亦可包含佐劑，諸如濕潤劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0155】 所投與化合物之量及用本發明之化合物及/或組合物治療疾病病況之給藥方案視多種因素而定，該等因素包括個體之年齡、體重、性別、醫學病況；疾病類型；疾病嚴重程度；投與途徑及頻率；及所採用之特定化合物。因此，給藥方案可廣泛變化，但可使用標準方法常規地確定。每公斤體重約0.001至100 mg，較佳每公斤體重約0.0025與約50 m體重之間且最佳每公斤體重約0.005至10 mg之間的每日劑量可為適當的。每日劑量可以每天一至四次劑量投與。其他給藥時程包括每週一次劑量及每兩天一次劑量的循環。

【0156】 出於治療目的，本發明之活性化合物一般與一或多種適合

於指定投與途徑的佐劑組合。若經口投與，則可將化合物與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉鹽及鈣鹽、明膠、阿拉伯樹膠、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮及/或聚乙烯醇摻合且隨後製錠或囊封以方便投與。此等膠囊或錠劑可含有如可以於羥丙基甲基纖維素中之活性化合物之分散液形式提供的控制釋放製劑。

【0157】 本發明之醫藥組合物包含至少一種式(I)化合物且視情況包含另外的選自醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑之試劑。本發明之替代組合物包含本文所描述之式(I)化合物或其前藥及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【0158】 本發明亦涵蓋一種製品。如本文所用，製品意欲包括但不限於套組及包裝。本發明之製品包含：(a)第一容器；(b)位於第一容器內之醫藥組合物，其中組合物包含第一治療劑，該第一治療劑包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽形式；以及(c)藥品說明書，其陳述醫藥組合物可用於治療心血管病症、多尿症及/或鈉尿。在另一實施例中，藥品說明書闡述醫藥組合物可與治療心血管病症、多尿症及/或鈉尿之第二治療劑組合使用(如上文所定義)。製品可進一步包含：(d)第二容器，其中組分(a)及(b)位於第二容器中，且組分(c)位於第二容器內或外。位於第一及第二容器內意謂各別容器將物品容納於其邊界內。

【0159】 第一容器為用於容納醫藥組合物之盛器。此容器可用於製造、儲存、運送及/或個別/整體出售。第一容器意欲涵蓋瓶子、罐、小瓶、燒瓶、注射器、管(例如用於乳膏製劑)或用以製造、容納、儲存或分配醫藥產品之任何其他容器。

【0160】 第二容器為用於容納第一容器及視情況存在之包裝說明書的容器。第二容器之實例包括但不限於盒(例如卡紙板或塑膠)、板條箱、紙盒、袋(例如紙袋或塑膠袋)、小袋及大袋。藥品說明書可經由膠帶、膠、U形釘或另一附著方法物理附著於第一容器之外部，或其可留在第二容器內部而不藉助於任何物理方式附著於第一容器。或者，藥品說明書位於第二容器外部上。當位於第二容器之外部上時，藥品說明書較佳經由膠帶、膠、U形釘或另一附著方法以物理方式附著。或者，其可與第二容器外部相鄰或接觸但不物理附著。

【0161】 藥品說明書為敍述與位於第一容器內之醫藥組合物相關之資訊的標記、標籤、標誌或其他書寫紙片。所敍述資訊通常將由控管出售製品之地區的監管機構(例如美國食品與藥物管理局(the United States Food and Drug Administration))確定。較佳地，藥品說明書具體敍述醫藥組合物已經批准用於之適應症。藥品說明書可由任何材料製成，個人可從上面讀取其中或其上所含之資訊。較佳地，藥品說明書為上面已形成(例如印刷或塗覆)所需資訊的可印刷材料(例如紙、塑膠、卡紙板、箔、黏著劑背襯紙或塑膠)。

【0162】

製備方法

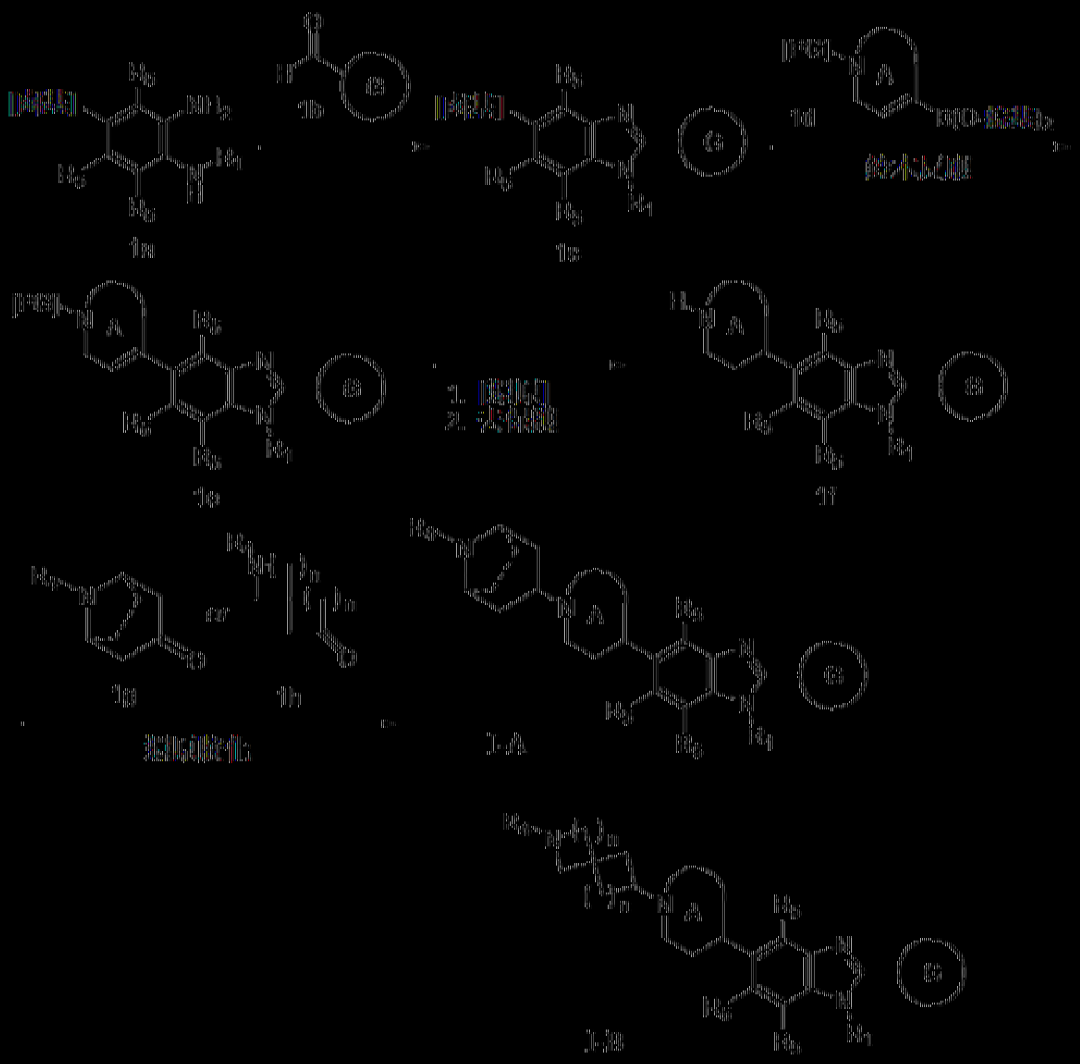
本發明之化合物可以熟習此項有機合成技術者熟知之多種方式製備。本發明之化合物可使用下文所描述之方法以及有機合成化學技術中已知之合成方法或如熟習此項技術者所瞭解之其變化形式合成。較佳方法包括但不限於下文所描述之彼等方法。

【0163】 此章節中描述之反應及技術在適於所用試劑及材料之溶劑

中進行且適合於所實現之轉化。另外，在下文所描述之合成方法之描述中，應理解所提出之所有反應條件(包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)均選擇熟習此項技術者將容易識別之該反應之標準條件。熟習有機合成技術者應理解，分子之各個部分上所存在之官能基須與所提出之試劑及反應相容。對與反應條件相容之取代基的此等限制對於熟習此項技術者而言將顯而易見，於是必須使用替代方法。有時將需要作出判斷以修改合成步驟之次序或選擇一種特定製程流程而非另一種，從而獲得本發明之所需化合物。亦將認識到，在本領域中，任何合成途徑之規劃中的另一主要考慮因素為審慎選擇用於保護本發明所描述化合物中存在之反應性官能基的保護基。向經培訓之從業者描述多種替代方式的權威性說明為Greene等人(*Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, Wiley and Sons (1999))。

【0164】

流程1



流程1描述式I之子集式I-A及I-B之化合物的合成。此流程中之術語「鹵基」係指一般熟習此項技術者認為適合於置換所欲轉化的任何鹵素。術語「PG」係指任何適合之胺基保護基，諸如胺基甲酸烷基酯、烷基醯胺基或烷基。如式I-A及I-B中所示之環A在1*H*-苯并[d]咪唑環之5位處經取代，然而一般技術者可容易地修改此合成流程以藉由使用適當起始物質將環A安置於6位。

[0165] 可使化合物1a與醛1b在加熱情況下於任何典型反應溶劑(例如EtOH、DMF、DMSO、NMP)中反應。反應可在諸如碳酸鉀或碳酸氫鈉之鹼存在下進行，但並非必需。添加添加劑偏重硫酸氫鈉並非必須，但可加快反應。化合物1c可與硼酸酯1d在標準鈴木偶合條件下偶合。所得

烯烴可藉由使用諸如Pd或Pt之催化劑進行催化氫化來還原。一般熟習此項技術者可使用適當試劑及條件移除保護基PG。可用諸如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉之還原劑在酸催化劑(亦即，AcOH)存在或不存在下實現胺1f與酮1g或1h之還原胺化，得到式I-A及I-B化合物。

【0166】

實例

本發明之化合物及用於製備本發明之化合物的中間物可使用以下實例中所展示之程序及相關程序製備。此等實例中所使用之方法及條件及在此等實例中製備之實際化合物並不意欲為限制性的，而是意欲展示可如何製備本發明之化合物。當不藉由本文所描述之程序製備時，此等實例中所使用之起始物質及試劑通常為可商購的或在化學文獻中報導或可藉由使用化學文獻中所描述之程序製備。本發明在以下實例中進一步定義。應理解，僅以說明方式提供該等實例。依據以上論述及實例，熟習此項技術者可確定本發明之基本特徵，且在不背離其精神及範疇的情況下，可進行各種改變及修改以使本發明適於各種用途及條件。因此，本發明不受下文所闡述之說明性實例限制，而是由其隨附申請專利範圍界定。

【0167】 在所給出之實例中，片語「乾燥且濃縮」一般係指在有機溶劑中經硫酸鈉或硫酸鎂對溶液進行乾燥，接著自濾液過濾及移除溶劑(一般在減壓下及在適合於材料穩定性之溫度下)。

【0168】 使用Isco中壓層析設備(Teledyne Corporation)，用預裝填之矽膠濾筒，用指定溶劑或溶劑混合物溶離進行管柱層析。使用大小適於待分離物質之量的逆相管柱(Waters Sunfire C_{18}、Waters XBridge C_{18}、PHENOMENEX® Axia C_{18}、YMC S5 ODS或其類似管柱)，通常用亦含

有0.05%或0.1%三氟乙酸或10 mM乙酸銨的遞增濃度之甲醇或乙腈/水梯度溶離，在適合於管柱大小及待實現之分離之溶離速率下進行製備型高效液相層析(HPLC)。使用ChemDraw Ultra, 9.0.5版(CambridgeSoft)確定化學名稱。使用以下縮寫：

ACN	乙腈
AcOH	乙酸
aq.	水溶液
鹽水	飽和氯化鈉水溶液
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DMAP	二甲胺基吡啶
DMF	*N*,*N*-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EtOAc	乙酸乙酯
FA	甲酸
g	公克
h	小時
Hex	己烷
HPLC	高效液相層析
IPA	異丙醇
LCMS	液相層析-質譜聯用
MeCN	乙腈

MeOH	甲醇
NMP	*N*-甲基吡咯啶酮
Oxone	過氧硫酸鉀
Pd(dppf)Cl_2	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)
pet醚	石油醚
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
XPhos-Pd-G3	甲烷磺酸(2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II)

【0169】

製備

除非另外指出，否則所有試劑皆購自商業來源且不經進一步純化即使用。所有涉及空氣敏感或濕氣敏感試劑之反應均在惰性氛圍下進行。在Bruker 400或JEOL Eclipse 500譜儀上記錄質子磁共振波譜。

【0170】

分析型LC/MS方法

方法1：管柱：Waters XBridge C18，2.1 mm×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含0.1%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水，含0.1%三氟乙酸；溫度：50℃；梯度：0% B至100% B歷時3 min，隨後在100% B保持0.50 min；流量：1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。

【0171】 方法2：管柱：Waters XBridge C18，2.1 mm×50 mm，

1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含10 mM乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水，含10 mM乙酸銨；溫度：50℃；梯度：0% B至100% B歷時3 min，隨後在100% B保持0.50 min；流量：1 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。

【0172】方法3：管柱：Waters Acquity BEH C18，2.1 mm×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含0.05%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水，含0.05%三氟乙酸；溫度：60℃；梯度：2% B至98% B歷時1 min，隨後在98% B保持0.50 min；流量：0.8 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。

【0173】方法4：管柱：Waters Acquity BEH C18，2.1 mm×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含0.05%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水，含0.05%三氟乙酸；溫度：50℃；梯度：0% B至100% B歷時3 min，隨後在100% B保持0.50 min；流量：1.0 mL/min；偵測：MS及UV (220, 254 nm)。

【0174】方法5：管柱：Waters Acquity BEH C18，2.1 mm×50 mm，1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含10 mM NH_4OAc；移動相B：95:5乙腈:水，含10 mM NH_4OAc；溫度：50℃；梯度：0% B至100% B歷時3 min，隨後在100% B保持0.50 min；流量：1.0 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。

【0175】方法6：管柱：HALO C18，3.0 mm×30 mm，2.7 μm粒子；移動相A：水，含0.05%三氟乙酸；移動相B：乙腈，含0.05%三氟乙酸；溫度：40℃；梯度：5% B至50% B歷時2 min，50% B至100% B歷時0.4 min，隨後在100% B保持0.40 min；流量：1.5 mL/min；偵測：MS及

UV (220 nm)。

【0176】 方法7：管柱：HALO C18，3.0 mm×30 mm，2.0 μm粒子；移動相A：水，含0.1%甲酸；移動相B：乙腈，含0.05%甲酸；溫度：40℃；梯度：5% B至100% B歷時1.2 min，隨後在100% B保持0.60 min；流量：1.2 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。

【0177】 方法8：管柱：HALO C18，3.0 mm×30 mm，2.7 μm粒子；移動相A：水，含0.05%三氟乙酸；移動相B：乙腈，含0.05%三氟乙酸；溫度：40℃；梯度：5% B至100% B歷時1.3 min，隨後在100% B保持0.50 min；流量：1.5 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。

【0178】 方法9：管柱：Shim-pack Scepter C18，3.0 mm×33 mm，3.0 μm粒子；移動相A：水，含5 mM碳酸氫銨；移動相B：乙腈；溫度：40℃；梯度：50% B至95% B歷時2 min，隨後在95% B保持0.70 min；流量：1.5 mL/min；偵測：MS及UV (220 nm)。

【0179】

對掌性分析方法

SFC方法1：儀器：Shimadzu Nexera UC SFC；管柱：Chiral OD，4.6×100 mm，5微米；移動相：70% CO_2/30% MeOH，含0.1% DEA；流動條件：2 mL/min；偵測器波長：220 nm。

【0180】 SFC方法2：儀器：Shimadzu Nexera UC SFC；管柱：Chiral OD，4.6×100 mm，5微米；移動相：60% CO_2/40% MeOH-NH_4OH；流動條件：2 mL/min；偵測器波長：220 nm。

【0181】 SFC方法3：儀器：Shimadzu Nexera UC SFC；管柱：Chiral OD，4.6×100 mm，5微米；移動相：65% CO_2/35% MeOH，含

0.1% DEA；流動條件：2 mL/min；偵測器波長：220 nm。

【0182】 SFC方法4：儀器：Shimadzu Nexera UC SFC；管柱：Chiral OD，4.6×100 mm，5微米；移動相：70% CO_2/30% IPA，含0.3% DEA/0.2% FA；流動條件：2 mL/min；偵測器波長：220 nm。

【0183】 SFC方法5：儀器：Shimadzu Nexera UC SFC；管柱：Chiral OD，4.6×100 mm，5微米；移動相：60% CO_2/40% IPA，含0.3% DEA/0.2% FA；流動條件：2 mL/min；偵測器波長：220 nm。

【0184】 SFC方法6：儀器：Shimadzu Nexera UC SFC；管柱：Chiral OD，4.6×100 mm，5微米；移動相：70% CO_2/30% IPA，含0.1% DEA/0.1% FA；流動條件：2 mL/min；偵測器波長：220 nm。

【0185】 SFC方法7：儀器：Shimadzu Nexera UC SFC；管柱：Chiral OD，4.6×100 mm，5微米；移動相：60% CO_2/40% IPA，含0.5% DEA/0.3% FA；流動條件：2 mL/min；偵測器波長：220 nm。

【0186】 SFC方法8：儀器：Shimadzu Nexera UC SFC；管柱：Chiral OD，4.6×100 mm，5微米；移動相：60% CO_2/40% MeOH，含0.2% DEA/0.2% FA；流動條件：2 mL/min；偵測器波長：220 nm。

【0187】 SFC方法9：儀器：Shimadzu Nexera UC SFC；管柱：Chiral OD，4.6×100 mm，5微米；移動相：70% CO_2/30% IPA，含0.1% DEA；流動條件：2 mL/min；偵測器波長：220 nm。

【0188】

製備型HPLC方法

製備型方法1：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水，含乙酸銨；

梯度：(變數；視受質而定)% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

【0189】 製備型方法2：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含0.05%三氟乙酸；移動相B：95:5乙腈:水，含0.05%三氟乙酸；梯度：(變數；視受質而定)% B歷時20分鐘，隨後在100% B下保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

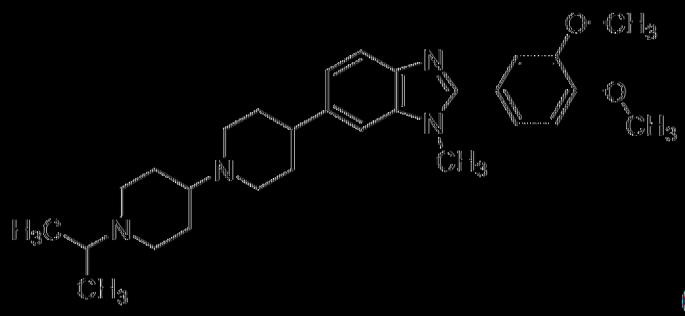
【0190】 製備型方法3：管柱：XBridge C18 OBD管柱，19×150 mm 5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：(變數；視受質而定)；254/210 nm。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

【0191】 製備型方法4：管柱：Luna 5u C18，100 mm×21 mm，5 μm粒子；溶劑A：90%H_2O-10%甲醇-0.1% TFA；溶劑B：10%甲醇-90% H_2O 0.1%TFA。流動速率：20 mL/min。梯度時間：15分鐘。起始B：變數；視受質而定；最終B：100%。合併含有所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

【0192】

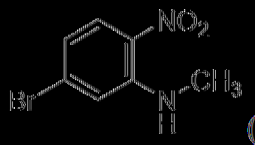
實例1

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑



(I)

步驟A. 中間物1A. 製備5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺

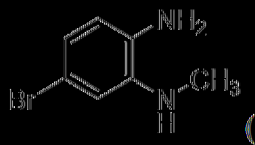


(1A)

向1 L圓底燒瓶添加4-溴-2-氟-1-硝基苯(16 g，73 mmol)及DCM (400 mL)。向此混合物中添加甲基胺(2.0 M於THF中之溶液)(88 mL，180 mmol)。添加胺之後，溶液自淡黃色迅速變成亮橙色溶液。在室溫下於密閉系統中攪拌反應混合物。18 h後，用2:1 Hex:EtOAc作為溶離劑經由SiO_2塞(250 g)過濾反應混合物。濃縮濾液且真空乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(16 g，69 mmol，產率95%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 3.02 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：232.9；滯留時間：0.97 min。

|(0193)|

步驟B. 中間物1B. 製備5-溴-N^1-甲基苯-1,2-二胺



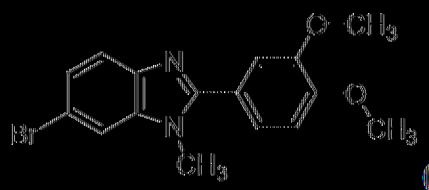
(1B)

向中間物1A (16 g，69 mmol)於MeOH (200 mL)中之溶液中添加氯化錫(II)二水合物(48 g，210 mmol)。在回流下攪拌反應混合物。3 h後，使反應混合物冷卻且小心倒入冰冷之20% NaOH溶液(500 mL)中。將水性懸浮液分配於EtOAc (500 mL)中，接著形成細白色沈澱物。過濾懸浮液

且分離各層。用EtOAc (250 mL)萃取水相，合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(330 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：120 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈深色油狀物之標題化合物(12 g，60 mmol，產率87%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 6.66-6.62 (m, 2H), 6.60-6.57 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：200.9；滯留時間：0.60 min。

[0194]

步驟C. 中間物1C. 製備6-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑

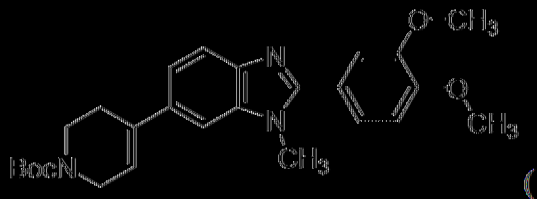


(1C)

向40 mL小瓶中添加中間物1B (0.75 g，3.7 mmol)、3,4-二甲氧基苯甲醛(0.74 g，4.4 mmol)及MeOH (5 mL)。蓋上小瓶，且在60℃下攪拌混合物。18 h後，使反應混合物冷卻，用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：60 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(0.31 g，0.89 mmol，產率24%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.79-7.77 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：346.9；滯留時間：0.68 min。

|0195|

步驟D. 中間物1D. 製備4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯



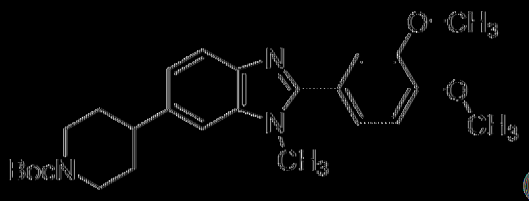
(1D)

向40 mL小瓶中添加中間物1C (0.31 g，0.89 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(0.33 g，1.1 mmol)，接著添加1,4-二㗁烷(10 mL)及溶解於水(1 mL)中之磷酸三鉀(0.57 g，2.7 mmol)。用N_2吹掃小瓶，隨後添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)-二氯甲烷錯合物(0.036 g，0.045 mmol)。再次用N_2吹掃小瓶，且在75℃下攪拌反應物。18 h後，使反應混合物冷卻且將混合物分配於水(30 mL)及乙酸乙酯(30 mL)中。分離各層，用EtOAc (20 mL)萃取水相，合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；20 min梯度；0% B至100% B；流動速率：60 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.37 g，0.82 mmol，產率92%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.65-7.60 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.24-6.14 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.94-3.91 (m, 3H), 3.75-3.66 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：450.2；滯留時間：0.91 min。

|0196|

步驟E. 中間物1E. 製備4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑

-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



(1E)

向100 mL梨形燒瓶中添加中間物1D (0.37 g，0.82 mmol)及MeOH (20 mL)。將容器抽空且用N_2吹掃，隨後添加Pd-C (10% wt.) (0.088 g，0.082 mmol)且在1 atm之氫氣下攪拌反應混合物。2.5 h後，過濾催化劑且濃縮濾液。真空乾燥產物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.34 g，0.75 mmol，產率91%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.60 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 2.99-2.88 (m, 3H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：452.2；滯留時間：0.81 min。

|(0197)|

步驟F。中間物1F。製備2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑雙(2,2,2-三氟乙酸酯)

(1F)

向100 mL梨形燒瓶中添加中間物1E (0.34 g，0.75 mmol)、DCM (8 mL)及TFA (2 mL)。攪拌15 min後，濃縮溶劑，使殘餘物與甲苯(2×)共蒸發，且真空乾燥產物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.41 g，0.71 mmol，產率95%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.87-7.84 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.50-7.46 (m,

1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 3H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：352.1；滯留時間：0.51 min。

【0198】

步驟G. 實例1

向40 mL小瓶中添加中間物1F (50 mg，0.086 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(61 mg，0.43 mmol)、AcOH (5.7 mg，0.095 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(91 mg，0.43 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(13 mg，0.027 mmol，產率31%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.14 (dd, *J*=8.2, 4.0 Hz, 2H), 3.90-3.83 (m, 9H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 4H), 1.50-1.39 (m, 2H), 0.97 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 56. 分析型LC/MS (方法1)：純度：96.9 %；質量觀測值：477.18；滯留時間：0.61 min。(方法2)：純度：100 %; 質量觀測值：476.96；滯留時間：1.26 min。

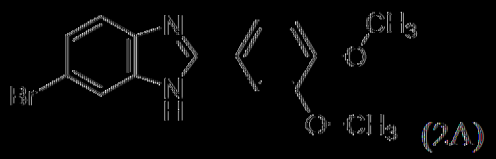
【0199】

實例2

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

(2)

步驟A. 中間物2A. 製備6-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑

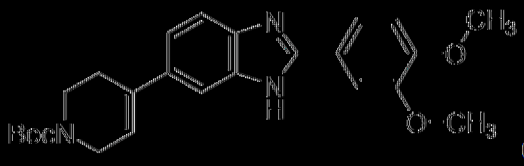


(2A)

如下合成中間物2A：根據針對製備中間物1C所描述之方法，使用4-溴苯-1,2-二胺(6 g，32 mmol)作為起始物質，得到呈灰白色固體之標題化合物(3.7 g，11 mmol，產率34%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.77-7.71 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.59-7.44 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 3H), 3.93 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法1)：質量觀測值：335.2；滯留時間：0.65 min。

|0200|

步驟B. 中間物2B. 製備4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸[三級]丁酯



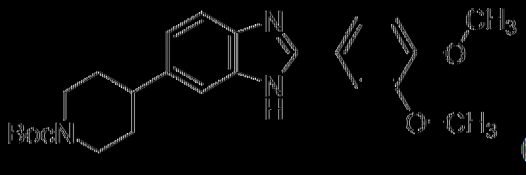
(2B)

如下合成中間物2B：根據針對製備中間物1D所描述之方法，使用中間物2A (1.2 g，3.6 mmol)作為起始物質，得到呈淡黃色固體之標題化合物(1.4 g，3.2 mmol，產率89%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.19-6.09 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.75-3.67 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)。分

析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：436.3；滯留時間：0.81 min。

|(0201)|

步驟C. 中間物2C. 製備4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



(2C)

如下合成中間物2C：根據針對製備中間物1E所描述之方法，使用中間物2B (1.4 g，3.2 mmol)作為起始物質，得到呈灰白色固體之標題化合物(0.98 g，2.1 mmol，產率69%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.76-7.73 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 4.00-3.97 (m, 3H), 3.95-3.92 (m, 3H), 2.99-2.81 (m, 3H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：438.2；滯留時間：0.81 min。

|(0202)|

步驟D. 中間物2D. 製備2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-鹽酸鹽

(2D)

向100 mL梨形燒瓶中添加中間物4C (430 mg，0.98 mmol)及最少量之MeOH。向此混合物中添加含4 M HCl之二噁烷(20 mL)且攪拌反應混合物。15 min後，濃縮溶劑，且使殘餘物與甲苯一起共蒸發。真空乾燥產物，得到呈灰白色固體之標題化合物(400 mg，0.97 mmol，產率99%)。

^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81-7.74 (m, 3H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 3H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：338.3；滯留時間：0.58 min。

【0203】

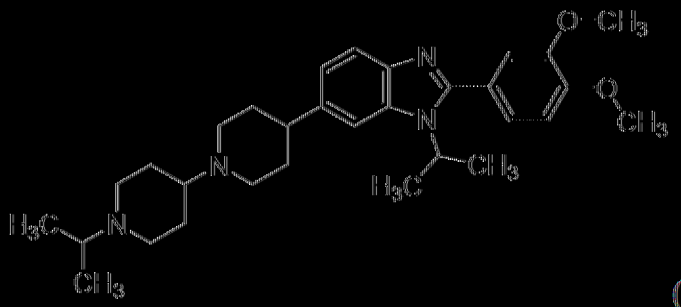
步驟E. 實例2

向40 mL小瓶中添加中間物2D (60 mg，0.15 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(110 mg，0.78 mmol)、AcOH (11 mg，0.18 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(170 mg，0.80 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(37 mg，0.080 mmol，產率53%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 3H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 120。分析型LC/MS (方法1)：純度：98 %；質量觀測值：463.03；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：463.16；滯留時間：1.23 min。

【0204】

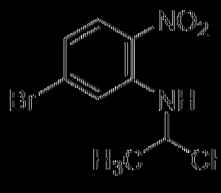
實例3

2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-異丙基-6-(1'-異丙基-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑



(3)

步驟A. 中間物3A. 製備5-溴-N-異丙基-2-硝基苯胺



(3A)

如下合成中間物3A：根據針對製備中間物1A所描述之方法，使用4-溴-2-氟-1-硝基苯(1.0 g，4.5 mmol)作為起始物質且在適當時用內-2-胺(0.67 g，11 mmol)作為替代，得到呈黃色固體之標題化合物(1.1 g，4.2 mmol，產率93%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.06-8.03 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：259.1；滯留時間：1.07 min。

|(0205)|

步驟B. 中間物3B. 製備4-(3-(異丙基胺基)-4-硝基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸[級]丁酯

(3B)

向40 mL小瓶中添加中間物3A (1.1 g，4.2 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸[級]丁酯(1.7 g，5.5

mmol)，接著添加1,4-二㗁烷(10 mL)及溶解於水(2 mL)中之磷酸三鉀(2.9 g，14 mmol)。用N_2使容器脫氣，添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.19 g，0.23 mmol)，蓋上小瓶且在75℃下攪拌反應混合物。18 h後，使反應混合物冷卻，用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：60 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(1.4 g，3.9 mmol，產率93%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.13-8.08 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.36-6.29 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.38-1.34 (m, 6H) (一個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：362.2；滯留時間：1.16 min。

|(0206)|

步驟C. 中間物3C. 製備4-(4-胺基-3-(異丙基胺基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

向100 mL圓底燒瓶中添加中間物3B (1.4 g，3.9 mmol)及MeOH (50 mL)。將容器抽空且用N_2 (2×)吹掃，隨後添加Pd-C (10% wt.) (0.42 g，0.39 mmol)。在1 atm之氫氣下攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物，濃縮濾液且真空乾燥產物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(1.3 g，3.9 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 6.70-6.67 (m,

1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 6.48-6.44 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：334.3；滯留時間：0.76 min。

|(0207)|

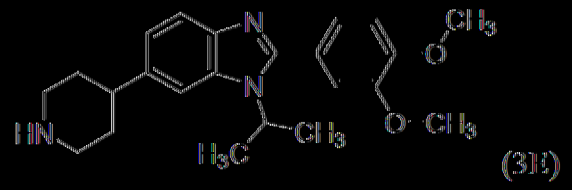
步驟D. 中間物3D. 製備4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-異內基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯

(3D)

向40 mL小瓶中添加中間物3C (0.57 g，1.7 mmol)及NMP (7 mL)。向此混合物中添加偏重硫酸氫鈉(0.49 g，2.6 mmol)，接著添加3,4-二甲氧基苯甲醛(0.33 g，2.0 mmol)。將反應混合物加熱至70℃且攪拌。24 h後，使反應混合物冷卻，用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL)萃取。用水(50 mL)洗滌有機相且用EtOAc (20 mL)萃取經合併之水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：60 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.77 g，1.6 mmol，產率94%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ 7.63-7.59 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.31-4.24 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.01-2.86 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.52 (s, 9H) (一個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：480.5；滯留時間：0.85 min。

|0208|

步驟E. 中間物3E. 製備2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-異丙基-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-甲酸酯



(3E)

向100 mL梨形燒瓶中添加中間物3D (0.77 g，1.6 mmol)及最少量之MeOH。向此混合物中添加含4 M HCl之二噁烷(20 mL)且攪拌反應混合物。2 h後，濃縮溶劑，且使殘餘物與甲苯一起共蒸發。真空乾燥產物，得到呈灰白色固體之標題化合物(0.68 g，1.5 mmol，產率94%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 3H), 3.98-3.95 (m, 3H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 4H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：380.4；滯留時間：0.57 min。

|0209|

步驟F. 實例3

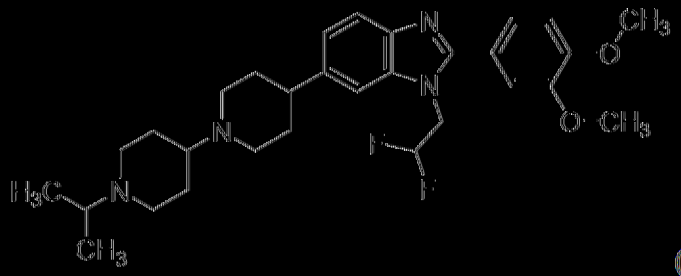
向40 mL小瓶中添加中間物3E (65 mg，0.14 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(110 mg，0.78 mmol)、AcOH (11 mg，0.18 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(170 mg，0.80 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(61 mg，0.12 mmol，產率

86%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60-7.54 (m, 2H), 7.15 (br d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 4.82-4.71 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.58-3.44 (m, 4H), 3.09-2.93 (m, 3H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.43-2.21 (m, 4H), 1.88-1.80 (m, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 170。分析型LC/MS (方法1)：純度：90.4 %；質量觀測值：505.02；滯留時間：1.00 min。(方法2)純度：90.8 %；質量觀測值：504.96；滯留時間：1.37 min。

[0210]

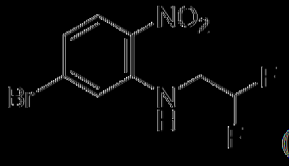
實例4

1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑



(4)

步驟A. 中間物4A. 製備5-溴-N-(2,2-二氟乙基)-2-硝基苯胺



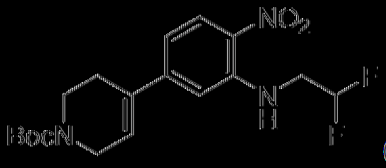
(4A)

向40 mL小瓶中添加4-溴-2-氟-1-硝基苯(1.0 g，4.6 mmol)及MeCN (20 mL)。向此混合物中添加2,2-二氟乙-1-胺(0.92 g，12 mmol)，蓋上小瓶且在80℃下攪拌反應混合物。18 h後，使反應混合物冷卻，濃縮溶劑且藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A = Hex，B = EtOAc；35 min梯度；0% B至100% B；流動速率 = 80 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(1.2 g，4.3

mmol，產率93%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.10-8.05 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.29-5.93 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：281.1；滯留時間：0.98 min。

|(0211)|

步驟B. 中間物4B. 製備4-(3-((2,2-二氟乙基)胺基)-4-硝基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯

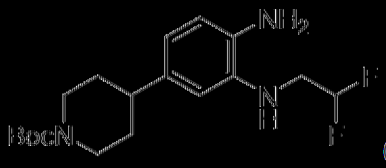


(4B)

如下合成中間物4B：根據針對製備中間物3B所描述之方法，使用中間物4A (1.2 g，4.3 mmol)作為起始物質，得到呈黃色固體之標題化合物(1.6 g，4.2 mmol，產率98%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.25-5.94 (m, 1H), 6.13 (br s, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：328.3 (-tBu)；滯留時間：1.07 min。

|(0212)|

步驟C. 中間物4C. 製備4-(4-胺基-3-((2,2-二氟乙基)胺基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



(4C)

如下合成中間物4C：根據針對製備中間物3C所描述之方法，使用中間物4B (1.6 g，4.2 mmol)作為起始物質，得到呈淡黃色固體之標題化合

物(1.5 g，4.2 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 6.83-6.77 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.15-5.89 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 2H), 2.93-2.77 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.51-1.49 (m, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：300.3 (-tBu)；滯留時間：0.81 min。

|0213|

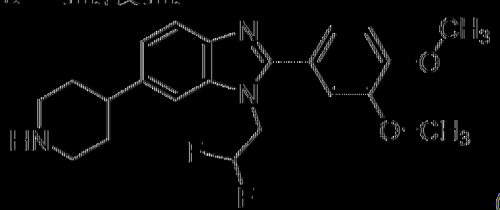
步驟D. 中間物4D. 製備4-(1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

(4D)

如下合成中間物4D：根據針對製備中間物3D描述之方法，使用中間物4C (1.5 g，4.2 mmol)作為起始物質，得到標題化合物(1.5 g，3.0 mmol，產率71%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.41-6.13 (m, 1H), 4.71-4.67 (m, 2H), 4.30-4.23 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.02-2.86 (m, 3H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：502.4；滯留時間：0.85 min。

|0214|

步驟E. 中間物4E. 製備1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(4E)

如下合成中間物4E：根據針對製備中間物3E所描述之方法，使用中間物4D (1.4 g，2.8 mmol)作為起始物質，得到呈茶色固體之標題化合物(1.4 g，2.7 mmol，產率96%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01-7.96 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.60-6.32 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.24 (br d, *J*=3.0 Hz, 3H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：402.3；滯留時間：0.56 min。

【0215】

步驟F. 實例4

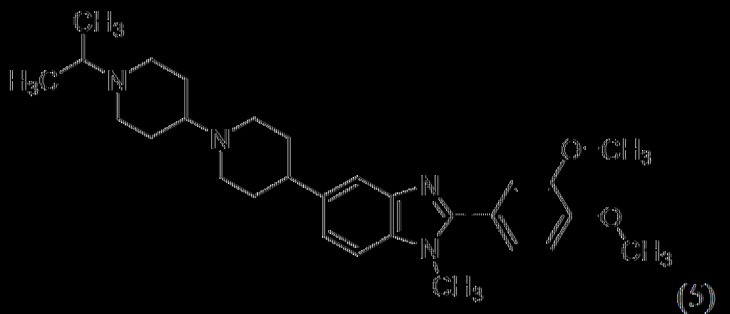
向40 mL小瓶中添加中間物4E (65 mg，0.14 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(110 mg，0.78 mmol)、AcOH (11 mg，0.18 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(170 mg，0.80 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(63 mg，0.12 mmol，產率86%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.24-7.11 (m, 2H), 6.56-6.29 (m, 1H), 4.81-4.71 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 3H), 2.29-2.19 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.02 (br d, *J*=6.7 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 250。分析型LC/MS (方法1)：純度：

98.7 %；質量觀測值：527.24；滯留時間：1.00 min。(方法2)：純度：98.8 %；質量觀測值：527.25；滯留時間：1.36 min。

|(0216)|

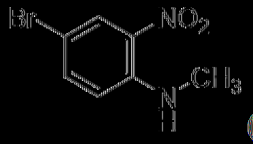
實例5

2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-異內基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑



(5)

步驟A. 中間物5A. 製備4-溴-N-甲基-2-硝基苯胺

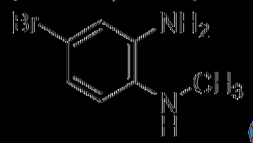


(5A)

如下合成中間物5A：根據針對製備中間物1A所描述之方法，使用4-溴-1-氟-2-硝基苯(11 g，50 mmol)作為起始物質，得到呈黃色固體之標題化合物(11 g，48 mmol，產率96%)。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 8.12-7.98 (m, 1H), 7.55 (dd, *J*= 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*= 9.1 Hz, 1H), 3.07-3.02 (m, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：230.8；滯留時間：0.97 min。

|(0217)|

步驟B. 中間物5B. 製備4-溴-N^1-甲基苯-1,2-二胺



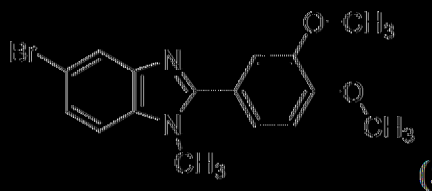
(5B)

如下合成中間物5B：根據針對製備中間物1B所描述之方法，使用中

間物5A (16 g，69 mmol)作為起始物質，得到呈淡黃色固體之標題化合物(6.5 g，32 mmol，產率46%)。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 6.99-6.94 (m, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.56-6.48 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 2H), 2.86 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：200.8；滯留時間：0.56 min。

|(0218)|

步驟C. 中間物5C. 製備5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑

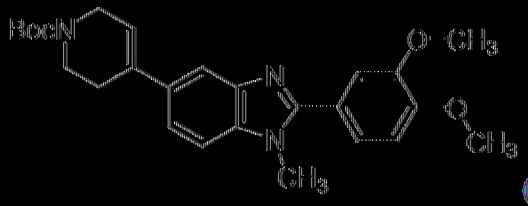


(5C)

如下合成中間物5C：根據針對製備中間物1C所描述之方法，使用中間物5B (0.75 g，3.7 mmol)作為起始物質，得到呈黃色固體之標題化合物(0.62 g，1.8 mmol，產率49%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d$_4$) δ 7.25-7.23 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.56-6.53 (m, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：348.9；滯留時間：0.67 min。

|(0219)|

步驟D. 中間物5D. 製備4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸[1,1-二甲基乙酯]



(5D)

如下合成中間物5D：根據針對製備中間物1D所描述之方法，使用中

間物5C (0.62 g，1.8 mmol)作為起始物質，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.38 g，0.85 mmol，產率47%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.70 (d, *J* 0.8 Hz, 1H), 7.54–7.46 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.39–7.35 (m, 1H), 7.19–7.16 (m, 1H), 6.17–6.10 (m, 1H), 4.16–4.08 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.74–3.67 (m, 2H), 2.68–2.61 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：450.2；滯留時間：0.82 min。

|(0220)|

步驟E. 中間物5E. 製備4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

(5E)

如下合成中間物5E：根據針對製備中間物1E所描述之方法，使用中間物5D (0.38 g，0.85 mmol)作為起始物質，得到呈淡黃色半固體之標題化合物(0.33 g，0.73 mmol，產率86%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.55–7.53 (m, 1H), 7.50–7.47 (m, 1H), 7.40–7.38 (m, 1H), 7.37–7.34 (m, 1H), 7.28–7.25 (m, 1H), 7.18–7.15 (m, 1H), 4.29–4.23 (m, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.00–2.84 (m, 3H), 1.95–1.88 (m, 2H), 1.75–1.65 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：452.2；滯留時間：0.81 min。

|(0221)|

步驟F. 中間物5F. 製備2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑雙(2,2,2-三氟乙酸酯)

(5F)

如下合成中間物5F：根據針對製備中間物1F所描述之通用方法，使用中間物5E (0.33 g，0.73 mmol)作為起始物質，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.42 g，0.72 mmol，產率99%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.95-7.91 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 3H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：352.1；滯留時間：0.54 min。

|(0222)|

步驟G. 實例5

向40 mL小瓶中添加中間物5F (50 mg，0.086 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(61 mg，0.43 mmol)、AcOH (5.7 mg，0.095 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(91 mg，0.43 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(17 mg，0.036 mmol，產率42%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55-7.47 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 3.86 (br d, *J* = 11.5 Hz, 6H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 3H), 2.81-2.61 (m, 4H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 5H), 1.15 (br d,

J = 6.1 Hz, 6H) (4個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 250。分析型LC/MS (方法1)：純度：99 %；質量觀測值：477.12；滯留時間：0.92 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：477.13；滯留時間：1.32 min。

|0223|

實例6

2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-異丙基-5-(1'-異丙基-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

(6)

步驟A. 中間物6A. 製備4-溴-N-異丙基-2-硝基苯胺

(6A)

如下合成中間物6A：根據針對製備中間物1A所描述之方法，使用4-溴-1-氟-2-硝基苯(1.0 g，4.5 mmol)作為起始物質且在適當時用丙-2-胺(0.67 g，11 mmol)作為替代，得到呈黃色固體之標題化合物(1.1 g，4.2 mmol，產率93%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.26-8.23 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：259.1；滯留時間：1.08 min。

|0224|

步驟B. 中間物6B. 製備4-(4-(異丙基胺基)-3-硝基苯基)-3,6-二氫吡啶-

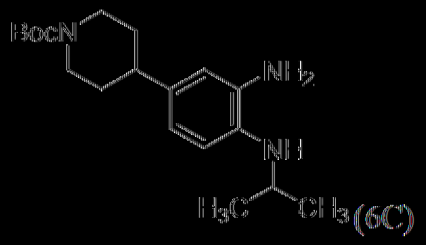
1(2H)-甲酸三級丁酯

(6B)

如下合成中間物6B：根據針對製備中間物3B所描述之方法，使用中間物6A (1.1 g，4.2 mmol)作為起始物質，得到呈黃色固體之標題化合物(1.2 g，3.3 mmol，產率79%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17-8.14 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.14-6.07 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.36-1.35 (m, 3H), 1.35-1.34 (m, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：362.2；滯留時間：1.17 min。

|(0225)|

步驟C. 中間物6C. 製備4-(3-胺基-4-(異丙基胺基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



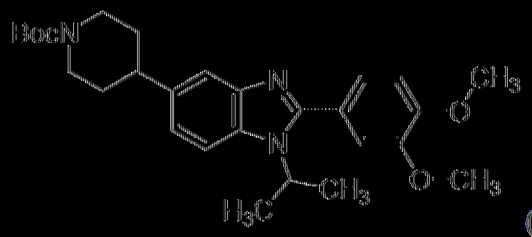
(6C)

如下合成中間物6C：根據針對製備中間物3C所描述之方法，使用中間物6B (1.2 g，3.3 mmol)作為起始物質，得到呈淡黃色固體之標題化合物(1.1 g，3.3 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 6.66-6.64 (m, 1H), 6.64-6.61 (m, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.95-2.77 (m, 2H), 2.61-2.50 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.23-1.22 (m, 3H), 1.22-1.20 (m,

3D)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：334.3；滯留時間：0.76 min。

|0226|

步驟D. 中間物6D. 製備4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-1-甲酸[級]酯



(6D)

如下合成中間物6D：根據針對製備中間物3D所描述之方法，使用中間物6C (0.53 g，1.6 mmol)作為起始物質，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.62 g，1.3 mmol，產率81%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.74-7.70 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.02-2.83 (m, 3H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.51 (s, 9H) (兩個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：480.4；滯留時間：0.85 min。

|0227|

步驟E. 中間物6E. 製備2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-異丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-三鹽酸鹽

(6E)

如下合成中間物6E：根據針對製備中間物3E所描述之方法，使用中

間物6D (0.62 g，1.3 mmol)作為起始物質，得到呈灰白色固體之標題化合物(0.59 g，1.3 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17-8.13 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 3H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：380.4；滯留時間：0.59 min。

【0228】

步驟F. 實例6

向40 mL小瓶中添加中間物6E (65 mg，0.14 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(110 mg，0.78 mmol)、AcOH (11 mg，0.18 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(170 mg，0.80 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(61 mg，0.12 mmol，產率86%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.80 (br s, 4H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.51-1.42 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 190。分析型LC/MS (方法1)：純度：98.6 %；質量觀測值：505.33；滯留時間：1.05 min。(方法2)：純

度：98.7 %；質譜觀測值：505.02；滯留時間：1.47 min。

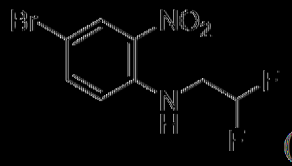
|(0229)|

實例7

1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

(I)

步驟A. 中間物7A. 製備4-溴-N-(2,2-二氟乙基)-2-硝基苯胺



(7A)

如下合成中間物7A：根據針對製備中間物4A所描述之方法，使用4-溴-1-氟-2-硝基苯(1.0 g，4.6 mmol)作為起始物質，得到呈黃色固體之標題化合物(1.3 g，4.6 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30-8.25 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.17-7.08 (m, 1H), 6.27-5.93 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法3)：質譜觀測值：281.2；滯留時間：0.98 min。

|(0230)|

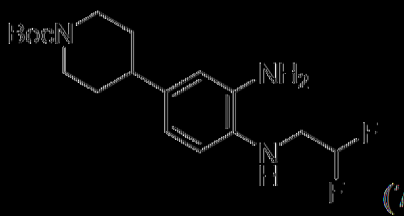
步驟B. 中間物7B. 製備4-(4-((2,2-二氟乙基)胺基)-3-硝基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸[級]酯

(7B)

如下合成中間物7B：根據針對製備中間物3B所描述之方法，使用中間物7A (1.3 g，4.6 mmol)作為起始物質，得到呈黃色固體之標題化合物(1.7 g，4.4 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20-8.16 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.23-5.97 (m, 1H), 6.13 (br s, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 2.57-2.49 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：328.2 (-tBu)；滯留時間：1.07 min。

|(0231)|

步驟C. 中間物7C. 製備4-(3-胺基-4-((2,2-二氟乙基)胺基)苯基)哌啶-1-甲酸[三級]丁酯



(7C)

如下合成中間物7C：根據針對製備中間物3C所描述之方法，使用中間物7B (1.7 g，4.4 mmol)作為起始物質，得到呈淡黃色固體之標題化合物(1.5 g，4.2 mmol，產率95%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 6.80-6.77 (m, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.14-5.88 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 2H), 2.96-2.77 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：300.3 (-tBu)；滯留時間：0.81 min。

|(0232)|

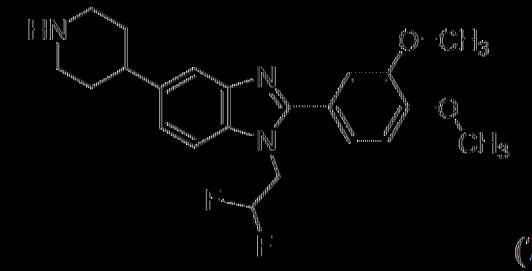
步驟D. 中間物7D. 製備4-(1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

(7D)

如下合成中間物7D：根據針對製備中間物3D所描述之方法，使用中間物7C (1.5 g，4.2 mmol)作為起始物質，得到呈淡黃色固體之標題化合物(1.7 g，3.4 mmol，產率81%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.60-7.58 (m, 1H), 7.57-7.56 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.39-6.14 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 2H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.05-2.84 (m, 3H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：502.4；滯留時間：0.85 min。

[0233]

步驟E. 中間物7E. 製備1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(7E)

如下合成中間物7E：根據針對製備中間物3E所描述之方法，使用中間物7D (1.7 g，3.4 mmol)作為起始物質，得到呈茶色固體之標題化合物(1.5 g，3.2 mmol，產率94%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05-7.98 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.48 (d, *J*= 2.2

Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.60-6.33 (m, 1H), 5.13-5.02 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 3H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：402.3；滯留時間：0.56 min。

【0234】

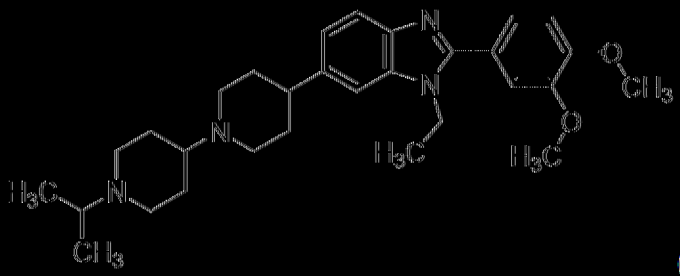
步驟G. 實例7

向40 mL小瓶中添加中間物7E (65 mg，0.14 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(110 mg，0.78 mmol)、AcOH (11 mg，0.18 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(170 mg，0.80 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(58 mg，0.11 mmol，產率79%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.20 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.53-6.25 (m, 1H), 4.79-4.68 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.33-2.16 (m, 3H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.84-1.63 (m, 6H), 1.49-1.37 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 280。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：527.04；滯留時間：1.02 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：527.30；滯留時間：1.45 min.。

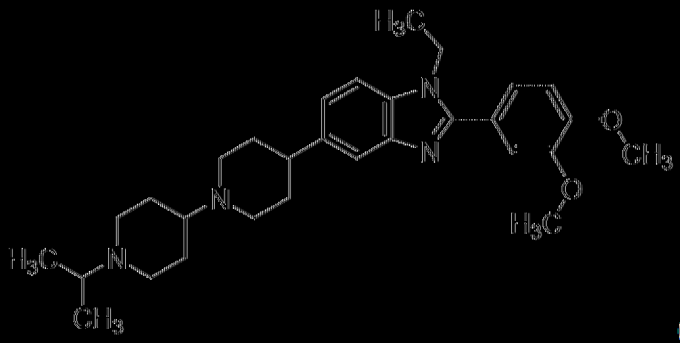
【0235】

實例8及9

2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-乙基-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(8)及2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-乙基-5-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(9)



(8)



(9)

步驟A. 中間物8A. 製備4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(區位異構物混合物)

(8A)

向250 mL圓底燒瓶中添加中間物2C (0.53 g，1.2 mmol)及THF (20 mL)。將反應混合物冷卻至0℃，隨後添加NaH (60%於礦物油中之分散液)(0.24 g，6.1 mmol)。在以上溫度下攪拌10 min後，添加碘乙烷(0.95 g，6.1 mmol)且使反應混合物達至室溫。攪拌18 h後，將反應物用水(200 mL)淬滅且用EtOAc (2×100 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：60 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈無色油狀物

之標題化合物(0.56 g，1.2 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.64-7.44 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 4.41-4.32 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 6H), 3.02-2.83 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 9H), 1.47-1.40 (m, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：466.5；滯留時間：0.82 min。

|0236|

步驟B. 中間物8B. 製備2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-乙基-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽(區位異構物混合物)

(8B)

向250 mL圓底燒瓶中添加中間物8A (0.56 g，1.2 mmol)及含4 M HCl之二噁烷(20 mL)。攪拌2 h後，濃縮溶劑且使殘餘物與甲苯一起共蒸發。真空乾燥產物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.53 g，1.2 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02-7.76 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：366.4；滯留時間：0.57 min。

|0237|

步驟C. 實例8及9

向40 mL小瓶中添加中間物8B (區位異構物混合物) (120 mg，0.27 mmol)、1-異內基哌啶-4-酮(200 mg，1.4 mmol)、AcOH (18 mg，0.30

mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(300 mg，1.4 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到產物之區位異構混合物(98 mg，0.20 mmol，產率74%)。藉由對掌性SFC層析在以下條件下分離區位異構物之混合物：管柱：Chiral OD，30×250 mm，5微米；流動速率：100 mL/min；烘箱溫度：40℃；BPR設置：120巴；UV波長：220 nm；移動相：75% CO_2/25% MeOH，含0.1% DEA (等度)；注射：300 μL 98 mg/3 mL MeOH。

【0238】 將實例8 (24 mg，0.049 mmol，產率18%)分離為第1溶離區位異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78-7.74 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.69-3.47 (m, 2H), 3.26-3.02 (m, 5H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 4H), 1.43 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.27 (br d, *J*=6.7 Hz, 6H) (4個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 210。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：491.15；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：490.90；滯留時間：1.26 min。

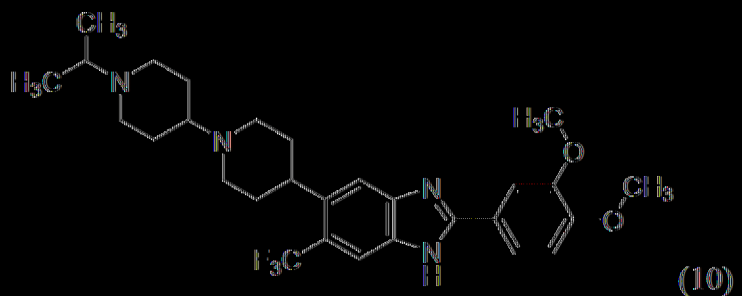
【0239】 將實例9 (24 mg，0.049 mmol，產率18%)分離為第2溶離區位異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55-7.48 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.85-

2.75 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 3H), 2.29-2.20 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.03-0.98 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM)：250。分析型LC/MS (方法1)：純度：99.3 %；質量觀測值：491.00；滯留時間：1.00 min。(方法2)：純度：96.4 %；質量觀測值：491.35；滯留時間：1.63 min。

[0240]

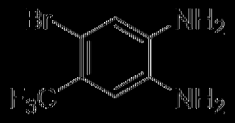
實例10

2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-異內基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑



(10)

步驟A. 中間物10A. 製備4-溴-5-(三氟甲基)苯-1,2-二胺

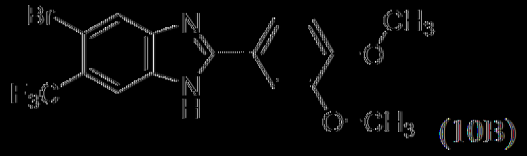


向200 mL梨形燒瓶中添加4-溴-2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺(2.0 g，7.0 mmol)、MeOH (100 mL)及氯化錫(II)二水合物(7.0 g，31 mmol)。在回流下攪拌反應混合物。18 h後，使反應混合物冷卻，分配於10% KOH (400 mL)中且用EtOAc (2×)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：80 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(1.7 g，6.7 mmol，產率96%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.03-6.99

(m，1H)，6.95-6.92 (m，1H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：257.0；滯留時間：0.79 min。

[0241]

步驟B. 中間物10B. 製備5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑2,2,2-三氟乙酸酯

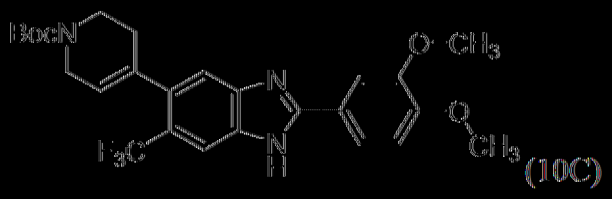


(10B)

向250 mL圓底燒瓶中添加中間物10A (1.7 g，6.7 mmol)、MeOH (100 mL)，接著添加3,4-二甲氧基苯甲醛(1.2 g，7.2 mmol)。在回流下攪拌反應混合物。72 h後，使反應混合物冷卻，濃縮溶劑且藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：60 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥。藉由急驟管柱層析(300 g逆相C18 GOLD矽膠濾筒；A：水:MeCN:TFA 90:10:0.05%，B：水:MeCN:TFA 10:90:0.05%；40 min梯度；10% B至100% B；流動速率：120 mL/min)進一步純化產物。合併含有產物之溶離份，濃縮溶劑，且真空乾燥產物，得到呈茶色固體之標題化合物(1.8 g，3.5 mmol，產率52%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ 8.07-8.04 (m, 2H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：403.0；滯留時間：0.88 min。

[0242]

步驟C. 中間物10C. 製備4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯



(10C)

向40 mL小瓶中添加中間物10B (0.98 g，1.9 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(0.69 g，2.2 mmol)，接著添加1,4-二㗁烷(10 mL)及溶解於水(2 mL)中之磷酸三鉀(1.2 g，5.7 mmol)。用N_2使容器脫氣，隨後添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.076 g，0.093 mmol)。用N_2覆蓋小瓶，加蓋且在75℃下攪拌。18 h後，使反應混合物冷卻，混合物用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (2×100 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；20 min梯度；0% B至100% B；隨後保持10 min；A：DCM，B：MeOH；30 min梯度；0% B至10% B；流動速率：120 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.69 g，1.4 mmol，產率74%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96-7.89 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 5.75-5.62 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.72-3.64 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：504.2；滯留時間：0.91 min。

|(0243)|

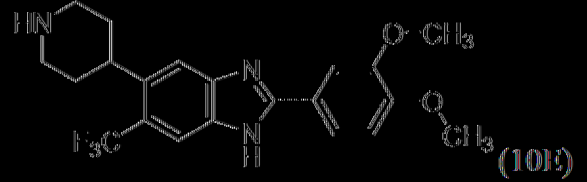
步驟D. 中間物10D. 製備2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽

(10D)

向100 mL梨形燒瓶中添加中間物10C (0.69 g，1.4 mmol)及含4 M HCl之二㗁烷(10 mL)。攪拌15 min後，濃縮溶劑，且使殘餘物與甲苯(2×)一起共蒸發。真空乾燥產物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.62 g，1.3 mmol，產率93%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.18–8.15 (m, 1H), 7.89–7.85 (m, 1H), 7.84–7.80 (m, 2H), 7.35–7.31 (m, 1H), 5.89–5.83 (m, 1H), 4.05–4.03 (m, 3H), 4.03–4.00 (m, 3H), 3.93–3.90 (m, 2H), 3.56–3.51 (m, 2H), 2.80–2.73 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：404.4；滯留時間：0.57 min。

|(0244)|

步驟E。中間物10E。製備2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(10E)

向250 mL圓底燒瓶中添加中間物10D (0.62 g，1.3 mmol)及MeOH (40 mL)。將容器抽空且用N_2吹掃，隨後添加氧化鉑(IV)(120 mg，0.53 mmol)且在1 atm之氫氣下攪拌反應混合物。18 h後，過濾催化劑，濃縮濾液且真空乾燥產物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.56 g，1.2 mmol，產率92%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.11–8.09 (m, 1H), 7.99–7.97 (m, 1H), 7.86–7.82 (m, 1H), 7.82–7.79 (m, 1H), 7.32–7.28 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.72–3.66 (m, 1H), 3.64–3.57 (m, 2H), 3.30–3.20 (m, 2H), 2.16 (br s, 4H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：406.2；滯留

時間：0.61 min。

【0245】

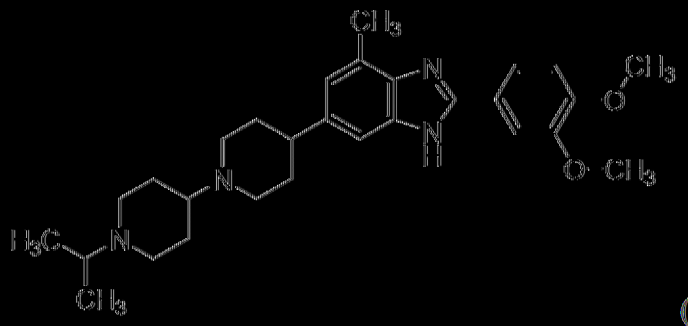
步驟F. 實例10

向40 mL小瓶中添加中間物10E (62 mg，0.13 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(92 mg，0.65 mmol)、AcOH (8.6 mg，0.14 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(140 mg，0.66 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(40 mg，0.075 mmol，產率58%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91-7.84 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.19-3.03 (m, 6H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 5H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.12 (br d, *J*=5.8 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 240。分析型LC/MS (方法1)：純度：98.7 %；質量觀測值：531.31；滯留時間：1.03 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：531.04；滯留時間：1.52 min。

【0246】

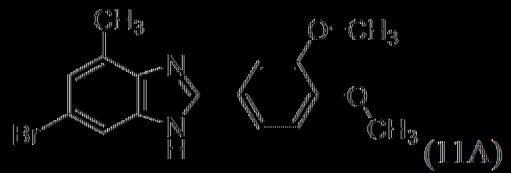
實例11

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑



(11)

步驟A。中間物11A。製備6-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑



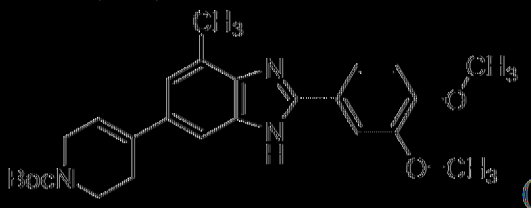
(11A)

向500 mL梨形燒瓶中添加5-溴-3-甲苯-1,2-二胺(6.0 g，30 mmol)及NMP (120 mL)。向此混合物中添加偏重硫酸氫鈉(8.6 g，45 mmol)，接著添加3,4-二甲氧基苯甲醛(6.0 g，36 mmol)。將反應混合物加熱至70℃且於N_2下攪拌。18 h後，使反應混合物冷卻，用水(500 mL)稀釋且用EtOAc (250 mL)萃取。用水(100 mL)洗滌有機相且用EtOAc (100 mL)萃取經合併之水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(220 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度：0% B至100% B；流動速率：120 mL/min)純化殘餘物。合併對應於所需產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(8.0 g，23 mmol，產率77%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81-7.77 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 3H), 3.96-3.92 (m, 3H), 2.68-2.57 (m, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：349.2；滯留時間：0.72 min。

|(0247)|

步驟B。中間物11B。製備4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪

唑-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸[級]酯

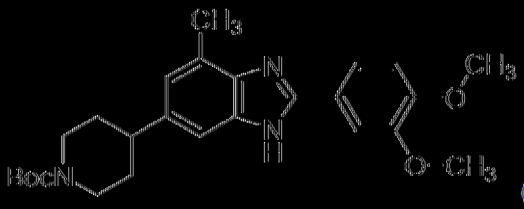


(11B)

向200 mL梨形燒瓶中添加中間物11A (3.2 g，9.2 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸[級]酯(3.4 g，11 mmol)，接著添加1,4-二㗁烷(40 mL)及溶解於水(10 mL)中之磷酸[鉀](5.9 g，28 mmol)。將容器抽空且用N_2吹掃，隨後添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.38 g，0.46 mmol)。將容器抽空且再次吹掃，且在75℃下攪拌。18 h後，使反應混合物冷卻，用水(200 mL)稀釋且用EtOAc (2×100 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(220 g矽膠濾筒；A :: Hex，B :: EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率:: 80 mL/min)純化殘餘物。合併對應於所需產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(4.0 g，8.9 mmol，產率97%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81-7.78 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.17-6.05 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：450.4；滯留時間：0.83 min。

|0248|

步驟C. 中間物11C. 製備4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)哌啶-1-甲酸[級]酯

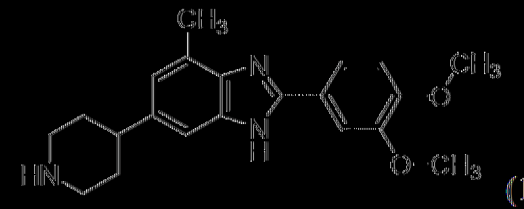


(11C)

向250 mL圓底燒瓶中添加中間物11B (4.0 g，8.8 mmol)及MeOH (50 mL)。將容器抽空且用N_2吹掃，隨後添加Pd-C (10% wt.) (0.94 g，0.88 mmol)且在1 atm之氫氣下攪拌反應混合物。18 h後，過濾催化劑且濃縮濾液。真空乾燥產物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(3.8 g，8.4 mmol，產率95%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81-7.78 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.80-3.72 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 3H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 3H), 1.52 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：452.5；滯留時間：0.83 min。

[0249]

步驟D. 中間物11D. 製備2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



(11D)

向500 mL梨形燒瓶中添加中間物11C (3.8 g，8.4 mmol)、DCM (50 mL)及TFA (50 mL)。攪拌2 h後，濃縮溶劑且使殘餘物與甲苯一起共蒸發。真空乾燥產物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(4.8 g，8.3 mmol，產率99%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.85-7.82 (m, 1H), 7.81-7.80 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 4.02

(s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：352.4；滯留時間：0.53 min。

【0250】

步驟E. 實例11

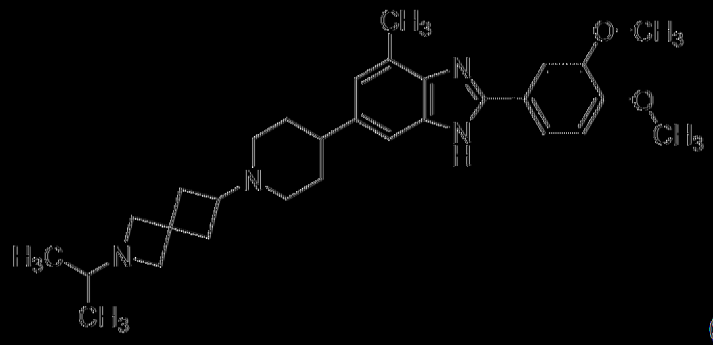
向40 mL小瓶中添加中間物11D (81 mg，0.14 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(110 mg，0.78 mmol)、AcOH (11 mg，0.18 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(170 mg，0.80 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(52 mg，0.11 mmol，產率79%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80-7.72 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 3H), 2.21-2.13 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 5H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 0.99 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 33。分析型LC/MS (方法1)：純度：98.6 %；質量觀測值：477.16；滯留時間：1.00 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：477.18；滯留時間：1.26 min。

【0251】

實例12

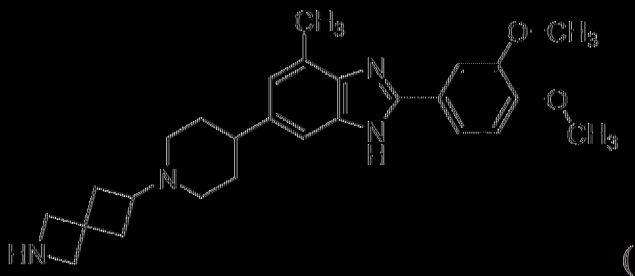
2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(2-異丙基-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-4-

甲基-1H-苯并[d]咪唑



(12)

步驟A。中間物12A。製備6-(1-(2-氧螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(12A)

向40 mL小瓶中添加中間物11D (140 mg，0.24 mmol)、6-側氧基-2-氮螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(150 mg，0.71 mmol)、AcOH (16 mg，0.26 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A：DCM，B：MeOH；30 min梯度；0% B至30% B；流動速率：40 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份且濃縮。將所得殘餘物溶解於含4 M HCl之二噁烷(20 mL)中且攪拌。15 min後，濃縮溶劑且使殘餘物與甲苯一起共蒸發。真空乾燥產物，得到呈灰白色固體之標題化合物(100 mg，0.180 mmol，產率75%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.84-7.80 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.78-3.74 (m, 4H), 3.71-3.67 (m, 7H), 3.63-3.59 (m, 4H), 2.84-2.79 (m, 3H), 2.74-2.71 (m, 3H)。分析型LC/MS

(方法3)：質量觀測值：447.5；滯留時間：0.50 min。

【0252】

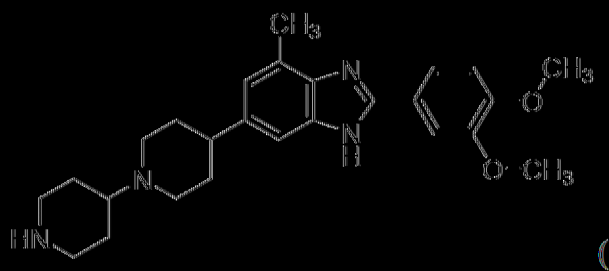
步驟B. 實例12

向40 mL小瓶中添加中間物12A (100 mg，0.18 mmol)、丙-2-酮(52 mg，0.90 mmol)、AcOH (12 mg，0.20 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物5 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(190 mg，0.90 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(37 mg，0.076 mmol，產率42%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80-7.71 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 6H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 60。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：489.29；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：488.96；滯留時間：1.21 min。

【0253】

實例13

6-([1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽)



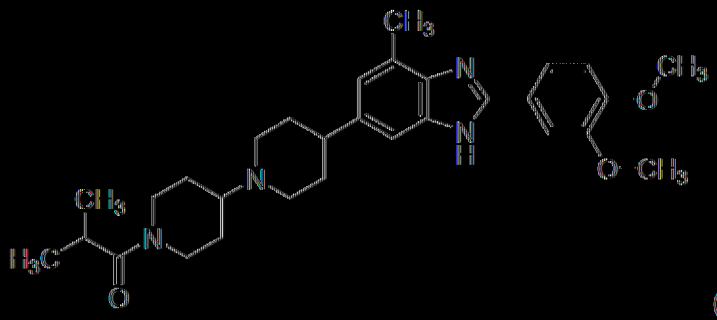
(13)

向40 mL小瓶中添加中間物11D (1.0 g，1.7 mmol)、4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.0 g，5.0 mmol)、AcOH (110 mg，1.8 mmol)、硫酸鎂(3.0 g，25 mmol)及DMF (10 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.1 g，5.2 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物，用DCM/MeOH洗滌濾餅且濃縮濾液。將剩餘DMF溶液裝載至矽藻土濾筒上且藉由急驟管柱層析(275 g逆相C18 GOLD矽膠濾筒；A = 水:MeCN:TFA 90:10:0.05%，B = 水:MeCN:TFA 10:90:0.05%；20 min梯度；0% B至100% B；流動速率=120 mL/min)純化。合併對應於產物之溶離份且濃縮溶劑。將所得殘餘物溶解於最少量之MeOH中，隨後添加含4 M HCl之二噁烷(30 mL)且攪拌反應混合物。2 h後，濃縮溶劑且使殘餘物與甲苯一起共蒸發。藉由製備型HPLC (製備型方法2)純化粗產物，得到呈茶色固體之標題化合物(0.42 g，0.54 mmol，產率32%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84-7.72 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 3H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 620。分析型LC/MS (方法1)：純度：99.3 %；質量觀測值：435.31；滯留時間：0.92 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：435.15；滯留時間：1.2 min。

|0254|

實例14

1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-[1,4'-聯哌啶]-1'-基)-2-甲基丙-1-酮



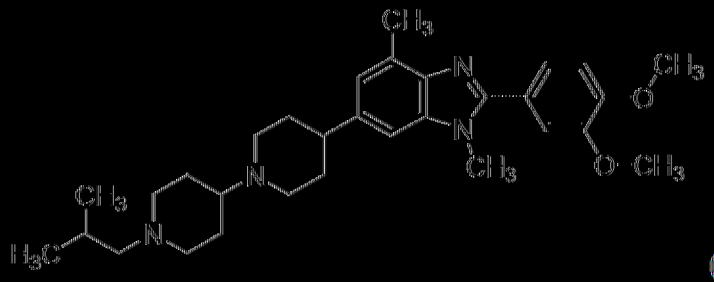
(14)

向40 mL小瓶中添加實例13 (85 mg，0.11 mmol)、異丁酸(11 mg，0.12 mmol)、TEA(56 mg，0.55 mmol)、DMAP(13 mg，0.11 mmol)及DMF(2 mL)。向此混合物中添加EDC (42 mg，0.22 mmol)，蓋上小瓶且攪拌反應混合物。4 d之後，將反應混合物用水(20 mL)稀釋，用固體NaCl使其飽和，且用EtOAc (5×10 mL)萃取。合併有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗產物，得到標題化合物(31 mg，0.061 mmol，產率55%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81-7.76 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.28-7.08 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.03-2.94 (m, 3H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 4H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 1H), 1.03-0.94 (m, 6H) (二個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 510。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：505.17；滯留時間：1.08 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：505.22；滯留時間：1.29 min。

|0255|

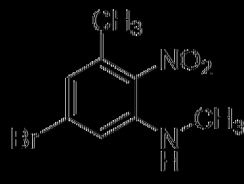
實例15

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽)



(15)

步驟A. 中間物15A. 製備5-溴-N,3-二甲基-2-硝基苯胺

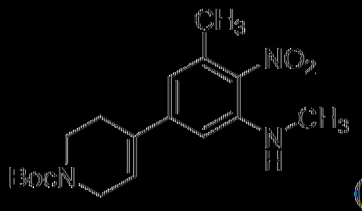


(15A)

如下合成中間物15A：根據針對製備中間物1A所描述之方法，使用5-溴-1-氟-3-甲基-2-硝基苯(1.0 g，4.3 mmol)作為起始物質，得到呈黃色固體之標題化合物(1.0 g，4.1 mmol，產率95%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 6.94-6.89 (m, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：247.1；滯留時間：1.03 min。

[0256]

步驟B. 中間物15B. 製備4-(3-甲基-5-(甲基胺基)-4-硝基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸[三級]丁酯



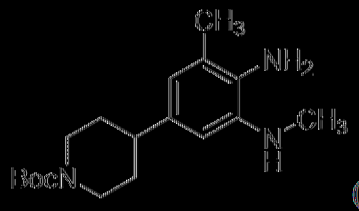
(15B)

如下合成中間物15B：根據針對製備中間物3B所描述之方法，使用中間物15A (1.0 g，4.1 mmol)作為起始物質，得到呈黃色固體之標題化合物(1.4 g，4.0 mmol，產率98%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 6.74-

6.70 (m, 1H), 6.68-6.65 (m, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：348.3；滯留時間：1.12 min。

|(0257)|

步驟C. 中間物15C. 製備4-(4-胺基-3-甲基-5-(甲基胺基)苯基)哌啶-1-甲酸[1,1-二甲基乙]酯



(15C)

如下合成中間物15C：根據針對製備中間物3C所描述之方法，使用中間物15B (1.4 g，4.0 mmol)作為起始物質，得到呈淡黃色固體之標題化合物(1.2 g，3.8 mmol，產率95%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 6.43-6.37 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.83 (s, 3H) 2.62-2.51 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：320.4；滯留時間：0.75 min。

|(0258)|

步驟D. 中間物15D. 製備4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)哌啶-1-甲酸[1,1-二甲基乙]酯

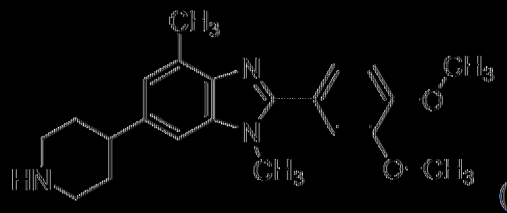
(15D)

如下合成中間物15D：根據針對製備中間物3D所描述之方法，使用

中間物15C (1.2 g，3.8 mmol，產率95%)作為起始物質，得到呈淡黃色半固體之標題化合物(1.7 g，3.7 mmol，產率97%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.40-7.38 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 4.32-4.21 (m, 2H), 3.97-3.93 (m, 6H), 3.86 (s, 3H), 2.99-2.83 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：466.4；滯留時間：0.83 min。

|(0259)|

步驟E. 中間物15E. 製備2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸鹽



(15E)

如下合成中間物15E：根據針對製備中間物3E所描述之方法，使用中間物15D (1.7 g，3.7 mmol)作為起始物質，得到呈淡茶色固體之標題化合物(1.4 g，3.2 mmol，產率86%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.67 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.01-4.00 (m, 3H), 3.99-3.98 (m, 3H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：366.3；滯留時間：0.53 min。

|(0260)|

步驟F. 實例15

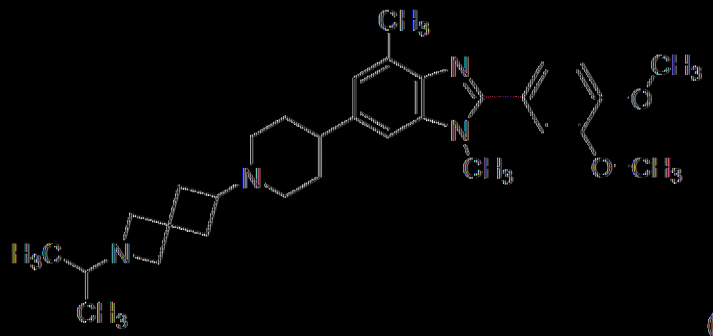
向40 mL小瓶中添加中間物15E (70 mg，0.16 mmol)、1-異丁基哌啶

-4-酮(120 mg，0.77 mmol)、AcOH (11 mg，0.18 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(170 mg，0.8 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法2)純化粗物質，得到標題化合物(85 mg，0.10 mmol，產率63%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56-7.52 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.56 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.13-2.90 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.21-1.99 (m, 7H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 6H) (6個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 19。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：505.09；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：99.5 %；質量觀測值：505.90；滯留時間：1.6 min。

[0261]

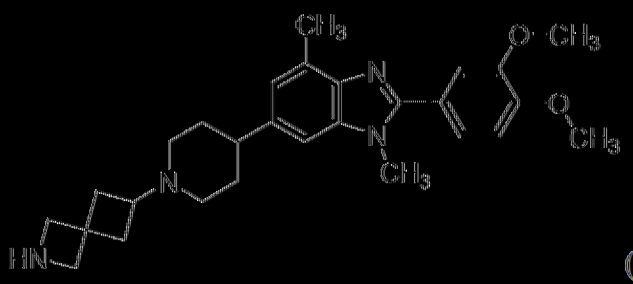
實例16

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(2-異丙基-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽)



(16)

步驟A。中間物16A。製備6-(1-(2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(16A)

向40 mL小瓶中添加中間物15E (0.50 g，1.1 mmol)、6-側氧基-2-氮螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯(0.70 g，3.3 mmol)、AcOH (0.078 g，1.3 mmol)、硫酸鎂(1.9 g，16 mmol)及DMF (10 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.73 g，3.4 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物，用DCM/MeOH洗滌濾餅且濃縮濾液。將剩餘DMF溶液裝載至矽藻土濾筒上且藉由急驟管柱層析(275 g逆相C18 GOLD矽膠濾筒；A = 水:MeCN:TFA 90:10:0.05%，B = 水:MeCN:TFA 10:90:0.05%；20 min梯度；10% B至100% B；流動速率：125 mL/min)純化。合併對應於產物之溶離份且在將旋轉蒸發器浴維持在30℃下的同時進行濃縮。將所得殘餘物溶解於最少量之MeOH中，隨後進一步用THF (20 mL)稀釋。向此混合物中添加含4 M HCl之二噁烷(4 mL)且攪拌反應混合物。6 h後，在將旋轉蒸發器浴維持在30℃下的同時濃縮溶劑，使殘餘物與甲苯共蒸發且真空乾燥產物，得到呈灰白色固體之標題化合物(0.63 g，1.1 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.72-7.64 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 3H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.38-2.17 (m, 4H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：461.5；滯留時間：0.56 min。

【0262】

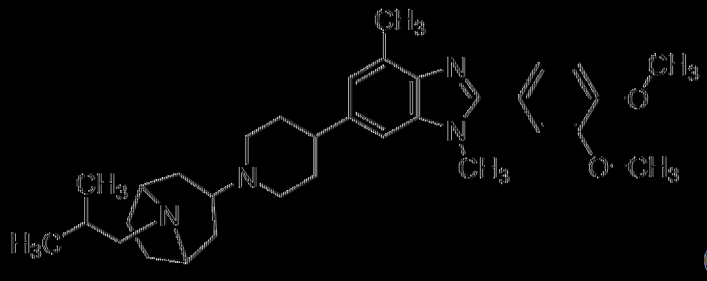
步驟B. 實例16

向40 mL小瓶中添加中間物16A (50 mg，0.088 mmol)、丙-2-酮(26 mg，0.45 mmol)、AcOH (6 mg，0.10 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(95 mg，0.45 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法2)純化粗物質，得到標題化合物(27 mg，0.032 mmol，產率36%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45-7.38 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.95-2.79 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 3H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.10 (d, *J*=6.4 Hz, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 100。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：503.16；滯留時間：1.00 min。(方法2)：純度：99.2 %；質量觀測值：503.19；滯留時間：1.38 min。

【0263】

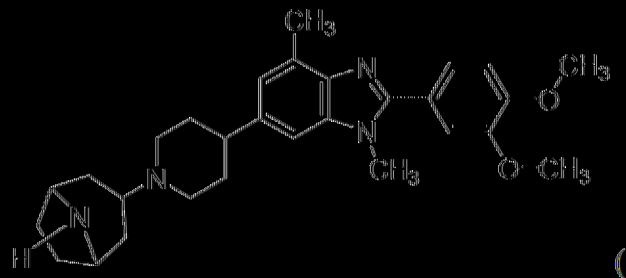
實例17及18

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑



(17-18)

步驟A. 中間物17A. 製備6-(1-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-胺



(17A)

向40 mL小瓶中添加中間物15E (0.44 g，1.0 mmol)、DCE (1 mL)、DMF (1 mL)，接著添加3-側氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.0 g，4.4 mmol)。向所得懸浮液中添加異丙醇鈦(IV) (1.5 g，5.3 mmol)，用N_2沖洗容器，加蓋，且在35℃下攪拌反應混合物。18 h後，添加DMF (2.0 mL)且繼續反應混合物。3 h後，將反應混合物冷卻至40℃，隨後分批添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.89 g，4.2 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1 h，隨後分配於10% NaOH (100 mL)中，且用10% IPA/$CHCl_3$ (3×50 mL)萃取。合併有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(100 g逆相C18 GOLD矽膠濾筒；A = 水:MeCN:TFA 90:10:0.05%，B = 水:MeCN:TFA 10:90:0.05%；20 min梯度；0% B至100% B；流動速率 = 80 mL/min)純化殘餘物。合併含有產物之溶離份且濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (10 mL)及含4 M HCl之二噁烷(10 mL)中且攪拌。1 h後，濃縮溶劑且真空乾燥產物，得到呈無色油狀物之標題化合物(0.11 g，0.19 mmol，產率19%)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測

值：475.3；滯留時間：0.68 min。

【0264】

步驟B. 實例17及18

向40 mL小瓶中添加中間物17A (0.11 g，0.19 mmol)、異丁醛(65 mg，0.90 mmol)、AcOH (12 mg，0.20 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(120 mg，0.57 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC，用以下條件純化粗異構混合物：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5-μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水，含乙酸銨；梯度：在15% B保持0分鐘，15-70% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併對應於各別所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

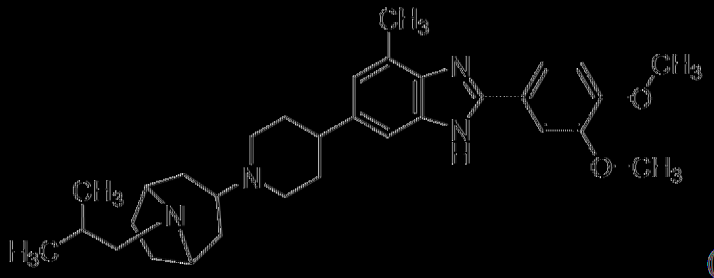
【0265】 將實例17 (35 mg，0.066 mmol，產率35%)分離為第1溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.32 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 4H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 6H), 1.56-1.50 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 25。分析型LC/MS (方法1)：純度：98 %；質量觀測值：531.02；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：531.24；滯留時間：1.59 min。

[0266] 將實例18 (16 mg，0.030 mmol，產率16%)分離為第2溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 (s, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.95-1.83 (m, 8H), 1.82-1.61 (m, 6H), 0.95-0.87 (m, 6H) (4個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) : : 29。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：531.23；滯留時間：1.06 min。(方法2)：純度：96.8 %；質量觀測值：530.90；滯留時間：1.91 min。

[0267]

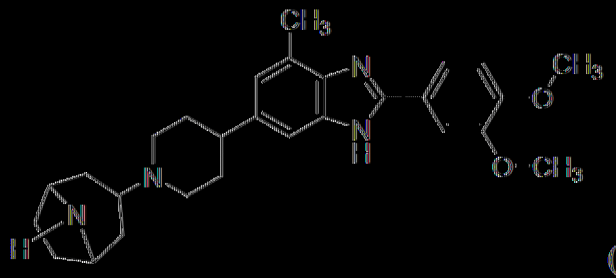
實例19及20

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑



(19-20)

步驟A. 中間物19A. 製備6-(1-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(19A)

如下合成中間物19A：根據針對製備中間物17A所描述之通用方法，使用中間物11D (640 mg，1.1 mmol)作為起始物質，得到呈無色油狀物之

標題化合物(120 mg，0.22 mmol，產率20%)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：461.3；滯留時間：0.67 min。

【0268】

步驟B. 製備實例19及20

根據針對製備實例17及18所描述之通用方法，使用中間物19A (120 mg，0.22 mmol)作為起始物質來合成實例19及20。經由製備型HPLC，用以下條件純化粗異構混合物：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5-μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水，含乙酸銨；梯度：在11% B保持0分鐘，11-59% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS及UV信號觸發溶離份收集。合併對應於各別所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

【0269】 將實例19 (46 mg，0.089 mmol，產率40%)分離為第1溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85-7.67 (m, 2H), 7.29-7.09 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.24-2.81 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 7H), 1.80-1.66 (m, 7H), 1.65-1.56 (m, 2H), 0.94-0.87 (m, 6H) (4個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 28。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：516.98；滯留時間：1.05 min。(方法2)：純度：98.5 %；質量觀測值：516.97；滯留時間：1.45 min。

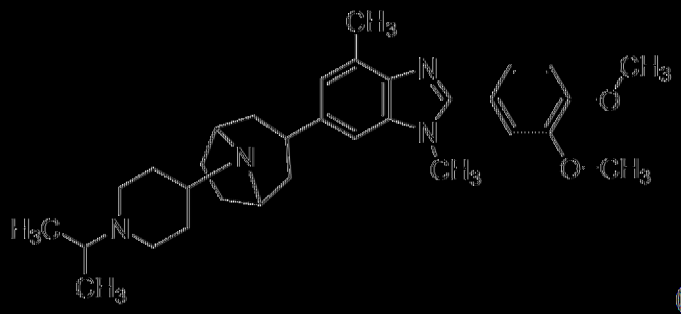
【0270】 將實例20 (41 mg，0.079 mmol，產率36%)分離為第2溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85-7.68 (m, 2H), 7.32-7.10 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77-3.55 (m, 1H),

3.53-3.45 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.55 (s, 5H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.34-2.12 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 3H), 1.96-1.88 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 6H) (4個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM)：69。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：517.38；滯留時間：1.04 min。(方法2)：純度：99.3 %；質量觀測值：517.03；滯留時間：1.63 min。

[0271]

實例21

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(8-(1-異丙基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(異構混合物)



(21)

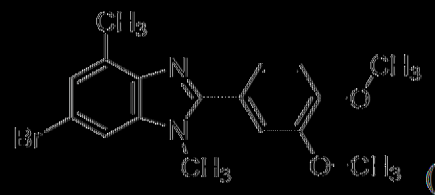
步驟A. 中間物21A. 製備5-溴-N^1,3-二甲基苯-1,2-二胺

(21A)

如下合成中間物21A：根據針對製備中間物1B所描述之方法，使用中間物15A (2.0 g，8.2 mmol)作為起始物質，得到呈淡黃色固體之標題化合物(1.6 g，7.4 mmol，產率90%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 6.65-6.60 (m, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：215.0；滯留時間：0.67 min。

[0272]

步驟B. 中間物21B. 製備6-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑

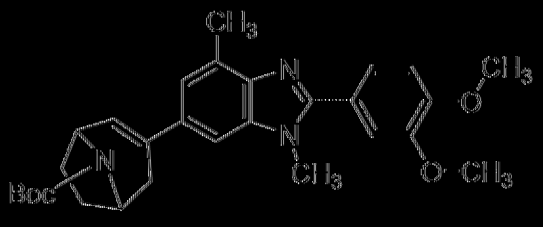


(21B)

向40 mL小瓶中添加中間物21A (0.56 g，2.6 mmol)及NMP (10 mL)。向此混合物中添加偏亞硫酸氫鈉(0.72 g，3.8 mmol)，接著添加3,4-二甲氧基苯甲醛(0.52 g，3.1 mmol)。在70℃下攪拌混合物。18 h後，使反應混合物冷卻，用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：80 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.83 g，2.3 mmol，產率88%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.61-7.58 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.3-7.33 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 6H), 3.87-3.84 (m, 3H), 2.64-2.61 (m, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：363.0；滯留時間：0.71 min。

[0273]

步驟C. 中間物21C. 製備3-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸三級丁酯

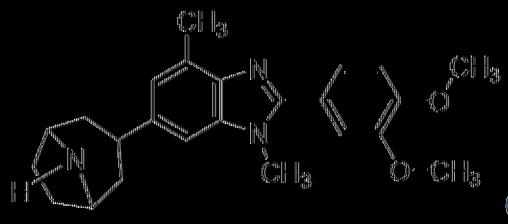


向40 mL小瓶中添加中間物21B (270 mg，0.75 mmol)、3-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸三級丁酯(250 mg，0.75 mmol)、XPhos Pd G3 (63 mg，0.075 mmol)、1,4-二㗁烷(15 mL)，接著添加溶解於水(3 mL)中之磷酸三鉀(550 mg，2.6 mmol)。將容器用N_2沖洗，加蓋且在85℃下攪拌反應混合物。18 h後，使反應混合物冷卻，用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：80 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(360 mg，0.74 mmol，產率99%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.42-7.38 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H), 4.56-4.47 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.90-3.86 (m, 3H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：490.4；滯留時間：0.90 min。

|(0274)|

步驟D. 中間物21D. 製備6-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(21D)

向100 mL梨形燒瓶中添加中間物21C (360 mg，0.74 mmol)及MeOH (30 mL)。將容器抽空且用N_2吹掃，隨後添加Pd-C (10% wt.) (78 mg，0.074 mmol)且在1 atm之氫氣下攪拌反應混合物。18 h後，過濾催化劑且

向濾液中添加含4 M HCl之二噁烷(30 mL)。30 min後，濃縮溶劑，使殘餘物與甲苯(2×)共蒸發，且真空乾燥產物，得到呈茶色固體之標題化合物(300 mg，0.65 mmol，產率88%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88-7.73 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 3H), 4.00 (d, *J*=6.9 Hz, 6H), 3.79-3.59 (m, 3H), 3.52-3.37 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 3H), 2.68-2.37 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 1H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：392.3；滯留時間：0.58 min。

【0275】

步驟E. 實例21

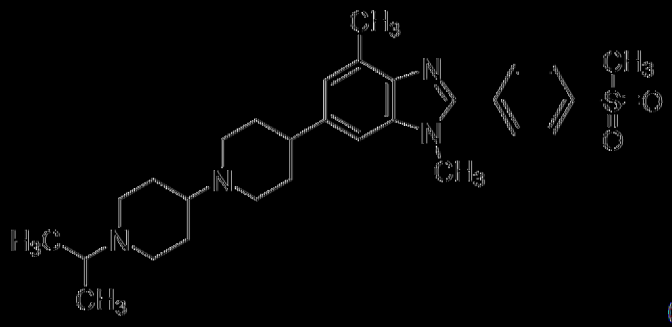
向40 mL小瓶中添加中間物21D (98 mg，0.21 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(140 mg，1.0 mmol)、AcOH (14 mg，0.24 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(210 mg，1.0 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(72 mg，0.14 mmol，產率67%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37-7.31 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 3H), 2.00-1.91 (m, 6H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 3H), 1.01-0.99 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 24。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：

517.08；滯留時間：1.03 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：517.20；滯留時間：1.43 min。

[0276]

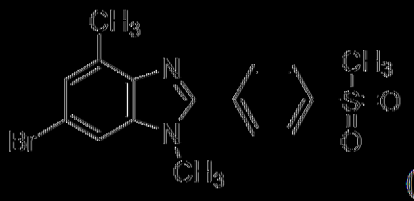
實例22

6-(1'-異內基-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(22)

步驟A. 中間物22A. 製備6-溴-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



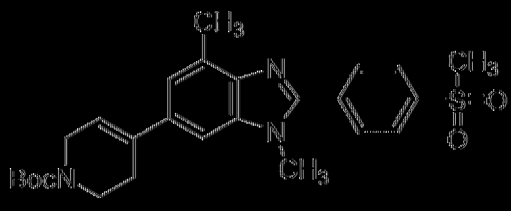
(22A)

如下合成中間物22A：根據針對製備中間物21B所描述之方法，使用中間物21A (200 mg，0.93 mmol)作為起始物質且在適當時用4-(甲磺醯基)苯甲醛(200 mg，1.1 mmol)作為替代，得到呈淡黃色固體之標題化合物(350 mg，0.92 mmol，產率99%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.22-8.18 (m, 2H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.67-2.64 (m, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：381.1；滯留時間：0.78 min。

[0277]

步驟B. 中間物22B. 製備4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并

[d]咪唑-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯

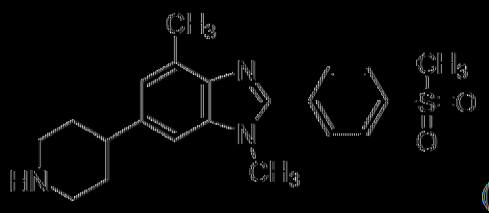


(22B)

向40 mL小瓶中添加中間物22A (350 mg，0.92 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(340 mg，1.1 mmol)、XPhos Pd G3 (78 mg，0.092 mmol)、1,4-二㗁烷(15 mL)，接著添加溶解於水(3 mL)中之磷酸三鉀(680 mg，3.2 mmol)。將容器用N_2沖洗，加蓋且在85℃下攪拌反應混合物。18 h後，使反應混合物冷卻，用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A = Hex，B = EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率 = 60 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(400 mg，0.83 mmol，產率90%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.22-8.16 (m, 2H), 8.08 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.23-6.17 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 3H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：482.3；滯留時間：0.79 min。

|(0278)|

步驟C. 中間物22C. 製備1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(22C)

向100 mL梨形燒瓶中添加中間物22B (400 mg，0.83 mmol)及MeOH (30 mL)。將容器抽空且用N_2吹掃，隨後添加Pd-C (10% wt.) (88 mg，0.083 mmol)且在1 atm之氫氣下攪拌反應混合物。45 min後，過濾反應混合物且向濾液中添加含4 M HCl之二㗁烷(30 mL)。攪拌30 min後，濃縮溶劑且使殘餘物與甲苯(2×)一起共蒸發。真空乾燥產物，得到呈茶色固體之標題化合物(370 mg，0.81 mmol，產率98%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.38-8.33 (m, 2H), 8.23-8.19 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.70-7.47 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 3H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 3H), 2.27-2.06 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：384.2；滯留時間：0.52 min。

|(0279)|

步驟D. 實例22

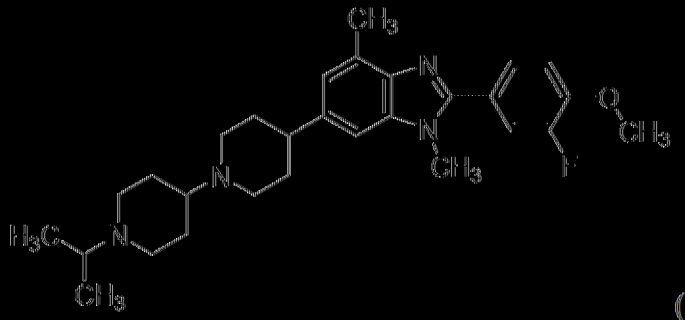
向40 mL小瓶中添加中間物22C (60 mg，0.13 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(92 mg，0.65 mmol)、AcOH (9.0 mg，0.15 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(140 mg，0.66 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(14 mg，0.028 mmol，產率22%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.09 (m, 4H), 7.33 (s, 1H),

7.01 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 3H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 6H), 1.49-1.39 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) : : 7.6。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：509.21；滯留時間：0.86 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：509.22；滯留時間：1.15 min。

[0280]

實例23

2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑



(23)

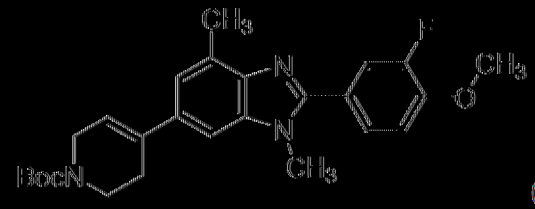
步驟A. 中間物23A. 製備6-溴-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑

如下合成中間物23A：根據針對製備中間物21B所描述之方法，使用中間物21A (200 mg，0.93 mmol)作為起始物質且在適當時用3-氟-4-甲氧基苯甲醛(170 mg，1.1 mmol)作為替代，得到呈淺黃色固體之標題化合物(300 mg，0.86 mmol，產率92%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.63-

7.56 (m, 3H), 7.37–7.31 (m, 1H), 7.28–7.24 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：351.1；滯留時間：0.79 min。

|(0281)|

步驟B. 中間物23B. 製備4-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯

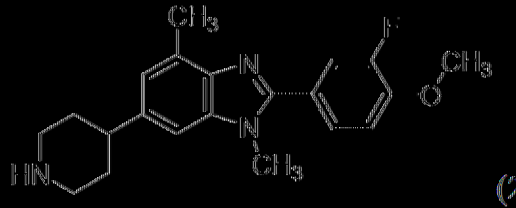


(23B)

如下合成中間物23B：根據針對製備中間物22B所描述之方法，使用中間物23A (350 mg，1.0 mmol)作為起始物質，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.45 g，1.0 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.62–7.55 (m, 2H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.37–7.31 (m, 1H), 7.27–7.23 (m, 1H), 6.22–6.14 (m, 1H), 4.18–4.08 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.74–3.66 (m, 2H), 2.68–2.63 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.22 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：452.4；滯留時間：0.90 min。

|(0282)|

步驟C. 中間物23C. 製備2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(23C)

如下合成中間物23C：根據針對製備中間物22C所描述之方法，使用中間物23B (0.45 g，1.0mmol)作為起始物質，得到呈茶色固體之標題化

合物(420 mg，0.99 mmol，產率99%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81-7.75 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：354.3；滯留時間：0.58 min。

【0283】

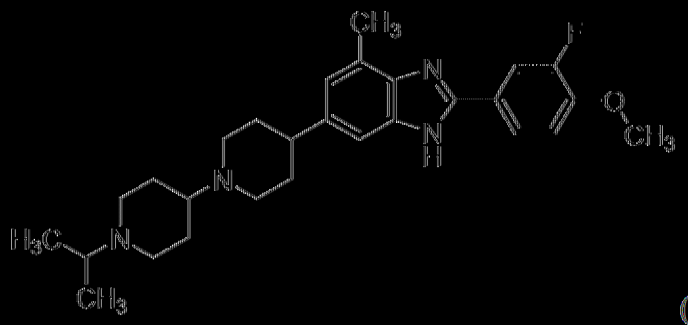
步驟D. 實例23

向40 mL小瓶中添加中間物23C (60 mg，0.14 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(100 mg，0.71 mmol)、AcOH (9.6 mg，0.16 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(150 mg，0.71 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(48 mg，0.10 mmol，產率71%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73-7.67 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.41-3.26 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 5H), 1.56-1.42 (m, 2H), 1.00 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 160。分析型LC/MS (方法1)：純度：99.2 %；質量觀測值：479.19；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：98.1 %；質量觀測值：479.19；滯留時間：1.36 min。

【0284】

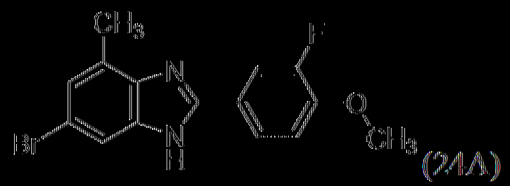
實例24

2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑



(24)

步驟A. 中間物24A. 製備6-溴-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑

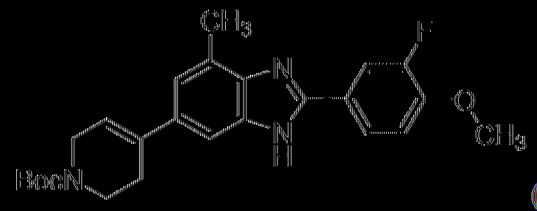


(24A)

如下合成中間物24A：根據針對製備中間物11A所描述之通用程序，使用5-溴-3-甲苯-1,2-二胺(340 mg，1.7 mmol)作為起始物質且在適當時用3-氟-4-甲氧基苯甲醛(320 mg，2.1 mmol)作為替代，得到呈淡黃色固體之標題化合物(340 mg，1.0 mmol，產率59%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.96-7.88 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：337.0；滯留時間：0.79 min。

[0285]

步驟B. 中間物24B. 製備4-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸[三級]丁酯

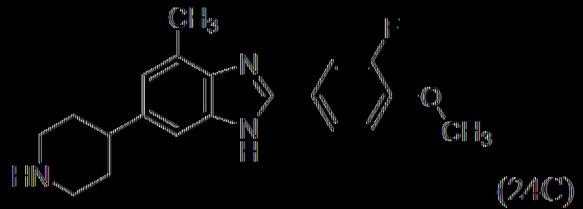


(24B)

如下合成中間物24B：根據針對製備中間物11B所描述之通用程序，使用中間物24A (340 mg，1.0 mmol)作為起始物質，得到呈淺黃色固體之標題化合物(430 mg，0.98 mmol，產率98%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.97–7.86 (m, 2H), 7.56–7.33 (m, 1H), 7.31–7.25 (m, 1H), 7.21–7.16 (m, 1H), 6.14–6.07 (m, 1H), 4.11 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.72–3.65 (m, 2H), 2.65–2.59 (m, 5H), 1.53 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：438.4；滯留時間：0.89 min。

|(0286)|

步驟C. 中間物24C. 製備2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(24C)

如下合成中間物24C：根據針對製備中間物11D所描述之通用程序(步驟C至D)，使用中間物24B (430 mg，0.98 mmol)作為起始物質，得到呈茶色固體之標題化合物(260 mg，0.63 mmol，兩個步驟之產率64%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.07–8.00 (m, 2H), 7.56–7.53 (m, 1H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.39–7.37 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.63–3.56 (m, 2H), 3.26–3.19 (m, 2H), 3.19–3.11 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.22–2.14 (m, 2H), 2.10–1.98 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：340.2；滯留時間：0.59 min。

[0287]

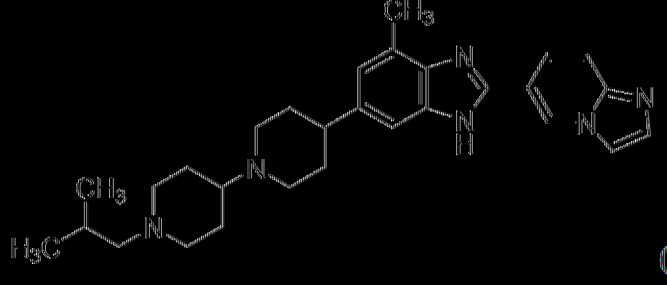
步驟D. 實例24

向40 mL小瓶中添加中間物24C (62 mg，0.15 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(100 mg，0.71 mmol)、AcOH (9.6 mg，0.16 mmol)、硫酸鎂(220 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(160 mg，0.75 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/氯仿(20 mL)洗滌濾餅。用10% NaOH水溶液(10 mL)、鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(60 mg，0.13 mmol，產率87%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09-7.91 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.30-7.11 (m, 1H), 6.89 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.41-2.19 (m, 5H), 1.87-1.78 (m, 5H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.02 (br d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 48。分析型LC/MS (方法1)：純度：99.1 %；質量觀測值：464.93；滯留時間：1.03 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：464.92；滯留時間：1.34 min。

[0288]

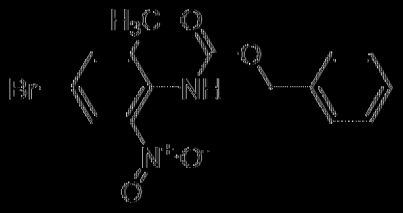
實例25

2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑



(25)

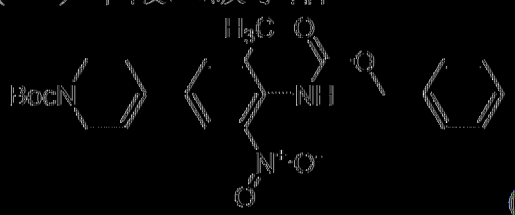
步驟A. 中間物25A. 製備(4-溴-2-甲基-6-硝基苯基)胺基甲酸苯甲酯



向500 mL梨形燒瓶中添加DCM (70 mL)及三光氣(11 g，37 mmol)。向此混合物中逐滴添加溶解於DCM (70 mL)中之4-溴-2-甲基-6-硝基苯胺(8.1 g，35 mmol)。添加完成後，逐滴添加TEA (8.1 g，80 mmol)溶解於DCM (20 mL)中之溶液。攪拌2 h後，濃縮溶劑且藉由急驟管柱層析(220 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：120 mL/min)純化殘餘物。合併對應於所需中間物之溶離份且濃縮。將所得殘餘物溶解於THF (150 mL)中，隨後添加苯甲醇(7.9 g，73 mmol)且在回流下攪拌混合物。18 h後，使反應混合物冷卻，濃縮溶劑且藉由急驟管柱層析(220 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：120 mL/min)純化殘餘物。合併對應於所需產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(12 g，33 mmol，產率94%)。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.02-7.98 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)。

|0289|

步驟B. 中間物25B. 製備4-(4-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-3-甲基-5-硝基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯

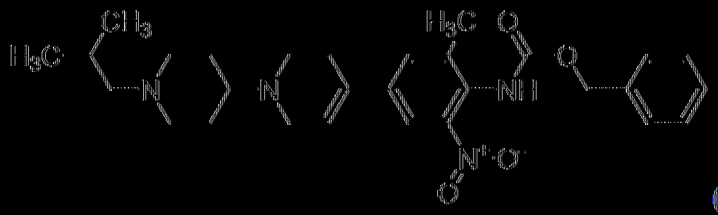


(25B)

向500 mL梨形燒瓶中添加中間物25A (12 g，33 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(11 g，36 mmol)、1,4-二㗁烷(150 mL)，接著添加溶解於水(30 mL)中之磷酸三鉀(25 g，120 mmol)。用N_2沖洗容器，隨後添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(1.4 g，1.7 mmol)且在85℃下攪拌反應混合物。18 h後，使反應混合物冷卻，用水(400 mL)稀釋且用EtOAc (2×200 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(330 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度：0% B至100% B；流動速率：120 mL/min)純化殘餘物。合併對應於所需產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(15 g，32 mmol，產率97%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.79-7.77 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 5H), 6.27-6.20 (m, 1H), 5.22-5.13 (m, 2H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

|(0290)|

步驟C。中間物25C。製備(4-(1-(1-異丙基哌啶-4-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-甲基-6-硝基苯基)胺基甲酸苯甲酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



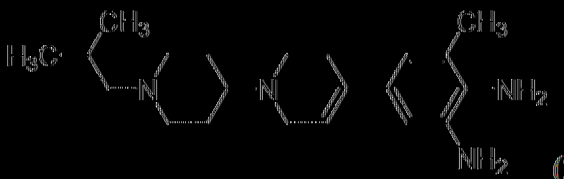
(25C)

向500 mL梨形燒瓶中添加中間物25B (15 g，32 mmol)、MeOH (30 mL)及含4 M HCl之二㗁烷(100 mL)。攪拌30 min後，濃縮溶劑且使殘餘物與甲苯(2×)一起共蒸發。將所得殘餘物溶解於DMF (150 mL)中，且向此混合物中添加1-(2-甲基丙基)-4-哌啶酮(11 g，77 mmol)、$MgSO_4$ (60

g，500 mmol)及AcOH (2.1 g，35 mmol)。攪拌10 min後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(21 g，100 mmol)且於N_2下攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且用10% IPA/$CHCl_3$洗滌濾餅。濃縮濾液且將剩餘DMF溶液裝載至矽藻土濾筒上並藉由急驟管柱層析(3×275 g逆相C18 GOLD矽膠濾筒；A：水:MeCN:TFA 90:10:0.05%，B：水:MeCN:TFA 10:90:0.05%；20 min梯度；10% B至100% B；流動速率：120 mL/min)純化。合併對應於產物之溶離份，濃縮，使殘餘物與甲苯(2×)共蒸發，且真空乾燥產物，得到呈茶色固體之標題化合物(15 g，20 mmol，產率63%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.88–7.86 (m, 1H), 7.72–7.69 (m, 1H), 7.46–7.31 (m, 5H), 6.34–6.29 (m, 1H), 5.27–5.13 (m, 2H), 4.06–3.96 (m, 2H), 3.87–3.73 (m, 2H), 3.67–3.51 (m, 3H), 3.17–3.05 (m, 2H), 3.05–2.99 (m, 2H), 2.96–2.90 (m, 2H), 2.53–2.42 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29–2.15 (m, 3H), 1.10–1.06 (m, 6H)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：507.3；滯留時間：0.68 min。

[0291]

步驟D. 中間物25D. 製備5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-甲基苯-1,2-二胺



(25D)

向2 L圓底燒瓶中添加中間物25C (15 g，20 mmol)及MeOH (500 mL)。將容器抽空且用N_2吹掃，隨後添加Pd-C (5% wt.) (2.7 g，1.3 mmol)且在1 atm之氫氣下攪拌反應混合物。18 h後，過濾反應混合物且向濾液中添加Dowex 550A (OH)陰離子交換樹脂(50 g)並攪拌。2 h後，過濾

樹脂，且濃縮濾液。將殘餘物溶解於MeOH (500 mL)中，將容器抽空且用N_2吹掃，隨後添加Pd-C (5% wt.) (2.7 g，1.3 mmol)且在1 atm之氫氣下攪拌反應混合物。18 h後，過濾催化劑，濃縮濾液且真空乾燥產物，得到呈茶色固體之標題化合物(6.2 g，18 mmol，產率90%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.30-6.27 (m, 1H), 6.19-6.16 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 4H), 1.82 (br s, 2H), 1.71 (br s, 6H), 1.55-1.38 (m, 5H), 0.84 (d, *J*=6.6 Hz, 6H) (三個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：345.3；滯留時間：0.58 min。

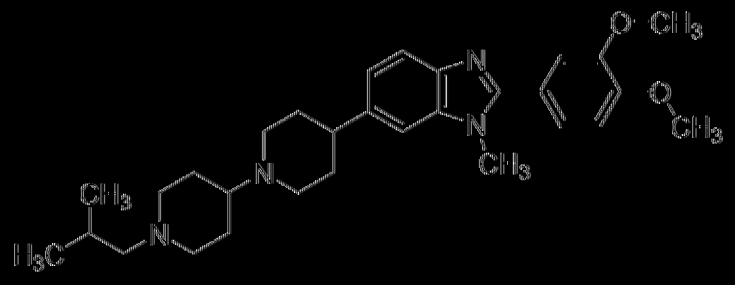
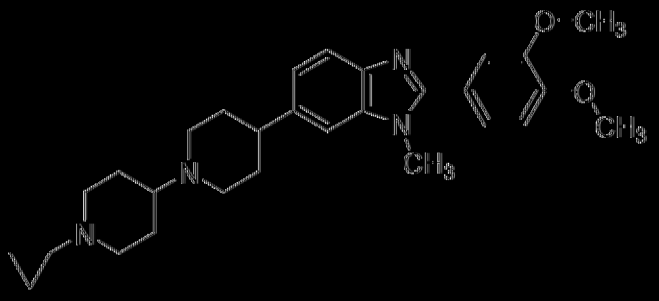
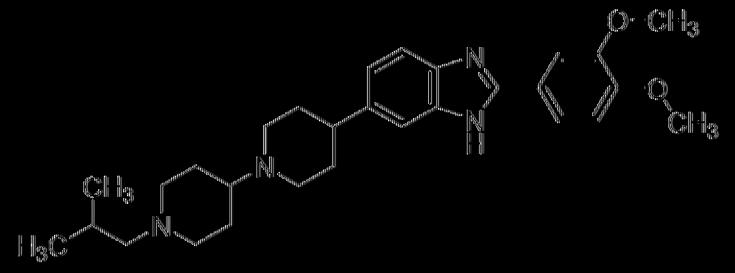
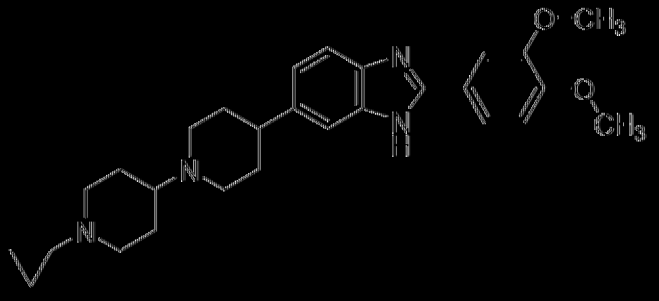
【0292】

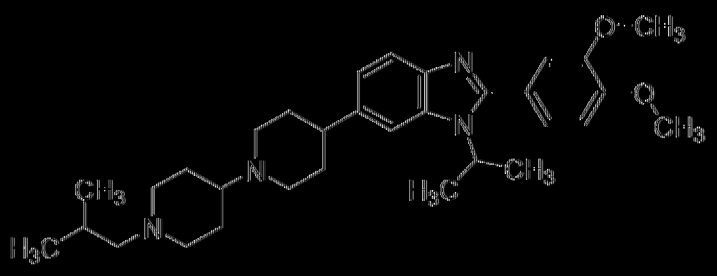
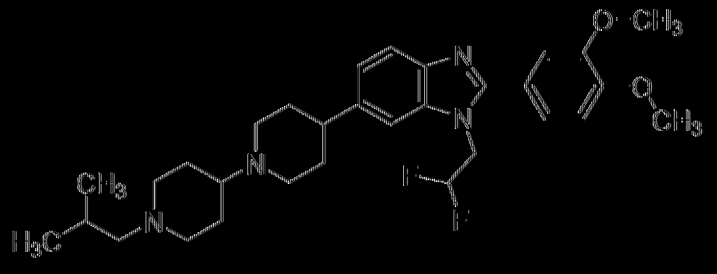
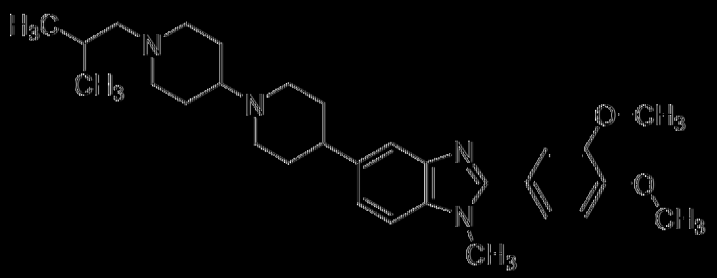
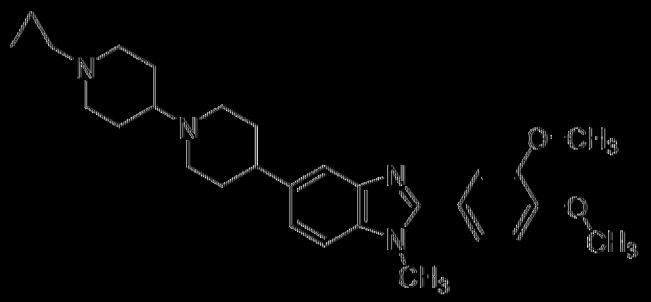
步驟E. 實例25

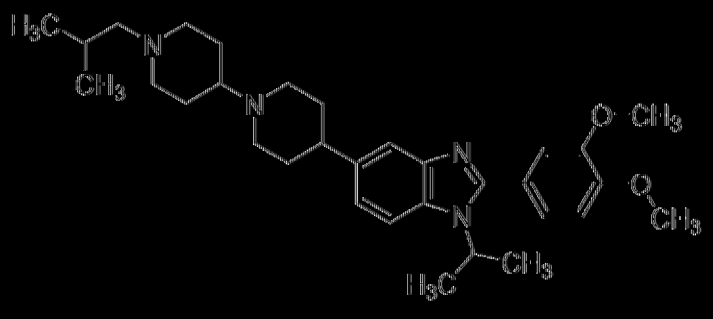
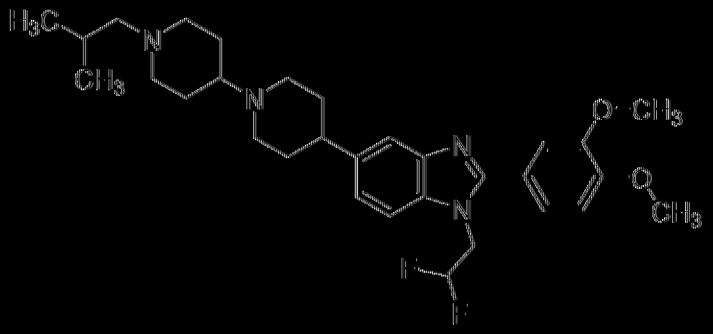
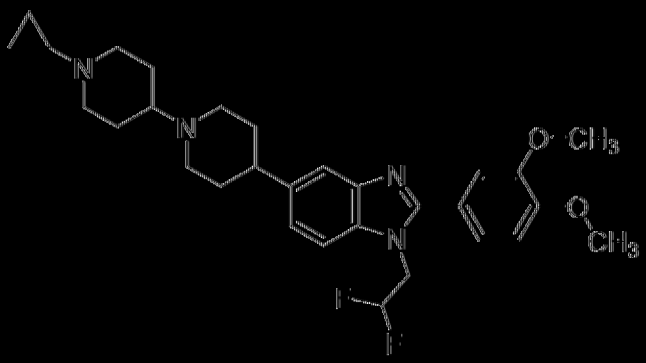
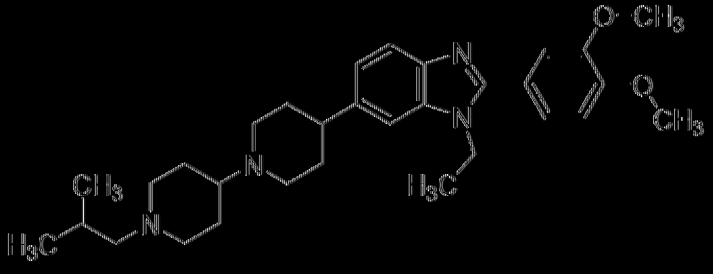
向40 mL小瓶中添加中間物25D (52 mg，0.15 mmol)及NMP (2 mL)。向此混合物中添加偏亞硫酸氫鈉(42 mg，0.22 mmol)，接著添加咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(22 mg，0.15 mmol)。蓋上小瓶且在70℃下攪拌反應混合物。20 h後，過濾溶液，且將濾液用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (2×10 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(42 mg，0.089 mmol，產率59%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44-9.30 (m, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 8.07-7.92 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.33-7.15 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.56-2.54 (m, 3H), 2.31-2.17 (m, 3H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.86-1.63 (m, 9H), 1.52-1.40 (m, 2H), 0.84 (d, *J*=6.5 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 160。分析型LC/MS (方法1)：純度：95 %；質量觀測值：470.93；滯留時間：0.86 min。(方法2)：純度：98.4

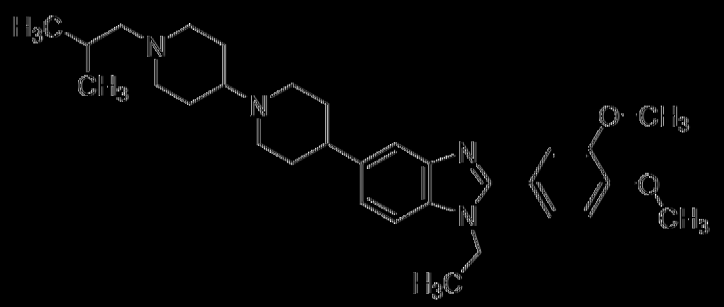
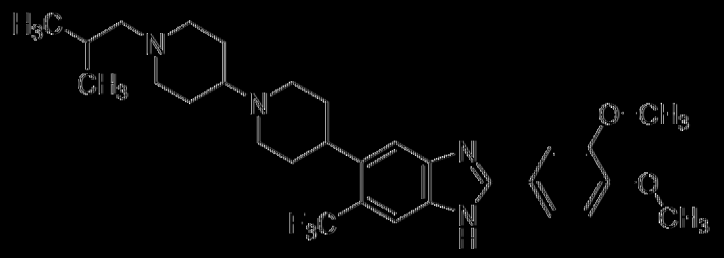
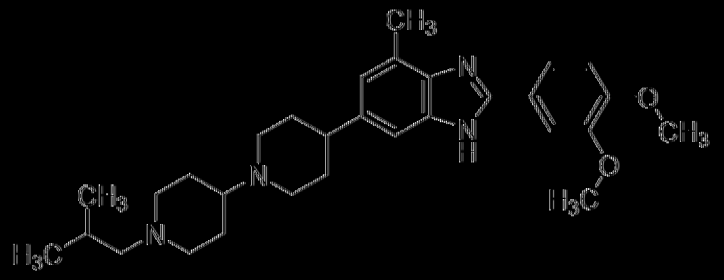
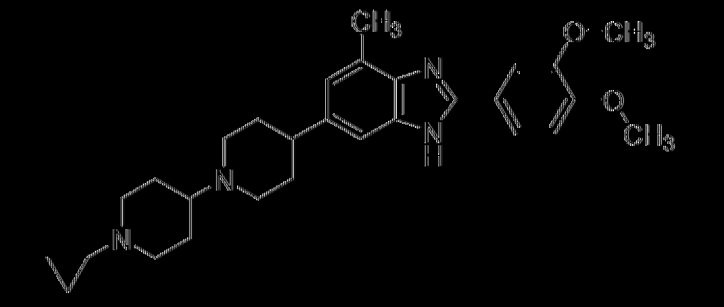
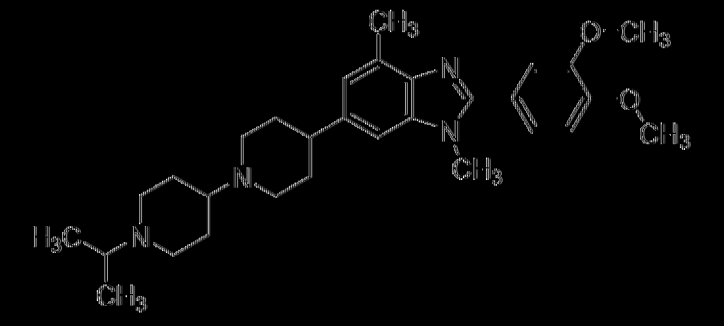
%；質譜觀測值：469.17；滯留時間：1.35 min。

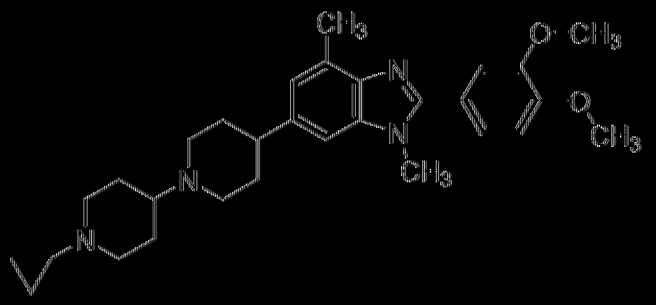
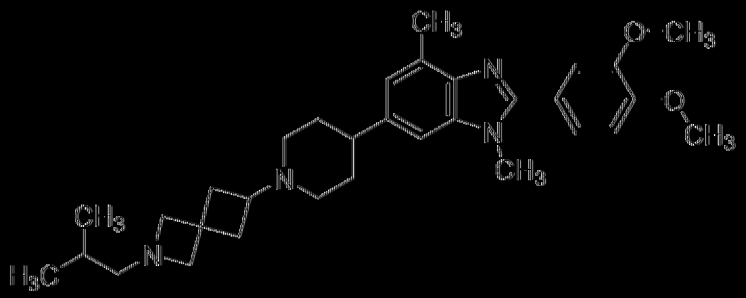
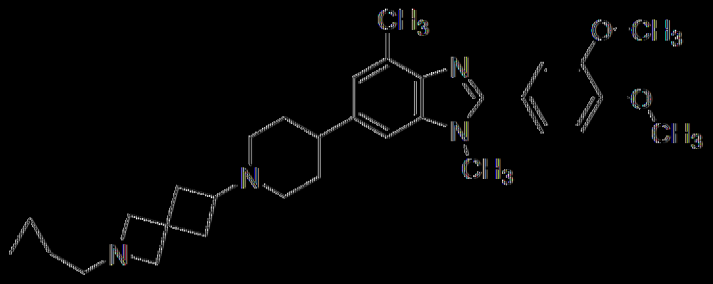
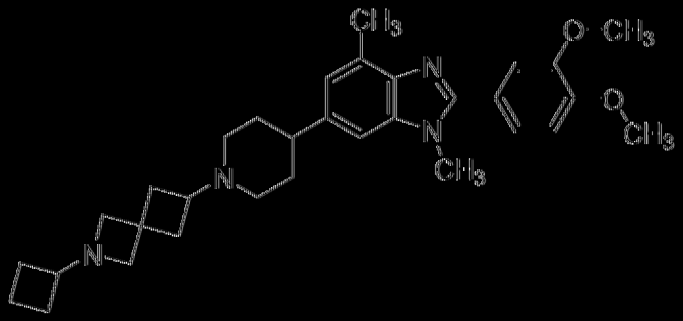
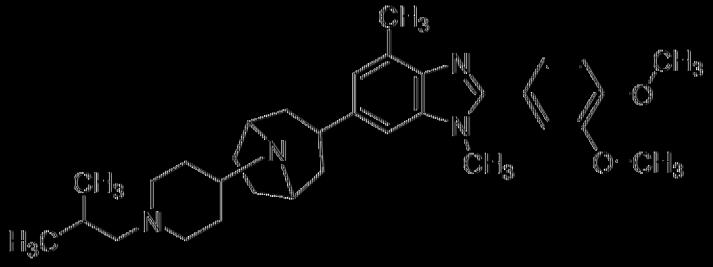
〔0293〕 根據本文中別處所描述之通用方法，使用適當起始物質、試劑及條件來製備以下實例。

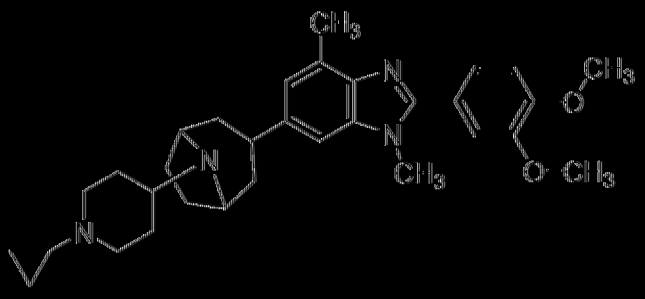
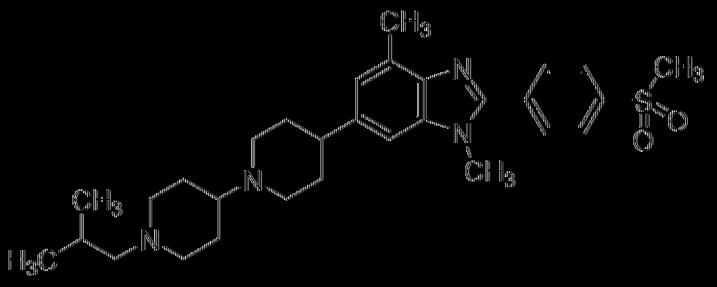
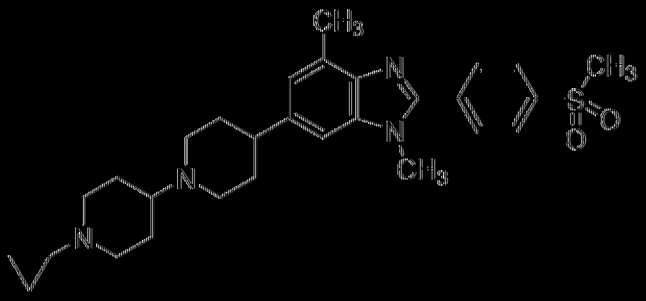
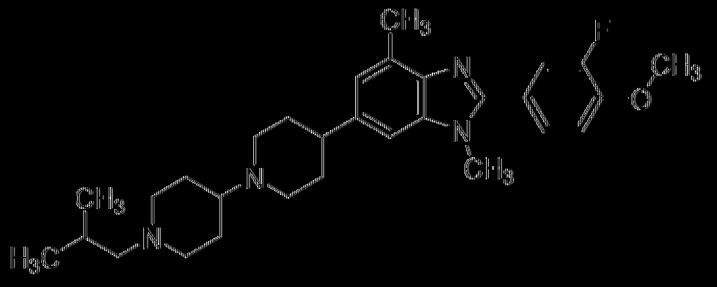
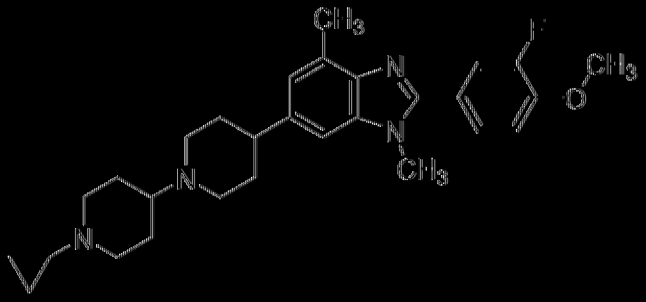
實例編號	結構	製備方法
26		實例 1 步驟 G
27		實例 1 步驟 G
28		實例 2 步驟 E
29		實例 2 步驟 E

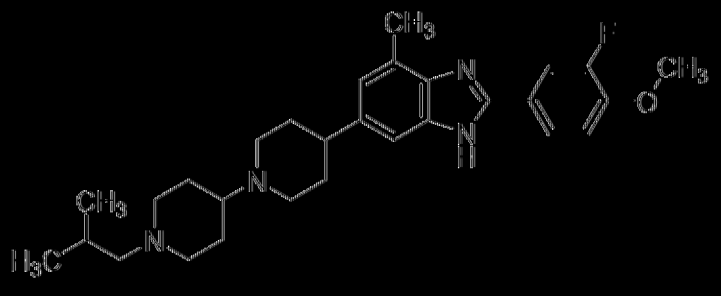
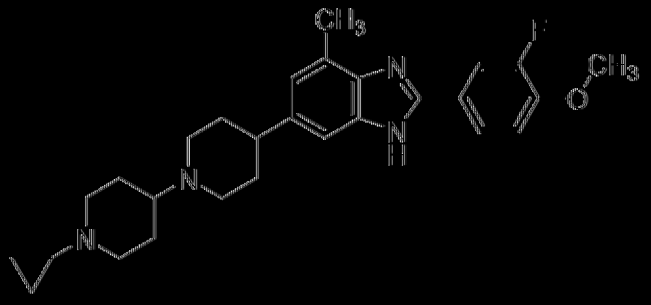
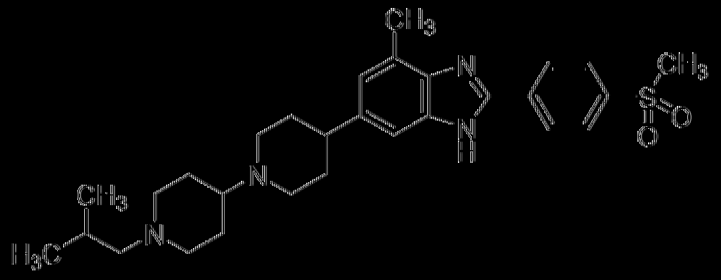
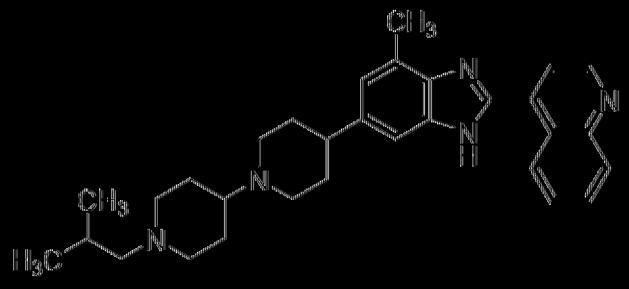
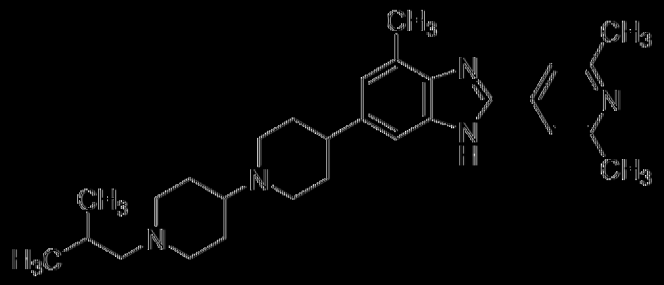
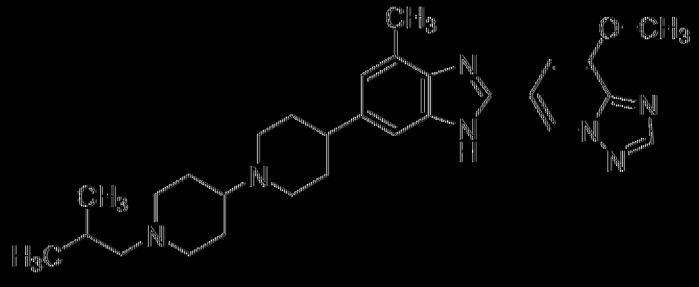
30		實例 3 步驟 F
31		實例 3 步驟 F
32		實例 4 步驟 F
33		實例 4 步驟 F
34		實例 5 步驟 G
35		實例 5 步驟 G

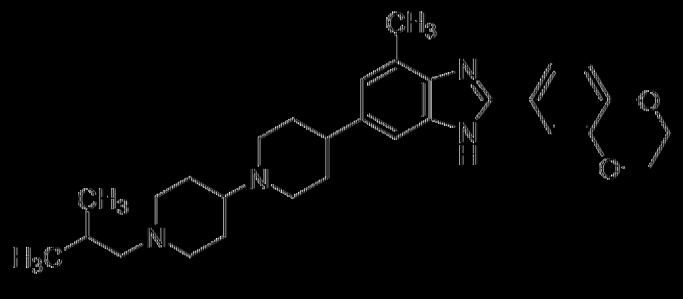
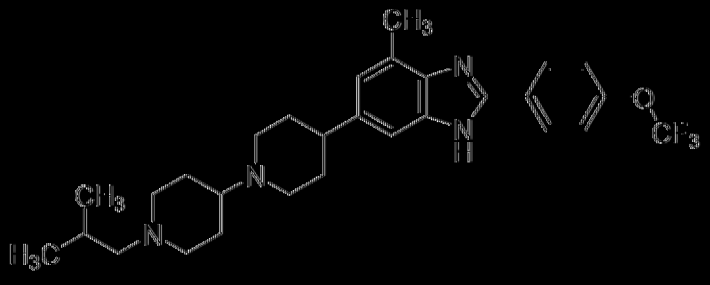
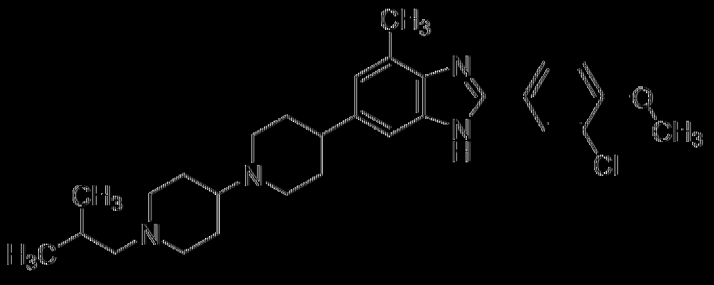
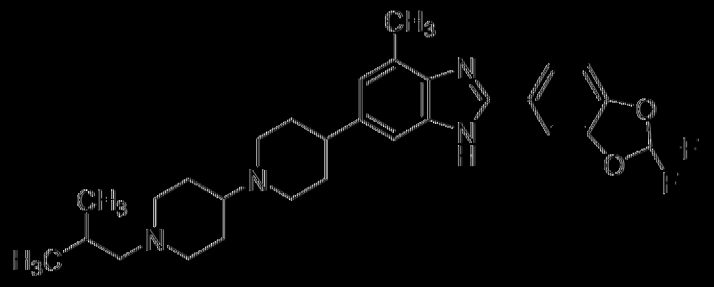
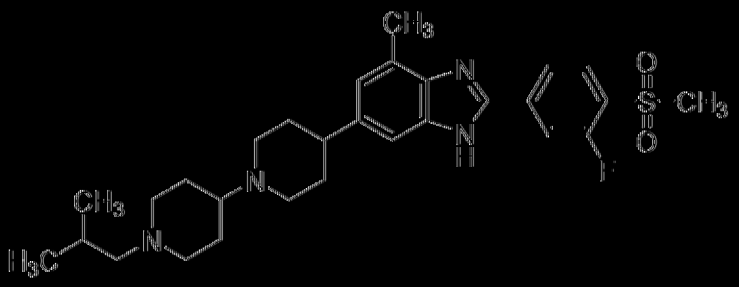
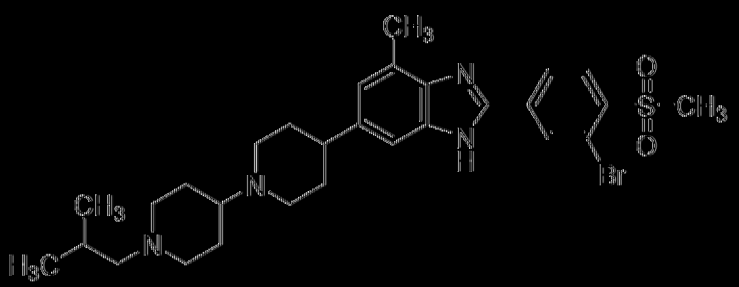
36		實例 6 步驟 F
37		實例 6 步驟 F
38		實例 7 步驟 G
39		實例 7 步驟 G
40		實例 8-9 步驟 C

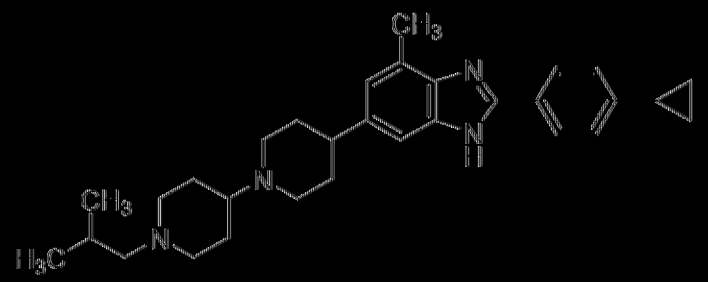
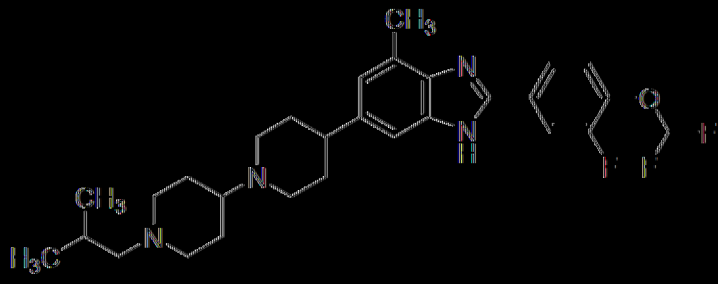
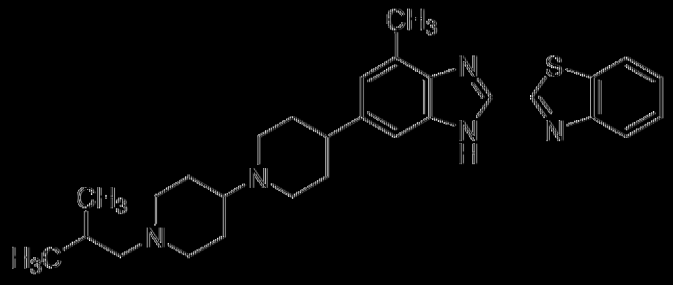
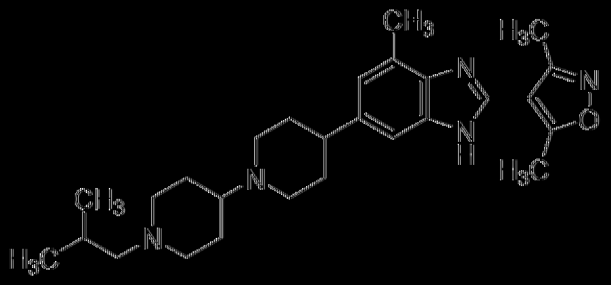
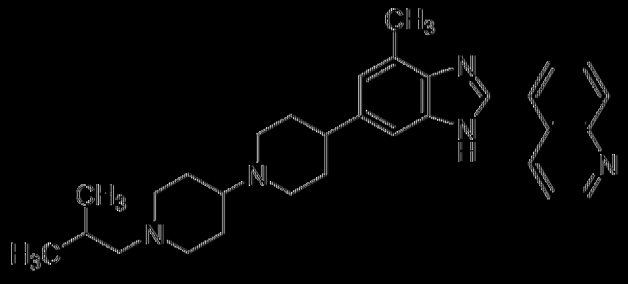
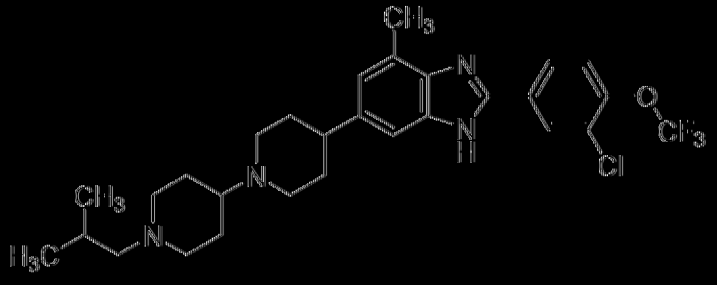
41		實例 8-9 步驟 C
42		實例 10 步驟 F
43		實例 11 步驟 E
44		實例 11 步驟 E
45		實例 15 步驟 F

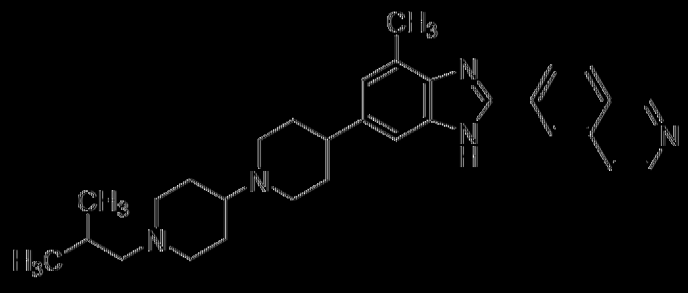
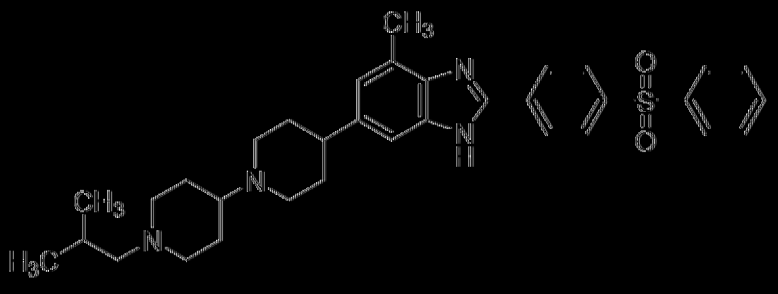
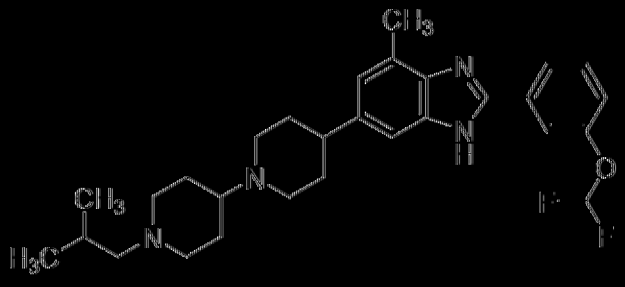
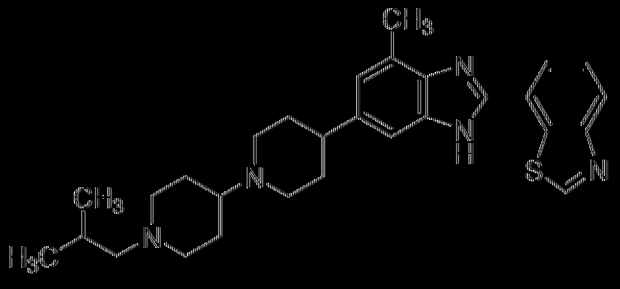
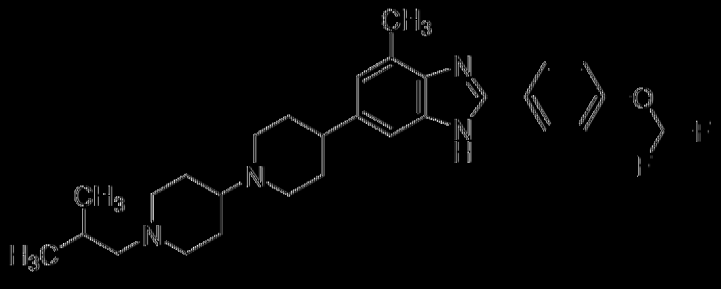
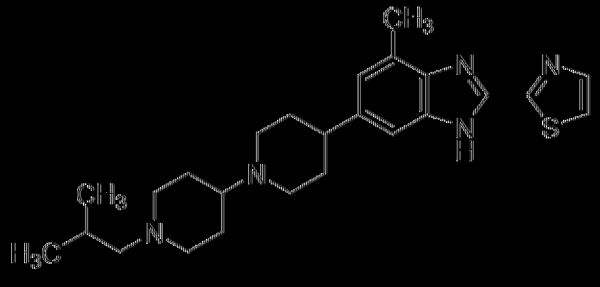
46		實例 15 步驟 F
47		實例 16 步驟 B
48		實例 16 步驟 B
49		實例 16 步驟 B
50		實例 21 步驟 E

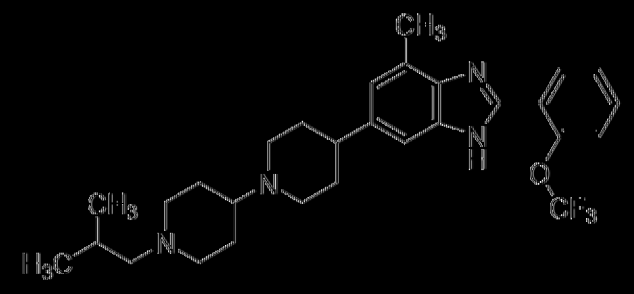
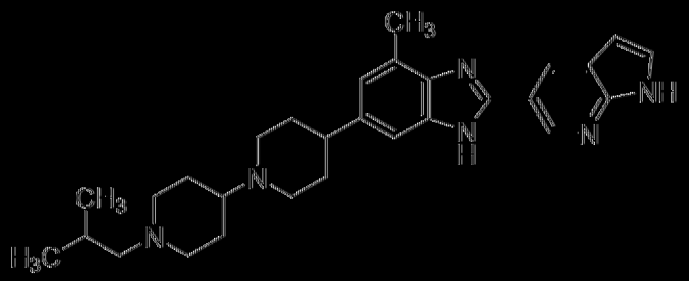
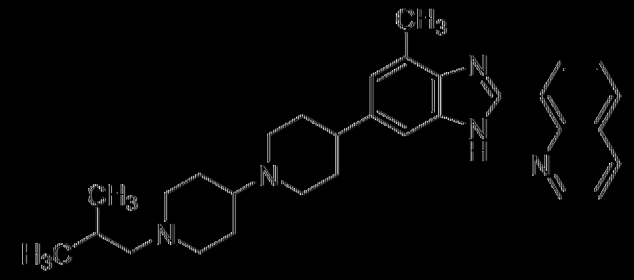
51		實例 21 步驟 E
52		實例 22 步驟 D
53		實例 22 步驟 D
54		實例 23 步驟 D
55		實例 23 步驟 D

56		實例 24 步驟 D
57		實例 24 步驟 D
58		實例 25 步驟 E
59		實例 25 步驟 E
60		實例 25 步驟 E
61		實例 25 步驟 E

62		實例 25 步驟 E
63		實例 25 步驟 E
64		實例 25 步驟 E
65		實例 25 步驟 E
66		實例 25 步驟 E
67		實例 25 步驟 E

68		實例 25 步驟 E
69		實例 25 步驟 E
70		實例 25 步驟 E
71		實例 25 步驟 E
72		實例 25 步驟 E
73		實例 25 步驟 E

74		實例 25 步驟 E
75		實例 25 步驟 E
76		實例 25 步驟 E
77		實例 25 步驟 E
78		實例 25 步驟 E
79		實例 25 步驟 E

80		實例 25 步驟 E
81		實例 25 步驟 E
82		實例 25 步驟 E

實例編號	分析型LC/MS、製備方法、產率及^{1}H NMR
26	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.4 %；質量觀測值：491.33；滯留時間：0.66 min。(方法2)：純度：98.7 %；質量觀測值：491.00；滯留時間：1.44 min。製備型方法1：15 mg，0.031 mmol，產率36 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.56 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.14 (dd, J= 8.2, 3.7 Hz, 2H), 3.89-3.84 (m, 9H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 2H), 0.86 (d, J= 6.7 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM)：：130
27	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.6 %；質量觀測值：475.29；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：94.9 %；質量觀測值：474.95；滯留時間：1.38 min。製備型方法1：31 mg，0.065 mmol產率76 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.31 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.90 (br s, 2H), 3.66-3.56 (m, 9H), 2.85-2.71 (m, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 6H), 1.39-1.30 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 2H), 0.20-0.13 (m, 2H), 0.07-0.01 (m, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM)：：110
28	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.9 %；質量觀測值：476.97；滯留時間：1.00 min。(方法2)：純度：99.3 %；質量觀測值：476.98；滯留時間：1.39 min。製備型方法1：26 mg，0.055 mmol，產率37 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.76-7.73 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.21-3.15 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.11 (br

	s, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.89-1.73 (m, 8H), 1.63-1.52 (m, 3H), 0.88-0.85 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 19
29	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：460.95；滯留時間：1.05 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：461.15；滯留時間：1.32 min。製備型方法1：55 mg，0.12 mmol產率80 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (br d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.12 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.81-2.64 (m, 5H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 2H), 0.43 (br d, *J*=4.6 Hz, 2H), 0.32 (br s, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 110
30	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.9 %；質量觀測值：519.31；滯留時間：1.03 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：519.00；滯留時間：1.56 min。製備型方法1：51 mg，0.098 mmol，產率70 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63-7.56 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 4H), 4.83-4.72 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.94-2.60 (m, 4H), 2.29-2.03 (m, 4H), 2.02-1.79 (m, 7H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 250
31	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.5 %；質量觀測值：503.21；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：98.6 %；質量觀測值：502.97；滯留時間：1.50 min。製備型方法1：60 mg，0.12 mmol，產率86 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35-7.29 (m, 2H), 6.94-6.85 (m, 4H), 4.59-4.45 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.52-2.39 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.25-1.15 (m, 2H), 0.19-0.12 (m, 2H), 0.08-0.01 (m, 2H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 750
32	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.9 %；質量觀測值：540.98；滯留時間：1.03 min。(方法2)：純度：92.9 %；質量觀測值：540.96；滯留時間：1.55 min。製備型方法1：59 mg，0.11 mmol，產率79 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63-7.56 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 2H), 6.56-6.29 (m, 1H), 4.81-4.70 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.33-2.19 (m, 3H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 5H), 1.54-1.42 (m, 2H), 0.86 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 210
33	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：525.02；滯留時間：1.02 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：525.29；滯留時間：1.53 min。製備型方法1：68 mg，0.13 mmol，產率93 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61-7.56 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.41 (br s, 1H), 4.75 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.11-2.93 (m, 4H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 3H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 4H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 2H), 0.45-0.37 (m, 2H), 0.29 (br s, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 680
34	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：490.96；滯留時間：1.05 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：490.97；滯留

	時間：1.50 min。製備型方法1：4.6 mg，0.0094 mmol，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56-7.51 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (d, *J*=2.7 Hz, 6H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 2H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.33-2.09 (m, 3H), 2.02 (br s, 4H), 1.92 (br s, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 0.89 (br d, *J*=6.7 Hz, 6H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 170
35	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：474.94；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：475.24；滯留時間：1.43 min。製備型方法1：28 mg，0.059 mmol，產率69 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 9H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 3H), 2.16 (br s, 2H), 1.84 (br s, 2H), 1.81-1.69 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 2H), 0.41 (br d, *J*=4.6 Hz, 2H), 0.29 (br s, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 850
36	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.3 %；質量觀測值：518.99；滯留時間：1.06 min。(方法2)：純度：97 %；質量觀測值：519.08；滯留時間：1.62 min。製備型方法1：62 mg，0.12 mmol，產率93 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6)偏移7.74-7.68 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 4H), 4.80-4.71 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.20-3.09 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.91 (s, 10H), 1.58 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H) (4個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 360
37	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.3 %；質量觀測值：251.92；滯留時間：1.07 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：503.20；滯留時間：1.63 min。製備型方法1：47 mg，0.093 mmol，產率66 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6)偏移7.47-7.43 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.89 (s, 3H), 4.55-4.46 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 4H), 1.34-1.32 (m, 3H), 1.32-1.31 (m, 3H), 1.25-1.14 (m, 2H), 0.19-0.13 (m, 2H), 0.07-0.01 (m, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 390
38	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.7 %；質量觀測值：540.99；滯留時間：1.06 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：540.97；滯留時間：1.61 min。製備型方法1：59 mg，0.11 mmol，產率79 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59-7.54 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.51-6.25 (m, 1H), 4.81-4.67 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 4H), 1.76-1.66 (m, 5H), 1.53-1.39 (m, 2H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 210
39	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.8 %；質量觀測值：525.29；滯留時間：1.02 min。純度：100 %；質量觀測值：524.94；滯留時間：1.53 min。製備型方法1：68 mg，0.13 mmol，產率93 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.39 (br s, 1H), 4.74 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.67-3.54 (m, 2H), 2.98 (br d, *J*=7.9 Hz, 3H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.28 (br s, 3H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.76-1.64 (m,

	3H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 2H), 0.44-0.36 (m, 2H), 0.29 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 590
40	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：505.01；滯留時間：1.00 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：505.18；滯留時間：1.71 min。製備型方法1：17 mg，0.034 mmol，產率12 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59-7.55 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.31 (br s, 2H), 3.84 (d, *J*=6.4 Hz, 6H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 3H), 1.81-1.68 (m, 4H), 1.57-1.45 (m, 2H), 1.34 (br t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.85 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 150
41	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：504.98；滯留時間：1.02 min。(方法2)：純度：99 %；質量觀測值：505.34；滯留時間：1.77 min。製備型方法1：22 mg，0.044 mmol，產率16 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 4H), 3.66-3.54 (m, 3H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.83-2.62 (m, 4H), 2.21-2.11 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 4H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.34 (br t, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 400
42	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.8 %；質量觀測值：546.10；滯留時間：0.91 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：545.10；滯留時間：1.95 min。製備型方法1：65 mg，0.12 mmol，產率92 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97-7.91 (m, 1H), 7.76 (br s, 2H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 3H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 8H), 1.65-1.52 (m, 3H), 0.87 (d, *J*=6.5 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 260
43	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：491.11；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：98.2 %；質量觀測值：491.10；滯留時間：1.48 min。製備型方法2：80 mg，0.096 mmol，產率69 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 3.90-3.87 (m, 6H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 3.10-2.89 (m, 6H), 2.51 (br s, 3H), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 8H), 0.97 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 9.8
44	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.2 %；質量觀測值：475.29；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：97.5 %；質量觀測值：475.27；滯留時間：1.39 min。製備型方法1：24 mg，0.051 mmol，產率36 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86-7.69 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.65-3.47 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 4H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 0.42-0.37 (m, 2H), 0.30-0.26 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 52
45	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.9 %；質量觀測值：490.95；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：490.94；滯留時間：1.34 min。製備型方法1：17 mg，0.035 mmol，產率22 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (s, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.14-

	7.10 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.51-1.40 (m, 2H), 0.97 (d, *J*=6.5 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 20
46	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：489.29；滯留時間：1.03 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：488.96；滯留時間：1.49 min。製備型方法2：100 mg，0.12 mmol，產率86 %；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55-7.44 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.14-3.01 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 3H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.22-2.05 (m, 4H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.00-0.89 (m, 2H), 0.87-0.77 (m, 2H) (8個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 170
47	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：516.90；滯留時間：1.04 min。(方法2)：純度：94.4 %；質量觀測值：516.90；滯留時間：1.46 min。製備型方法2：30 mg，0.013 mmol，產率27 %；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50-7.43 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.19-7.09 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.09-2.98 (m, 4H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 5H), 2.16-2.07 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.91-1.74 (m, 2H), 0.91 (d, *J*=6.7 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 13
48	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：514.95；滯留時間：1.02 min。(方法2)：純度：98.2 %；質量觀測值：515.02；滯留時間：1.53 min。製備型方法1：31 mg，0.060 mmol，產率46 %；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.18-7.12 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 3.64 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.53-2.42 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 3H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 3H), 0.66-0.54 (m, 2H), 0.31-0.23 (m, 2H), 0.05--0.02 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 19
49	分析型LC/MS (方法3)：質量觀測值：515.5；滯留時間：0.51 min。製備型方法1：9.8 mg，0.019 mmol，產率16 %；^1H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.39 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J*=8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 3H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.35-2.17 (m, 8H), 2.09-1.98 (m, 6H), 1.96-1.80 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 65
50	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：531.01；滯留時間：1.11 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：531.05；滯留時間：1.6 min。製備型方法1：81 mg，0.15 mmol，產率71 %；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36-7.30 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35-2.18 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.86 (br s, 9H), 1.80-1.67 (m, 3H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.49-1.31 (m, 2H), 0.84 (d, *J*=6.6 Hz, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 23
51	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：514.95；滯留時間：1.08 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：515.27；滯留時間：1.48 min。製備型方法1：100 mg，0.20 mmol，產率95 %；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.32 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.16-

	7.13 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.64-3.51 (m, 3H), 3.18-3.04 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 4H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 3H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.40-1.26 (m, 2H), 0.45-0.37 (m, 2H), 0.34-0.27 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 130
52	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.1 %；質量觀測值：523.17；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：97.2 %；質量觀測值：523.16；滯留時間：1.53 min。製備型方法1：32 mg，0.061 mmol，產率47 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (d, *J*=3.5 Hz, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.84 (br d, *J*=7.1 Hz, 9H), 1.65-1.51 (m, 2H), 0.87 (d, *J*=6.6 Hz, 6H) (7個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 130
53	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.9 %；質量觀測值：507.13；滯留時間：0.90 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：507.14；滯留時間：1.42 min。製備型方法1：17 mg，0.033 mmol，產率25 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91-7.83 (m, 4H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.81-2.68 (m, 3H), 2.41-2.28 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 3H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.62-1.43 (m, 7H), 1.35-1.27 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 2H), 0.19-0.11 (m, 2H), 0.06-0.00 (m, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 420
54	分析型LC/MS (方法1)：純度：92.8 %；質量觀測值：493.25；滯留時間：1.03 min。(方法2)：純度：99.3 %；質量觀測值：492.9；滯留時間：1.58 min。製備型方法1：47 mg，0.095 mmol，產率68 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72-7.67 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.54 (s, 5H), 2.23-2.09 (m, 2H), 2.07-1.71 (m, 9H), 1.71-1.57 (m, 2H), 0.88 (br d, *J*=6.6 Hz, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 130
55	分析型LC/MS (方法1)：純度：98 %；質量觀測值：477.17；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：98.3 %；質量觀測值：477.17；滯留時間：1.65 min。製備型方法1：36 mg，0.076 mmol，產率54 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46-7.41 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.85-2.71 (m, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19-2.04 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 6H), 1.35-1.29 (m, 1H), 1.24-1.10 (m, 2H), 0.18-0.13 (m, 2H), 0.05-0.01 (m, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 140
56	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.6 %；質量觀測值：479.26；滯留時間：1.06 min。(方法2)：純度：98.9 %；質量觀測值：478.95；滯留時間：1.50 min。製備型方法1：48 mg，0.10 mmol，產率67 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09-7.91 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.29-7.10 (m, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.87-1.61 (m, 9H), 1.52-1.41 (m, 2H), 0.86 (d, *J*=6.4 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 50
57	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：463.15；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：463.14；滯留

	時間：1.41 min。製備型方法1：46 mg，0.10 mmol，產率67 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11-7.90 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.31-7.10 (m, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 3H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.85-1.63 (m, 6H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 2H), 0.45-0.38 (m, 2H), 0.33-0.25 (m, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 170
58	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：509.25；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：509.27；滯留時間：1.26 min。製備型方法2：19 mg，0.022 mmol，產率15 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46-8.41 (m, 2H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 3.61-3.41 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.06-2.88 (m, 5H), 2.62-2.58 (m, 3H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 8H), 0.97 (br d, *J*=6.6 Hz, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 47
59	分析型LC/MS (方法1)：純度：91.5 %；質量觀測值：482.31；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：92.8 %；質量觀測值：482.32；滯留時間：1.35 min。製備型方法1：31 mg，0.064 mmol，產率43 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40-9.19 (m, 1H), 9.13-9.05 (m, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 8.06-7.94 (m, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.50-7.22 (m, 1H), 7.08-6.96 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.70-2.56 (m, 4H), 2.49-2.34 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 3H), 1.83-1.69 (m, 5H), 1.58-1.47 (m, 2H), 0.90-0.81 (m, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 100
60	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.2 %；質量觀測值：460.25；滯留時間：0.89 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：460.25；滯留時間：1.35 min。製備型方法1：46 mg，0.10 mmol，產率68 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86-7.71 (m, 2H), 7.40-7.15 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 3H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.88-1.66 (m, 10H), 1.53-1.44 (m, 2H), 0.87-0.85 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 45
61	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：502.00；滯留時間：1.06 min。(方法2)：純度：98.9 %；質量觀測值：502.27；滯留時間：1.32 min。製備型方法2：15 mg，0.018 mmol，產率15 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.75-3.54 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.08-2.92 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.52 (br s, 3H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.23-1.98 (m, 7H), 0.99 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 49
62	分析型LC/MS (方法1)：純度：95 %；質量觀測值：489.18；滯留時間：1.04 min。(方法2)：純度：94.9 %；質量觀測值：489.33；滯留時間：1.52 min。製備型方法1：12 mg，0.025 mmol，產率43 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81-7.61 (m, 2H), 7.30-7.09 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.89-1.63 (m, 10H), 1.53-1.43 (m, 2H), 0.86 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 350
63	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：514.99；滯留時間：1.21 min。(方法2)：純度：92 %；質量觀測值：515.37；滯留時

	間：1.83 min。製備型方法1：4.7 mg，0.0091 mmol，產率16 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41-8.21 (m, 2H), 7.62-7.49 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 1H), 7.00-6.86 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 3H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 5H), 1.77-1.63 (m, 5H), 1.53-1.42 (m, 2H), 0.86 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 200
64	分析型LC/MS (方法1)：純度：91.8 %；質量觀測值：495.23；滯留時間：1.12 min。(方法2)：純度：91.6 %；質量觀測值：495.20；滯留時間：1.65 min。製備型方法1：1.6 mg，0.0032 mmol，產率5.5 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35-8.07 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.30-7.11 (m, 1H), 6.97-6.85 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.68-2.53 (m, 6H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.99-1.67 (m, 9H), 1.62-1.46 (m, 2H), 0.91-0.81 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 91
65	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.8 %；質量觀測值：511.12；滯留時間：1.2 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：511.15；滯留時間：1.79 min。製備型方法2：11 mg，0.013 mmol，產率22 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.06-2.89 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.17-1.91 (m, 8H), 0.97 (br d, *J*=6.6 Hz, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 300
66	分析型LC/MS (方法1)：純度：94.5 %；質量觀測值：527.26；滯留時間：1.05 min。(方法2)：純度：95.3 %；質量觀測值：527.29；滯留時間：1.28 min。製備型方法1：25 mg，0.047 mmol，產率81 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35-8.19 (m, 2H), 8.11-7.98 (m, 1H), 7.38-7.19 (m, 1H), 7.09-6.93 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 4H), 2.32-2.21 (m, 3H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 5H), 1.78-1.65 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 2H), 0.88-0.85 (m, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 69
67	分析型LC/MS (方法1)：純度：94 %；質量觀測值：586.93；滯留時間：1.06 min。(方法2)：純度：98.2 %；質量觀測值：586.91；滯留時間：1.52 min。製備型方法1：33 mg，0.056 mmol，產率97 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77-8.60 (m, 1H), 8.51-8.34 (m, 1H), 8.28-8.17 (m, 1H), 7.41-7.17 (m, 1H), 7.06-6.92 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.96-1.66 (m, 9H), 1.58-1.44 (m, 2H), 0.85 (br d, *J*=6.1 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 44
68	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：471.02；滯留時間：1.17 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：470.97；滯留時間：1.83 min。製備型方法1：6.1 mg，0.013 mmol，產率22 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-7.94 (m, 2H), 7.32-7.06 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 3H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 5H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.05-0.99 (m, 2H), 0.85 (d, *J*=6.5 Hz, 6H), 0.79-0.73 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 85
69	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：514.94；滯留時間：1.14 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：515.37；滯留

	時間：1.68 min。製備型方法2：15 mg，0.018 mmol，產率31 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-8.16 (m, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.29-7.06 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.76-3.56 (m, 1H), 3.25-3.13 (m, 2H), 2.95 (br d, *J*=6.7 Hz, 5H), 2.56 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.11 (br s, 7H), 0.98 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H) (4個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 240
70	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.5 %；質量觀測值：488.15；滯留時間：1.35 min。(方法2)：純度：99.2 %；質量觀測值：488.15；滯留時間：1.73 min。製備型方法2：5.8 mg，0.0070 mmol，產率12 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.21 (m, 1H), 8.19-8.12 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 3.78-3.54 (m, 1H), 3.29-3.10 (m, 1H), 3.09-2.86 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.42-2.22 (m, 2H), 2.21-1.89 (m, 7H), 0.98 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H) (8個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 210
71	分析型LC/MS (方法1)：純度：94.8 %；質量觀測值：450.01；滯留時間：1.03 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：450.20；滯留時間：1.47 min。製備型方法1：2.5 mg，0.0056 mmol，產率9.7 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34-7.25 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.08-2.84 (m, 3H), 2.66-2.61 (m, 3H), 2.56-2.53 (m, 9H), 2.48-2.42 (m, 3H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.19-1.87 (m, 8H), 0.97 (br d, *J*=6.5 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 1800
72	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：481.96；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：482.16；滯留時間：1.39 min。製備型方法2：13 mg，0.016 mmol，產率28 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46-9.29 (m, 1H), 9.06 (br d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 8.18 (br d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.01 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=8.7, 4.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 3.79-3.55 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 1H), 3.12-2.87 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.24-1.91 (m, 7H), 0.99 (br d, *J*=6.7 Hz, 6H) (6個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 88
73	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.2 %；質量觀測值：549.21；滯留時間：1.31 min。(方法2)：純度：97.9 %；質量觀測值：549.28；滯留時間：1.91 min。製備型方法2：9.0 mg，0.010 mmol，產率17 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.36-8.23 (m, 1H), 7.84-7.72 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.77-3.55 (m, 1H), 3.28-3.11 (m, 2H), 3.08-2.87 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 8H), 0.97 (br s, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 270
74	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：481.97；滯留時間：0.96 min。(方法2)：純度：95.5 %；質量觀測值：481.98；滯留時間：1.43 min。製備型方法1：18 mg，0.038 mmol，產率66 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45-9.35 (m, 1H), 8.85-8.71 (m, 1H), 8.63-8.57 (m, 1H), 8.56-8.45 (m, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.41-7.20 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 3.26-3.09 (m, 1H), 2.95 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.61 (br d, *J*=8.5 Hz, 3H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.93 (s, 9H), 1.64-1.51 (m, 2H), 0.88 (d, *J*=6.4 Hz, 6H) (4個質子不清楚) TLR9 IC_{50} (nM) = 37
75	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：571.14；滯留時

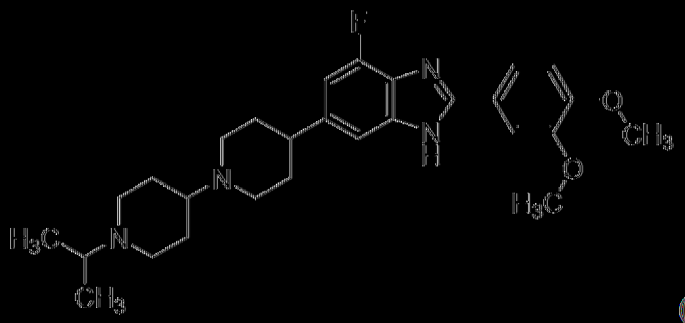
	間：1.24 min。(方法2)：純度：98.2 %；質量觀測值：571.37；滯留時間：1.67 min。製備型方法2：13 mg，0.014 mmol，產率24 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43-8.38 (m, 2H), 8.19-8.12 (m, 2H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.74-3.49 (m, 1H), 3.29-3.12 (m, 2H), 3.08-2.88 (m, 4H), 2.60-2.57 (m, 3H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.18-1.92 (m, 7H), 1.00-0.96 (m, 6H) (5個質子不清楚) TLR9 IC_{50} (nM) = 63
76	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：496.98；滯留時間：1.08 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：497.15；滯留時間：1.64 min。製備型方法1：9.9 mg，0.020 mmol，產率34 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10-8.04 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.51-7.32 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 5H), 1.77-1.65 (m, 5H), 1.54-1.42 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 6H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 260
77	分析型LC/MS (方法1)：純度：93.2 %；質量觀測值：487.90；滯留時間：1.05 min。(方法2)：純度：93.8 %；質量觀測值：488.10；滯留時間：1.43 min。製備型方法1：5.4 mg，0.011 mmol，產率19 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56-9.49 (m, 1H), 8.32-8.16 (m, 2H), 7.87-7.71 (m, 1H), 7.47-7.19 (m, 1H), 6.98 (br s, 1H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 4H), 1.77-1.66 (m, 6H), 1.52-1.42 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 31
78	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.9 %；質量觀測值：496.98；滯留時間：1.07 min。(方法2)：純度：95.6 %；質量觀測值：497.28；滯留時間：1.51 min。製備型方法1：27 mg，0.055 mmol，產率95 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31-8.17 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.15-2.68 (m, 3H), 2.58-2.55 (m, 3H), 2.31-2.06 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 4H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.78-1.62 (m, 2H), 0.88 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H) (6個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 270
79	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.2 %；質量觀測值：438.20；滯留時間：0.96 min。(方法2)：純度：99.5 %；質量觀測值：438.19；滯留時間：1.42 min。製備型方法1：17 mg，0.039 mmol，產率67 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11-8.04 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.36-7.15 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 3.01 (br s, 2H), 2.88 (br d, *J*=11.3 Hz, 2H), 2.57-2.56 (m, 4H), 2.27 (br d, *J*=11.6 Hz, 3H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 4H), 1.78-1.62 (m, 5H), 1.55-1.43 (m, 2H), 0.90-0.83 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 110
80	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.9 %；質量觀測值：515.15；滯留時間：1.10 min。(方法2)：純度：98.5 %；質量觀測值：515.37；滯留時間：1.68 min。製備型方法2：19 mg，0.022 mmol，產率38 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09-8.03 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 3.76-3.56 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 1H), 3.11-2.90 (m, 4H), 2.59-2.53 (m, 6H), 2.36-2.26 (m, 2H), 2.19-1.96 (m, 7H), 1.01-0.96 (m, 6H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 360

81	分析型LC/MS (方法1)：純度：97 %；質量觀測值：471.19；滯留時間：0.91 min。(方法2)：純度：98 %；質量觀測值：471.02；滯留時間：1.41 min。製備型方法1：22 mg，0.046 mmol，產率19 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (br s, 1H), 9.12-8.97 (m, 1H), 8.78-8.63 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.34-7.12 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 1H), 6.65-6.55 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.55 (s, 5H), 2.41 (br s, 3H), 2.05 (br d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.90-1.66 (m, 9H), 1.60-1.44 (m, 2H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 49
82	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.8 %；質量觀測值：482.16；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：94.7 %；質量觀測值：482.01；滯留時間：1.57 min。製備型方法1：20 mg，0.042 mmol，產率12 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21-9.14 (m, 1H), 8.98-8.91 (m, 1H), 8.63-8.54 (m, 1H), 8.20-8.11 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 3H), 1.91 (s, 4H), 1.84-1.69 (m, 5H), 1.61-1.48 (m, 2H), 0.86 (br d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 32

|0294|

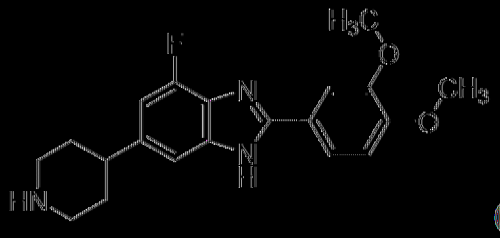
實例83

2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑



(83)

步驟A。中間物83A。製備2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



(83A)

根據針對製備中間物11D所描述之通用程序(步驟A至D)，使用5-溴-3-氟苯-1,2-二胺作為起始物質合成中間物83A。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇

-d_4) δ 7.78 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 3H), 3.98-3.96 (m, 3H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：356.1；滯留時間：0.928 min。

【0295】

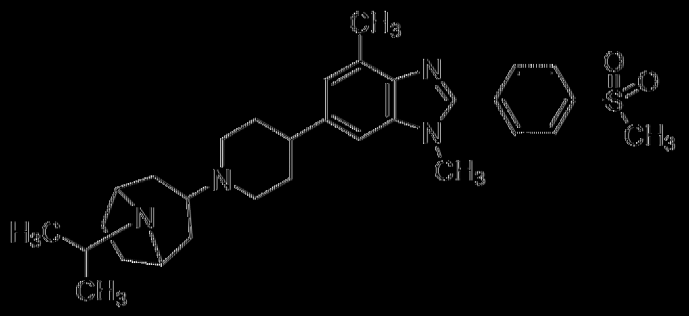
步驟B. 實例83

根據針對製備實例11所描述之通用程序(步驟E)，使用中間物83A (80 mg，0.14 mmol)作為起始物質合成實例83。藉由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(49 mg，0.10 mmol，產率71%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80-7.70 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.34-2.18 (m, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 4H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 2H), 0.97 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：96.9 %；質量觀測值：481.25；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：96.4 %；質量觀測值：481.27；滯留時間：1.45 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 210。

【0296】

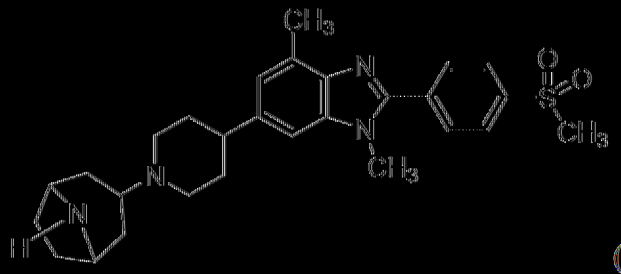
實例84及85

6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(84-85)

步驟A. 中間物84A. 製備6-(1-(8-氧雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(84A)

向250 mL圓底燒瓶中添加中間物22C (1.0 g，2.4 mmol)、MeOH (50 mL)及DOWEX 550A陰離子交換樹脂(10 g)。攪拌混合物15 min，過濾樹脂且濃縮濾液。將所得游離胺溶解於DCE (15 ml)及DME (15 ml)中，隨後添加3-側氧基-8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(2.2 g，9.7 mmol)，接著添加異丙醇鈦(IV)(3.6 ml，12 mmol)。在40℃下於N_2下攪拌反應混合物。18 h後，將混合物冷卻至室溫，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.0 g，9.7 mmol)且繼續反應。攪拌2 h後，將反應混合物分配於1 M KOH (用固體NaCl使其飽和)(150 mL)及10% IPA/氯仿(150 mL)中。分離各層，用10% IPA/氯仿(75 mL)萃取水相，且合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A：DCM，B：MeOH；30 min梯度；0% B至20% B；流動速率：80 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥。將所得殘餘物溶解於MeOH (20 mL)及含4 M HCl之二噁烷(10 mL)中且攪拌。0.5 h後，濃縮溶劑，且使殘餘物與甲苯(2×)一起共蒸發。真空乾燥產物，得到呈灰

白色固體之標題化合物(0.72 g，1.3 mmol，產率54%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.37-8.33 (m, 2H), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 3H), 4.10-4.04 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 3H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.32-1.96 (m, 17H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：493.1；滯留時間：0.827 min。

【0297】

步驟B. 實例84及85

根據針對製備實例17及18所描述之通用程序(步驟B)，使用中間物84A (100 mg，0.18 mmol)作為起始物質合成實例84及85。經由製備型HPLC，用以下條件純化粗異構混合物：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5-μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水，含乙酸銨；梯度：在10% B保持0分鐘，10-55% B歷時25分鐘，隨後在100% B保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併對應於各別所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

【0298】 將實例84 (39 mg，0.073 mmol，產率41%)分離為第1溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 4H), 7.28 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.73-3.51 (m, 2H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.55 (s, 5H), 2.24-2.09 (m, 2H), 1.81 (s, 7H), 1.76-1.64 (m, 4H), 1.61-1.49 (m, 3H), 1.05 (br d, *J*=5.8 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：99.5 %；質量觀測值：535.00；滯留時間：0.90 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：534.99；滯留

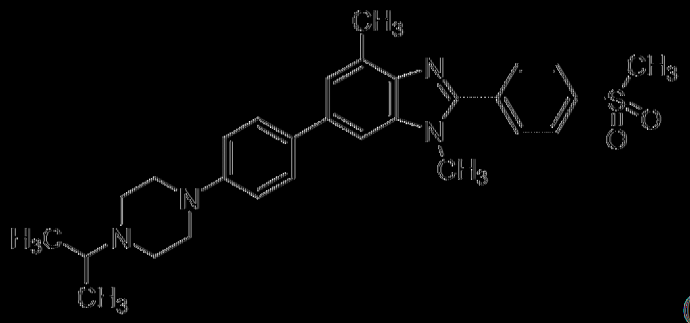
時間：1.24 min。TLR9 IC_{50} (nM)：72。

[0299] 將實例85 (5.5 mg，0.010 mmol，產率6%)分離為第2溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 4H), 7.29 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.55 (s, 5H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.94-1.66 (m, 15H), 0.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：95.6 %；質量觀測值：535.24；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：535.23；滯留時間：1.48 min。TLR9 IC_{50} (nM)：110。

[0300]

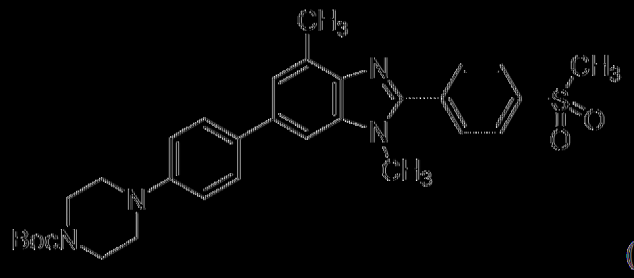
實例86

6-(4-(4-異丙基哌啶-1-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(86)

步驟A。中間物86A。製備4-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯基)哌啶-1-甲酸[級]酯



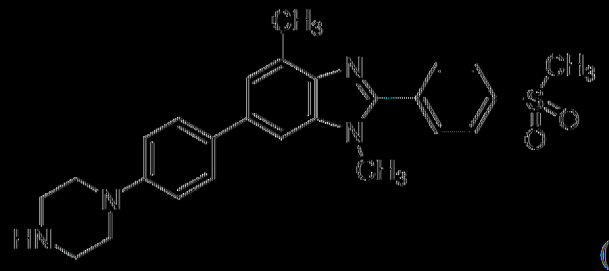
(86A)

向40 mL小瓶中添加中間物22A (0.53 g，1.4 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)哌啶-1-甲酸[級]酯(0.60 g，1.5

mmol)、XPhos Pd G3 (0.12 g，0.14 mmol)、1,4-二㗁烷(10 mL)，接著添加溶解於水(3 mL)中之磷酸三鉀(1.0 g，4.9 mmol)。將容器用N_2沖洗，加蓋，且在85℃下攪拌反應混合物。18 h後，使反應混合物冷卻，用水(100 mL)稀釋，且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：60 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.78 g，1.4 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44-7.36 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 6.35-6.27 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 3H), 2.91-2.74 (m, 5H), 2.43 (s, 6H), 1.93-1.88 (m, 3H), 0.71 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：561.2；滯留時間：1.777 min。

|0301|

步驟B. 中間物86B. 製備1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-(哌啶-1-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺



(86B)

向100 mL梨形燒瓶中添加中間物86A (0.78 g，1.4 mmol)、MeOH (10 mL)及含4 M HCl之二㗁烷(5 mL)。攪拌15 min後，濃縮溶劑且使殘餘物與甲苯(2×)共蒸發，且真空乾燥產物，得到呈茶色固體之標題化合物(0.74 g，1.4 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 4H), 8.08-7.96 (m, 1H), 7.84-7.73 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.25-

7.09 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.51-3.45 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.29-3.17 (m, 5H), 2.71 (s, 3H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：461.2；滯留時間：0.94 min。

【0302】

步驟C. 實例86

向40 mL小瓶中添加中間物86B (70 mg，0.13 mmol)、丙-2-酮(38 mg，0.66 mmol)、AcOH (8.3 μL，0.14 mmol)、硫酸鎂(240 mg，1.9 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物10 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(140 mg，0.66 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，將反應混合物用10% IPA/$CHCl_3$ (40 mL)稀釋且過濾。將濾液分配於用固體NaCl飽和之10% KOH (20 mL)中且分離各層。用10% IPA/$CHCl_3$ (10 mL)萃取水相，合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(27 mg，0.054 mmol，產率42%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.09 (m, 4H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.60-3.46 (m, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.19 (br s, 3H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.51 (br s, 4H), 1.02 (d, *J*=6.4 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法1)：純度：91.6 %；質量觀測值：502.96；滯留時間：1.13 min。(方法2)：純度：92.9 %；質量觀測值：502.96；滯留時間：1.67 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 300。

【0303】

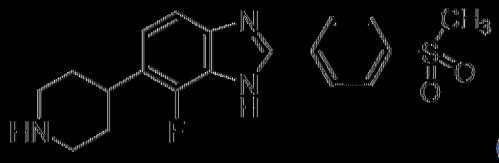
實例87

7-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并

[d]咪唑

(87)

步驟A. 中間物87A. 製備7-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(87A)

如下合成中間物87A：根據針對製備中間物11D所描述之通用程序(步驟A至D)，使用4-溴-3-氟苯-1,2-二胺(1.4 g，6.6 mmol)及4-(甲磺醯基)苯甲醛(1.2 g，6.6 mmol)作為起始物質，且在Boc去保護(步驟11D)期間使用HCl，得到呈灰白色固體之標題化合物(1.5 g，3.4 mmol，4個步驟52%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ 8.43-8.38 (m, 2H), 8.32-8.28 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 3H), 2.21-2.12 (m, 4H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：373.9；滯留時間：0.913 min。

|(0304)|

步驟B. 實例87

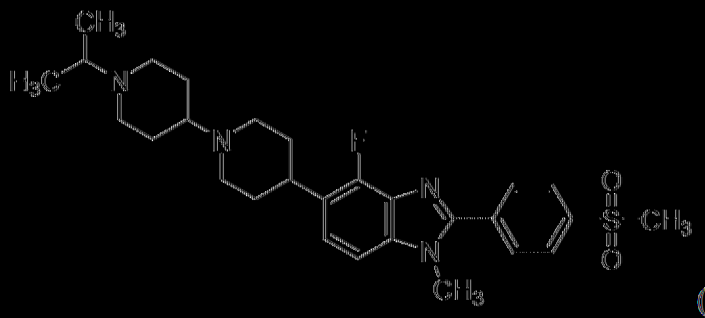
向40 mL小瓶中添加中間物87A (70 mg，0.16 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(110 mg，0.78 mmol)、AcOH (9.9 μL，0.17 mmol)、硫酸鎂(280 mg，2.4 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物10 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(170 mg，0.78 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，將反應混合物用10% IPA/$CHCl_3$ (40 mL)稀釋且過濾。將濾液分配於10% KOH

(用飽和NaCl飽和) (20 mL)中且分離各層。用10% IPA/$CHCl_3$ (10 mL)萃取水相，合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(11 mg，0.022 mmol，產率14%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45-8.37 (m, 2H), 8.13-8.07 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 3H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 3H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 5H), 1.52-1.42 (m, 2H), 0.98 (br d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：98.5 %；質量觀測值：499.01；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：99.1 %；質量觀測值：498.94；滯留時間：1.05 min。TLR9 IC_{50} (nM)：950。

|0305|

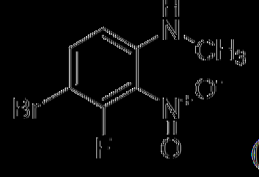
實例88

4-氟-5-(1'-異丙基-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(88)

步驟A. 中間物88A. 製備4-溴-3-氟-N-甲基-2-硝基苯胺



(88A)

向250 mL圓底燒瓶中添加4-溴-3-氟-2-硝基苯胺(1.0 g，4.3 mmol)及

DMF (30 mL)。將反應混合物冷卻至0℃，隨後添加NaH (60%於礦物油中之分散液)(0.20 g，5.1 mmol)。在以上溫度下攪拌30 min後，添加MeI (0.27 mL，4.3 mmol)，使反應混合物緩慢達至室溫，且於N_2下攪拌。18 h後，將反應混合物用水(150 mL)稀釋且用EtOAc (2×75 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至50% B；流動速率：80 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(0.93 g，3.7 mmol，產率86%)。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.55-7.49 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 1H), 6.59-6.51 (m, 1H), 2.91 (s, 3H)。分析型LC/MS（方法4）：質量觀測值：250.8；滯留時間：1.766 min。

|(0306)|

步驟B. 中間物88B. 製備4-(2-氟-4-(甲基胺基)-3-硝基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸[級]丁酯

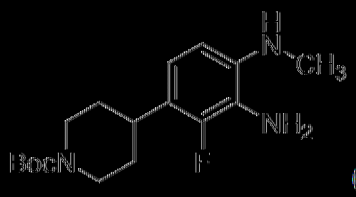
(88B)

向40 mL小瓶中添加中間物88A (0.93 g，3.7 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸[級]丁酯(1.4 g，4.5 mmol)、XPhos Pd G3 (0.16 g，0.19 mmol)、1,4-二㗁烷(10 mL)，接著添加溶解於水(3 mL)中之磷酸[鉀](2.8 g，13 mmol)。將容器用N_2沖洗，加蓋，且在85℃下攪拌反應混合物。18 h後，使反應混合物冷卻，用水(100 mL)稀釋，且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A：

DCM，B：MeOH；30 min梯度；0% B至15% B；流動速率：60 mL/min)純化殘餘物。合併純淨離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(1.3 g，3.7 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.32-7.29 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.62-6.54 (m, 1H), 5.90-5.84 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 3H), 1.52-1.52 (m, 9H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：251.8 (des-Boc)；滯留時間：2.276 min。

|(0307)|

步驟C. 中間物88C. 製備4-(3-胺基-2-氟-4-(甲基胺基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

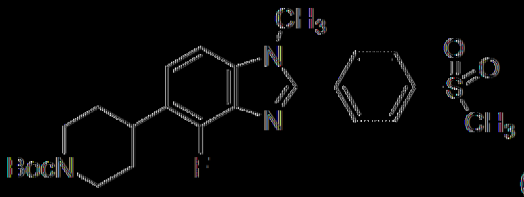


(88C)

向100 mL氣化容器中添加中間物88B (1.3 g，3.7 mmol)、MeOH (30 mL)及5% Pd-C (於碳上之% wt.，濕潤)(0.79 g，0.37 mmol)。將容器用N_2 (3×)吹掃且在50 psi之H_2下攪拌。18 h後，過濾催化劑且濃縮濾液。藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：80 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之淨離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.63 g，2.0 mmol，產率54%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 6.59-6.53 (m, 1H), 6.38 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 3H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.50 (s, 9H) (一個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：267.9 (-tBu)；滯留時間：1.500 min。

|0308|

步驟D. 中間物88D. 製備4-(4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-1-甲酸[1,1-二甲基乙]酯

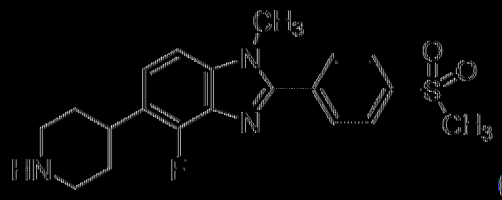


(88D)

向250 mL圓底燒瓶中添加中間物88C (0.63 g，2.0 mmol)及NMP (15 mL)。向此混合物中添加偏亞硫酸氫鈉(0.56 g，2.9 mmol)，接著添加4-(甲磺醯基)苯甲醛(0.36 g，2.0 mmol)。將反應混合物加熱至70℃且於N_2下攪拌。18 h後，冷卻反應混合物，用水(100 mL)稀釋混合物且用EtOAc (2×50 mL)萃取有機相，將合併之萃取物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A：DCM，B：MeOH；30 min梯度；0% B至15% B；流動速率：80 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.90 g，1.8 mmol，產率90%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.22-8.17 (m, 2H), 8.13-8.07 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.35-3.32 (m, 5H), 3.26-3.22 (m, 3H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：488.1；滯留時間：1.839 min。

|0309|

步驟E. 中間物88E. 製備4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑鹽酸鹽



(88E)

向100 mL梨形燒瓶中添加中間物88D (0.90 g，1.8 mmol)、MeOH (20 mL)及含4 M HCl之二㗁烷(20 mL)。攪拌30 min後，濃縮溶劑且使殘餘物與甲苯(2×)共蒸發，且真空乾燥產物，得到呈茶色固體之標題化合物(0.76 g，1.8 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.39-8.32 (m, 2H), 8.24-8.19 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 3H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：387.9；滯留時間：0.934 min。

|(0310)|

步驟F. 實例88

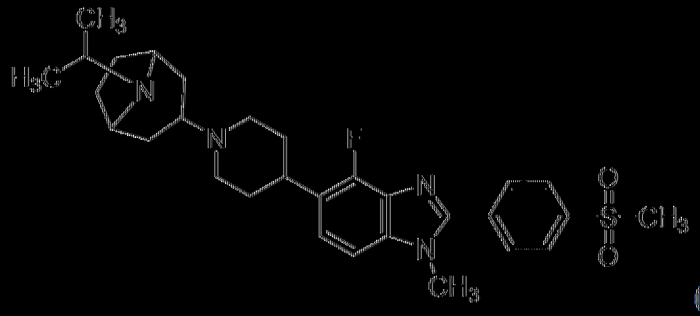
向40 mL小瓶中添加中間物88E (64 mg，0.15 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(110 mg，0.76 mmol)、AcOH (9.6 μL，0.17 mmol)、硫酸鎂(280 mg，2.3 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物10 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(160 mg，0.76 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，將反應混合物用10% IPA/$CHCl_3$ (40 mL)稀釋且過濾。將濾液分配於10% KOH (用固體NaCl飽和) (20 mL)中且分離各層。用10% IPA/$CHCl_3$ (10 mL)萃取水相，合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(40 mg，0.078 mmol，產率52%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.10 (m, 4H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 3H), 3.50-3.48 (m, 6H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.40-2.27 (m, 3H), 2.27-2.13

(m, 2H), 1.85-1.73 (m, 5H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.00 (br d, *J*=6.2 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：98.3 %；質量觀測值：513.27；滯留時間：0.96 min。(方法2)：純度：97.5 %；質量觀測值：512.99；滯留時間：1.19 min。TLR9 IC_{50} (nM)：360。

[0311]

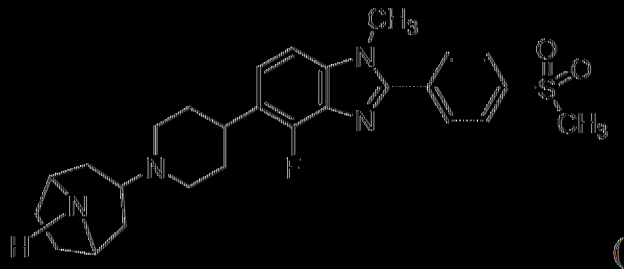
實例89及90

4-氟-5-(1-(8-異內基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(89-90)

步驟A. 中間物89A. 製備5-(1-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(89A)

如下合成中間物89A：根據針對製備中間物84A所描述之通用程序，在適當時用中間物88E (0.41 g，0.98 mmol)作為替代，得到呈淡茶色固體之標題化合物(0.51 g，0.90 mmol，產率92%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30-8.24 (m, 2H), 8.19-8.13 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 3H), 4.12-4.03 (m, 6H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 3H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.30-

3.25 (m, 5H), 2.41-2.38 (m, 3H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：497.2；滯留時間：0.903 min。

【0312】

步驟B. 實例89及90

根據針對製備實例17及18所描述之通用程序(步驟B)，使用中間物89A (75 mg，0.13 mmol)作為起始物質合成實例89及90。經由製備型HPLC，用以下條件純化粗異構混合物：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5-μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水，含乙酸銨；梯度：在5% B保持0分鐘，5-55% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併對應於各別所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

【0313】 將實例89 (14 mg，0.026 mmol，產率20%)分離為第1溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.43 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 8H), 1.64-1.52 (m, 4H), 1.07 (br d, *J*=6.1 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：97.4 %；質量觀測值：539.27；滯留時間：1.02 min。(方法2)：純度：97.4 %；質量觀測值：539.01；滯留時間：1.3 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 160。

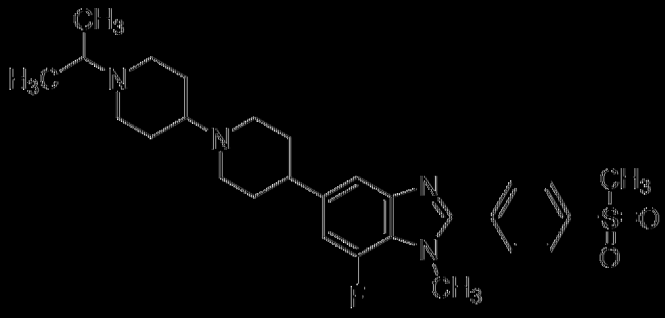
【0314】 將實例90 (7.3 mg，0.014 mmol，產率11%)分離為第2溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14-8.10 (m, 4H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 3H), 3.68-3.54 (m, 5H), 3.28

(s, 4H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 5H), 1.81-1.70 (m, 6H), 1.14-1.02 (m, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：539.01；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：538.97；滯留時間：1.50 min。TLR9 IC_{50} (nM)：230。

[0315]

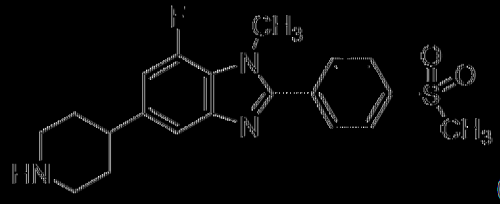
實例91

7-氟-5-(1'-異丙基-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(91)

步驟A. 中間物91A. 製備7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑鹽酸鹽



(91A)

如下合成中間物91A：根據針對製備中間物88E所描述之通用程序(步驟A至E)，使用4-溴-2-氟-6-硝基苯胺(3.0 g，13 mmol)作為起始物質，得到呈灰白色固體之標題化合物(2.0 g，4.8 mmol，5個步驟之產率37%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.21 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 3H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.28-3.19 (m, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：387.9；滯留時間：

0.969 min。

[0316]

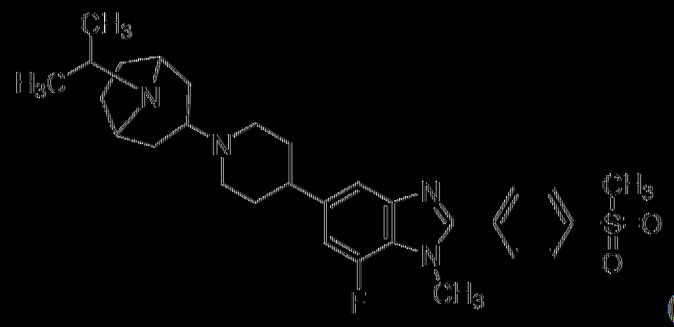
步驟B. 實例91

根據針對製備實例88所描述之通用程序(步驟F)，使用中間物91A (60 mg，0.14 mmol)作為起始物質合成實例91。藉由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(58 mg，0.11 mmol，產率85%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.05 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 4H), 1.83 (br s, 4H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：97.5 %；質量觀測值：513.22；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：97.3 %；質量觀測值：513.42；滯留時間：1.17 min。TLR9 IC_{50} (nM) : : 100。

[0317]

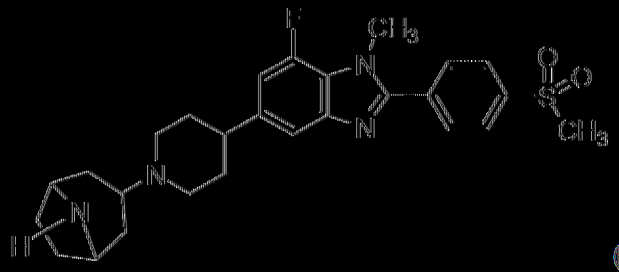
實例92及93

7-氟-5-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(92-93)

步驟A. 中間物91A. 製備5-(1-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(92A)

如下合成中間物91A：根據針對製備中間物84A所描述之通用程序，在適當時用中間物91A (0.70 g，1.6 mmol)作為替代，得到呈茶色固體之標題化合物(0.80 g，1.4 mmol，產率88%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d$_4$) δ 8.35-8.30 (m, 2H), 8.20-8.16 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 4.24-4.19 (m, 4H), 4.11-4.02 (m, 4H), 3.83-3.74 (m, 3H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 7H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：497.2；滯留時間：0.873 min。

|(0318)|

步驟B. 實例92及93

根據針對製備實例17及18所描述之通用程序(步驟B)，使用中間物92A (58 mg，0.10 mmol)作為起始物質合成實例92及93。經由製備型HPLC，用以下條件純化粗異構混合物：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5-μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水，含乙酸銨；梯度：在4% B保持0分鐘，4-55% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併對應於各別所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

|(0319)| 將實例92 (13 mg，0.026 mmol，產率26%)分離為第1溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.16-8.06 (m, 4H), 7.43-7.35

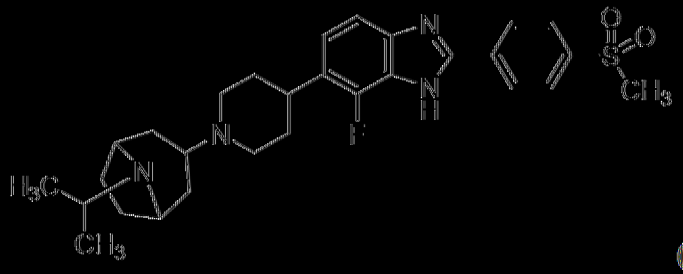
(m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.01 (br d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.74-2.57 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.29-2.14 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.88-1.78 (m, 3H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.08 (br d, *J* = 6.1 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：98.3 %；質量觀測值：539.27；滯留時間：1.29 min。(方法2)：純度：97.6 %；質量觀測值：538.99；滯留時間：1.42 min. TLR9 IC_{50} (nM) : : 110。

|0320| 將實例93 (16 mg，0.030 mmol，產率30%)分離為第2溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.05 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.07 (br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.68-3.50 (m, 3H), 3.31-3.25 (m, 4H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.52 (br s, 4H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.00-1.77 (m, 8H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.09 (br d, *J* = 6.1 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：538.93；滯留時間：0.96 min。(方法2)：純度：98.5 %；質量觀測值：539.02；滯留時間：1.59 min。TLR9 IC_{50} (nM) : : 650。

|0321|

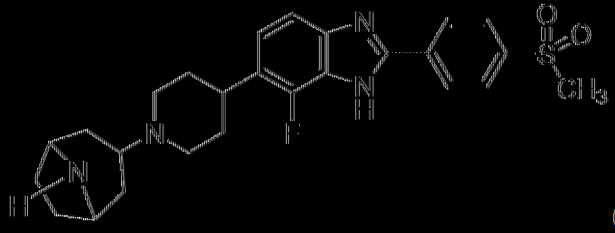
實例94及95

7-氟-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(94.95)

步驟A. 中間物94A. 製備6-(1-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-7-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(94A)

如下合成中間物94A：根據針對製備中間物84A所描述之通用程序，在適當時用中間物87A (0.48 g，1.3 mmol)作為替代，得到呈茶色固體之標題化合物(0.60 g，1.1 mmol，產率85%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d4) δ 8.43-8.38 (m, 2H), 8.30-8.27 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 4.26-4.19 (m, 2H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 5H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 1H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：483.1；滯留時間：0.824 min。

[0322]

步驟B. 實例94及95

根據針對製備實例17及18所描述之通用程序(步驟B)，使用中間物94A (100 mg，0.18 mmol)作為起始物質合成實例94及95。經由製備型HPLC，用以下條件純化粗異構混合物：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5-μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水，含乙酸銨；梯度：在5% B保持0分鐘，5-55% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併對應於各別所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

[0323] 將實例94 (3.8 mg，0.0072 mmol，產率4%)分離為第1溶

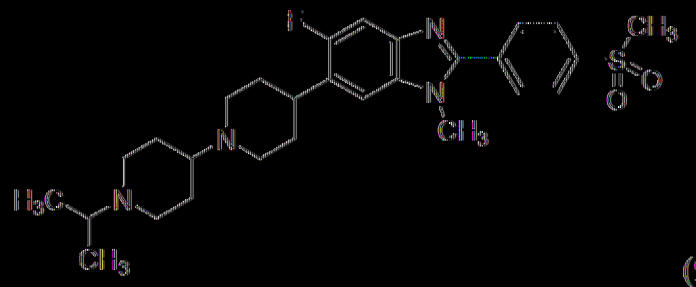
離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56-8.36 (m, 2H), 8.17-8.04 (m, 2H), 7.51-7.37 (m, 1H), 7.28-7.11 (m, 1H), 3.89-3.66 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.83-2.64 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 5H), 1.80-1.69 (m, 5H), 1.68-1.49 (m, 4H), 1.17-1.05 (m, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：97.9 %；質量觀測值：525.14；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：96.9 %；質量觀測值：525.19；滯留時間：1.13 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 73。

【0324】 將實例95 (3.0 mg，0.0057 mmol，產率3%)分離為第2溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49-8.38 (m, 2H), 8.15-8.07 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.82-3.66 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.51 (br s, 2H), 2.37 (br s, 1H), 1.97-1.72 (m, 13H), 1.05 (br d, *J*=6.1 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法1)：純度：96.4 %；質量觀測值：525.15；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：97.2 %；質量觀測值：525.18；滯留時間：1.34 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 29。

【0325】

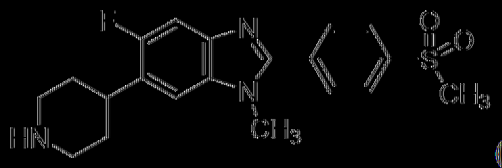
實例96

5-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(96)

步驟A. 中間物91A. 製備5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑鹽酸鹽



(96A)

如下合成中間物96A：根據針對製備中間物88E所描述之通用程序(步驟B至E)，使用5-溴-4-氟-N-甲基-2-硝基苯胺(1.1 g，4.4 mmol)作為起始物質，得到呈茶色固體之標題化合物(1.4 g，3.3 mmol，4個步驟之產率75%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.39-8.32 (m, 2H), 8.25-8.16 (m, 2H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 3H), 2.21 (br d, *J* = 3.1 Hz, 4H), 2.05 (s, 2H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：387.9；滯留時間：0.880 min。

|(0326)|

步驟B. 實例96

根據針對製備實例88所描述之通用程序(步驟F)，使用中間物96A (75 mg，0.18 mmol)作為起始物質合成實例96。經由製備型HPLC (製備型方法2)純化粗物質，得到標題化合物(24 mg，0.032 mmol，產率18%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.12 (m, 4H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 3H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.36-3.22 (m, 3H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.56-2.54 (m, 3H), 2.53-

2.51 (m, 3H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 4H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.27 (br d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：512.95；滯留時間：0.89 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：513.19；滯留時間：1.23 min。TLR9 IC_{50} (nM) : 73。

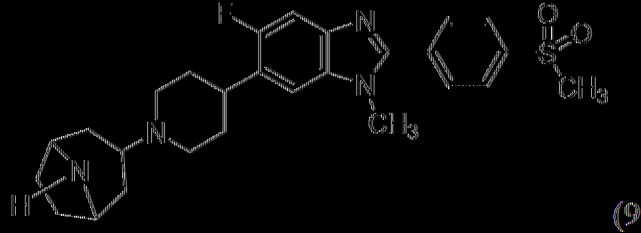
|(0327)|

實例97及98

5-氟-6-(1-(8-異內基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑

(97-98)

步驟A. 中間物97A. 製備6-(1-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑 二鹽酸鹽



(97A)

如下合成中間物97A：根據針對製備中間物84A所描述之通用程序，在適當時用中間物96A (0.72 g，1.7 mmol)作為替代，得到呈茶色固體之標題化合物(0.81 g，1.4 mmol，產率82%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.34-8.29 (m, 2H), 8.21-8.15 (m, 2H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.25-4.18 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 6H), 3.86-3.82 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 8H), 2.18-2.14 (m, 6H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：497.2；滯留時間：0.62 min。

【0328】

步驟B. 實例97及98

根據針對製備實例17及18所描述之通用程序(步驟B)，使用中間物97A (140 mg，0.24 mmol)作為起始物質合成實例97及98。經由製備型HPLC，用以下條件純化粗異構混合物：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5-μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水，含乙酸銨；梯度：在0% B保持0分鐘，0-48% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併對應於各別所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

【0329】 將實例97 (21 mg，0.039 mmol，產率16%)分離為第1溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.58 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.72-3.56 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.70 (br d, *J*=5.8 Hz, 1H), 2.31-2.18 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 8H), 1.66-1.53 (m, 4H), 1.09 (br d, *J*=6.1 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：97.2 %；質量觀測值：539.11；滯留時間：0.89 min。(方法2)：純度：97.5 %；質量觀測值：538.95；滯留時間：1.18 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 79。

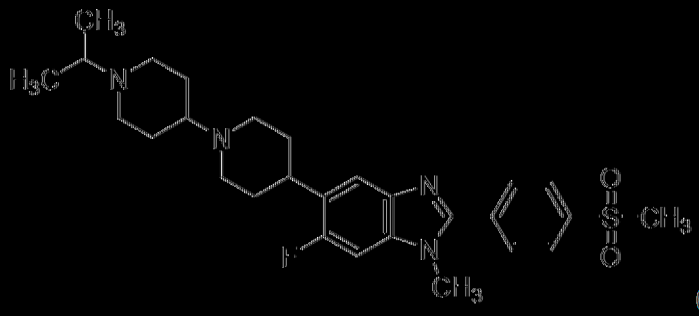
【0330】 將實例98 (9.4 mg，0.017 mmol，產率7%)分離為第2溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.07 (m, 4H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.37 (br s, 1H), 2.08-1.93 (m, 6H), 1.92-1.77 (m, 10H), 1.12 (br d, *J*=6.1 Hz, 6H)。分析

裡LC/MS（方法1）：純度：97.6 %；質量觀測值：539.27；滯留時間：1.37 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：539.29；滯留時間：1.46 min。TLR9 IC_{50} (nM)：：10。

|(0331)|

實例99

6-氟-5-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(99)

步驟A．中間物91A．製備6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑鹽酸鹽

(99A)

如下合成中間物99A：根據針對製備中間物88E所描述之通用程序(步驟A至E)，使用4-溴-5-氟-2-硝基苯胺(3.0 g，13 mmol)作為起始物質，得到呈灰白色固體之標題化合物(3.4 g，8.0 mmol，5個步驟之產率62%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.38-8.33 (m, 2H), 8.23-8.19 (m, 2H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.28 (s, 5H), 2.23-2.19 (m, 2H)。分析型LC/MS（方法4）：質量觀測值：387.9；滯留時間：0.912 min。

|0332|

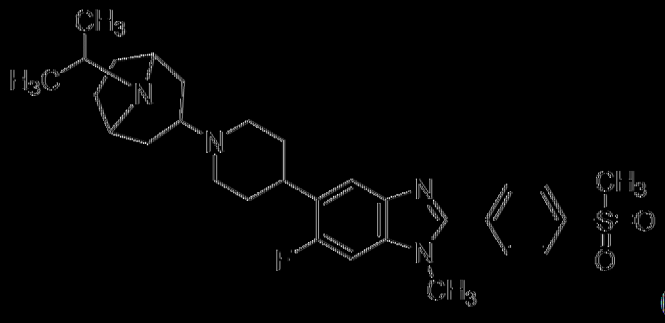
步驟B. 實例99

根據針對製備實例88所描述之通用程序(步驟F)，使用中間物99A (75 mg，0.18 mmol)作為起始物質合成實例99。藉由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(59 mg，0.12 mmol，產率67%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.07 (m, 4H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.59-3.46 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.31 (br d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.02-0.92 (m, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：97 %；質量觀測值：513.25；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：96 %；質量觀測值：513.06；滯留時間：1.29 min。TLR9 IC_{50} (nM)：360。

|0333|

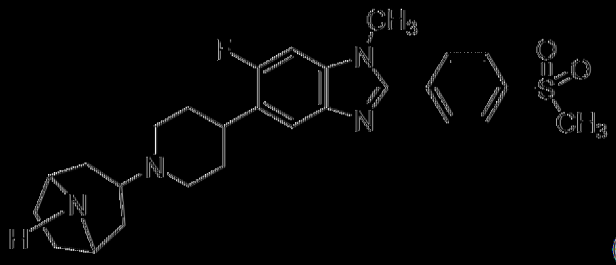
實例100及101

6-氟-5-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(100-101)

步驟A. 中間物97A. 製備5-(1-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(100A)

如下合成中間物100A：根據針對製備中間物84A所描述之通用程序，在適當時用中間物99A (1.6 g，3.8 mmol)作為替代，得到呈茶色固體之標題化合物(0.80 g，1.4 mmol，產率37%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.37-8.33 (m, 2H), 8.23-8.17 (m, 2H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 2H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 3H), 2.94 (br dd, *J* = 17.3, 4.5 Hz, 3H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 4H), 2.31-2.23 (m, 6H), 2.07-2.03 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：497.0；滯留時間：0.642 min。

[0334]

步驟B. 實例100及101

根據針對製備實例17及18所描述之通用程序(步驟B)，使用中間物100A (110 mg，0.20 mmol)作為起始物質合成實例100及101。經由製備型HPLC，用以下條件純化粗異構混合物：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5-μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水，含乙酸銨；梯度：在13% B保持0分鐘，13-55% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併對應於各別所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

[0335] 將實例100 (12 mg，0.022 mmol，產率11%)分離為第1溶

離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16–8.08 (m, 4H), 7.63–7.59 (m, 1H), 7.57–7.49 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.01 (br d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.87–2.72 (m, 2H), 2.68–2.58 (m, 1H), 2.20 (br t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.78 (br s, 4H), 1.75–1.62 (m, 4H), 1.58–1.51 (m, 2H), 1.47–1.40 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：98.3 %；質量觀測值：539.23；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：538.98；滯留時間：1.39 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 62。

[0336] 將實例101 (21 mg，0.039 mmol，產率20%)分離為第2溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16–8.07 (m, 4H), 7.64–7.59 (m, 1H), 7.58–7.51 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.89–2.79 (m, 1H), 2.72–2.61 (m, 1H), 2.42–2.32 (m, 1H), 1.97–1.69 (m, 17H), 1.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法1)：純度：97.7 %；質量觀測值：539.26；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：96.4 %；質量觀測值：538.96；滯留時間：1.43 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 75。

[0337]

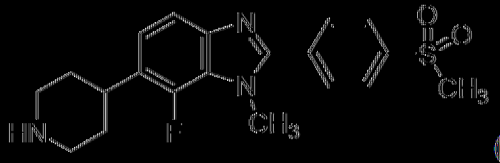
實例102

7-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑

(102)

步驟A. 中間物91A. 製備7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(哌啶-4-

基)-1H-苯并[d]咪唑鹽酸鹽



(102A)

如下合成中間物102A：根據針對製備中間物88E所描述之通用程序(步驟A至E)，使用3-溴-2-氟-6-硝基苯胺(1.2 g，5.1 mmol)作為起始物質，得到呈灰白色固體之標題化合物(1.7 g，4.0 mmol，5個步驟之產率78%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.22-8.17 (m, 2H), 8.11-8.05 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 4.29-4.18 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 3H), 1.86-1.82 (m, 1H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：387.9；滯留時間：0.900 min。

|(0338)|

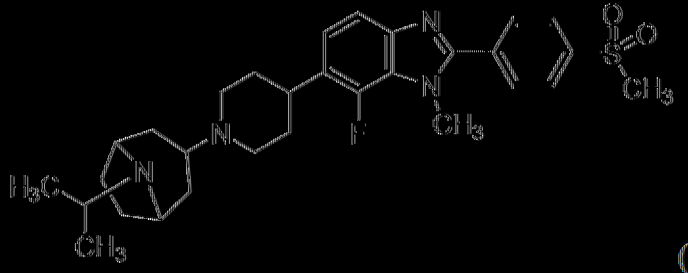
步驟B. 實例102

根據針對製備實例88所描述之通用程序(步驟F)，使用中間物102A (71 mg，0.17 mmol)作為起始物質合成實例102。藉由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(30 mg，0.059 mmol，產率35%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.06 (m, 4H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.67-3.46 (m, 4H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.31 (s, 4H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.53 (br d, *J* = 18.9 Hz, 3H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.20-1.94 (m, 6H), 1.26 (br d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：512.97；滯留時間：0.96 min。(方法2)：純度：98 %；質量觀測值：513.19；滯留時間：1.20 min。TLR9 IC_{50} (nM) = : 30。

|0339|

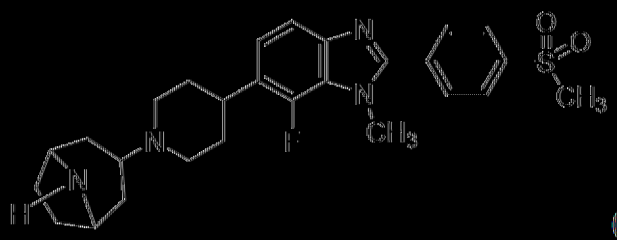
實例103及104

7-氟-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(103-104)

步驟A. 中間物97A. 製備6-(1-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(103A)

如下合成中間物103A：根據針對製備中間物84A所描述之通用程序，在適當時用中間物102A (0.96 g，2.3 mmol)作為替代，得到呈茶色固體之標題化合物(1.1 g，1.9 mmol，產率83%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d$_4$) δ 8.38-8.34 (m, 2H), 8.23-8.19 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 4H), 4.24-4.18 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.86-3.81 (m, 3H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 3H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 3H), 2.12-2.08 (m, 3H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：497.2；滯留時間：0.892 min。

|0340|

步驟B. 實例103及104

根據針對製備實例17及18所描述之通用程序(步驟B)，使用中間物

103A (150 mg，0.26 mmol)作為起始物質合成實例103及104。經由製備型HPLC，用以下條件純化粗異構混合物：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5-μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水，含乙酸銨；梯度：在6% B保持0分鐘，6-56% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併對應於各別所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

【0341】 將實例103 (25 mg，0.046 mmol，產率18%)分離為第1溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.06 (m, 4H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 4.02 (br d, *J*=0.6 Hz, 3H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.06-2.88 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.96-1.72 (m, 8H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.02 (br d, *J*=6.1 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：99.1 %；質量觀測值：538.96；滯留時間：1.33 min。(方法2)：純度：99.2 %；質量觀測值：539.01；滯留時間：1.32 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 54。

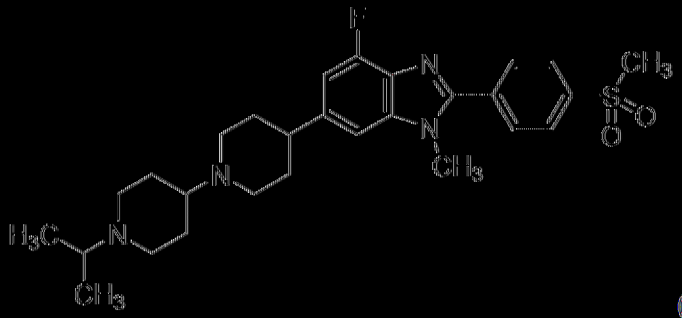
【0342】 將實例104 (10 mg，0.019 mmol，產率7%)分離為第2溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.04 (m, 4H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.43 (br s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 5H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.05-1.73 (m, 12H), 1.11 (br s, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：92.2 %；質量觀測值：539.16；滯留時間：0.96 min。(方法2)：純度：94.9 %；質量觀測值：539.27；滯留時間：1.39 min。TLR9 IC_{50} (nM) =

140。

[0343]

實例105

4-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(105)

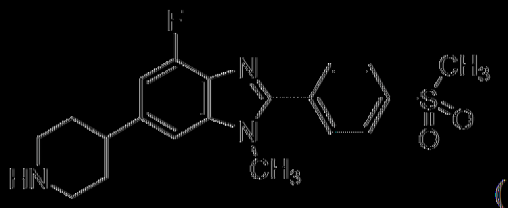
步驟A. 中間物105A. 製備5-溴-3-氟-N-甲基-2-硝基苯胺

(105A)

向250 mL圓底燒瓶中添加5-溴-1,3-二氟-2-硝基苯(7.5 g，32 mmol)、THF (100 mL)，接著逐批添加Cs_2CO_3 (12 g，38 mmol)。將混合物冷卻至0℃，且逐滴添加甲胺(2.0 M於THF中)(16 mL，32 mmol)。使混合物達到室溫且於N_2下攪拌。18 h後，將反應混合物用水(500 mL)稀釋，用EtOAc (2×200 mL)萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：80 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(9.5 g，31 mmol，產率97%)。^1H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 6.94-6.91 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 2.96-2.95 (m, 3H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：250.9；滯留時間：1.878 min。

[0344]

步驟B. 中間物105B. 製備4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑鹽酸鹽



(105B)

如下合成中間物105B：根據針對製備中間物88E所描述之通用程序(步驟B至E)，使用中間物105A (3.9 g，16 mmol)作為起始物質，得到呈茶色固體之標題化合物(3.6 g，8.5 mmol，4個步驟之產率53%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.34 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.21 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 3H), 3.27-3.20 (m, 3H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：388.0；滯留時間：0.919 min。

[0345]

步驟C. 實例105

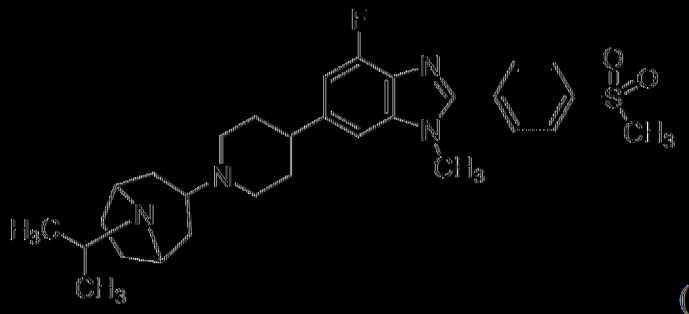
根據針對製備實例88所描述之通用程序(步驟E)，使用中間物105B (40 mg，0.10 mmol)作為起始物質合成實例105。藉由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(36 mg，0.070 mmol，產率70%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.07 (m, 4H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.27 (br s, 3H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.87-1.69 (m, 6H), 1.44 (br d, *J*=9.8 Hz, 2H), 0.97 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：

96.4 %；質量觀測值：513.37；滯留時間：1.11 min。(方法2)：純度：98.9 %；質量觀測值：513.37；滯留時間：1.25 min。TLR9 IC_{50} (nM)：95。

|(0346)|

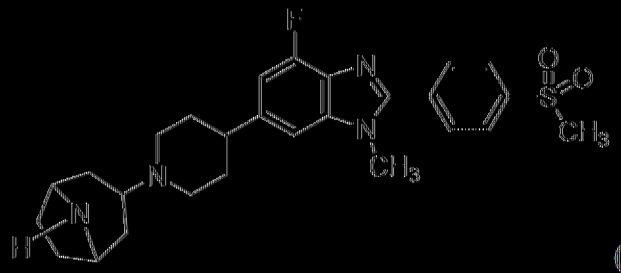
實例106及107

4-氟-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(106-107)

步驟A. 中間物106A. 製備6-(1-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(106A)

如下合成中間物106A：根據針對製備中間物84A所描述之通用程序，在適當時用中間物105B (1.0 g，2.4 mmol)作為替代，得到呈茶色固體之標題化合物(0.96 g，1.7 mmol，產率71%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.32-8.28 (m, 2H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.09 (br d, J = 1.0 Hz, 9H), 3.85-3.80 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 9H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：497.2；滯留時間：0.868 min。

【0347】

步驟B. 實例106及107

根據針對製備實例17及18所描述之通用程序(步驟B)，使用中間物106A (140 mg，0.25 mmol)作為起始物質合成實例106及107。經由製備型HPLC，用以下條件純化粗異構混合物：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5-μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含乙酸銨；移動相B：95:5乙腈:水，含乙酸銨；梯度：在4% B保持0分鐘，4-44% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併對應於各別所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

【0348】 將實例106 (11 mg，0.020 mmol，產率8%)分離為第1溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.08 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 3H), 1.77-1.64 (m, 4H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.04 (d, *J*=6.1 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：95 %；質量觀測值：539.20；滯留時間：1.13 min。(方法2)：純度：99 %；質量觀測值：539.20；滯留時間：1.26 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 390。

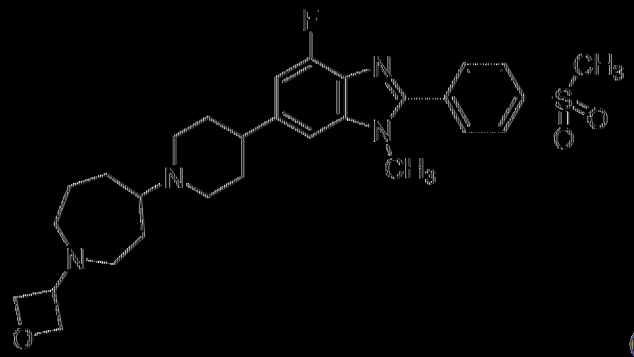
【0349】 將實例107 (10 mg，0.015 mmol，產率6%)分離為第2溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.09 (m, 4H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.96-1.68 (m, 17H), 1.02 (d, *J*=5.8

Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：539.20；滯留時間：1.37 min。(方法2)：純度：98 %；質量觀測值：539.20；滯留時間：1.46 min。TLR9 IC_{50} (nM)：270。

|(0350)|

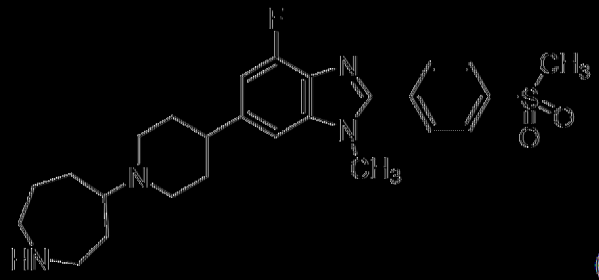
實例108及109

4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑



(108-109)

步驟A. 中間物108A. 製備6-(1-(氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽



(108A)

向40 mL小瓶中添加中間物105B (1.0 g，2.4 mmol)、4-側氧基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(2.5 g，12 mmol)、AcOH (0.15 mL，2.6 mmol)、硫酸鎂(4.3 g，35 mmol)及DMF (20 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.5 g，12 mmol)且於N_2下攪拌反應混合物。18 h後，將反應混合物用10% IPA/$CHCl_3$ (150 mL)稀釋且過濾。將濾液分配於10% KOH (用固體NaCl飽和) (75 mL)中且分離各層。用

10% IPA/$CHCl_3$ (75 mL)萃取水相，合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠濾筒；A = DCM，B = MeOH；30 min梯度；0% B至20% B；流動速率= 30 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥。將所得殘餘物溶解於MeOH (40 mL)及含4 M HCl之二噁烷(20 mL)中且攪拌。2 h後，濃縮溶劑且使殘餘物與甲苯(2×)共蒸發，且真空乾燥產物，得到呈茶色固體之標題化合物(1.3 g，2.3 mmol，產率96%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.35-8.31 (m, 2H), 8.23-8.19 (m, 2H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.75-3.53 (m, 5H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 4H), 3.18-3.14 (m, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.52-2.26 (m, 7H), 2.24-2.16 (m, 1H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：485.2；滯留時間：0.867 min。

【0351】

步驟B. 實例108及109

向40 mL小瓶中添加中間物108A (150 mg，0.27 mmol)、氧雜環丁-3-酮(94 mg，1.3 mmol)、AcOH (0.016 mL，0.29 mmol)、硫酸鎂(470 mg，3.9 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(280 mg，1.3 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，將反應混合物用10% IPA/$CHCl_3$ (40 mL)稀釋且過濾。將濾液分配於10% KOH (用固體NaCl飽和) (20 mL)中且分離各層。用10% IPA/$CHCl_3$ (10 mL)萃取水相，合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質。藉由SFC對掌性層析在以下條件下進一步純化所得外消旋混合物：儀器：Waters 100 Prep SFC；管柱：Chiral

AD，30×250 mm. 5微米；移動相：70% CO_2/30% MeOH，含0.1%DEA；流動條件：100 mL/min；偵測波長：220 nm；注入詳情：300 μL，100 mg溶解於3 mL MeOH中。合併對應於各別所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

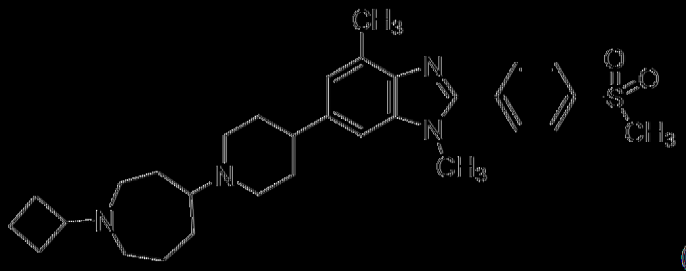
【0352】將實例108 (13 mg，0.024 mmol，產率9%)分離為第1溶離鏡像異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.09 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.01 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.67-3.53 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.47-2.26 (m, 6H), 1.88-1.55 (m, 9H), 1.54-1.46 (m, 1H) (兩個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法1)：純度：95.3 %；質量觀測值：541.30；滯留時間：1.02 min。(方法2)：純度：97.7 %；質量觀測值：541.30；滯留時間：1.18 min。對掌性分析型(SFC方法1)：純度：>95 %；滯留時間：17.28 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 260。

【0353】將實例109 (13 mg，0.024 mmol，產率9%)分離為第2溶離鏡像異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22-8.07 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.02 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.66-3.54 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.49-2.25 (m, 6H), 1.94-1.57 (m, 9H), 1.55-1.45 (m, 1H) (兩個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法1)：純度：96.9 %；質量觀測值：541.3；滯留時間：1.03 min。(方法2)：純度：99.3 %；質量觀測值：541.3；滯留時間：1.18 min。對掌性分析型(SFC方法1)：純度：>95 %；滯留時間：21.24 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 90。

[0354]

實例110及111

6-(1-(1-環丁基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(110、111)

藉由SFC對掌性分析在以下條件下進一步純化實例135 (150 mg，0.27 mmol)：儀器：Waters 100 Prep SFC；管柱：Chiral AD，30x250 mm，5微米；移動相：72% CO_2/28% IPA，含0.3% DEA/0.2% FA；流動條件：100 mL/min；偵測波長：220 nm；注入詳情：500 μL，90 mg溶解於4 mL IPA中。合併對應於各別所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

[0355] 將實例110 (14 mg，0.026 mmol，產率10%)分離為第1溶離鏡像異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.06 (m, 4H), 7.36-7.25 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.94-2.87 (m, 3H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 8H), 2.47-2.34 (m, 5H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.89-1.43 (m, 13H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：97.5 %；質量觀測值：535.40；滯留時間：0.89 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：535.40；滯留時間：1.27 min。對掌性分析型(SFC方法4)：純度：>99 %；滯留時間：35.0 min。TLR9 IC_{50} (nM)：83。

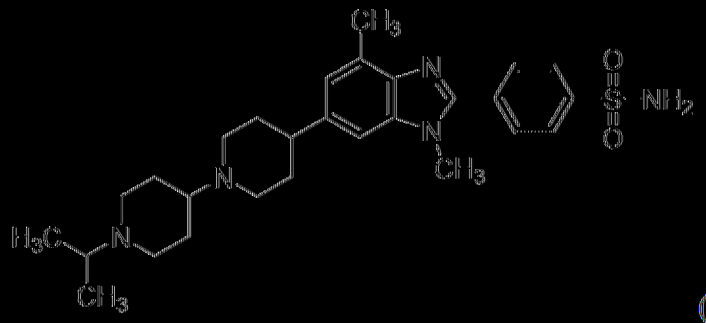
[0356] 將實例111 (5 mg，0.0093 mmol，產率3%)分離為第2溶離鏡像異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14-8.03 (m, 4H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 3.88 (br s, 3H), 3.53 (br d, *J*= 3.7 Hz,

2H), 3.50-3.34 (m, 3H), 3.30 (br s, 2H), 2.85 (br d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 2.68 (br s, 1H), 2.48 (dt, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 2.42-2.24 (m, 5H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.89-1.39 (m, 14H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：98.5 %；質量觀測值：535.20；滯留時間：0.86 min。(方法2)：純度：97.7 %；質量觀測值：535.30；滯留時間：1.19 min。對掌性分析型(SFC方法4)：純度：>99 %；滯留時間：40.0 min。TLR9 IC_{50} (nM)：24。

[0357]

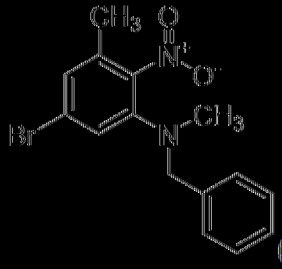
實例112

4-(6-(1'-異丙基-[1,4'-哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯磺醯胺



(112)

步驟A. 中間物113A. 製備N-苯甲基-5-溴-N,3-二甲基-2-硝基苯胺



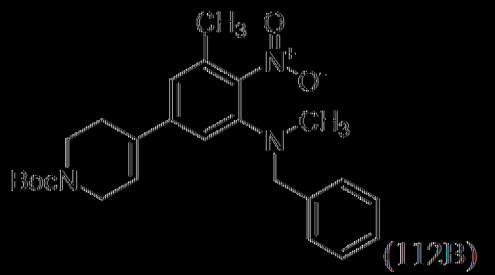
(112A)

向100 mL梨形燒瓶中添加5-溴-1-氟-3-甲基-2-硝基苯(2.0 g，8.6 mmol)、K_2CO_3 (7.1 g，51 mmol)、DMF (15 mL)，接著添加N-甲基-1-苯基甲胺(5.5 mL，43 mmol)。在100℃下於N_2下攪拌反應混合物。24 h後，使反應混合物冷卻，用水(150 mL)稀釋且用EtOAc (2×75 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析

(120 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：80 mL/min)純化殘餘物。合併純淨離份，濃縮且真空乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(2.8 g，8.4 mmol，產率98%)。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.37-7.31 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.68-2.62 (m, 3H), 2.32-2.24 (m, 3H)。分析型LC/MS（方法4）：質量觀測值：336.9；滯留時間：2.519 min。

[0358]

步驟B。中間物112B。製備4-(3-(苯甲基(甲基)胺基)-5-甲基-4-硝基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯



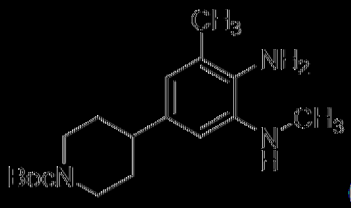
(112B)

向100 mL梨形燒瓶中添加中間物112A (3.1 g，9.1 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(3.4 g，11 mmol)、1,4-二噁烷(40 mL)，接著添加溶解於水(8 mL)中之磷酸三鉀(6.8 g，32 mmol)。用N_2沖洗容器，添加Pd(dppf)Cl_2·DCM錯合物(0.37 g，0.46 mmol)，再次沖洗容器且於N_2下在85℃下進行攪拌。18 h後，使反應混合物冷卻，用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A：Hex，B：EtOAc；30 min梯度；0% B至100% B；流動速率：80 mL/min)純化殘餘物。合併純淨離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(3.8 g，8.7 mmol，產率96%)。^{1}H

NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.32-7.28 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.20-6.07 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：438.2；滯留時間：2.722 min。

[0359]

步驟C. 中間物112C. 製備4-(4-胺基-3-甲基-5-(甲基胺基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

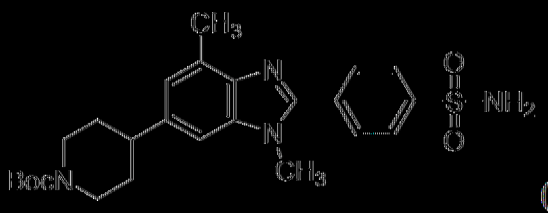


(112C)

向250 mL壓力容器中添加中間物112B (4.0 g，9.1 mmol)、MeOH (50 mL)及Pd-C (5% wt.，濕潤)(2.0 g，0.91 mmol)。將容器抽空並用N_2 (3×)吹掃且在50 psi之H_2下攪拌。18 h後，過濾反應混合物且濃縮濾液。真空乾燥產物，得到呈茶色半固體之標題化合物(2.9 g，9.0 mmol，產率99%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 6.43-6.43 (m, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.47-1.36 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：264.0 (-tBu)；滯留時間：1.464 min。

[0360]

步驟D. 中間物112D. 製備4-(1,4-二甲基-2-(4-胺磺醯基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

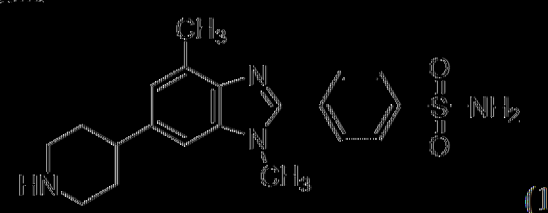


(112D)

向40 mL小瓶中添加中間物112C (0.3 g，0.94 mmol)及NMP (15 mL)。向此混合物中添加偏亞硫酸氫鈉(0.27 g，1.4 mmol)，接著添加4-甲醯基苯磺醯胺(0.19 g，1.0 mmol)。蓋上容器且在75℃下攪拌反應混合物。18 h後，使反應混合物冷卻，用水(250 mL)稀釋且用EtOAc (2×100 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(120 g矽膠濾筒；A：DCM，B：MeOH；30 min梯度；0% B至15% B；流動速率：80 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(0.44 g，0.91 mmol，產率97%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.14-8.09 (m, 2H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.01-2.86 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：485.2；滯留時間：1.444 min。

|0361|

步驟E. 中間物112E. 製備4-(1,4-二甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯磺醯胺鹽酸鹽



(112E)

向100 mL梨形燒瓶中添加中間物112D (0.44 g，0.91 mmol)、MeOH (10 mL)及含4 M HCl之二噁烷(10 mL)。攪拌反應混合物20 min，濃縮溶

劑且使殘餘物與甲苯(2×)一起共蒸發。真空乾燥產物，得到呈茶色固體之標題化合物(0.38 g，0. mmol，產率99%)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：385.1；滯留時間：0.751 min。

【0362】

步驟F. 實例112

向40 mL小瓶中添加中間物112E (100 mg，0.24 mmol)、1-異丙基哌啶-4-酮(170 mg，1.2 mmol)、AcOH (15 μL，0.26 mmol)、硫酸鎂(580 mg，4.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物10 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(250 mg，1.2 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，將反應混合物用10% IPA/$CHCl_3$ (40 mL)稀釋且過濾。將濾液分配於10% KOH (用固體NaCl飽和) (20 mL)中且分離各層。用10% IPA/$CHCl_3$ (10 mL)萃取水相，合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(51 mg，0.10 mmol，產率42%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06-7.96 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 3H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.92 (br s, 5H), 1.82 (br s, 6H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=6.4 Hz, 6H) (三個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：510.30；滯留時間：0.86 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：510.20；滯留時間：1.13 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 130。

【0363】

實例113及114

7-氟-6-(1-(1-異丙基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)

苯基)-1H-苯并[d]咪唑

(113-114)

步驟A. 中間物113A. 製備6-(1-(氧雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽

(113A)

如下合成中間物114A：根據針對製備中間物109A所描述之通用程序，在適當時用中間物102A (1.4 g，3.3 mmol)作為替代，得到呈淡黃色固體之標題化合物(1.6 g，2.9 mmol，產率87%)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：485.2；滯留時間：0.887 min。

[0364]

步驟B. 實例113及114

根據針對製備實例108及109所描述之通用程序(步驟B)，使用中間物113A (150 mg，0.27 mmol)作為起始物質合成實例113及114。經由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗混合物。藉由SFC對掌性分析在以下條件下進一步純化所得外消旋混合物：儀器：Waters 100 Prep SFC；管柱：Chiral AD，30×250 mm，5微米；移動相：62% CO_2/38% IPA，含0.3% DEA/0.2% FA；流動條件：100 mL/min；偵測波長：220 nm；注入詳情：400 μL，30 mg溶解於2 mL IPA-0.3% DEA/0.2% FA中。合併對應於各別所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

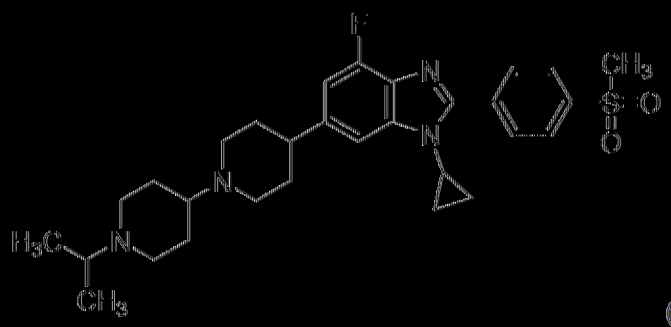
【0365】 將實例113 (4.2 mg，0.0080 mmol，產率3%)分離為第1溶離鏡像異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.05 (m, 4H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.00 (br s, 7H), 2.48-2.32 (m, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.81 (br d, *J*=1.4 Hz, 10H), 1.33-1.22 (m, 2H), 1.18-1.09 (m, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：527.20；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：527.10；滯留時間：1.24 min。對掌性分析型(SFC方法5)：純度：>99 %；滯留時間：15.2 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 32。

【0366】 將實例114 (5.8 mg，0.011 mmol，產率4%)分離為第2溶離鏡像異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41-8.02 (m, 4H), 7.70-7.44 (m, 1H), 7.35-7.07 (m, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.41-3.27 (m, 1H), 3.25-3.09 (m, 1H), 3.05-2.72 (m, 3H), 2.57-2.39 (m, 12H), 1.99-1.44 (m, 6H), 1.40-0.77 (m, 8H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：98.6 %；質量觀測值：527.20；滯留時間：0.91 min。(方法2)：純度：97.4 %；質量觀測值：527.30；滯留時間：1.13 min。對掌性分析型(SFC方法5)：純度：>95 %；滯留時間：17.13 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 13。

【0367】

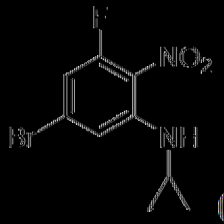
實例115

1-環丙基-4-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(115)

步驟A. 中間物115A. 製備5-溴-N-環丙基-3-氟-2-硝基苯胺

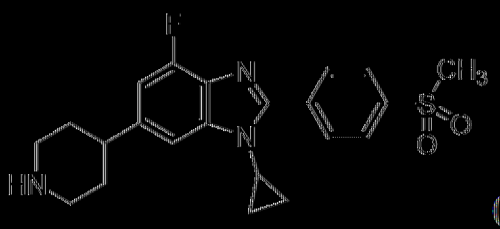


(115A)

如下合成中間物115A：根據針對製備中間物105A所描述之通用程序，以5-溴-1,3-二氟-2-硝基苯(8.0 g，34 mmol)為起始物質且在適當時用環丙胺(1.9 g，34 mmol)作為替代，得到呈黃色固體之標題化合物(9.4 g，34 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.35-7.27 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.63 (dt, J = 3.4, 1.4 Hz, 2H)。分析型LC/MS (方法)：質量觀測值：276.7；滯留時間：2.173 min。

[0368]

步驟B. 中間物115B. 製備1-環丙基-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑鹽酸鹽



(115B)

如下合成中間物115B：根據針對製備中間物88E所描述之通用程序(步驟B至E)，使用中間物115A (3.6 g，13 mmol)作為起始物質，得到呈淡黃色固體之標題化合物(2.2 g，4.9 mmol，4個步驟之產率38%)。^{1}H

NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.35-8.29 (m, 4H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H), 0.92-0.82 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：414.1；滯留時間：1.009 min。

【0369】

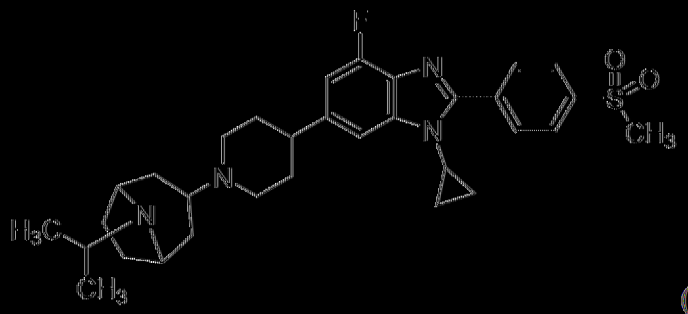
步驟C. 實例115

根據針對製備實例88所描述之通用程序(步驟F)，使用中間物115B (75 mg，0.17 mmol)作為起始物質合成實例115。藉由製備型HPLC (製備型方法2)純化粗物質，得到標題化合物(33 mg，0.043 mmol，產率25%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 8.11 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.06-6.95 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.65-3.37 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.06 (br s, 3H), 2.59-2.48 (m, 8H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.21-1.92 (m, 6H), 1.27 (br d, *J*=6.7 Hz, 6H), 1.16 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 0.67 (br s, 2H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：539.20；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：96.8 %；質量觀測值：539.30；滯留時間：1.28 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 24。

【0370】

實例116及117

1-環丙基-4-氟-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(116-117)

步驟A. 中間物116A. 製備6-(1-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-環丙基-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑二鹽酸鹽

(116A)

如下合成中間物116A：根據針對製備中間物84A所描述之通用程序，在適當時用中間物115B (0.68 g，1.5 mmol)作為替代，得到呈茶色固體之標題化合物(0.90 g，1.5 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.36-8.27 (m, 4H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 3H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.40-2.04 (m, 14H), 1.38-1.30 (m, 2H), 0.93-0.85 (m, 2H)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：523.1；滯留時間：0.966 min。

|(0371)|

步驟B. 實例116及117

根據針對製備實例17及18所描述之通用程序(步驟B)，使用中間物116A (180 mg，0.30 mmol)作為起始物質合成實例116及117。經由製備型HPLC，用以下條件純化粗異構混合物：管柱：XBridge C18，200 mm×19 mm，5-μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水，含乙酸銨；移動相B：

95:5乙腈:水，含乙酸銨；梯度：在3% B保持0分鐘，3-48% B歷時20分鐘，隨後在100% B保持0分鐘；流動速率：20 mL/min；管柱溫度：25℃。藉由MS信號觸發溶離份收集。合併對應於各別所需產物之溶離份且經由離心蒸發乾燥。

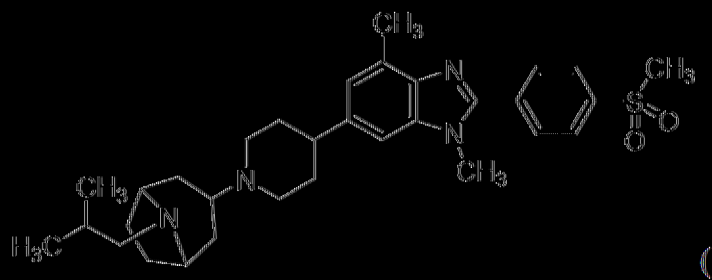
【0372】 將實例116 (53 mg，0.094 mmol，產率31%)分離為第1溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33-8.24 (m, 2H), 8.14-8.06 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.05-2.98 (m, 3H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.18 (br s, 2H), 1.90-1.76 (m, 7H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.54 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.16 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 1.02 (d, *J*=5.8 Hz, 6H), 0.65 (br s, 2H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：97.2 %；質量觀測值：565.60；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：95.8 %；質量觀測值：565.40；滯留時間：1.31 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 51。

【0373】 將實例117 (26 mg，0.046 mmol，產率15%)分離為第2溶離異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34-8.22 (m, 2H), 8.16-8.05 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 4.26-4.05 (m, 2H), 3.93-3.77 (m, 1H), 3.66-3.39 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.20-2.91 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 1H), 2.49-2.34 (m, 1H), 2.33-1.90 (m, 10H), 1.32 (br s, 6H), 1.15 (br d, *J*=6.1 Hz, 3H), 0.66 (br s, 2H) (三個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法1)：純度：94.8 %；質量觀測值：565.30；滯留時間：1.05 min。(方法2)：純度：96.2 %；質量觀測值：565.30；滯留時間：1.53 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 71。

【0374】

實例118

6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



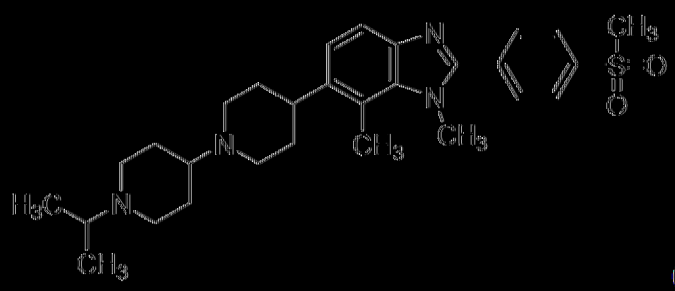
(118)

向NaBH$_3$CN (50 mg，0.78 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中按順序添加ZnCl$_2$ (0.5 M於THF中)(0.13 mL，0.26 mmol)、中間物22C (游離鹼形式)(100 mg，0.26 mmol)及8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酮(140 mg，0.78 mmol)之溶液。在60℃下攪拌所得懸浮液8小時。藉由製備型HPLC (製備型方法3)純化反應混合物，得到呈白色固體之標題化合物(27 mg，0.048 mmol，產率18%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.16-8.04 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 3H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 5H), 2.24-2.04 (m, 4H), 1.87-1.44 (m, 13H), 0.87 (d, J = 5.4 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法6)：純度：96.5%；質量觀測值：549.4；滯留時間：2.368 min。TLR9 IC$_{50}$ (nM)：120。

|(0375)|

實例119

6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,7-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(119)

步驟A. 中間物119A. 製備1,7-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

(119A)

根據針對製備中間物88E所描述之通用程序(步驟A至E)，使用1-溴-3-氟-2-甲基-4-硝基苯作為起始物質合成中間物119A。分析型LC/MS (方法7)：質量觀測值：384.1；滯留時間：0.613 min。

|(03'76)|

步驟B. 實例119

向$ZnCl_2$ (2 M於THF中之溶液)(0.1 mL)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加$NaBH_3CN$ (50 mg，0.78 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物10 min，隨後添加中間物119A (60 mg，0.16 mmol)及1-莫內其哌啶-4-酮(110.5 mg，0.78 mmol)。在60℃下攪拌混合物2 h後，藉由製備型HPLC (製備型方法3)純化粗物質，得到呈白色固體之標題化合物(22 mg，產率27%)。^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.12 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.19-3.00 (m, 7H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35-2.10 (m, 2H), 2.01-1.77 (m, 8H), 1.13 (s, 6H)。分析型LC/MS (方法6)：純度：97.9%；質量觀測值：509.2；滯留時間：0.562 min。TLR9 IC_{50} (nM)：1100。

[0377]

實例120

6-(1'-異丙基-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-1,5-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑

(120)

步驟A. 中間物119A. 製備1,5-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

(120A)

根據針對製備中間物88E所描述之通用程序(步驟A至E)，使用1-溴-5-氟-2-甲基-4-硝基-苯作為起始物質合成中間物120A。分析型LC/MS (方法7)：質量觀測值：384.2；滯留時間：0.584 min。

[0378]

步驟B. 實例120

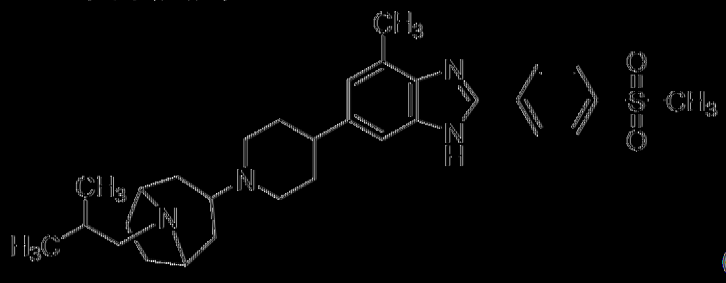
根據針對製備實例119所描述之通用程序，使用中間物120A (100 mg，0.26 mmol)作為起始物質合成實例120。藉由製備型HPLC (製備型方法3)純化粗物質，得到呈白色固體之標題化合物(51 mg，產率37%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.05 (m, 4H), 7.49 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.00 (dd, J = 10.7, 3.6 Hz, 2H), 2.82 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 2H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.15 (m, 3H), 2.08 (t, J = 11.5, 2.2 Hz, 2H), 1.85-1.71 (m, 6H), 1.51-1.35 (m, 2H), 0.95

(d, J = 6.6 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法6)：純度：95.6%；質量觀測值：509.2；滯留時間：0.57 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 180。

[0379]

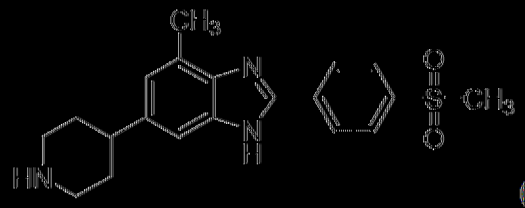
實例121

6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(121)

步驟A. 中間物121A. 製備4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑



(121A)

根據針對製備中間物11D所描述之通用程序(步驟A至E)，在適當時用4-甲磺醯基苯甲醛作為替代來合成中間物121A。分析型LC/MS (方法8)：質量觀測值：370.1；滯留時間：0.873 min。

[0380]

步驟B. 實例121

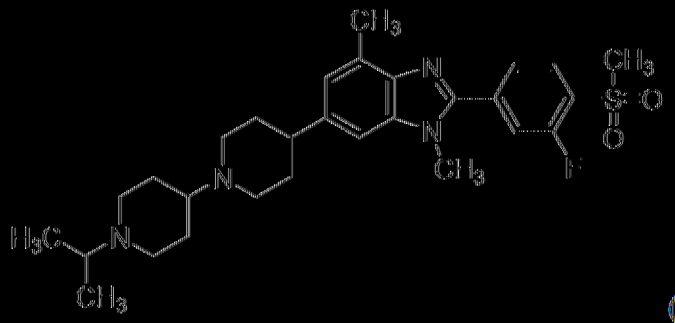
根據針對製備實例118所描述之通用程序，使用中間物121A (100 mg，0.27 mmol)作為起始物質合成實例121。藉由製備型HPLC (製備型方法3)純化粗物質，得到呈白色固體之標題化合物(65 mg，0.11 mmol，產率43%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13

(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.34–3.38 (m, 2H), 3.23–3.14 (m, 5H), 2.72–2.60 (m, 5H), 2.33–2.24 (m, 4H), 2.04–1.69 (m, 11H), 1.68–1.61 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 6H) (兩個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法6)：純度：96.7%；質量觀測值：535.2；滯留時間：2.41 min。TLR9 IC_{50} (nM) = : 19。

|(0381)|

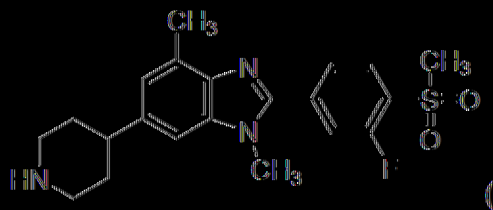
實例122

2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-聯哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑



(122)

步驟A。中間物122A。製備2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑



(122A)

根據針對製備中間物112E所描述之通用程序(步驟D至E)，在適當時用3-氟-4-(甲磺醯基)苯甲醛作為替代來合成中間物122A。分析型LC/MS (方法7)：質量觀測值：402.2；滯留時間：0.442 min。

|(0382)|

步驟B。實例122

根據針對製備實例119所描述之通用程序，使用中間物122A (100

mg，0.25 mmol)作為起始物質合成實例121。藉由製備型HPLC (製備型方法3)純化粗物質，得到呈白色固體之標題化合物(19 mg，0.036，產率14%)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.19-8.11 (m, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.24-3.12 (m, 4H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.54-2.38 (m, 5H), 2.06-1.83 (m, 6H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法6)：純度：97.2%；質量觀測值：527.1；滯留時間：1.387 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 140。

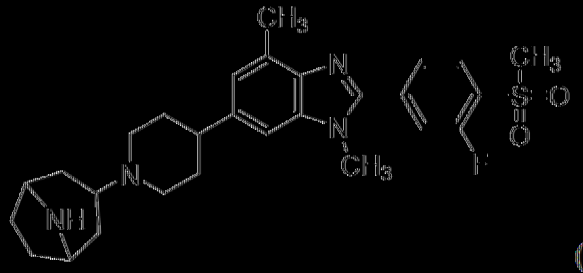
[0383]

實例123及124

6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑

(123A)

步驟A. 中間物123A. 製備6-(1-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑



(123A)

如下合成中間物123A：根據針對製備中間物84A所描述之通用程序，用中間物122A作為替代，得到標題化合物。分析型LC/MS (方法8)：

質量觀測值：511.3；滯留時間：0.590 min。

【0384】

步驟B. 實例123及124

向中間物123A (100 mg，0.20 mmol)及環丁酮(100 mg，1.4 mmol)於甲醇(5 mL)中之混合物中添加AcOH (0.20 mL，3.5 mmol)。攪拌0.5 h後，添加$NaBH_3CN$ (150 mg，2.3 mmol)且於N_2下攪拌反應混合物。18 h後，藉由製備型HPLC (製備型方法3)純化粗反應混合物，得到標題化合物。

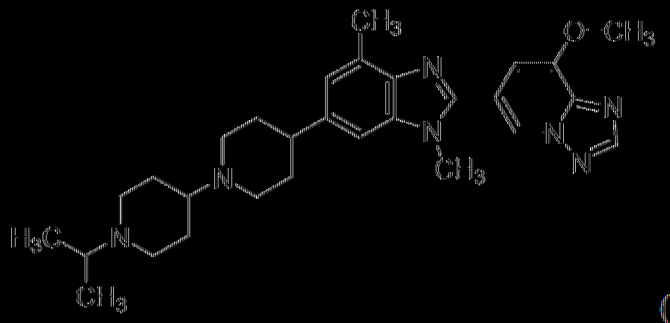
【0385】 分離呈白色固體之實例123 (1.3 mg，產率1%)，且其為第1溶離異構物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.03 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.34-3.20 (m, 4H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.05-1.53 (m, 20H)。分析型LC/MS (方法6)：純度：92.7%；質量觀測值：565.3；滯留時間：0.869 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 890。

【0386】 分離呈白色固體之實例124 (9.1 mg，產率8%)，且其為第2溶離異構物。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.03 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.21-3.20 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.02 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 6H), 1.77-1.54 (m, 10H)。分析型LC/MS (方法6)：純度：96.2%；質量觀測值：565.3；滯留時間：0.882 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 580。

[0387]

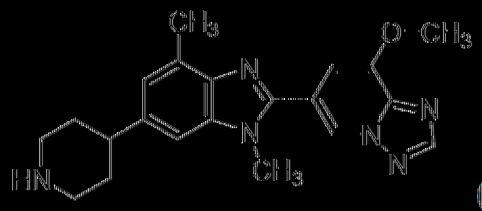
實例125

6-(6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



(125)

步驟A. 中間物125A. 製備6-(1,4-二甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



(125A)

根據針對製備中間物112E所描述之通用程序(步驟D至E)，在適當時用8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醛作為替代來合成中間物124A。分析型LC/MS (方法8)：質量觀測值：377.2；滯留時間：0.485 min。

[0388]

步驟B. 實例125

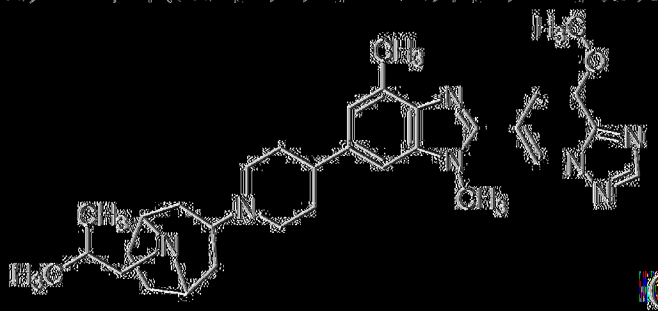
根據針對製備實例119所描述之通用程序，使用中間物125A (60 mg，0.16 mmol)作為起始物質合成實例125。藉由製備型HPLC (製備型方法3)純化粗物質，得到呈白色固體之標題化合物(35 mg，0.069 mmol，產率43%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.22-3.12

(m, 2H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 3H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.03-1.86 (m, 6H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法6)：純度：98.2 %；質量觀測值：502.1；滯留時間：0.909 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 28。

[0389]

實例126

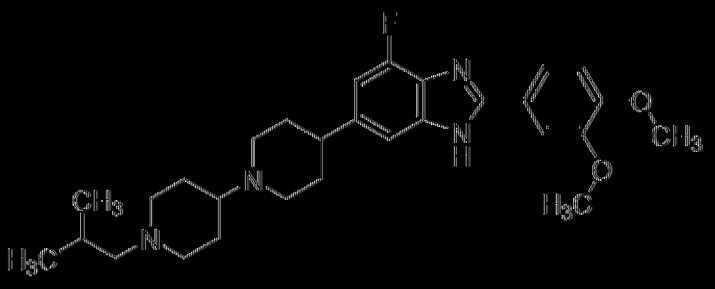
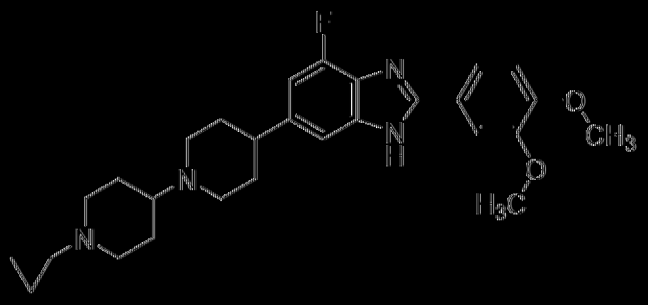
6-(6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

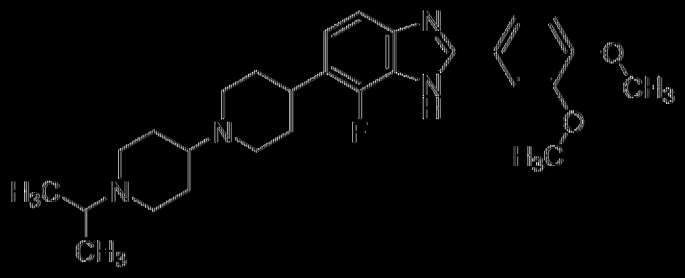
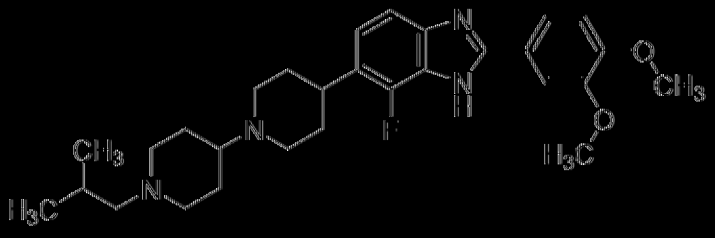
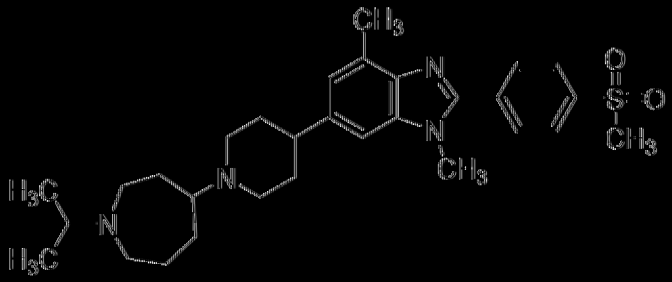
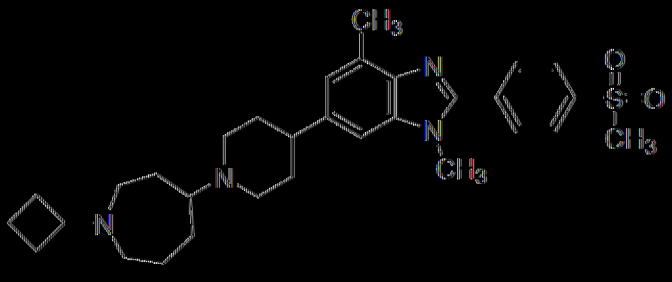


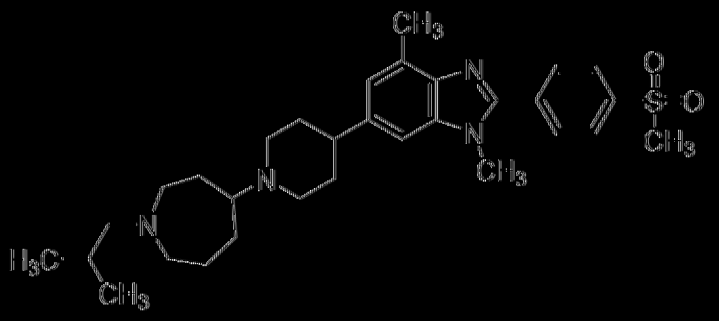
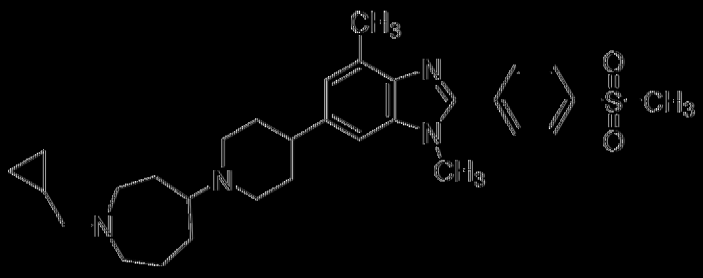
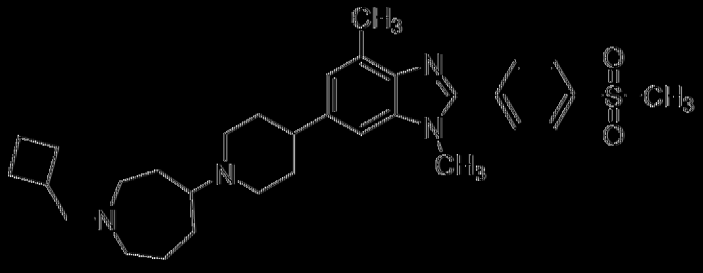
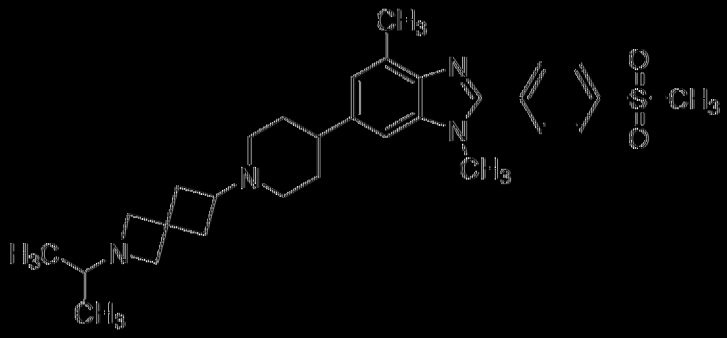
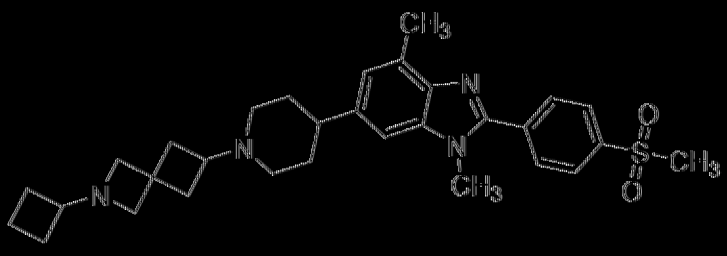
(126)

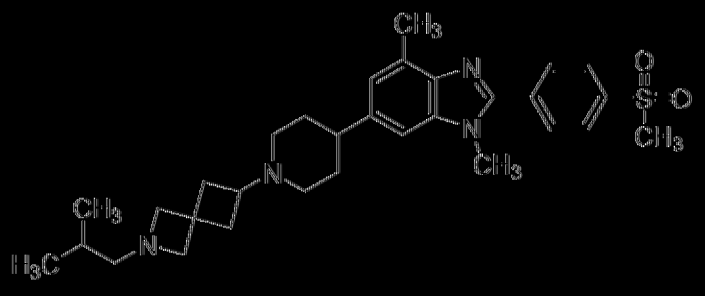
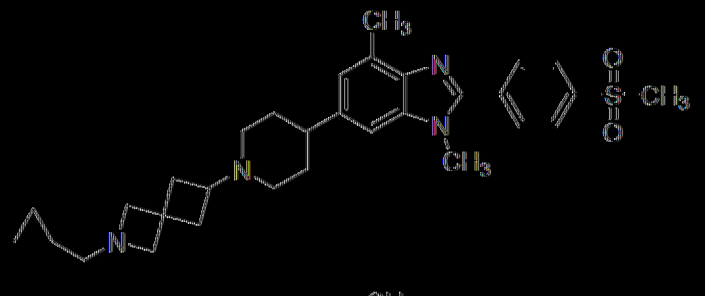
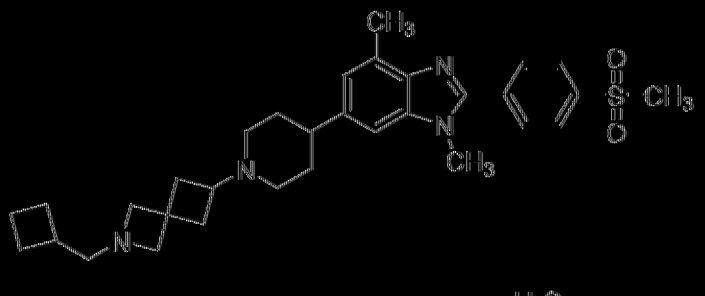
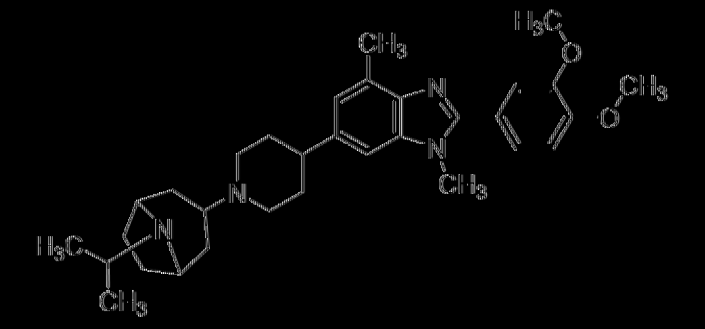
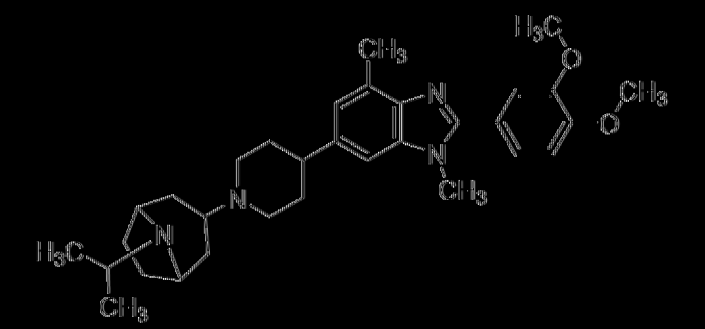
根據針對製備實例118所描述之通用程序，使用中間物125A (80 mg，0.21 mmol)作為起始物質合成實例126。藉由製備型HPLC (製備型方法3)純化粗物質，得到呈白色固體之標題化合物(21 mg，0.037 mmol，產率17%)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.88 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.78-2.60 (m, 5H), 2.35-2.23 (m, 4H), 2.07-1.56 (m, 13H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法6)：純度：97.8 %；質量觀測值：542.3；滯留時間：0.596 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 590。

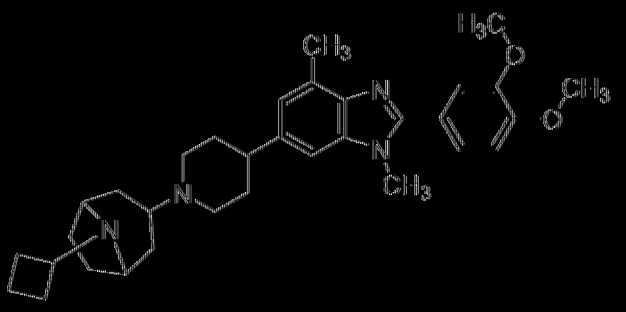
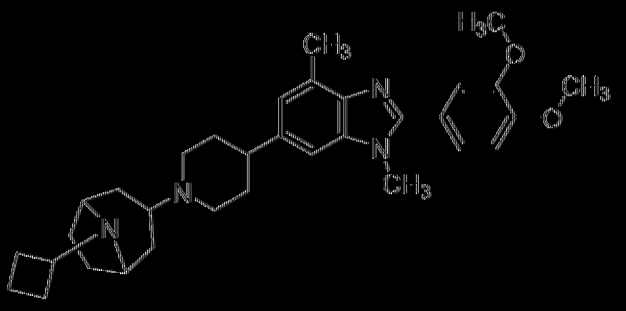
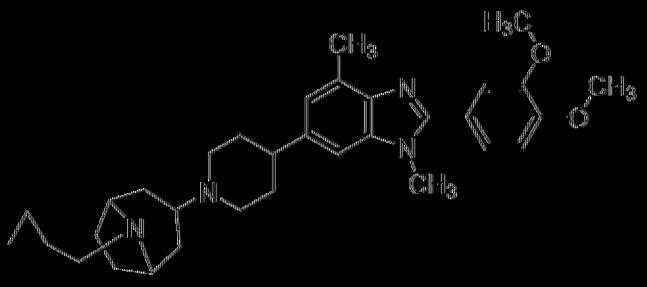
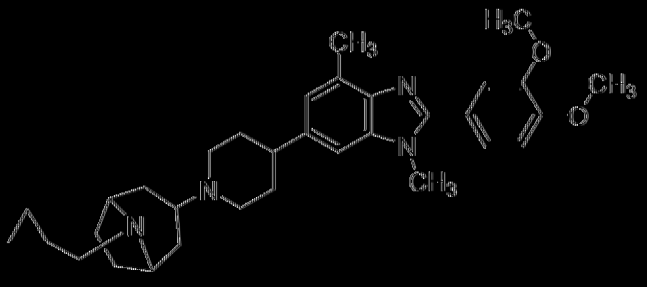
[0390] 根據本文中別處所描述之通用方法，使用適當起始物質、試劑及條件來製備以下實例。

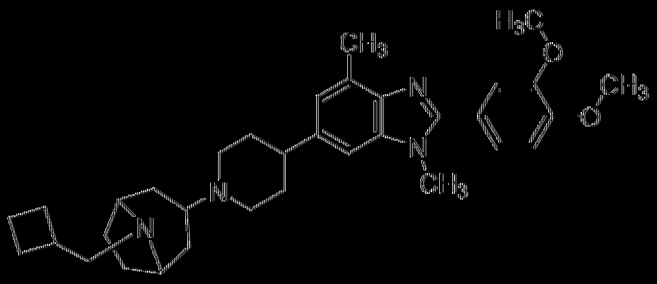
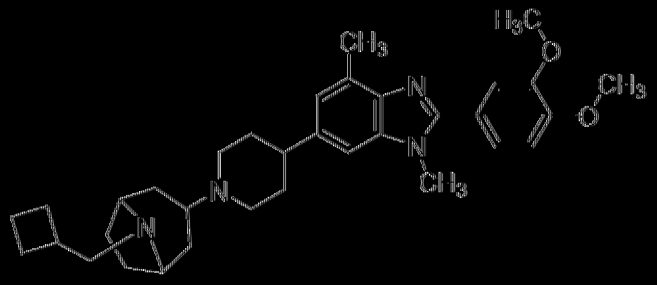
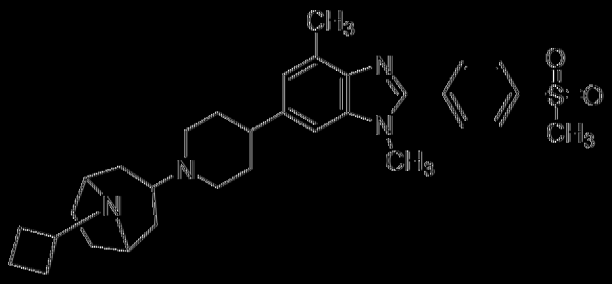
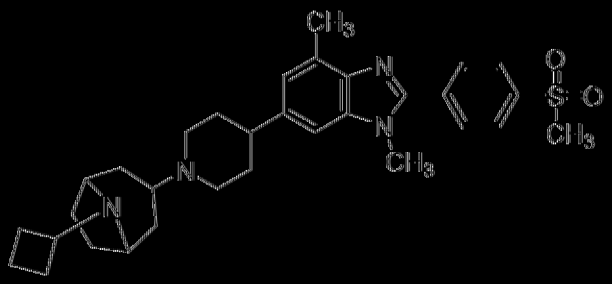
實例編號	結構	方法
127		實例 83
128		實例 83
129		實例 83

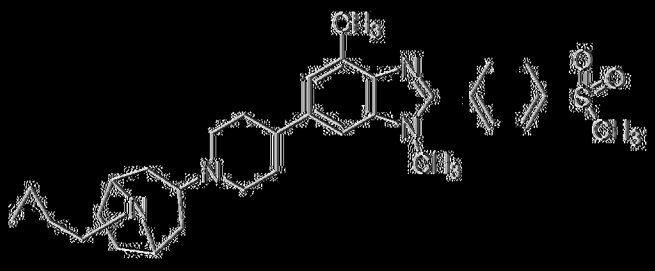
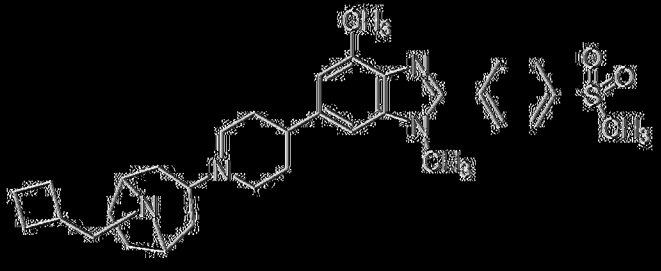
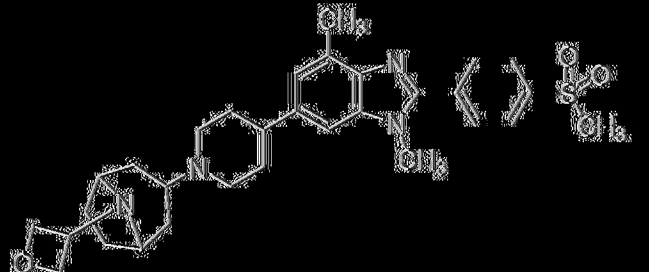
130		實例 83
131		實例 83
132		實例 83
133		實例 83
134		實例 22
135		實例 22

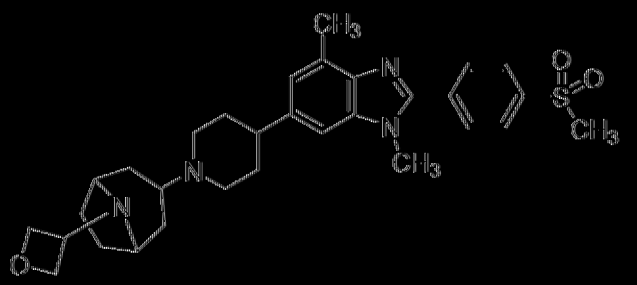
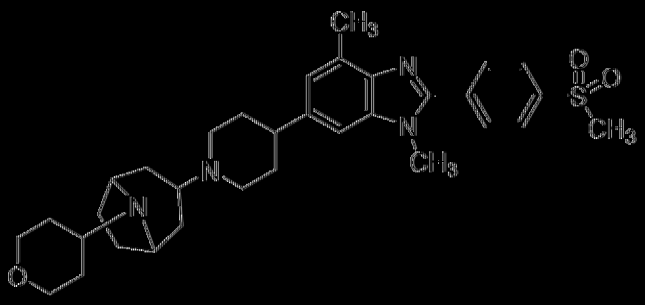
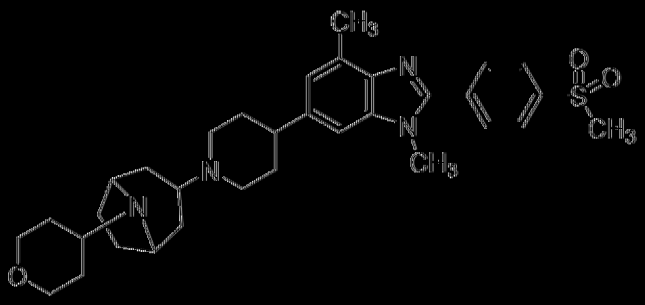
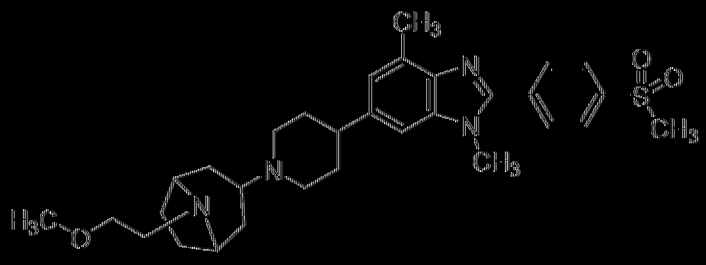
136		實例 22
137		實例 22
138		實例 22
139		實例 22
140		實例 22

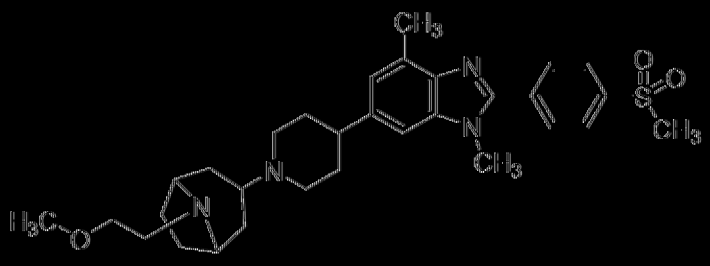
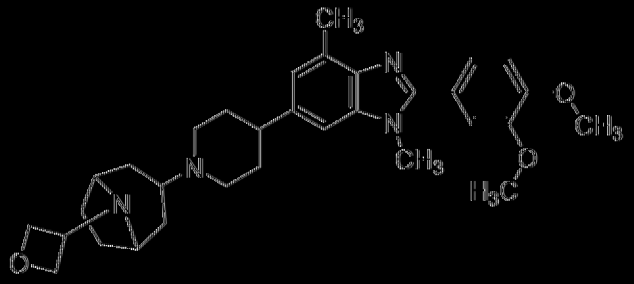
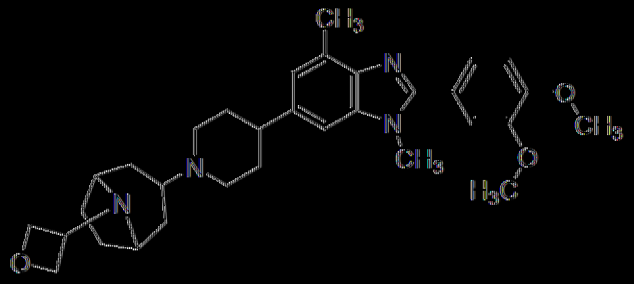
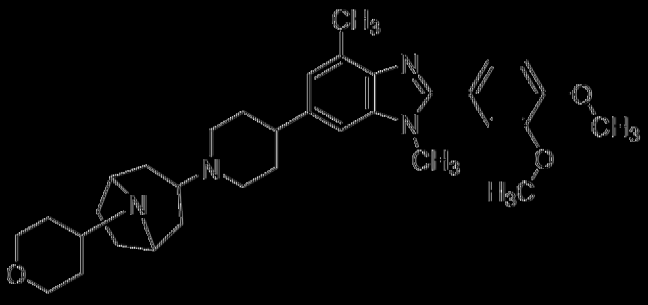
141		實例 22
142		實例 22
143		實例 22
144		實例 17
第 1 溶離異構物		
145		實例 17
第 2 溶離異構物		

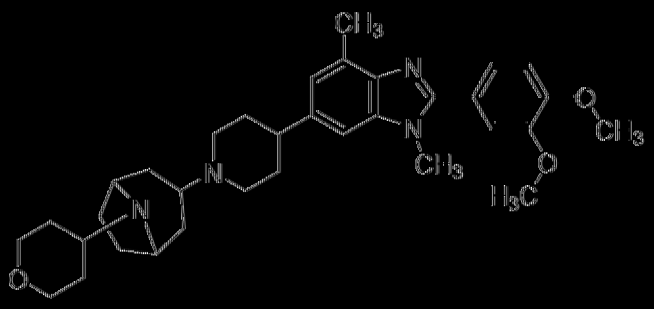
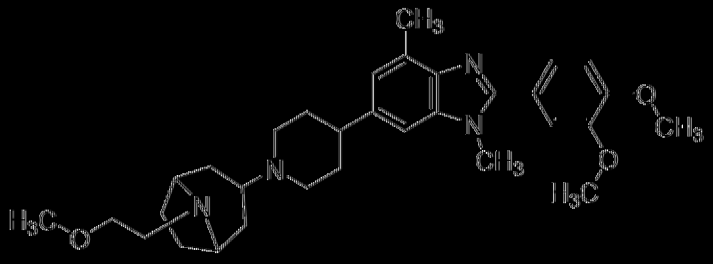
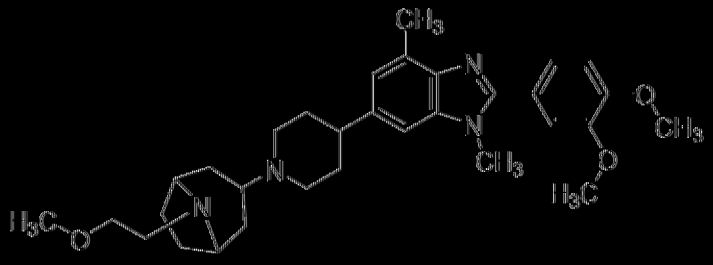
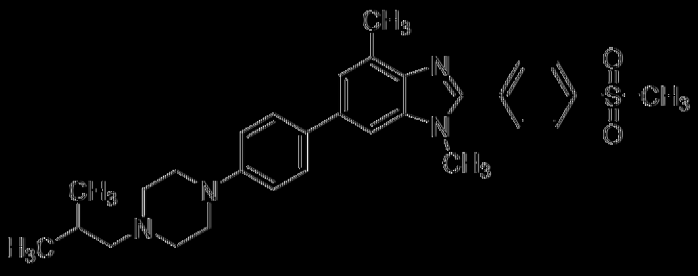
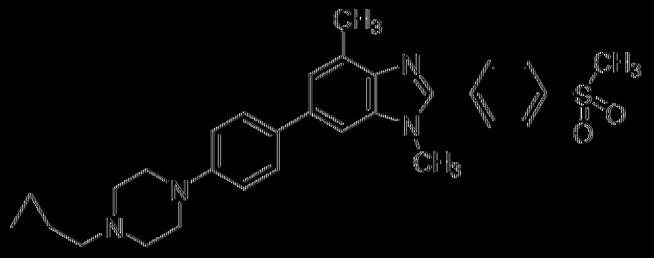
146	 第1溶離異構物	實例17
147	 第2溶離異構物	實例17
148	 第1溶離異構物	實例17
149	 第2溶離異構物	實例17

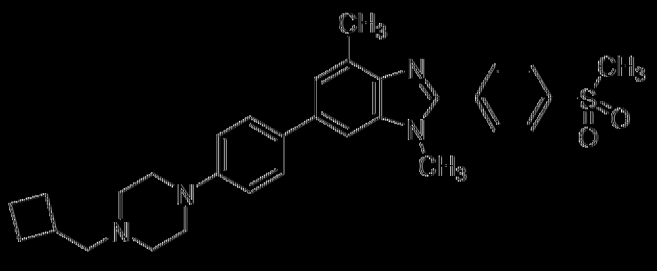
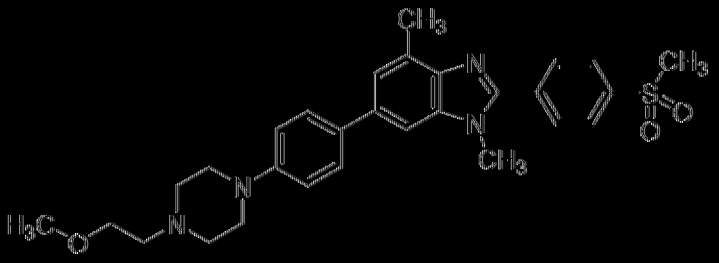
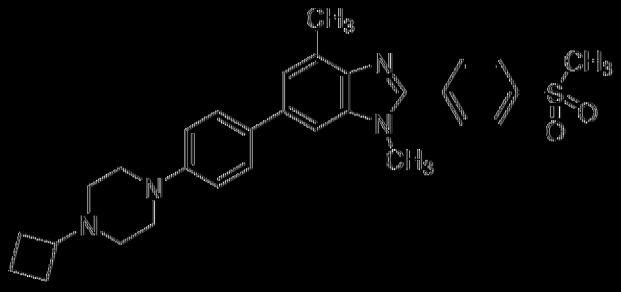
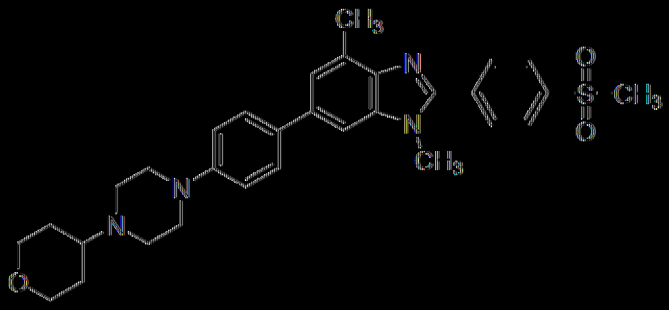
150	 第 1 溶離共構物	實例 17
151	 第 2 溶離共構物	實例 17
152	 第 1 溶離共構物	實例 84
153	 第 2 溶離共構物	實例 84

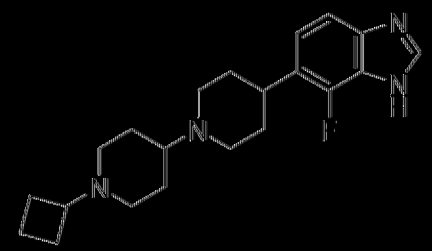
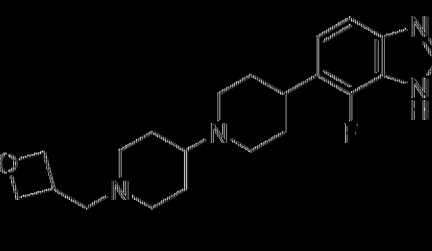
1.54		實例 84
1.55		實例 84
1.56		實例 84
1.57		實例 84
1.58		實例 84

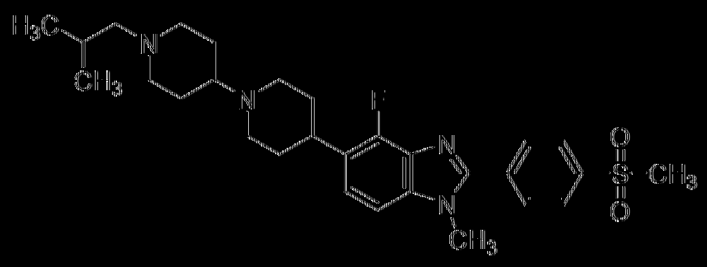
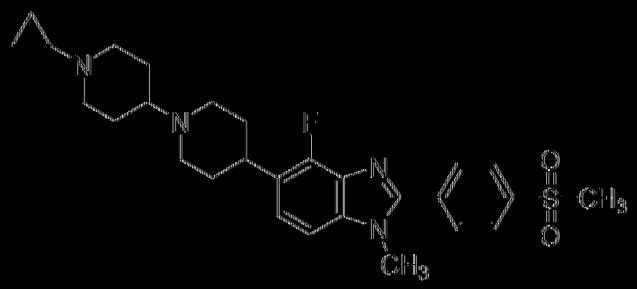
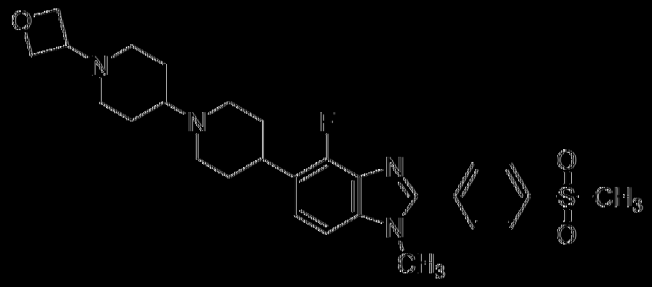
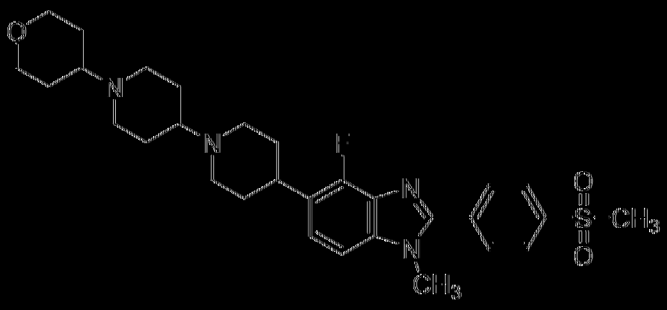
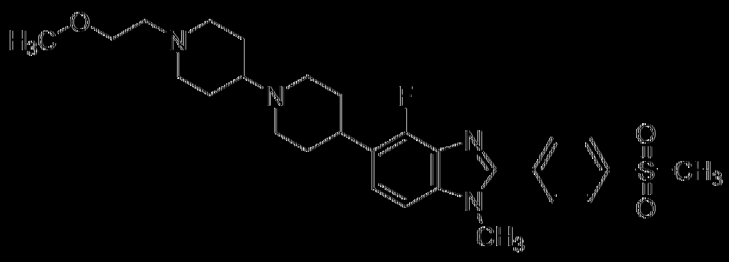
159	 第 2 溶離異構物	實例 84
160	 第 1 溶離異構物	實例 84
161	 第 2 溶離異構物	實例 84
162	 第 1 溶離異構物	實例 84

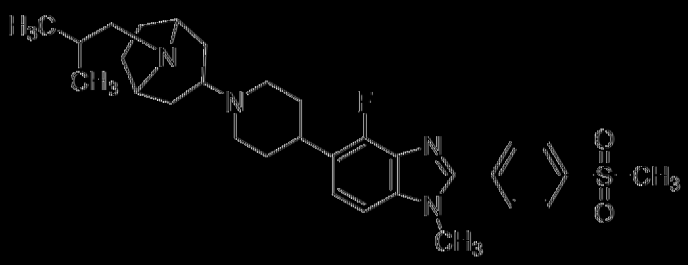
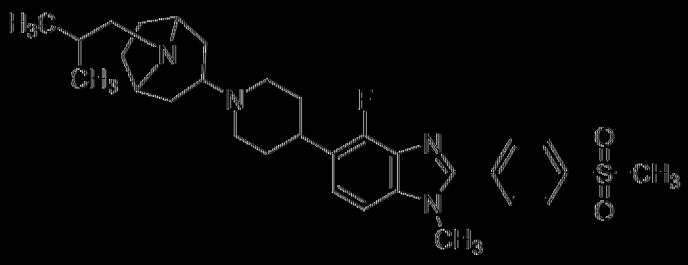
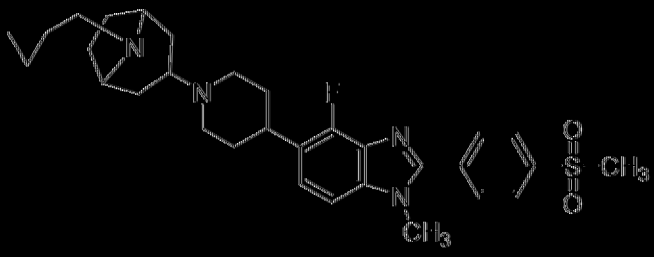
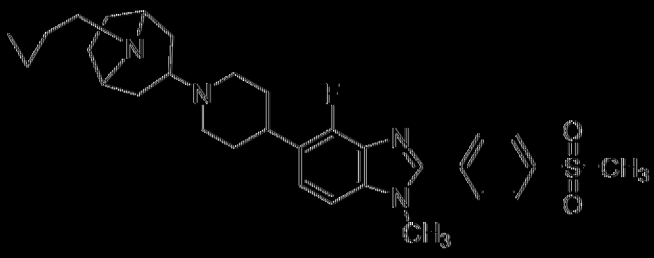
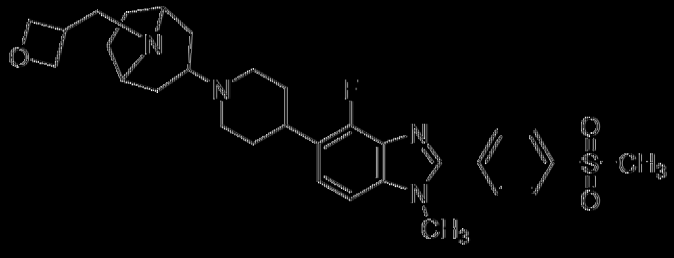
163	 第2溶離異構物	實例84
164	 第1溶離異構物	實例17
165	 第2溶離異構物	實例17
166	 第1溶離異構物	實例17

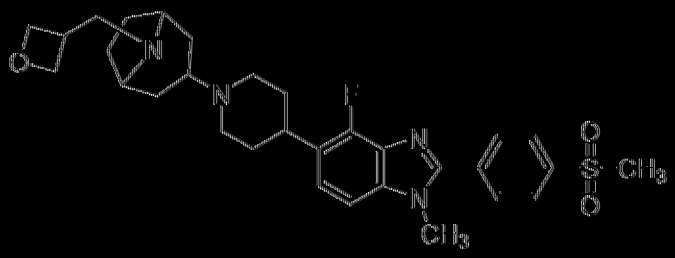
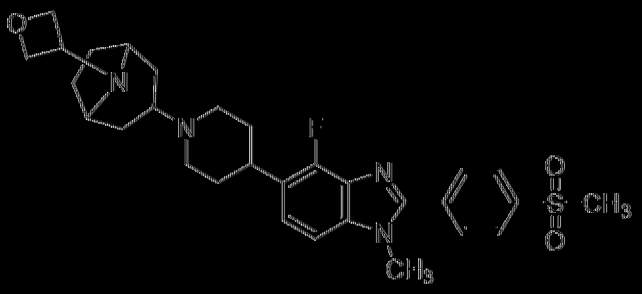
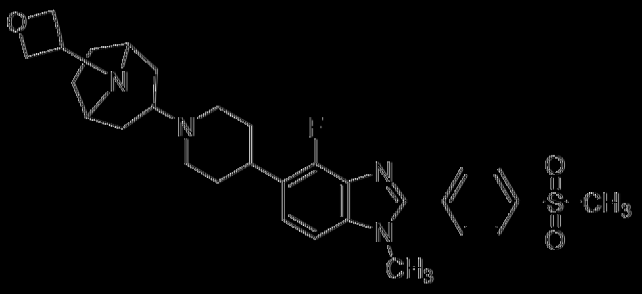
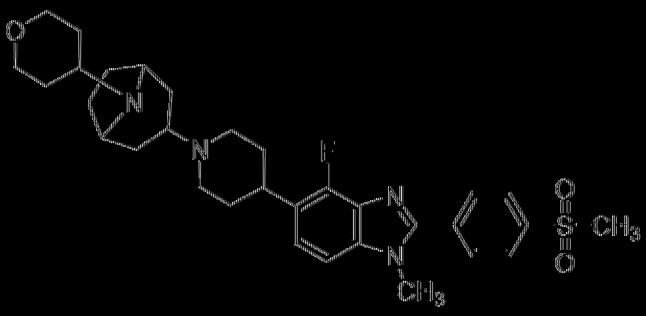
167		實例 17
第 2 溶離異構物		
168		實例 17
第 1 溶離異構物		
169		實例 17
第 2 溶離異構物		
170		實例 86
171		實例 86

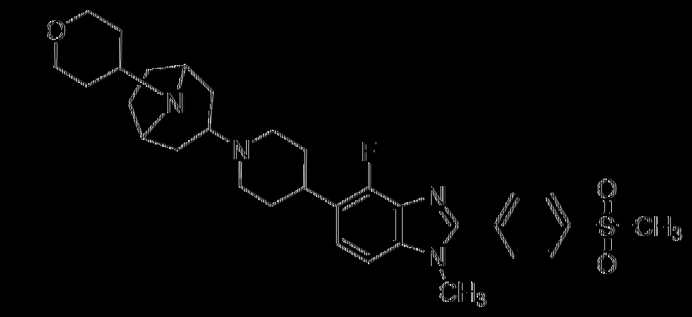
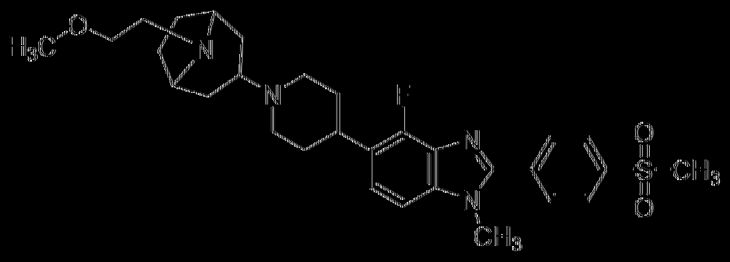
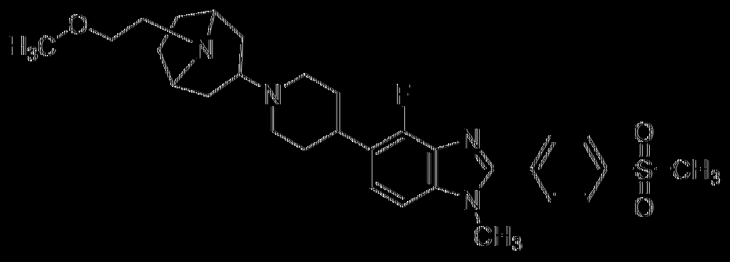
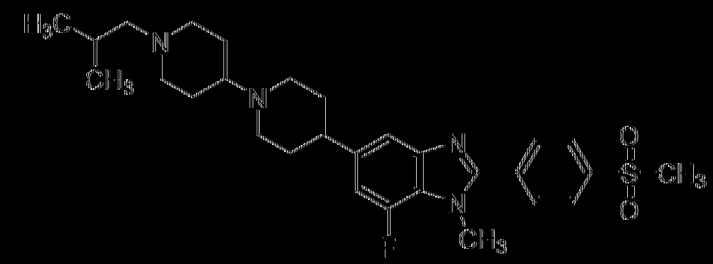
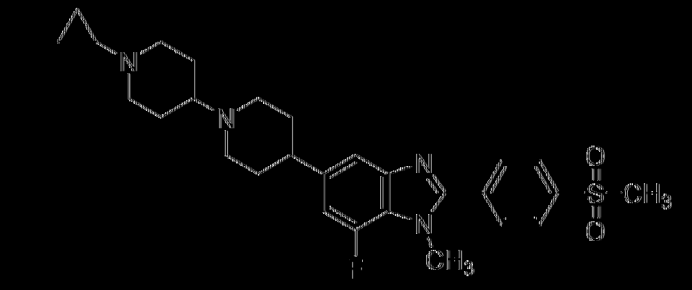
1'/2		實例 86
1'/3		實例 86
1'/4		實例 86
1'/5		實例 83
1'/6		實例 86
1'/7		實例 87

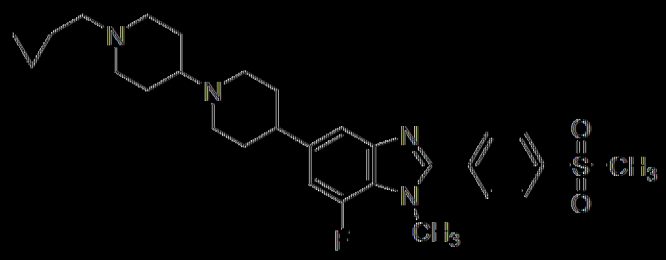
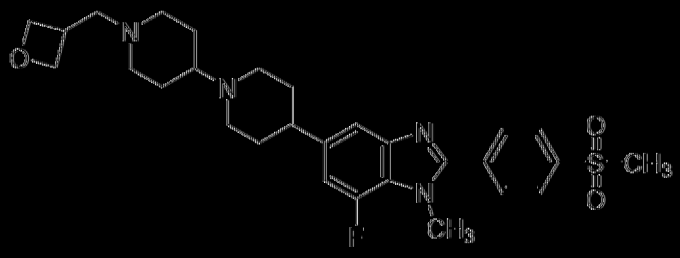
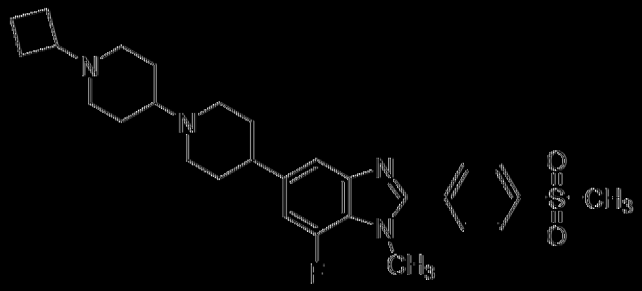
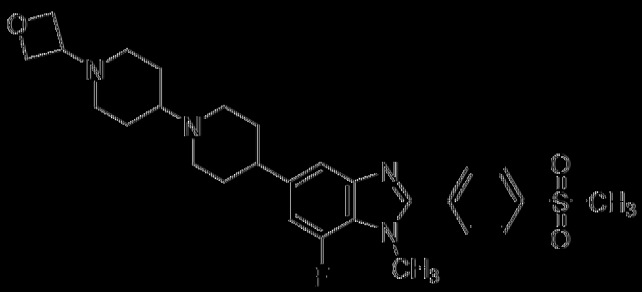
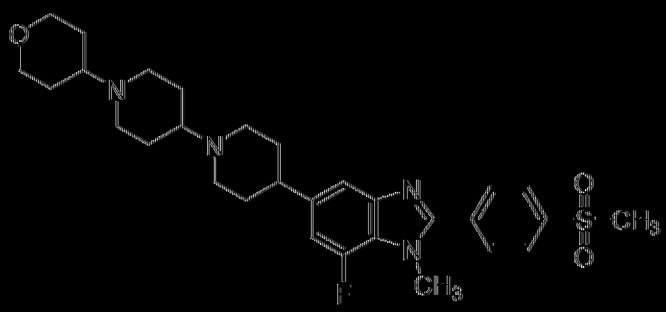
178		實例 87
179		實例 87
180		實例 87
181		實例 87
182		實例 87
183		實例 87

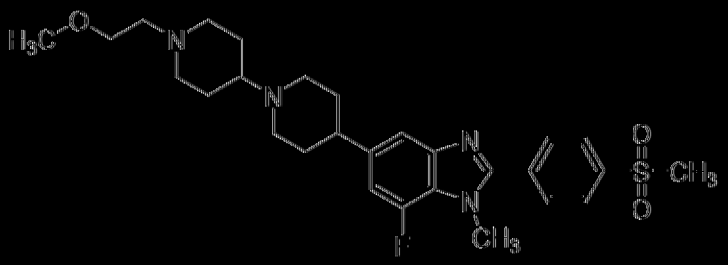
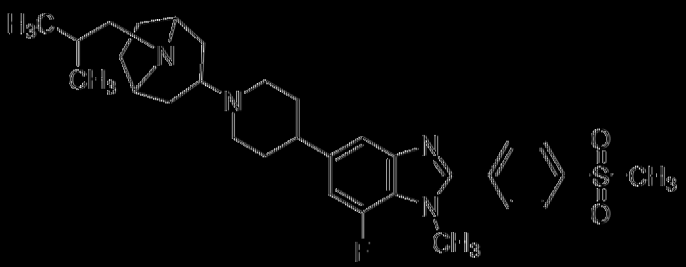
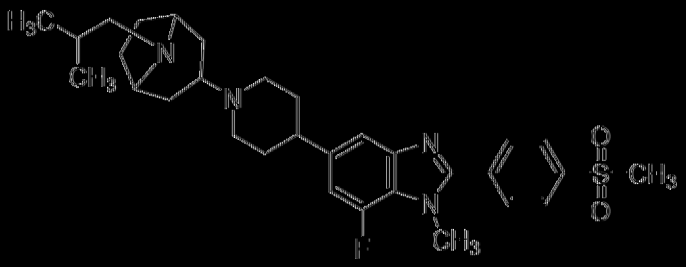
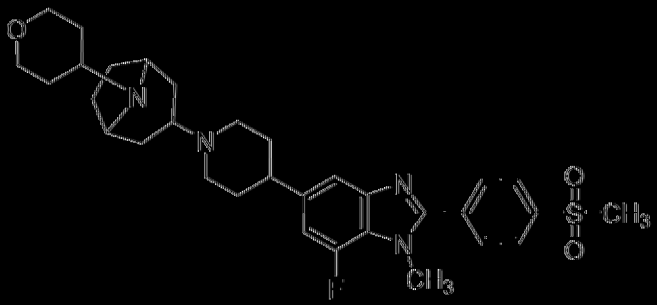
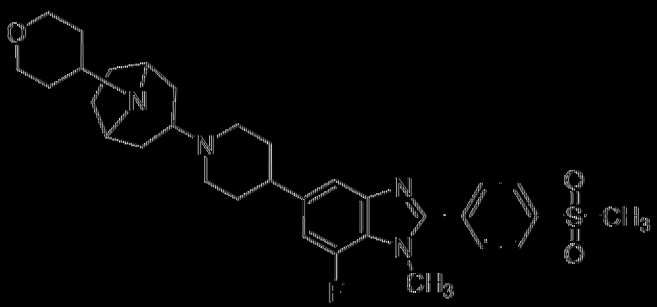
184		實例 88
185		實例 88
186		實例 88
187		實例 88
188		實例 88

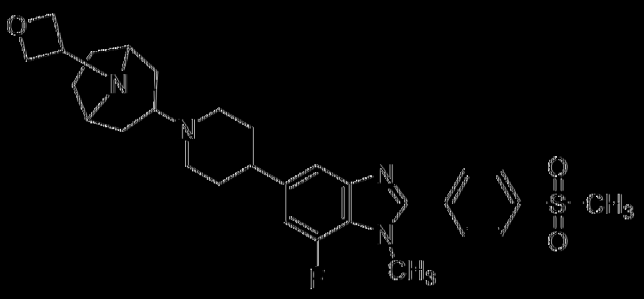
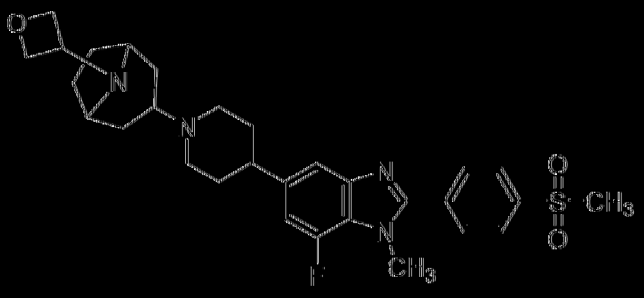
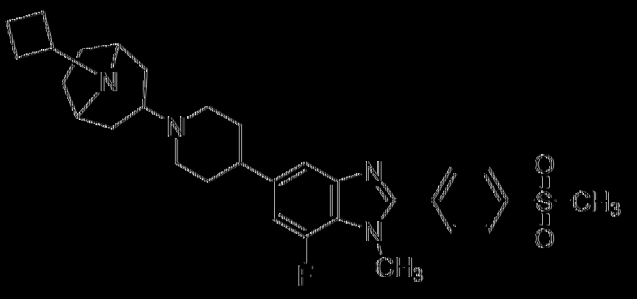
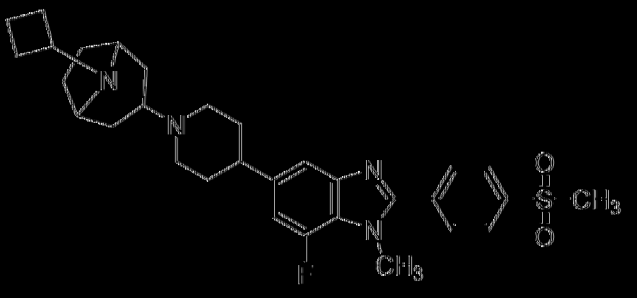
189	 第 1 溶離異構物	實例 89
190	 第 2 溶離異構物	實例 89
191	 第 1 溶離異構物	實例 89
192	 第 2 溶離異構物	實例 89
193	 第 1 溶離異構物	實例 89

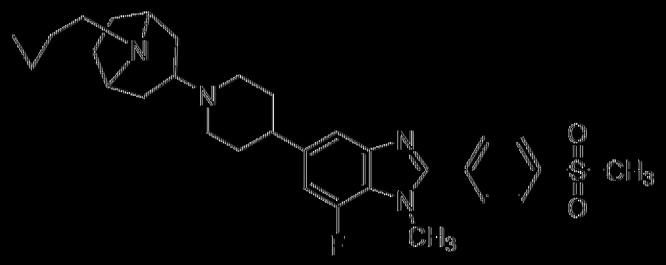
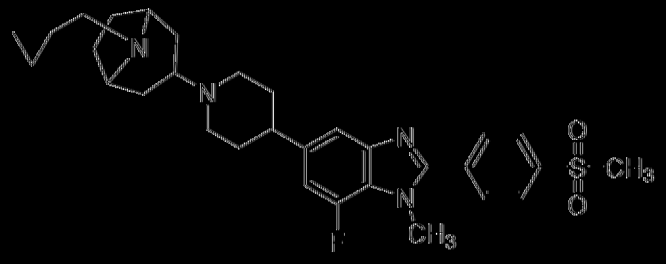
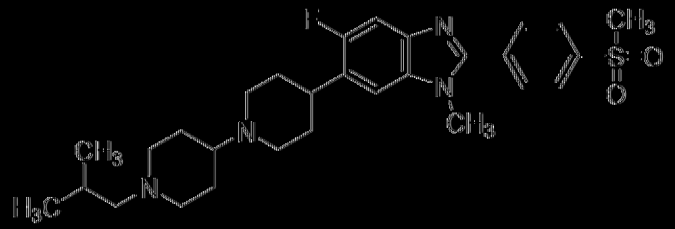
194	 第2溶離異構物	實例89
195	 第1溶離異構物	實例89
196	 第2溶離異構物	實例89
197	 第1溶離異構物	實例89

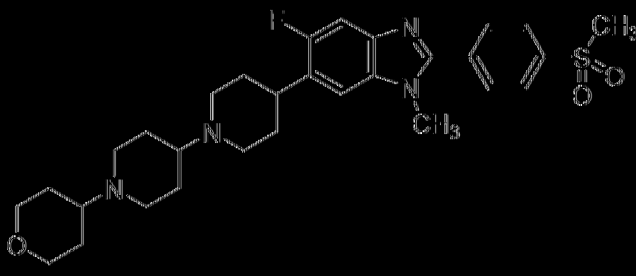
198		實例 89
第 2 溶離異構物		
199		實例 89
第 1 溶離異構物		
200		實例 89
第 2 溶離異構物		
201		實例 91
202		實例 91

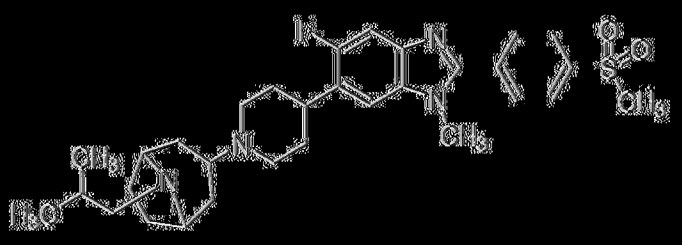
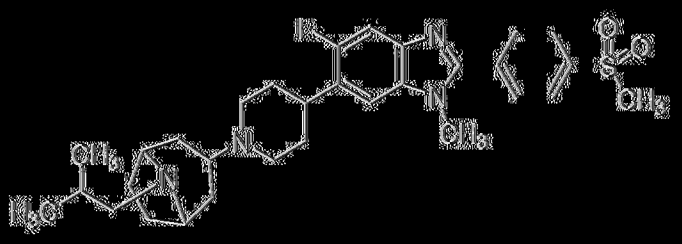
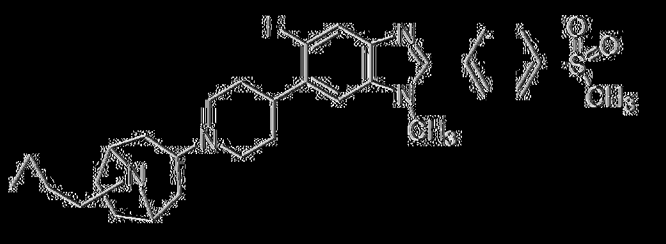
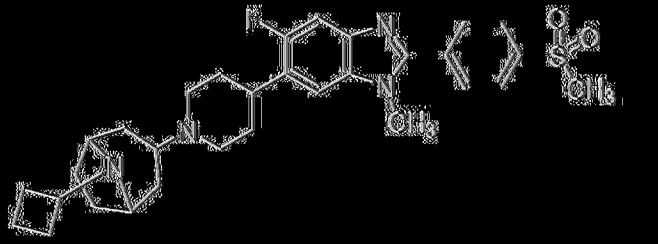
203		實例 91
204		實例 91
205		實例 91
206		實例 91
207		實例 91

208		實例 91
209		實例 92
	第 1 溶離異構物	
210		實例 92
	第 2 溶離異構物	
211		實例 92
	第 1 溶離異構物	
212		實例 92
	第 2 溶離異構物	

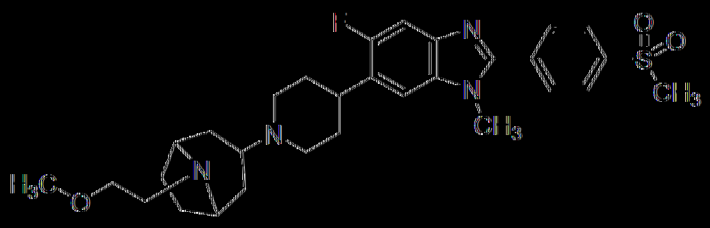
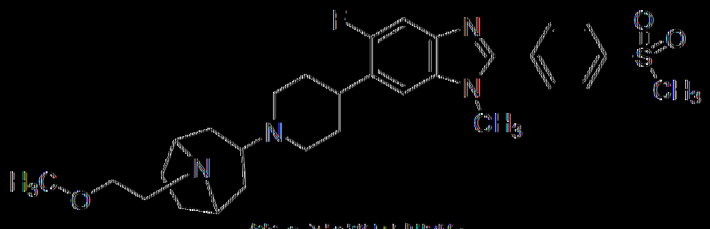
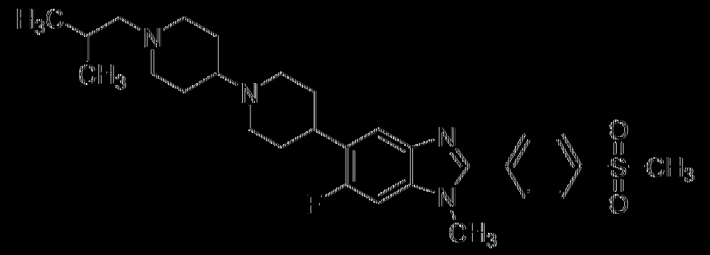
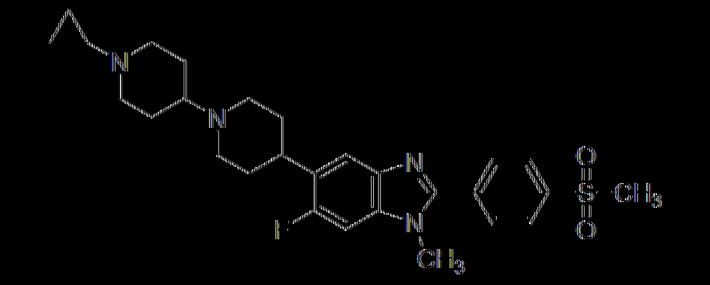
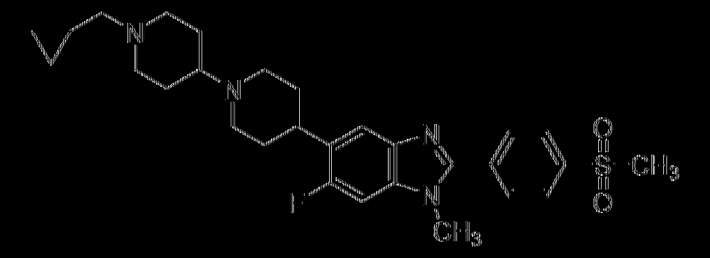
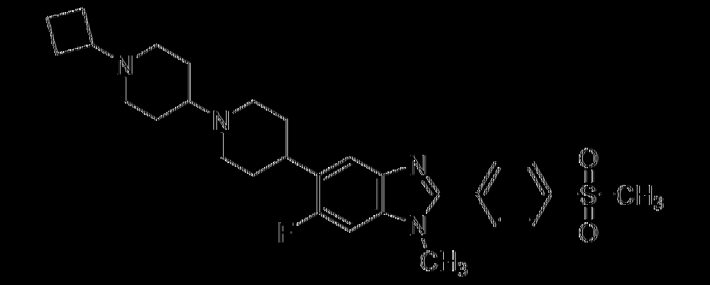
213	 第 1 溶離異構物	實例 92
214	 第 2 溶離異構物	實例 92
215	 第 1 溶離異構物	實例 92
216	 第 2 溶離異構物	實例 92

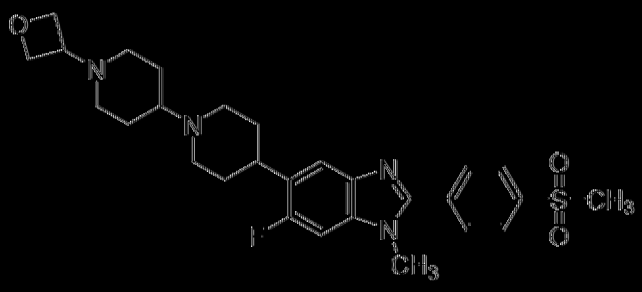
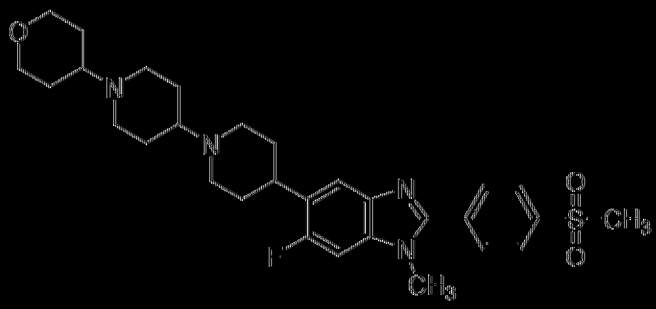
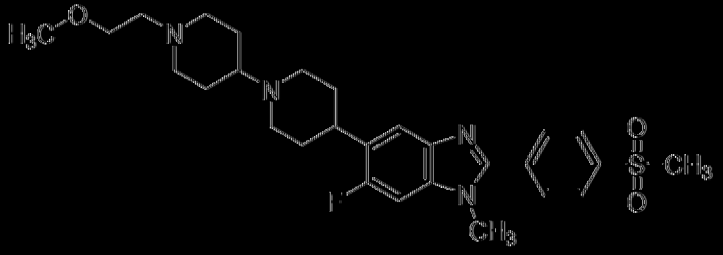
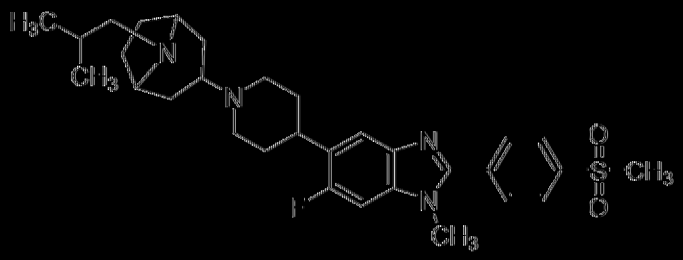
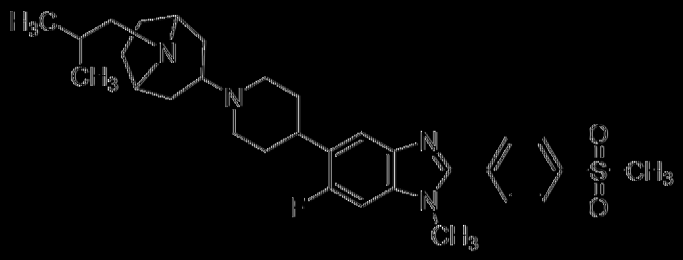
217	 第1溶離異構物	實例92
218	 第2溶離異構物	實例92
219	 第1溶離異構物	實例94
220	 第2溶離異構物	實例94
221		實例96

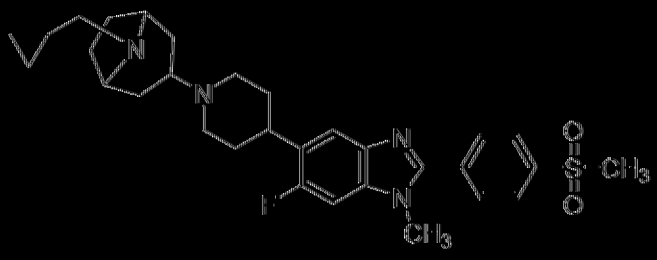
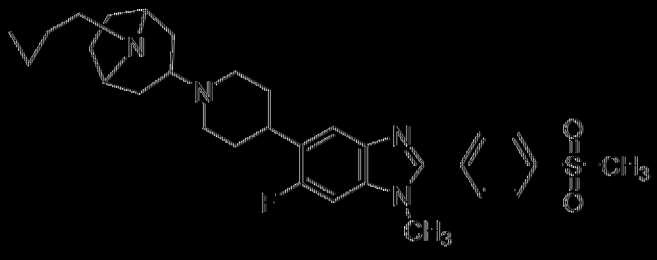
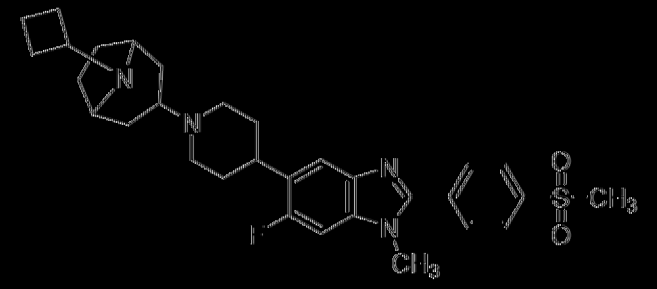
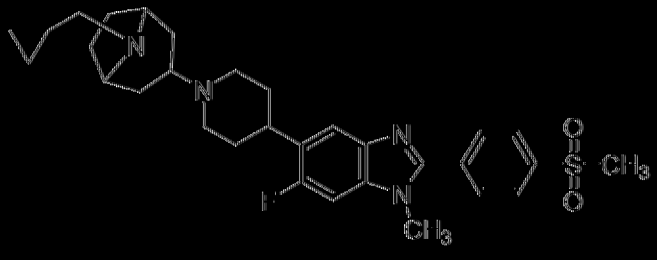
222		實例 96
223		實例 96
224		實例 96
225		實例 96
226		實例 96
227		實例 96

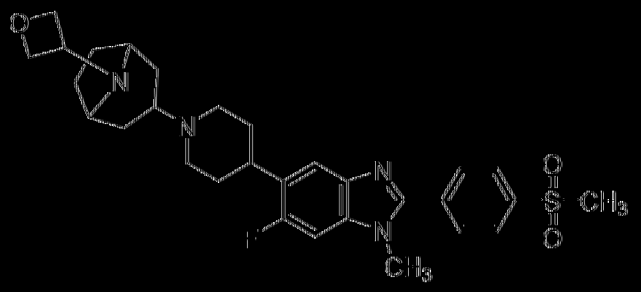
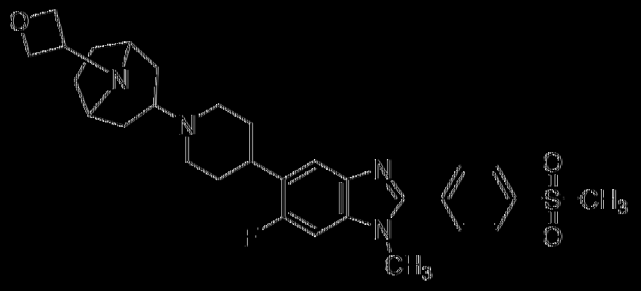
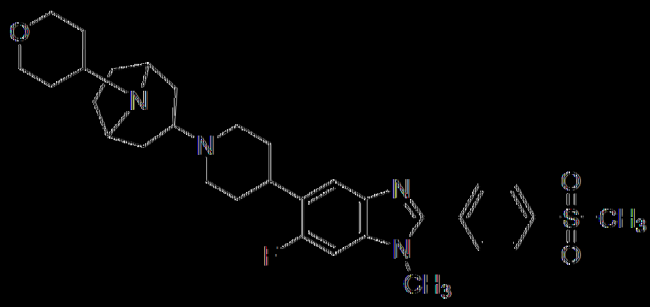
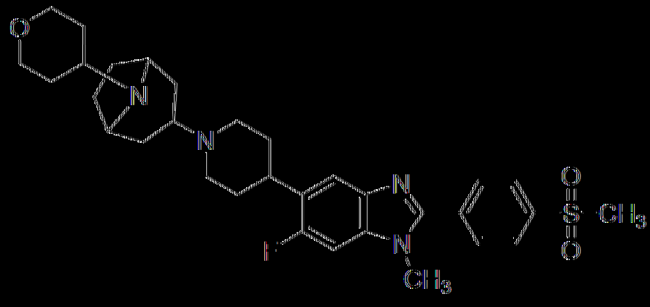
228		實例197
第1種溶劑合物		
229		實例197
第2種溶劑合物		
230		實例197
第1種溶劑合物		
231		實例197
第2種溶劑合物		
232		實例197
第1種溶劑合物		

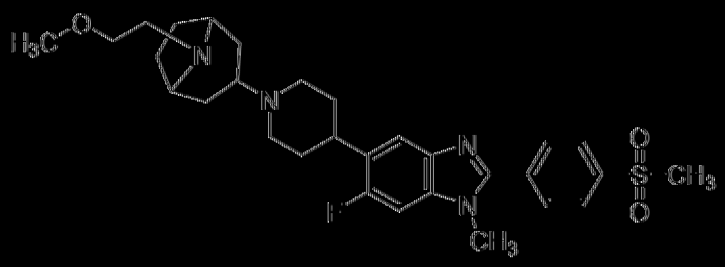
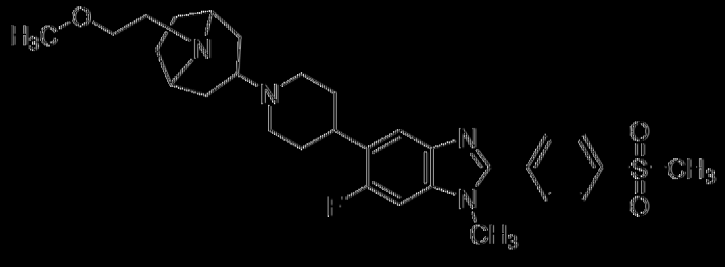
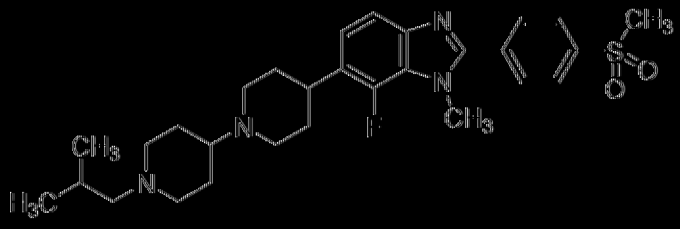
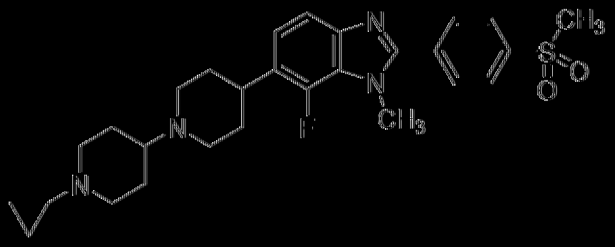
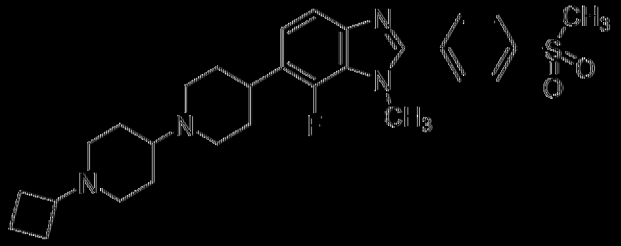
233		實例 97
第 2 溶離異構物		
234		實例 97
第 1 溶離異構物		
235		實例 97
第 2 溶離異構物		
236		實例 97
第 1 溶離異構物		
237		實例 97
第 2 溶離異構物		

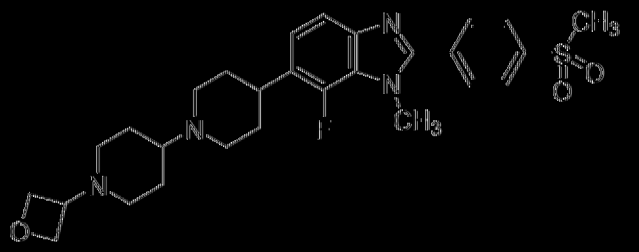
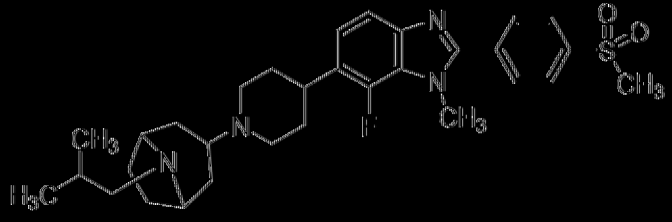
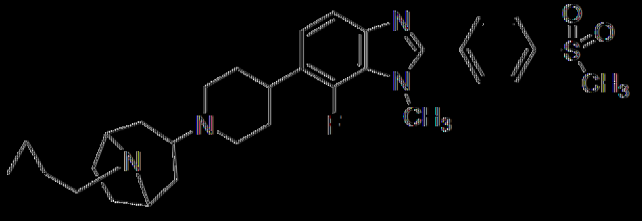
238	 第1溶離異構物	實例97
239	 第2溶離異構物	實例97
240		實例99
241		實例99
242		實例99
243		實例99

244		實例 99
245		實例 99
246		實例 99
247		實例 100
第 1 溶離異構物		
248		實例 100
第 2 溶離異構物		

249	 第 1 溶離共構物	實例 100
250	 第 2 溶離共構物	實例 100
251	 第 1 溶離共構物	實例 100
252	 第 2 溶離共構物	實例 100

253	 第 1 溶離異構物	實例 100
254	 第 2 溶離異構物	實例 100
255	 第 1 溶離異構物	實例 100
256	 第 2 溶離異構物	實例 100

257		實例 100
	第 1 溶離異構物	
258		實例 100
	第 2 溶離異構物	
259		實例 102
260		實例 102
261		實例 102
262		實例 102

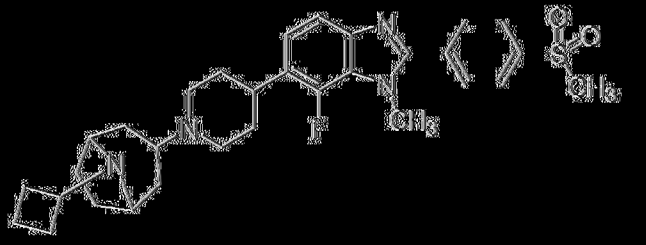
263		實例 102
264		實例 102
265		實例 102
266		實例 103
第 1 溶離異構物		
267		實例 103
第 2 溶離異構物		
268		實例 103
第 1 溶離異構物		

269

實例 103

第 269 號化合物

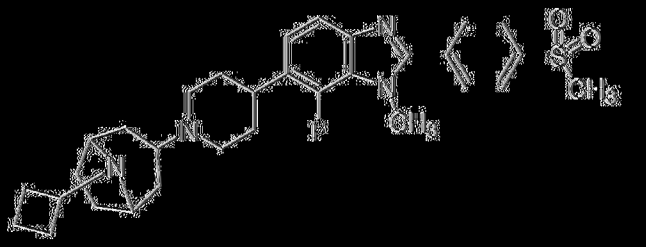
270



實例 103

第 270 號化合物

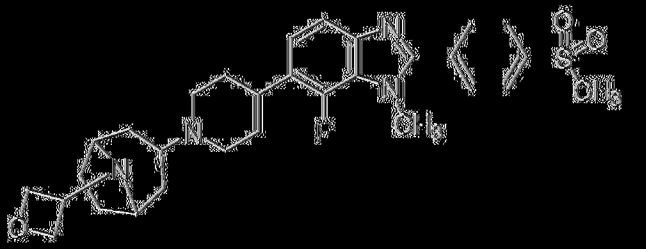
271



實例 103

第 271 號化合物

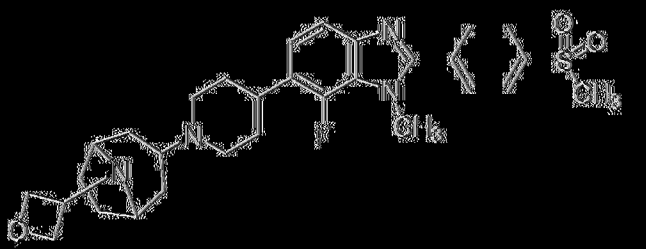
272



實例 103

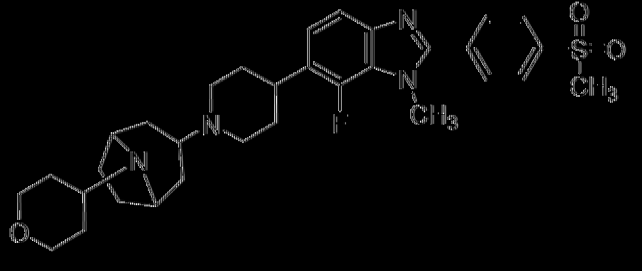
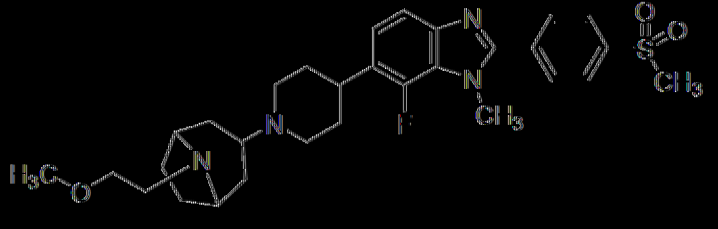
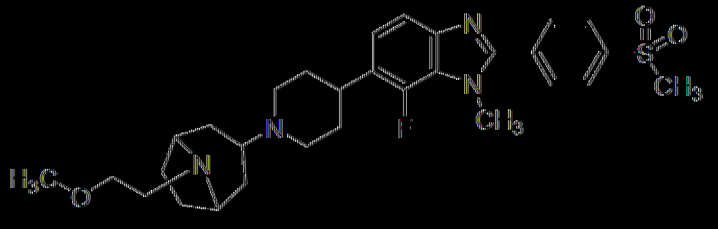
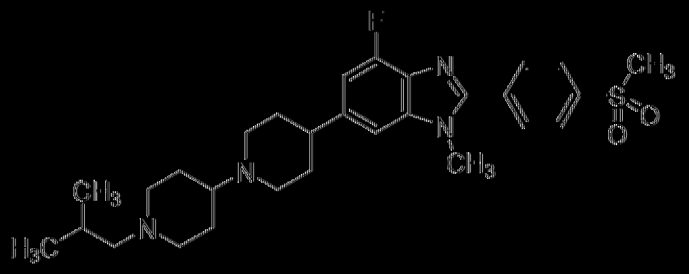
第 272 號化合物

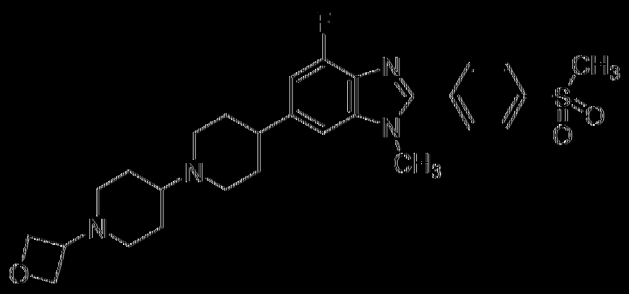
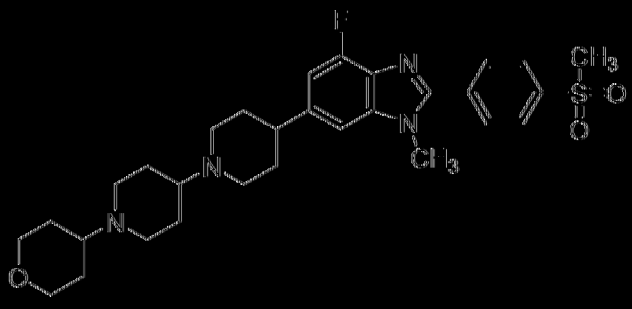
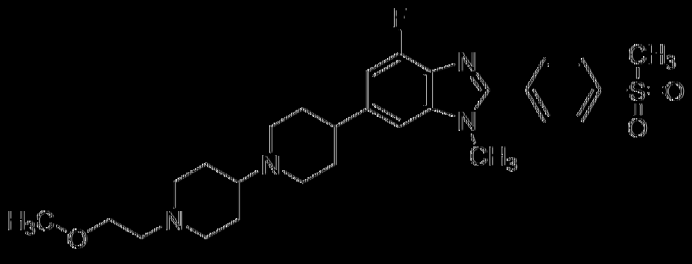
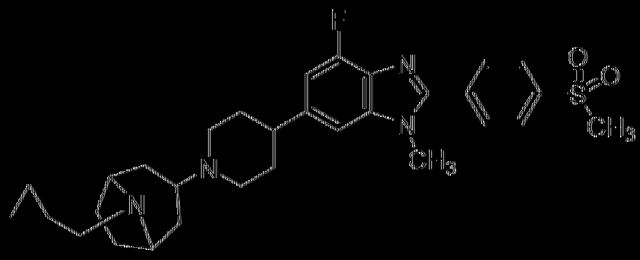
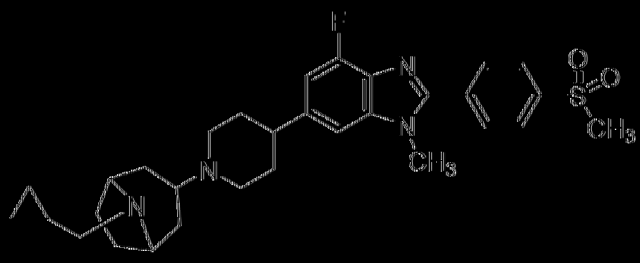
273

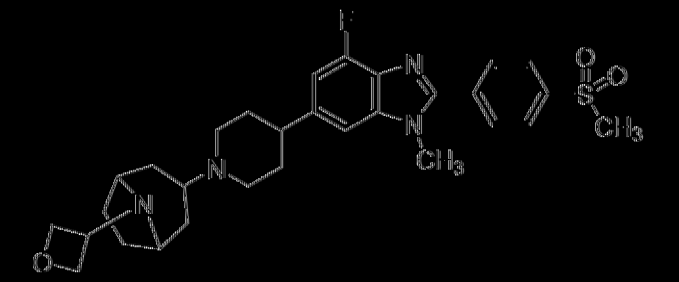
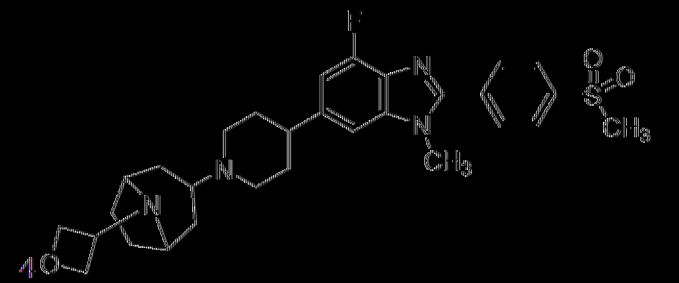


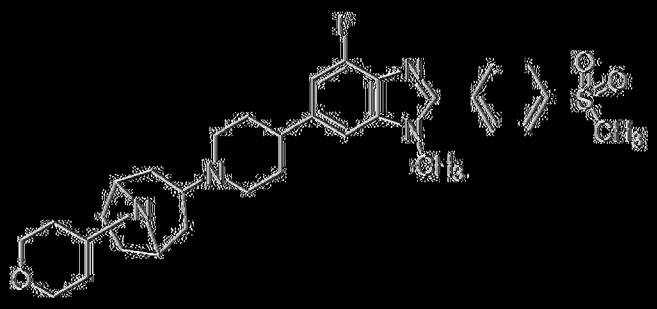
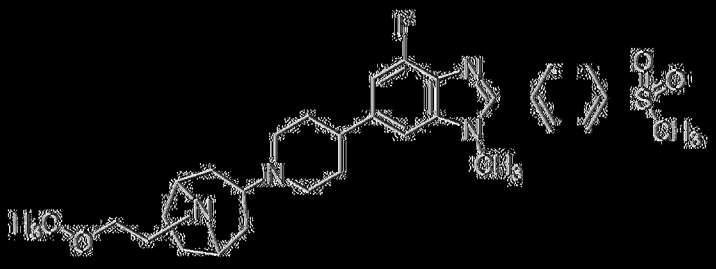
實例 103

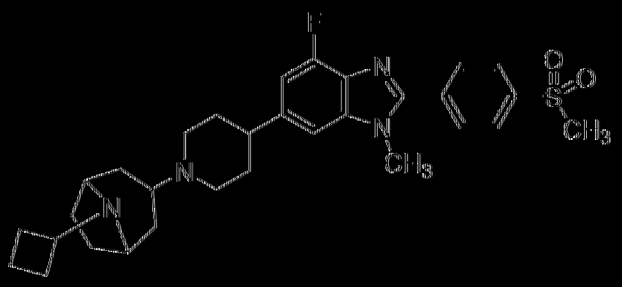
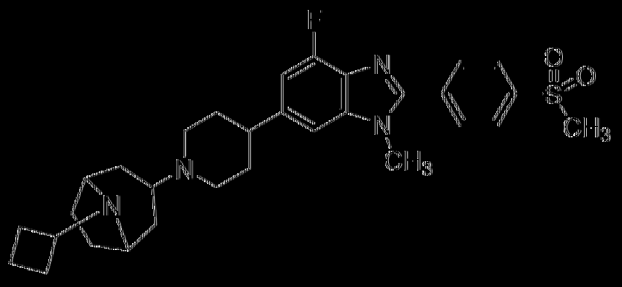
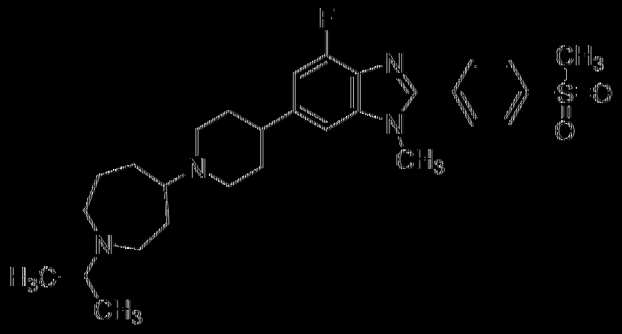
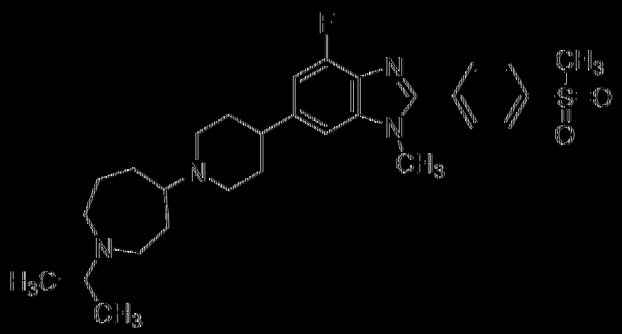
第 273 號化合物

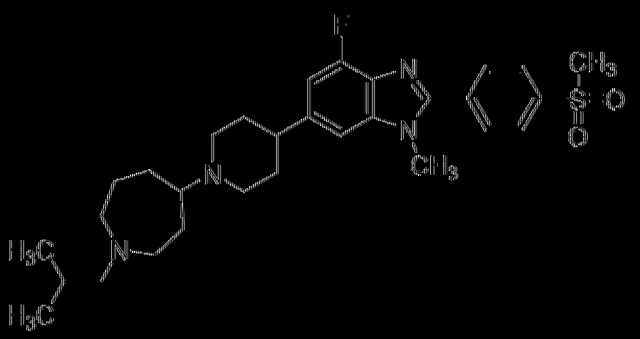
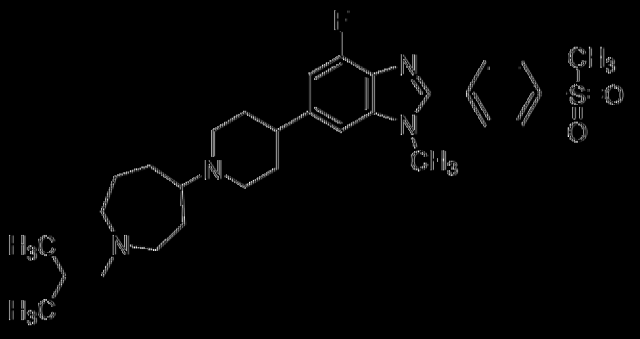
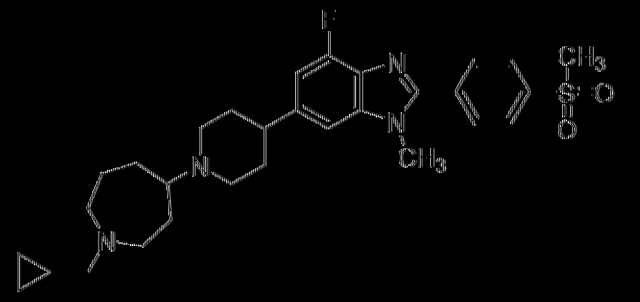
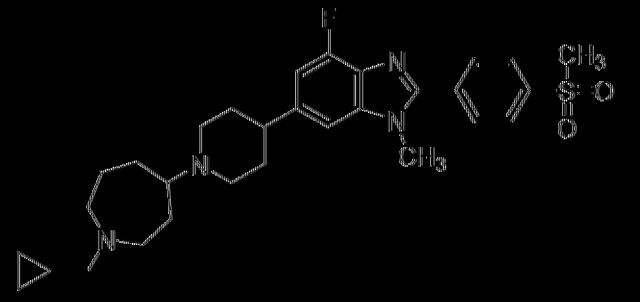
274		實例 103
	第 1 溶離異構物	
275		實例 103
	第 2 溶離異構物	
276		實例 103
	第 1 溶離異構物	
277		實例 103
	第 2 溶離異構物	
278		實例 105

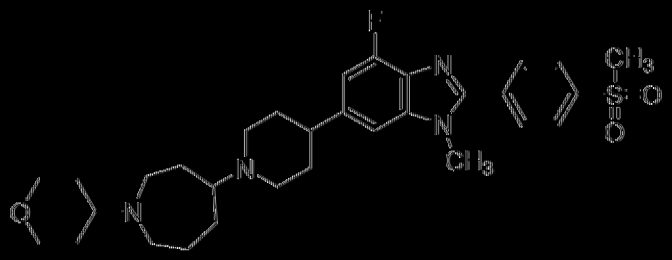
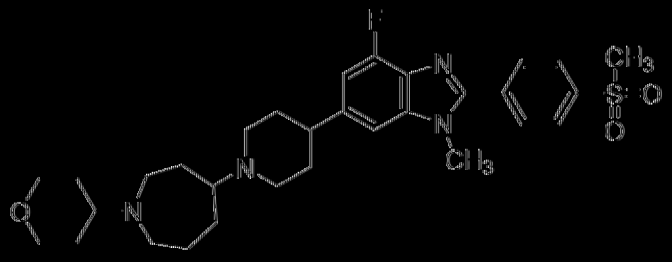
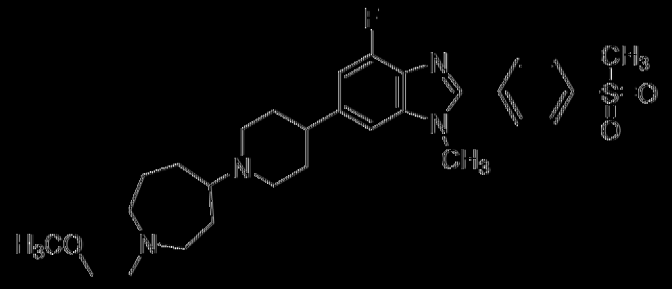
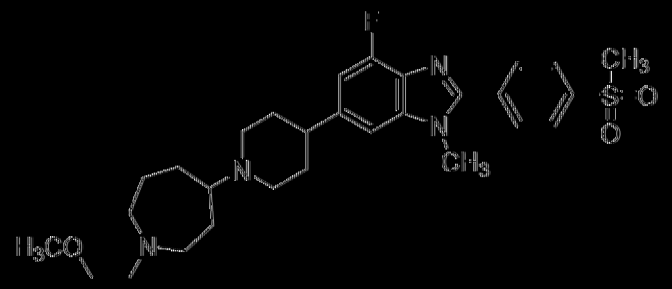
279		實例 105
280		實例 105
281		實例 105
282		實例 106
	第 1 溶離異構物	
283		實例 106
	第 2 溶離異構物	

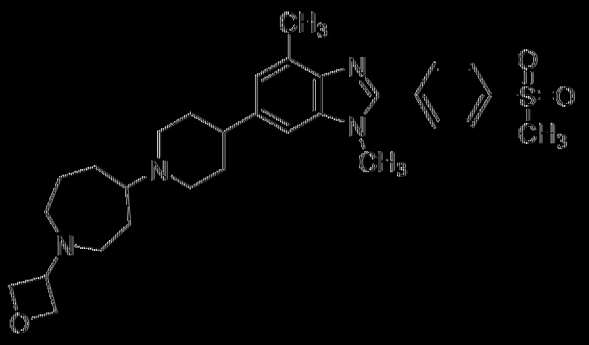
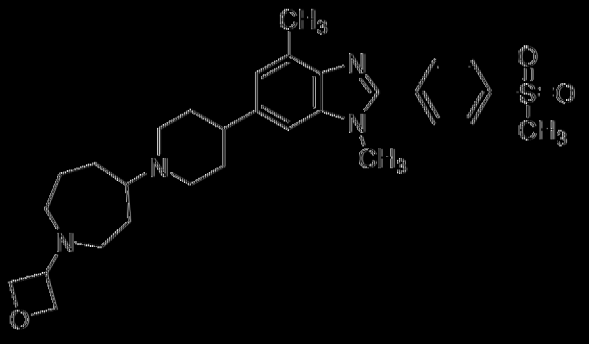
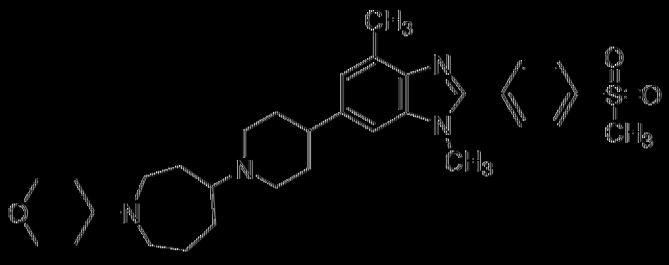
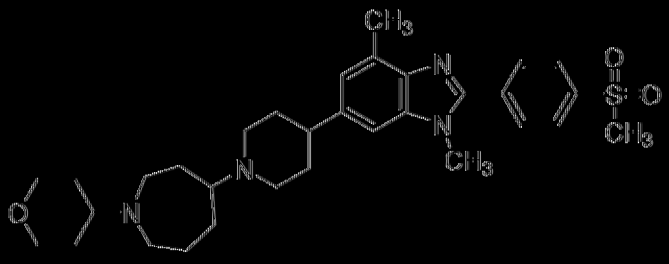
284	 第 1 溶離異構物	實例 106
285	 第 2 溶離異構物	實例 106
286	 第 1 溶離異構物	實例 106
287	 第 2 溶離異構物	實例 106

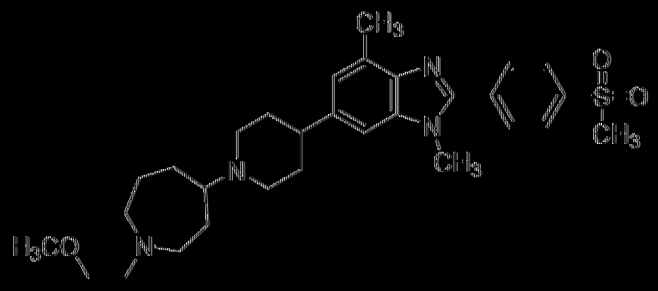
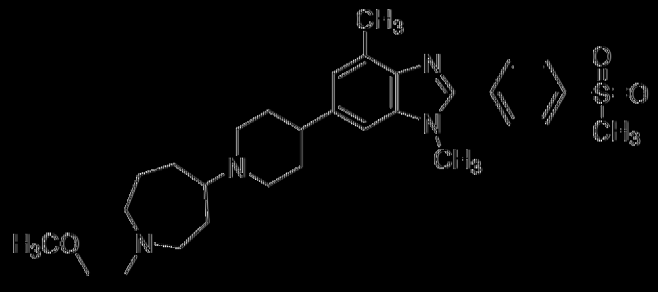
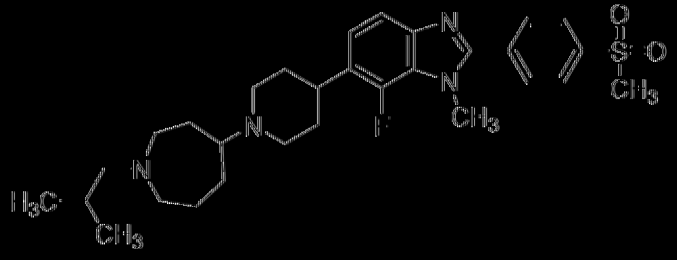
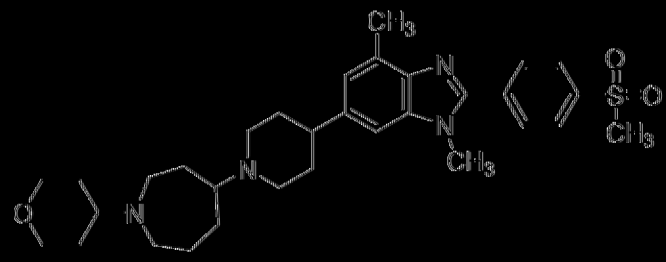
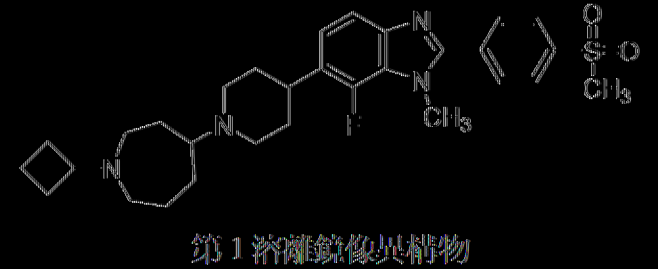
288		實例 106
	第 1 管柱的共流物	
289		實例 106
	第 2 管柱的共流物	
290		實例 106
	第 1 管柱的共流物	
291		實例 106
	第 2 管柱的共流物	

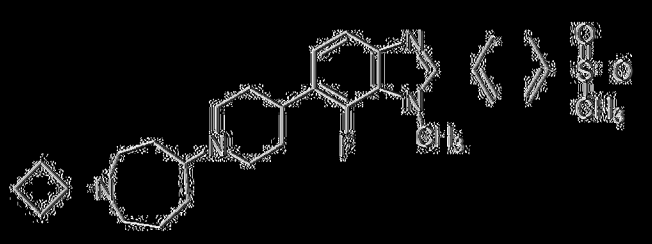
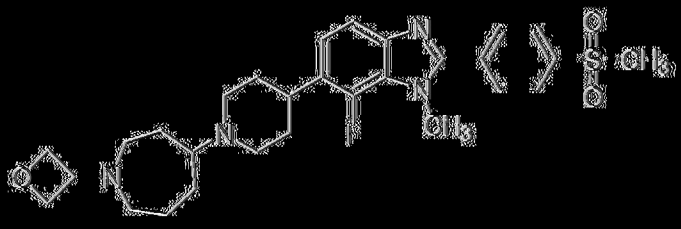
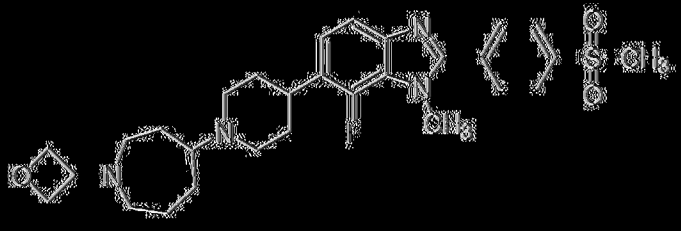
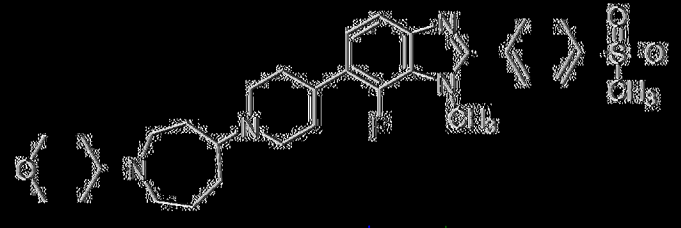
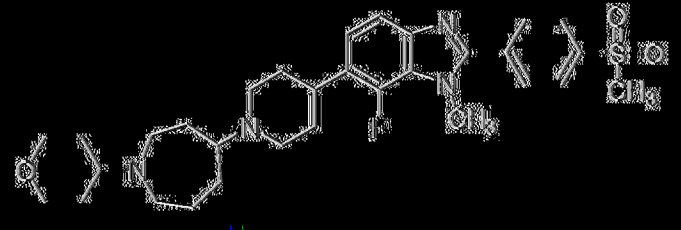
292	 第1溶離異構物	實例 106
293	 第2溶離異構物	實例 106
294	 第1溶離鏡像異構物	實例 108
295	 第2溶離鏡像異構物	實例 108

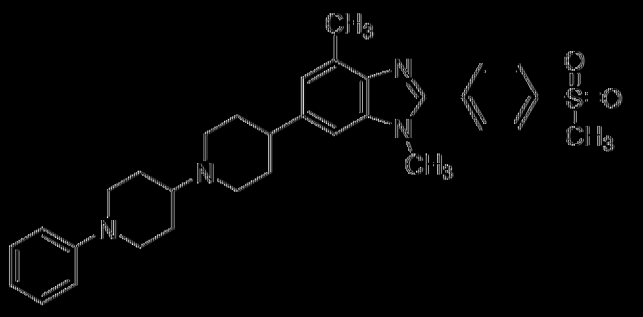
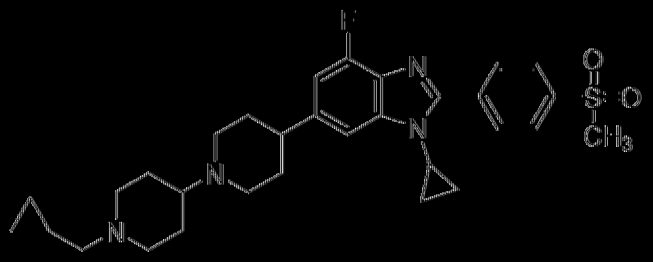
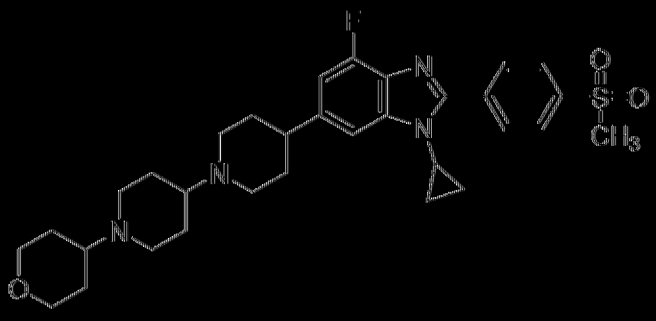
296	 第1溶離結晶共構物	實例108
297	 第2溶離結晶共構物	實例108
298	 第1溶離結晶共構物	實例108
299	 第2溶離結晶共構物	實例108

300	 第 1 溶離錯像異構物	實例 108
301	 第 2 溶離錯像異構物	實例 108
302	 第 1 溶離錯像異構物	實例 108
303	 第 2 溶離錯像異構物	實例 108

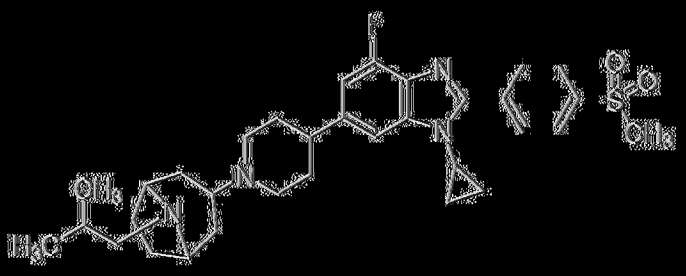
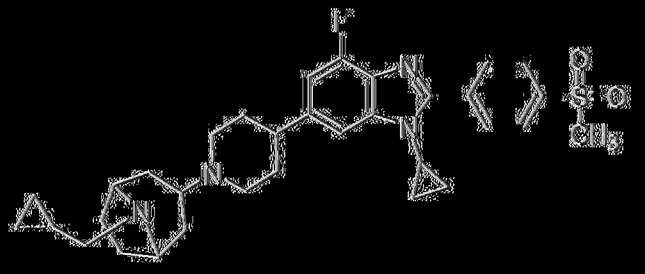
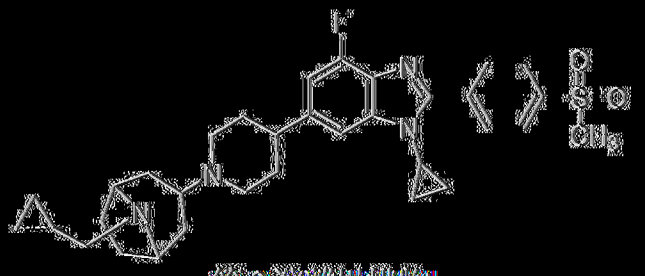
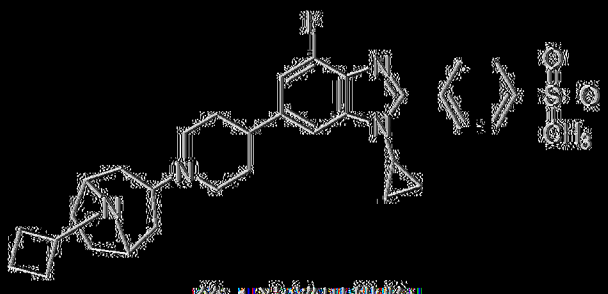
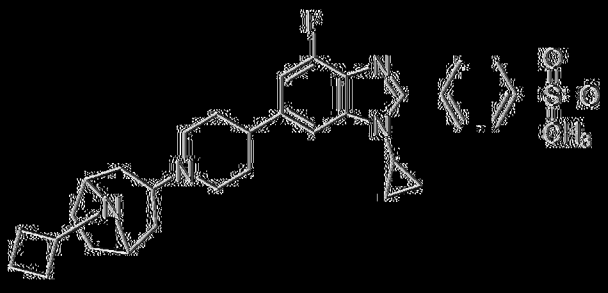
304	 第 1 溶離物質	實例 110
305	 第 2 溶離物質	實例 110
306	 第 1 溶離物質	實例 110
307	 第 2 溶離物質	實例 110

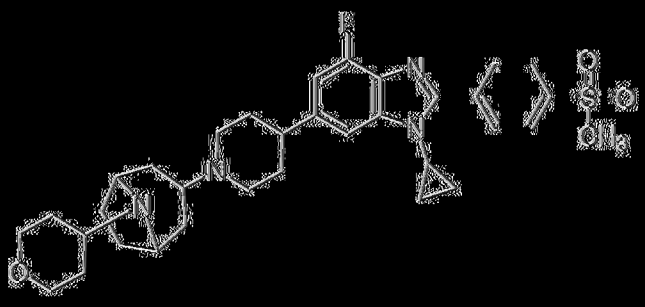
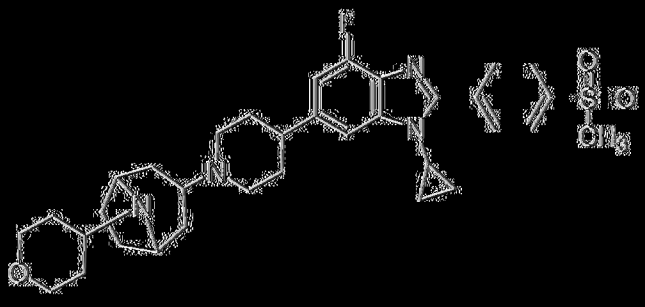
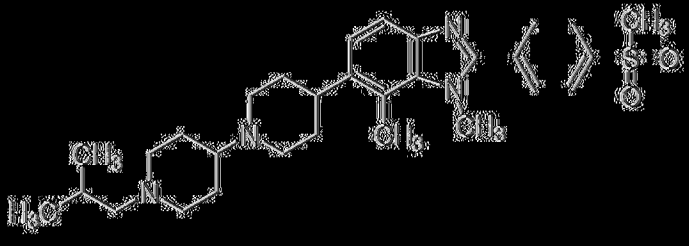
308	 第 1 溶離窄像共構物	實例 110
309	 第 2 溶離窄像共構物	實例 110
310	 第 1 溶離窄像共構物	實例 113
311	 第 2 溶離窄像共構物	實例 113
312	 第 1 溶離窄像共構物	實例 113

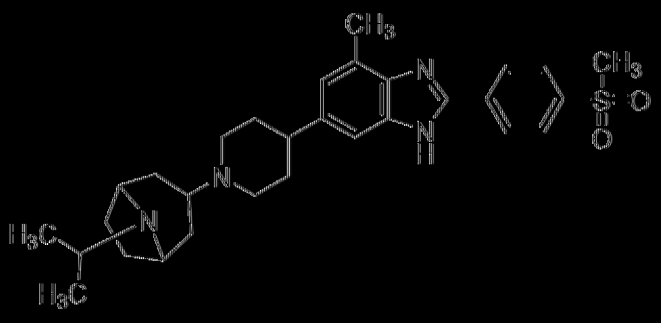
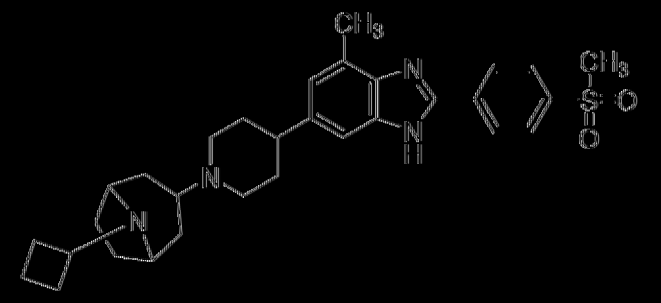
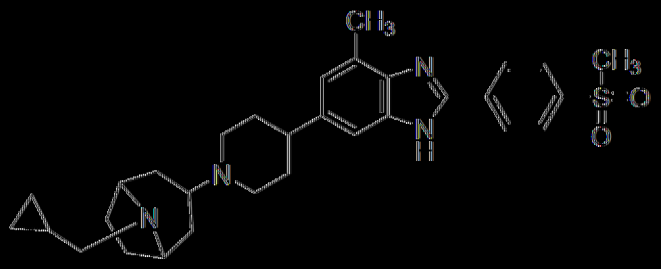
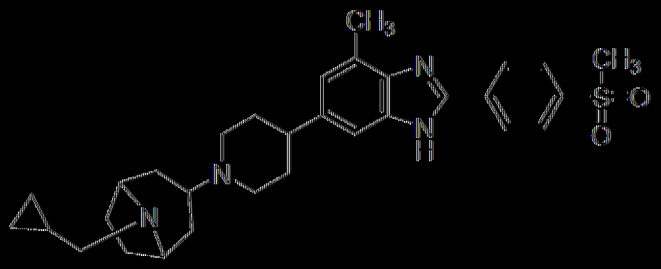
813		實例 113
	第 2 階段修飾產物	
814		實例 113
	第 1 階段修飾產物	
815		實例 113
	第 2 階段修飾產物	
816		實例 113
	第 1 階段修飾產物	
817		實例 113
	第 2 階段修飾產物	

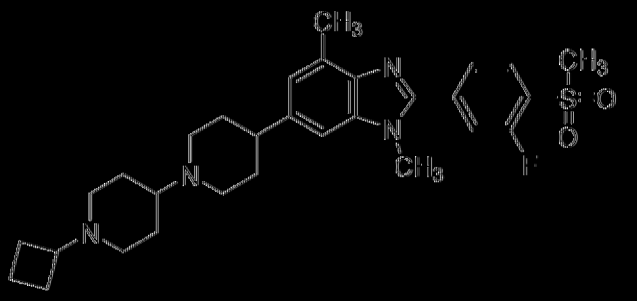
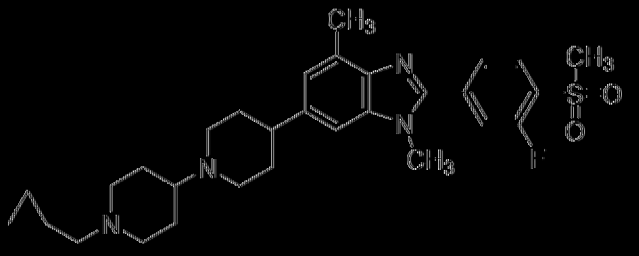
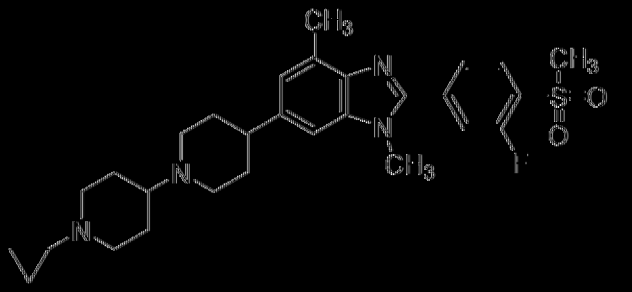
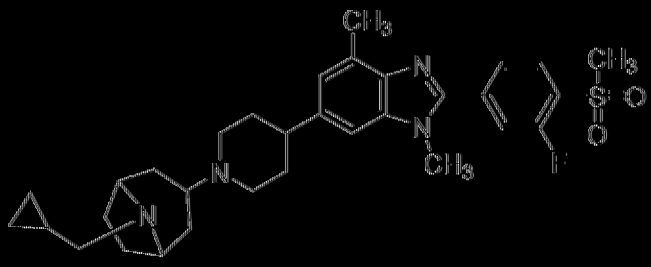
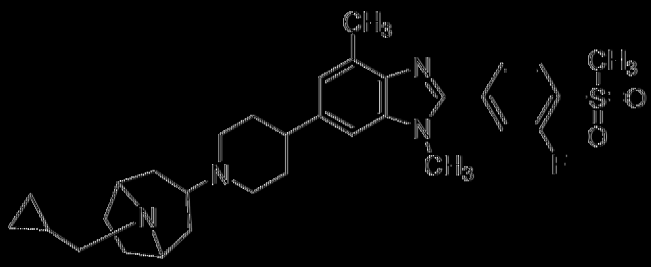
318		實例 22
319		實例 115
320		實例 115
321		實例 115
322		實例 116

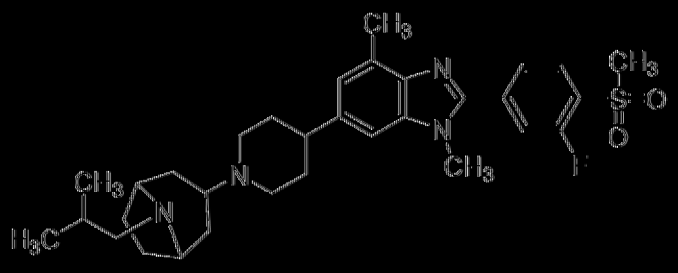
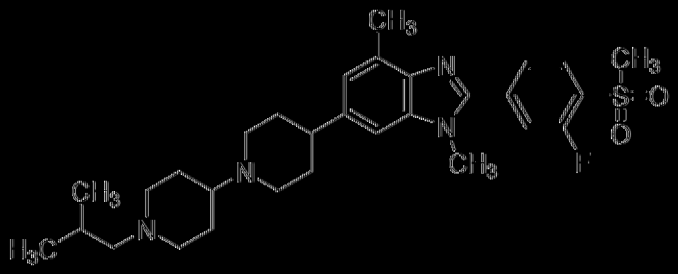
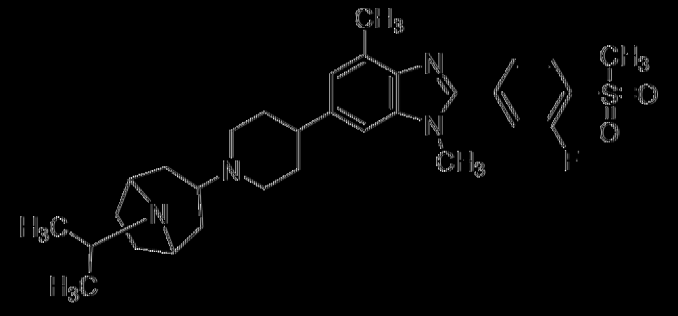
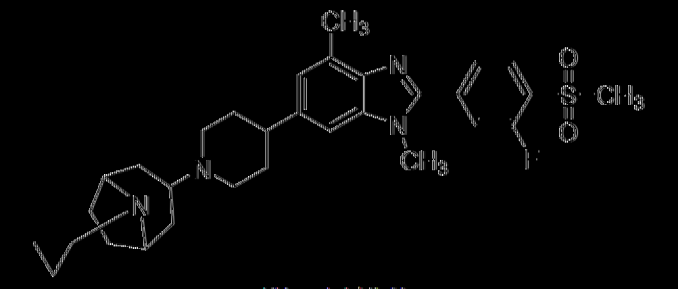
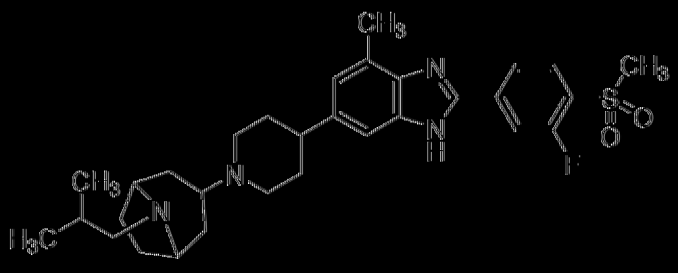
第 1 溶離異構物

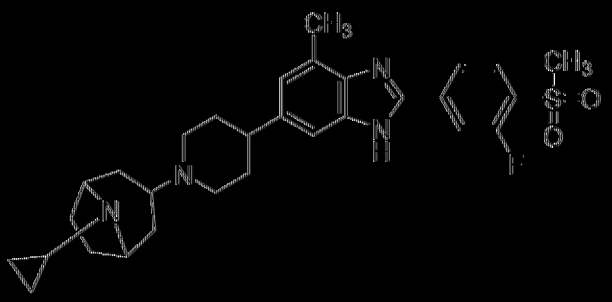
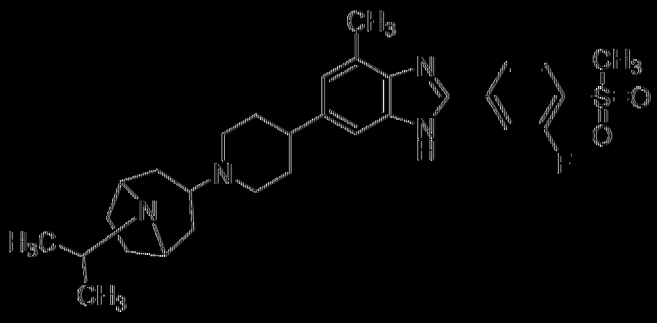
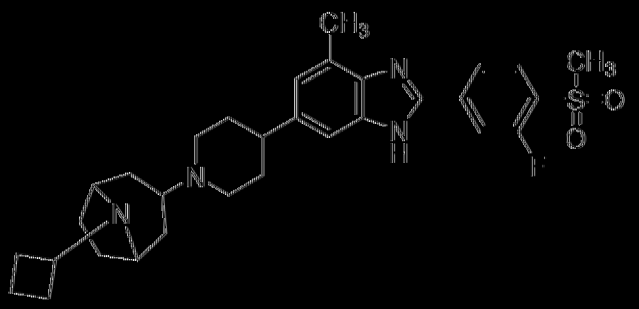
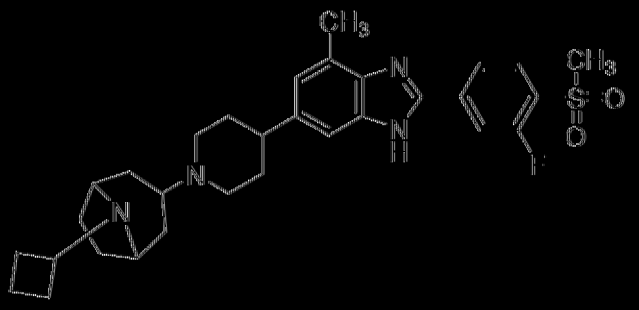
323		實例1116
	第2溶離異構物	
324		實例1116
	第1溶離異構物	
325		實例1116
	第2溶離異構物	
326		實例1116
	第1溶離異構物	
327		實例1116
	第2溶離異構物	

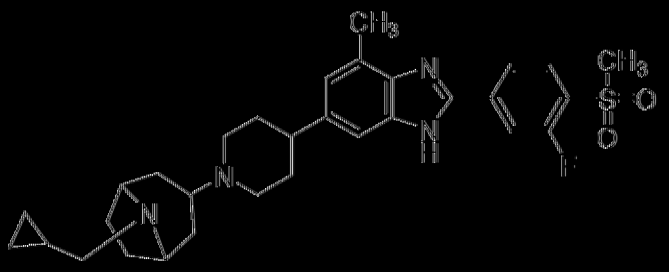
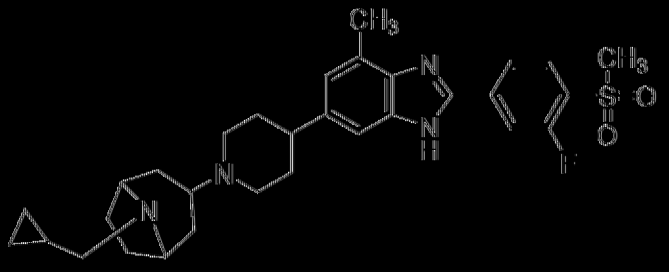
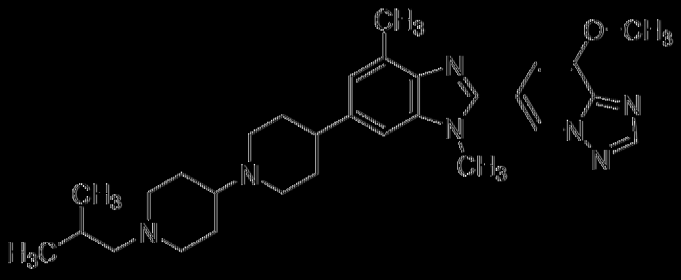
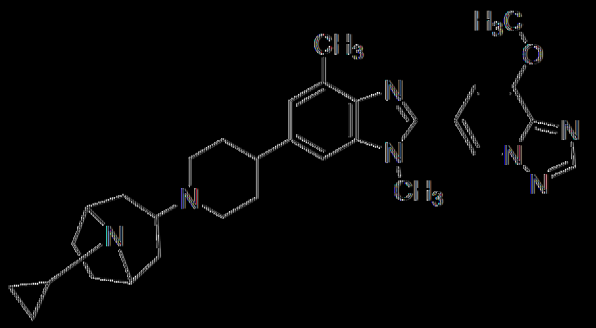
328		實例116
329		比例116
330		比例119
331		比例120
332		實例121

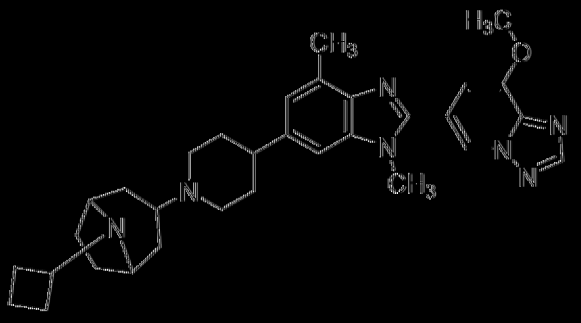
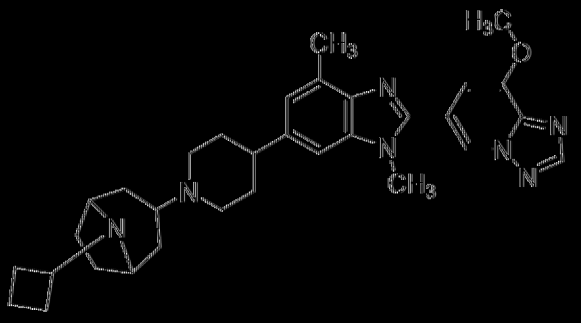
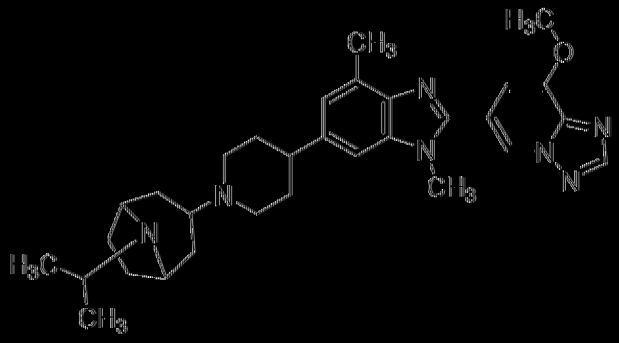
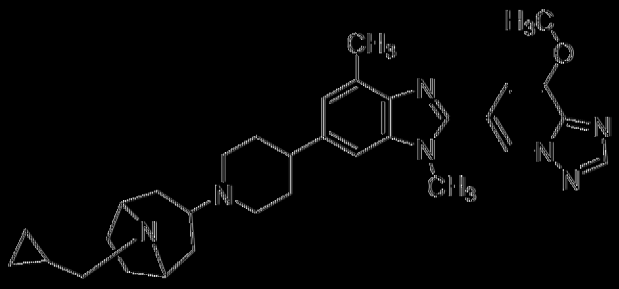
333	 第 2 溶離異構物	實例 121
334	 單一異構物	實例 121
335	 第 1 溶離異構物	實例 121
336	 第 2 溶離異構物	實例 121

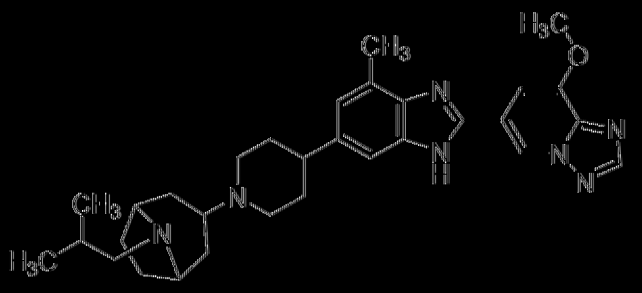
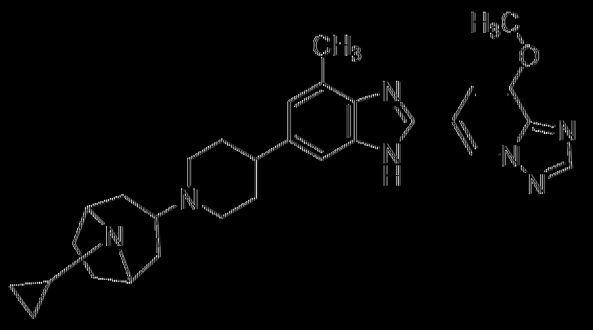
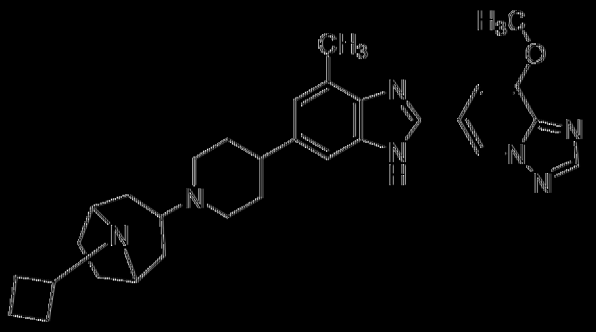
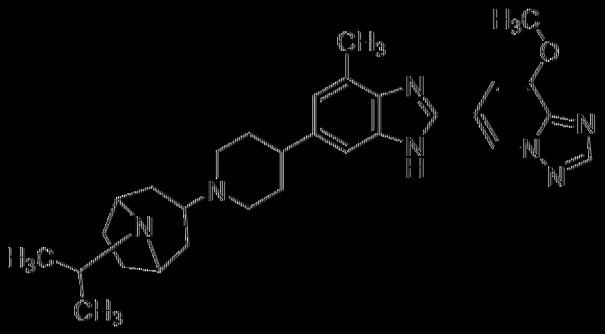
337		實例 122
338		實例 122
339		實例 122
340		實例 123
第 1 溶離異構物		
341		實例 123
第 2 溶離異構物		

342	 其他異構物	實例 123
343	 其他異構物	實例 122
344	 其他異構物	實例 123
345	 其他異構物	實例 123
346	 其他異構物	實例 123

347		實例 123
	單一異構物	
348		實例 123
	單一異構物	
349		實例 123
	第 1 溶離異構物	
350		實例 123
	第 2 溶離異構物	

351		實例 123
	第 1 溶離異構物	
352		實例 123
	第 2 溶離異構物	
353		實例 124
354		實例 125
	單一異構物	

355	 第 1 溶離異構物	實例 125
356	 第 2 溶離異構物	實例 125
357	 單一異構物	實例 125
358	 單一異構物	實例 125

359	 單一異構物	實例 125
360	 單一異構物	實例 125
361	 單一異構物	實例 125
362	 單一異構物	實例 125

實例編號	分析型LC/MS、製備型HPLC方法、產率及^{1}H NMR
127	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：494.95；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：495.00；滯留時間：1.46 min。製備型方法2：17 mg，產率17 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO d_6) δ 7.79 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (br d, *J* 8.9 Hz, 1H),

	6.99-6.89 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.74-3.53 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.07-2.91 (m, 4H), 2.51 (br s, 3H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.21-1.94 (m, 8H), 0.98 (br d, *J*=6.7 Hz, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 31
128	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：479.23；滯留時間：1.0 min。(方法1)：純度：94 %；質量觀測值：479.22；滯留時間：1.39 min。製備型方法2：7.8 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (br s, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.13 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.94-6.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.02-2.91 (m, 4H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 4H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.46-1.31 (m, 2H), 0.45-0.34 (m, 2H), 0.32-0.23 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 270
129	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.5 %；質量觀測值：481.25；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：96.1 %；質量觀測值：481.16；滯留時間：1.34 min。製備型方法1：61 mg，產率88 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74-7.66 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 3H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 3H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 6H), 1.52-1.39 (m, 2H), 0.97 (d, *J*=6.4 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 190
130	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：495.28；滯留時間：1.0 min。(方法1)：純度：100 %；質量觀測值：495.22；滯留時間：1.68 min。製備型方法2：16 mg，產率34 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75-7.63 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.66-3.49 (m, 3H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 4H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.87-1.66 (m, 6H), 1.55-1.42 (m, 2H), 0.84 (br d, *J*=6.7 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 22
131	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.2 %；質量觀測值：479.22；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：479.22；滯留時間：1.4 min。製備型方法1：19 mg，產率29 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (s, 2H), 7.54-7.23 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.03-2.93 (m, 4H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 3H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 2H), 0.43-0.36 (m, 2H), 0.32-0.21 (m, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 59
132	分析型LC/MS (方法1)：純度：93.4 %；質量觀測值：480.98；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：92.7 %；質量觀測值：480.91；滯留時間：1.24 min。製備型方法1：43 mg，產率59 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (br s, 2H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.19-7.05 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 3H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.34-2.17 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 2H), 0.96 (d, *J*=6.4 Hz, 6H) ((一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 200
133	分析型LC/MS (方法1)：純度：95 %；質量觀測值：494.94；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：97.9 %；質量觀測值：495.26；滯留時間：1.45 min。製備型方法1：24 mg，產率32 %；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.87-7.72 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.25-7.10 (m,

	2H), 3.88 (s, 3H), 3.86-3.80 (m, 3H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.33-2.16 (m, 3H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.89-1.69 (m, 8H), 1.57-1.40 (m, 3H), 0.84 (br d, J=6.4 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 2200
134	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：522.98；滯留時間：0.91 min。(方法2)：純度：99.2 %；質量觀測值：523.25；滯留時間：1.18 min。製備型方法1：45 mg，產率80 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.01 (m, 4H), 7.35-7.19 (m, 1H), 7.06-6.91 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.92-2.78 (m, 3H), 2.74-2.59 (m, 3H), 2.55 (s, 8H), 2.44-2.27 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 7H), 1.66-1.40 (m, 3H), 0.96 (br d, *J*=2.7 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 21
135	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：535.19；滯留時間：1.08 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：535.23；滯留時間：1.23 min。製備型方法1：51 mg，產率88 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 3H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.53 (br d, *J*=18.9 Hz, 8H), 2.43-2.26 (m, 5H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.85-1.66 (m, 9H), 1.65-1.39 (m, 5H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 23
136	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：536.95；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：537.27；滯留時間：1.35 min。製備型方法2：57 mg，產率70 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 4H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 3.66-3.39 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 1H), 3.12-2.92 (m, 3H), 2.60-2.49 (m, 14H), 2.39-1.96 (m, 9H), 1.96-1.70 (m, 2H), 0.98 (dd, *J*=6.4, 2.7 Hz, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 140
137	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.5 %；質量觀測值：535.19；滯留時間：1.09 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：534.97；滯留時間：1.22 min。製備型方法1：47 mg，產率79 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46-3.29 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.85-2.68 (m, 3H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.45 (br d, *J*=19.5 Hz, 3H), 2.33-2.23 (m, 4H), 1.80-1.58 (m, 8H), 1.56-1.38 (m, 3H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.41-0.33 (m, 2H), 0.06--0.07 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 19
138	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：548.97；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：549.00；滯留時間：1.34 min。製備型方法2：58 mg，產率70 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 3H), 3.66-3.40 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 3H), 3.30-3.14 (m, 3H), 3.14-2.96 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 3H), 2.53-2.49 (m, 3H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.27-2.00 (m, 8H), 1.98-1.77 (m, 6H), 1.75-1.61 (m, 1H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 62
139	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：521.23；滯留時間：0.92 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：521.22；滯留時間：1.18 min。製備型方法1：40 mg，產率62 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.17-3.09 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.55 (s, 5H), 2.27-2.13 (m, 3H), 1.94-1.67 (m, 8H), 0.83 (d, *J*=6.1 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 210

140	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：532.96；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：97.9 %；質量觀測值：533.18；滯留時間：1.3 min。製備型方法1：33 mg，產率49 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.08 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 3H), 3.35-3.28 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.73-2.56 (m, 4H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.98-1.52 (m, 14H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 290
141	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.3 %；質量觀測值：535.02；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：535.02；滯留時間：0.98 min。製備型方法1：35 mg，產率54 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.05 (m, 4H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 3.96-3.75 (m, 4H), 3.63-3.40 (m, 6H), 3.34-3.25 (m, 3H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.55 (s, 5H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.88-1.54 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 250
142	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.5 %；質量觀測值：532.97；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：96.2 %；質量觀測值：533.2；滯留時間：1.21 min。製備型方法1：39 mg，產率57 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11-8.03 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.50 (s, 5H), 2.20-2.10 (m, 4H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 3H), 1.79-1.62 (m, 6H), 0.68-0.60 (m, 1H), 0.35-0.28 (m, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.3 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 68
143	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：547.35；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：546.97；滯留時間：1.26 min。製備型方法1：37 mg，產率55 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.53 (br d, *J*=19.2 Hz, 8H), 2.31-2.17 (m, 3H), 2.16-2.03 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 5H), 1.85-1.68 (m, 8H), 1.67-1.56 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 85
144	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.1 %；質量觀測值：517.3；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：95.8 %；質量觀測值：517.02；滯留時間：1.37 min。製備型方法1：41 mg，產率45 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.31 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 6H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 7H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.76-1.62 (m, 4H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.03 (d, *J*=6.1 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 62
145	分析型LC/MS (方法1)：純度：94.3 %；質量觀測值：516.9；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：98.1 %；質量觀測值：517.00；滯留時間：1.58 min。製備型方法1：51 mg，產率57 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.53 (br d, *J*=19.5 Hz, 7H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.96-1.67 (m, 16H), 1.07-0.99 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 24
146	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.8 %；質量觀測值：528.99；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：95.6 %；質量觀測值：529.29；滯

	留時間：1.46 min。製備型方法1：47 mg，產率52 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.30 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (br s, 5H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 7H), 1.76-1.52 (m, 10H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 70
147	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：528.97；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：98.9 %；質量觀測值：529.11；滯留時間：1.64 min。製備型方法1：32 mg，產率37 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39-7.30 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 8H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.02-1.53 (m, 21H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 200
148	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.8 %；質量觀測值：528.98；滯留時間：1.06 min。(方法2)：純度：96 %；質量觀測值：528.96；滯留時間：1.39 min。製備型方法1：27 mg，產率30 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.17 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.8$_{3-6}$.77 (m, 1H), 3.71 (s, 5H), 3.49-3.33 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 2H), 2.22 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.74 (br s, 4H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.62-1.41 (m, 8H), 0.79-0.69 (m, 1H), 0.34 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.0 Hz, 2H) (四個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 34
149	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.5 %；質量觀測值：528.99；滯留時間：1.02 min。(方法2)：純度：99.3 %；質量觀測值：529.03；滯留時間：1.65 min。製備型方法1：15 mg，產率17 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.15 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.55-3.37 (m, 3H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.20 (br d, *J*=4.9 Hz, 3H), 1.90-1.62 (m, 13H), 1.62-1.50 (m, 2H), 0.78-0.70 (m, 1H), 0.33 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.6 Hz, 2H) (四個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 47
150	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：542.98；滯留時間：1.04 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：542.99；滯留時間：1.52 min。製備型方法1：38 mg，產率43 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.29 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 3.85 (s, 5H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.58-2.55 (m, 3H), 2.43-2.37 (m, 3H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.95-1.56 (m, 16H), 1.55-1.47 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 32
151	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：542.99；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：96.8 %；質量觀測值：543.01；滯留時間：1.77 min。製備型方法1：31 mg，產率34 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.30 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 4H), 1.84 (br s, 11H), 1.78-1.61 (m, 8H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 170
152	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.4 %；質量觀測值：547.25；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：97.4 %；質量觀測值：546.94；滯

	留時間：1.26 min。製備型方法1：33 mg，產率33 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 4H), 7.29 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.92-3.83 (m, 3H), 3.59-3.54 (m, 3H), 3.32-3.22 (m, 4H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 8H), 1.75-1.49 (m, 9H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 84
153	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：546.95；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：547.26；滯留時間：1.46 min。製備型方法1：14 mg，產率14 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 4H), 7.28 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.69-3.54 (m, 3H), 3.25-3.18 (m, 2H), 3.13-2.99 (m, 1H), 2.55 (d, *J*=2.7 Hz, 4H), 2.52 (br s, 5H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 4H), 1.89-1.78 (m, 9H), 1.77-1.55 (m, 5H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 120
154	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.1 %；質量觀測值：546.98；滯留時間：0.89 min。(方法2)：純度：99.3 %；質量觀測值：546.99；滯留時間：1.33 min。製備型方法1：32 mg，產率33 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 4H), 7.16 (s, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.49-3.30 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.56-2.43 (m, 3H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.76 (br s, 7H), 1.63-1.41 (m, 8H), 0.79-0.69 (m, 1H), 0.38-0.29 (m, 2H), 0.05--0.04 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 30
155	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.2 %；質量觀測值：546.99；滯留時間：0.89 min。(方法2)：純度：98 %；質量觀測值：546.99；滯留時間：1.52 min。製備型方法1：32 mg，產率33 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 4H), 7.19 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.40 (br s, 4H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.74 (br d, *J*=7.9 Hz, 13H), 0.77-0.69 (m, 1H), 0.39-0.27 (m, 2H), 0.04--0.03 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 160
156	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.2 %；質量觀測值：560.99；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：560.97；滯留時間：1.42 min。製備型方法1：34 mg，產率34 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.51 (br s, 5H), 2.44-2.38 (m, 3H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 3H), 1.91-1.58 (m, 12H), 1.52 (br s, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 31
157	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.9 %；質量觀測值：561.03；滯留時間：0.92 min。(方法2)：純度：96.8 %；質量觀測值：561.32；滯留時間：1.64 min。製備型方法1：21 mg，產率21 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 4H), 7.29 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.29 (s, 4H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 3H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 5H), 1.86 (br s, 8H), 1.80-1.62 (m, 8H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 340
158	分析型LC/MS (方法1)：純度：97 %；質量觀測值：548.96；滯留時間：0.89 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：549.25；滯留時間：1.21 min。製備型方法1：13 mg，產率16 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14-8.07 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.17-3.08 (m, 3H), 2.80-2.61 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.43-2.30 (m, 2H),

	1.90-1.72 (m, 6H), 1.65 (br s, 4H), 1.56-1.50 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 160
159	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：548.94；滯留時間：0.90 min。(方法2)：純度：95.9 %；質量觀測值：549.26；滯留時間：1.26 min。製備型方法1：9.1 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14-8.06 (m, 4H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.71-3.52 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.02 (br s, 2H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.04-1.79 (m, 8H), 1.78-1.62 (m, 7H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 930
160	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.1 %；質量觀測值：576.95；滯留時間：0.91 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：576.98；滯留時間：1.24 min。製備型方法1：30 mg，產率34 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.03-6.92 (m, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.30 (s, 4H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.72-2.57 (m, 3H), 2.55 (s, 4H), 2.53-2.50 (m, 3H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 7H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 4H), 1.39-1.22 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 52
161	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：576.93；滯留時間：0.92 min。(方法2)：純度：97.4 %；質量觀測值：576.96；滯留時間：1.40 min。製備型方法1：15 mg，產率17 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.51-3.34 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.61-2.54 (m, 5H), 2.51 (br s, 6H), 2.47-2.33 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 7H), 1.78-1.65 (m, 6H), 1.33-1.19 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 210
162	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：551.24；滯留時間：0.90 min。(方法2)：純度：99.2 %；質量觀測值：551.29；滯留時間：1.26 min。製備型方法1：13 mg，產率15 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.54-3.38 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.52 (br s, 5H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.86 (s, 5H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.60 (br s, 2H), 1.56-1.46 (m, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 61
163	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：550.98；滯留時間：0.88 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：551.32；滯留時間：1.39 min。製備型方法1：6.7 mg，產率8 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.05 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.52 (br s, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.95-1.63 (m, 13H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 600
164	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：531.03；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：98.9 %；質量觀測值：531.04；滯留時間：1.23 min。製備型方法1：8.3 mg，產率14 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39-7.33 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 7H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.44-3.26 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.54 (br d, *J*=8.2 Hz, 6H), 2.33-2.21 (m, 2H), 1.81 (br s, 6H), 1.66-1.48 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 110
165	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：530.96；滯留時

	間：0.96 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：531.00；滯留時間：1.37 min。製備型方法1：19 mg，產率33 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.31 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.88-3.80 (m, 7H), 3.59-3.43 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.01 (br s, 2H), 2.58-2.55 (m, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.00-1.65 (m, 17H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 1300
166	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：559.04；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：559.06；滯留時間：1.24 min。製備型方法2：34 mg，產率39 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64-7.56 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.34-4.21 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.90 (d, *J*=13.4 Hz, 6H), 3.85-3.71 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.55 (s, 5H), 2.53-2.51 (m, 2H), 2.32-1.96 (m, 13H), 1.75-1.58 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 40
167	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：559.0；滯留時間：0.96 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：559.02；滯留時間：1.52 min。製備型方法1：25 mg，產率41 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37-7.32 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 8H), 3.49-3.25 (m, 5H), 2.57-2.53 (m, 6H), 2.46-2.33 (m, 2H), 2.11-1.66 (m, 16H), 1.46-1.26 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 790
168	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：533.04；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：533.02；滯留時間：1.36 min。製備型方法1：13 mg，產率22 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.31 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 1H), 3.85 (s, 5H), 3.81 (s, 2H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.69-2.53 (m, 8H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 6H), 1.64 (br s, 5H), 1.59-1.48 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 51
169	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.4 %；質量觀測值：532.96；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：533.01；滯留時間：1.54 min。製備型方法1：16 mg，產率28 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39-7.30 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.69-3.54 (m, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.24 (s, 6H), 2.55 (s, 5H), 2.47 (s, 2H), 2.36 (br s, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 9H), 1.71 (br d, *J*=12.5 Hz, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 200
170	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.2 %；質量觀測值：517.26；滯留時間：1.18 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：517.20；滯留時間：2.32 min。製備型方法1：18 mg，產率26 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22-8.06 (m, 4H), 7.70-7.35 (m, 4H), 7.09-7.00 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.49 (br d, *J*=4.9 Hz, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.26-3.12 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H), 1.96-1.72 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 1H), 0.90 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 4400
171	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：515.00；滯留時間：1.17 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：515.25；滯留時間：1.84 min。製備型方法1：28 mg，產率41 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06-7.97 (m, 4H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.28-7.23 (m,

	1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.42-3.26 (m, 3H), 3.19 (s, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.39 (br s, 5H), 2.21-2.08 (m, 2H), 0.82-0.71 (m, 1H), 0.44-0.36 (m, 2H), 0.05--0.04 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 650
172	分析型LC/MS (方法4)：純度：97.9 %；質量觀測值：529.1；滯留時間：1.182 min。(方法2)：純度：91.3 %；質量觀測值：529.1；滯留時間：1.728 min。製備型方法1：26 mg，產率37 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22-8.08 (m, 4H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 3H), 2.65-2.60 (m, 3H), 2.42-2.36 (m, 4H), 2.10-2.01 (m, 8H), 1.93-1.77 (m, 3H), 1.72-1.64 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 1800
173	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.3 %；質量觀測值：519.19；滯留時間：1.07 min。(方法2)：純度：97.8 %；質量觀測值：519.16；滯留時間：1.70 min。製備型方法1：37 mg，產率51 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.08 (m, 4H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 3.96 (br s, 3H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.31 (br s, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.63 (br s, 7H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.52 (br s, 5H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 1100
174	分析型LC/MS (方法4)：純度：98.7 %；質量觀測值：515.1；滯留時間：1.080 min。(方法5)：純度：92 %；質量觀測值：515.3；滯留時間：1.775 min。製備型方法1：44 mg，產率64 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.10 (m, 4H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 3H), 3.22-3.17 (m, 6H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.44-2.40 (m, 5H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 480
175	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.5 %；質量觀測值：479.2；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：98.5 %；質量觀測值：478.94；滯留時間：1.35 min。製備型方法1：9.2 mg，產率13 %；1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.86-7.69 (m, 2H), 7.45-7.23 (m, 1H), 7.17-7.06 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.97 (br d, J=10.7 Hz, 3H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.52 (br s, 3H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.74 (br s, 5H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.46-1.31 (m, 2H), 0.45-0.36 (m, 2H), 0.33-0.24 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 530
176	分析型LC/MS (方法4)：純度：98.4 %；質量觀測值：545.1；滯留時間：1.019 min。(方法5)：純度：95 %；質量觀測值：545.1；滯留時間：1.574 min。製備型方法1：27 mg，產率37 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.07 (m, 4H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 8H), 2.68-2.62 (m, 7H), 2.47-2.36 (m, 4H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 680
177	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.8 %；質量觀測值：512.91；滯留時間：1.03 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：513.23；滯留時間：1.40 min。製備型方法1：8.2 mg，產率10 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45-8.37 (m, 2H), 8.10 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.42-2.23 (m, 4H), 2.12-1.96 (m, 5H), 1.76 (br d, *J*=7.2 Hz, 5H), 1.56-1.44 (m, 3H), 0.91-0.80 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 120

178	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.5 %；質量觀測值：496.93；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：95.3 %；質量觀測值：497.00；滯留時間：1.28 min。製備型方法1：35 mg，產率43 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49-8.37 (m, 2H), 8.15-8.08 (m, 2H), 7.46-7.31 (m, 1H), 7.26-7.14 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 2H), 1.80 (br s, 5H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 2H), 0.43-0.37 (m, 2H), 0.29 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 240
179	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.7 %；質量觀測值：511.23；滯留時間：0.96 min。(方法2)：純度：98.3 %；質量觀測值：511.24；滯留時間：1.23 min。製備型方法1：22 mg，產率33 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40-8.30 (m, 2H), 8.07-7.99 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 1H), 3.54 (br s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.02-2.91 (m, 4H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.28-2.16 (m, 3H), 2.12 (br d, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.93-1.80 (m, 3H), 1.45 (br d, *J*=2.0 Hz, 2H), 0.82-0.72 (m, 1H), 0.39 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.6 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 180
180	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.1 %；質量觀測值：510.89；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：510.92；滯留時間：1.31 min。製備型方法1：14 mg，產率21 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49-8.35 (m, 2H), 8.10 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.53 (br s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.39-2.23 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.76 (br s, 9H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 25
181	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.6 %；質量觀測值：513.40；滯留時間：0.90 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：513.40；滯留時間：1.01 min。製備型方法1：27 mg，產率39 %。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.05 (m, 4H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 4.78-4.67 (m, 4H), 4.32-4.16 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.86-2.67 (m, 1H), 2.55 (s, 5H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.07 (br s, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 640
182	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.1 %；質量觀測值：541.01；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：97.8 %；質量觀測值：541.14；滯留時間：1.06 min。製備型方法1：8.4 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48-8.37 (m, 2H), 8.15-8.07 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 3H), 3.05-2.89 (m, 4H), 2.51 (br s, 5H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.34-2.18 (m, 3H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.75 (br s, 5H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.49-1.34 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 320
183	分析型LC/MS (方法1)：純度：94.9 %；質量觀測值：527.23；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：98.4 %；質量觀測值：527.15；滯留時間：1.12 min。製備型方法1：8.3 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 8.11 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.40 (br d, *J*=4.6 Hz, 1H), 7.21 (br t, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.57-3.35 (m, 3H), 3.22-3.09 (m, 2H), 3.08-2.89 (m, 3H), 2.80 (br d, *J*=11.0 Hz, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 3H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.76 (br d, *J*=5.5 Hz, 6H), 1.52-1.38 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 110
184	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.5 %；質量觀測值：526.94；滯留

	時間：1.04 min。(方法2)：純度：98.4 %；質量觀測值：526.94；滯留時間：1.43 min。製備型方法1：17 mg，產率21 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.08 (m, 4H), 7.46 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (br s, 7H), 3.12-3.04 (m, 1H), 3.03-2.87 (m, 2H), 2.47-2.31 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 6H), 1.59-1.46 (m, 2H), 0.85 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 850
185	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.2 %；質量觀測值：511.15；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：511.22；滯留時間：1.35 min。製備型方法1：36 mg，產率45 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.08 (m, 4H), 7.44 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.07-2.91 (m, 4H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 3H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.76 (br s, 6H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 2H), 0.46-0.36 (m, 2H), 0.28 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 700
186	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.2 %；質量觀測值：526.96；滯留時間：1.16 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：526.94；滯留時間：1.16 min。製備型方法1：20 mg，產率37 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (d, *J*=2.5 Hz, 4H), 7.45 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 4.56-4.48 (m, 2H), 4.45-4.37 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.53 (br s, 6H), 3.47-3.34 (m, 1H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 3H), 1.88-1.71 (m, 7H), 1.60-1.46 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 7300
187	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.5 %；質量觀測值：555.25；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：98.9 %；質量觀測值：555.26；滯留時間：1.08 min。製備型方法1：12 mg，產率22 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24-8.06 (m, 4H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.52-3.35 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.19-2.97 (m, 4H), 2.55-2.51 (m, 6H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 5H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.58-1.38 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 520
188	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：529.27；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：98.9 %；質量觀測值：529.44；滯留時間：1.09 min。製備型方法1：28 mg，產率52 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 6H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 3H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 440
189	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.6 %；質量觀測值：553.31；滯留時間：1.07 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：553.22；滯留時間：1.42 min。製備型方法1：16 mg，產率21 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 5H), 1.91-1.83 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 5H), 1.72-1.61 (m, 6H), 1.59-1.51 (m, 3H), 0.89-0.85 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 150
190	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.3 %；質量觀測值：553.30；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：95.6 %；質量觀測值：553.28；滯留時間：1.51 min。製備型方法1：6.7 mg，產率9 %；^{1}H NMR (500

	MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.08 (m, 4H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 4H), 3.60-3.48 (m, 3H), 3.31-3.14 (m, 5H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 3H), 1.84 (br s, 3H), 1.81-1.62 (m, 7H), 0.91-0.82 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 2600
191	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.8 %；質量觀測值：550.95；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：99 %；質量觀測值：551.26；滯留時間：1.19 min。製備型方法1：19 mg，產率25 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06-7.94 (m, 4H), 7.32 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.44-3.25 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.21 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.77 (s, 4H), 1.62 (br s, 6H), 1.50-1.36 (m, 4H), 0.81-0.67 (m, 1H), 0.37-0.31 (m, 2H), 0.03--0.05 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 96
192	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.4 %；質量觀測值：551.26；滯留時間：1.43 min。(方法2)：純度：97.4 %；質量觀測值：551.26；滯留時間：1.43 min。製備型方法1：11 mg，14 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05-7.96 (m, 4H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.44-3.24 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.16 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.74 (br s, 7H), 1.69-1.54 (m, 5H), 0.81-0.67 (m, 1H), 0.34 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 0.01 (br d, *J*=3.7 Hz, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 190
193	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：567.01；滯留時間：1.0 min。(方法2)：純度：98.7 %；質量觀測值：567.02；滯留時間：1.25 min。製備型方法1：13 mg，產率17 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.08 (m, 4H), 7.44 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.62 (br d, *J*=7.5 Hz, 2H), 4.27 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45 (br s, 5H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.10-2.86 (m, 3H), 2.66 (br d, *J*=7.1 Hz, 3H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.74 (br s, 4H), 1.63-1.47 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 82
194	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：567.00；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：566.99；滯留時間：1.38 min。製備型方法1：12 mg，產率16 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.09 (m, 4H), 7.45 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.62 (dd, *J*=7.6, 5.8 Hz, 2H), 4.26 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.47-3.42 (m, 6H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.04 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.34 (br s, 1H), 1.93-1.63 (m, 13H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 630
195	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.5 %；質量觀測值：553.23；滯留時間：0.92 min。(方法2)：純度：86.9 %；質量觀測值：553.24；滯留時間：1.11 min。製備型方法1：6.1 mg，產率7 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (br d, *J*=4.8 Hz, 4H), 7.44 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 4.57-4.49 (m, 2H), 4.35-4.26 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.11-3.07 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 3H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.32-2.18 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 6H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 490
196	分析型LC/MS (方法1)：純度：91.8 %；質量觀測值：552.94；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：95.1 %；質量觀測值：553.22；滯留時間：1.17 min。製備型方法1：6.7 mg，產率7 %；^{1}H NMR (500

	MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (br d, *J*=4.8 Hz, 4H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 4.61-4.50 (m, 2H), 4.37-4.24 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.13-3.05 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 3H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 6H), 1.62-1.47 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 580
197	分析型LC/MS (方法1)：純度：93.7 %；質量觀測值：580.99；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：88.7 %；質量觀測值：581.31；滯留時間：1.28 min。製備型方法1：11 mg，產率13 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (br d, *J*=5.1 Hz, 4H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 3H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.51 (br s, 5H), 2.28-2.15 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 7H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.35-1.19 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 160
198	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：581.04；滯留時間：1.02 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：581.05；滯留時間：1.44 min。製備型方法1：5.7 mg，產率8 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.05 (m, 4H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.53-2.48 (m, 5H), 2.43-2.34 (m, 1H), 1.96-1.69 (m, 13H), 1.38-1.21 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 57
199	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.8 %；質量觀測值：555.00；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：98.3 %；質量觀測值：555.27；滯留時間：1.15 min。製備型方法1：16 mg，產率21 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.10 (m, 4H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.61-2.48 (m, 6H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 8H), 1.66-1.46 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 75
200	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.3 %；質量觀測值：555.0；滯留時間：1.02 min。(方法2)：純度：99.3 %；質量觀測值：555.0；滯留時間：1.47 min。製備型方法1：10 mg，產率13 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14-8.09 (m, 4H), 7.43 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.22 (s, 6H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.51 (s, 5H), 2.39 (br s, 3H), 1.74 (br dd, *J*=11.7, 5.4 Hz, 11H), 1.63 (br dd, *J*=14.1, 1.9 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 380
201	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：527.02；滯留時間：1.05 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：527.09；滯留時間：1.53 min。製備型方法1：63 mg，產率84 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.04 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.11-7.02 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.83-2.56 (m, 3H), 2.26-1.99 (m, 4H), 1.98-1.84 (m, 4H), 1.84-1.71 (m, 3H), 1.69-1.54 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 97
202	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.5 %；質量觀測值：511.23；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：98.9 %；質量觀測值：510.92；滯留時間：1.26 min。製備型方法1：62 mg，產率85 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.03 (m, 4H), 7.46-7.36 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.74 (br s, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.25-3.14 (m, 1H), 3.05-

	2.96 (m, 2H), 2.81-2.57 (m, 3H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.96-1.70 (m, 6H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.54-1.37 (m, 2H), 0.50-0.36 (m, 2H), 0.30 (br s, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 500
203	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.4 %；質量觀測值：525.11；滯留時間：1.15 min。(方法2)：純度：98.3 %；質量觀測值：525.21；滯留時間：1.31 min。製備型方法1：29 mg，產率48 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10-7.97 (m, 4H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.04-2.87 (m, 3H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.44 (br s, 2H), 2.28-2.16 (m, 3H), 2.12 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 1.88 (br t, *J*=11.0 Hz, 2H), 1.79-1.55 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 2H), 0.83-0.70 (m, 1H), 0.39 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.3 Hz, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 110
204	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：540.93；滯留時間：1.0 min。(方法2)：純度：99.2 %；質量觀測值：540.93；滯留時間：1.24 min。製備型方法1：47 mg，產率75 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22-7.98 (m, 4H), 7.46-7.36 (m, 1H), 7.13-7.00 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.83 (br d, *J*=11.0 Hz, 2H), 2.63 (br d, *J*=6.7 Hz, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.47-2.35 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 4H), 1.81-1.63 (m, 4H), 1.56-1.41 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 780
205	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：525.24；滯留時間：0.96 min。(方法2)：純度：99.2 %；質量觀測值：525.26；滯留時間：1.33 min。製備型方法2：19 mg，產率22 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.04 (m, 4H), 7.50-7.36 (m, 1H), 7.18-7.00 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.67-3.53 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.51 (br s, 2H), 2.43-2.27 (m, 2H), 2.26-2.09 (m, 6H), 2.08-1.87 (m, 4H), 1.83-1.65 (m, 2H) (五個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 110
206	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：526.93；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：526.94；滯留時間：1.17 min。製備型方法2：31 mg，產率36 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.09 (m, 4H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 4.78-4.66 (m, 4H), 4.29-4.15 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.55 (s, 5H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.41-2.26 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.07-1.87 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 840
207	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：555.28；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：98.2 %；質量觀測值：554.97；滯留時間：1.22 min。製備型方法2：22 mg，產率25 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.09 (m, 4H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 4.03 (s, 5H), 3.75-3.57 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.09-1.91 (m, 6H), 1.77-1.61 (m, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 110
208	分析型LC/MS (方法1)：純度：93.1 %；質量觀測值：528.93；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：93.4 %；質量觀測值：528.93；滯留時間：1.26 min。製備型方法1：54 mg，產率83 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.03 (m, 4H), 7.44-7.26 (m, 1H), 7.10-7.03 (m,

	1H), 4.00 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 3H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 3H), 1.99-1.88 (m, 3H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.54-1.39 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 940
209	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：553.27；滯留時間：1.40 min。(方法2)：純度：98.8 %；質量觀測值：552.99；滯留時間：1.52 min。製備型方法1：7.5 mg，產率13 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.06 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.51 (br s, 3H), 2.33-2.09 (m, 4H), 1.85 (br d, *J*=12.8 Hz, 4H), 1.76-1.48 (m, 9H), 0.89 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 81
210	分析型LC/MS (方法1)：純度：96 %；質量觀測值：552.96；滯留時間：1.0 min。(方法2)：純度：96.1 %；質量觀測值：553.22；滯留時間：1.74 min。製備型方法1：7.3 mg，產率12 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.05 (m, 4H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.59-3.38 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.63 (br s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.51 (br s, 4H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.98-1.59 (m, 11H), 0.97-0.84 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 120
211	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.7 %；質量觀測值：580.96；滯留時間：0.96 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：581.18；滯留時間：1.39 min。製備型方法1：3.9 mg，產率7 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.07 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 3H), 3.92-3.80 (m, 3H), 3.73-3.60 (m, 3H), 3.58-3.39 (m, 3H), 3.11-2.99 (m, 3H), 2.74-2.61 (m, 4H), 2.27-2.18 (m, 3H), 1.86-1.61 (m, 6H), 1.60-1.48 (m, 4H), 1.35-1.22 (m, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 270
212	分析型LC/MS (方法1)：純度：96 %；質量觀測值：581.29；滯留時間：0.96 min。(方法2)：純度：98 %；質量觀測值：580.95；滯留時間：1.42 min。製備型方法1：12 mg，產率20 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (q, *J*=8.3 Hz, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.07 (br d, *J*=12.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 3H), 2.47-2.34 (m, 2H), 1.94-1.79 (m, 10H), 1.74 (br s, 4H), 1.69 (br s, 4H), 1.31-1.19 (m, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 460
213	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.5 %；質量觀測值：552.92；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：97.4 %；質量觀測值：553.21；滯留時間：1.23 min。製備型方法1：8.9 mg，產率15 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.04 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.06 (br d, *J*=13.1 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28-2.16 (m, 2H), 1.89 (br s, 3H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 3H), 1.56-1.36 (m, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 340
214	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.9 %；質量觀測值：553.23；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：98.1 %；質量觀測值：552.94；滯留時間：1.28 min。製備型方法1：12 mg，產率20 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.04 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.31-3.29

	(m, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.01 (br s, 2H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 8H), 1.75-1.71 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 4700
215	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：550.97；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：96.4 %；質量觀測值：551.26；滯留時間：1.35 min。製備型方法1：9.9 mg，產率17 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (q, *J*=8.4 Hz, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.06 (br d, *J*=12.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.21 (br s, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.87-1.72 (m, 6H), 1.71-1.49 (m, 9H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 70
216	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.4 %；質量觀測值：551.24；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：98.1 %；質量觀測值：550.95；滯留時間：1.54 min。製備型方法1：10 mg，產率17 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.05 (m, 4H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.27-3.15 (m, 3H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.47-2.32 (m, 1H), 2.03-1.72 (m, 16H), 1.71-1.55 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 270
217	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.8 %；質量觀測值：551.16；滯留時間：1.04 min。(方法2)：純度：95.5 %；質量觀測值：551.16；滯留時間：1.36 min。製備型方法1：13 mg，產率22 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07-7.88 (m, 4H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.01-6.89 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.53-3.33 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.74 (s, 4H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 7H), 0.79-0.70 (m, 1H), 0.40-0.27 (m, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.0 Hz, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 130
218	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：550.97；滯留時間：1.05 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：550.98；滯留時間：1.60 min。製備型方法1：9.4 mg，產率17 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13-7.81 (m, 4H), 7.42-7.09 (m, 1H), 7.01-6.83 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 4H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.73 (br d, *J*=12.5 Hz, 11H), 1.61-1.48 (m, 2H), 0.79-0.69 (m, 1H), 0.38-0.25 (m, 2H), 0.07--0.07 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 140
219	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.9 %；質量觀測值：538.95；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：95.6 %；質量觀測值：538.99；滯留時間：1.33 min。製備型方法1：4.5 mg，產率4 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 8.10 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.40 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.14 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.75 (br s, 5H), 1.66-1.47 (m, 7H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 65
220	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.5 %；質量觀測值：539.37；滯留時間：1.14 min。(方法2)：純度：97.9 %；質量觀測值：538.93；滯留時間：1.56 min。製備型方法2：5.5 mg，產率6 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 8.13 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.47 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.17 (br d, *J*=3.4 Hz, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.51 (br s,

	6H), 2.34-1.91 (m, 12H), 0.99 (br d, *J*=6.1 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 680
221	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：526.95；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：526.96；滯留時間：1.43 min。製備型方法1：56 mg，產率60 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.09 (m, 4H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 9H), 2.21-1.95 (m, 3H), 1.94-1.69 (m, 8H), 1.64-1.51 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 350
222	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.5 %；質量觀測值：511.24；滯留時間：0.87 min。(方法2)：純度：93.6 %；質量觀測值：510.88；滯留時間：1.3 min。製備型方法2：78 mg，產率60 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.10 (m, 4H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (br d, *J*=11.3 Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.51 (br s, 3H), 2.40-2.23 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 4H), 2.00-1.77 (m, 2H), 0.96-0.70 (m, 5H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 130
223	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：524.94；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：524.96；滯留時間：1.36 min。製備型方法1：23 mg，產率33 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.08 (m, 4H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.59-3.44 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.84-2.69 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.83 (br s, 8H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 290
224	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：525.21；滯留時間：0.96 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：525.22；滯留時間：1.32 min。製備型方法1：22 mg，產率33 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 4H), 7.53 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.38 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.43-3.29 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.05-2.90 (m, 3H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 5H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.73 (br s, 6H), 1.51-1.35 (m, 2H), 0.81-0.68 (m, 1H), 0.44-0.32 (m, 2H), 0.01 (br d, *J*=2.1 Hz, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 190
225	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.1 %；質量觀測值：527.22；滯留時間：0.85 min。(方法2)：純度：99.2 %；質量觀測值：526.92；滯留時間：1.17 min。製備型方法1：12 mg，產率17 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 2H), 4.45-4.40 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.56-3.45 (m, 5H), 3.31 (s, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.94-1.71 (m, 7H), 1.59-1.46 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 5400
226	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.6 %；質量觀測值：554.99；滯留時間：0.92 min。(方法2)：純度：97.1 %；質量觀測值：555.05；滯留時間：1.24 min。製備型方法1：9.8 mg，產率13 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.00 (m, 4H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.34-3.23 (m, 2H), 3.07-2.85 (m, 4H), 2.55 (s, 1H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.35-2.15 (m, 4H), 2.14-1.99 (m, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.86-1.72 (m, 6H), 1.68 (br d, *J*=10.7 Hz, 2H), 1.49-1.37 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 900

227	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.7 %；質量觀測值：529.22；滯留時間：0.87 min。(方法2)：純度：98.6 %；質量觀測值：529.22；滯留時間：1.21 min。製備型方法1：8.8 mg，產率13 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.08 (m, 4H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 3H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.48 (br s, 2H), 2.40-2.26 (m, 3H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.82 (br s, 6H), 1.58-1.41 (m, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 410
228	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：553.28；滯留時間：0.92 min。(方法2)：純度：98.2 %；質量觀測值：553.28；滯留時間：1.29 min。製備型方法1：15 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.06 (m, 4H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.45-2.21 (m, 4H), 1.99-1.55 (m, 14H), 0.96-0.84 (m, 8H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 69
229	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.5 %；質量觀測值：552.97；滯留時間：1.62 min。(方法2)：純度：95.6 %；質量觀測值：553.32；滯留時間：1.61 min。製備型方法1：5.5 mg，產率4 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 4H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.47 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.55-3.39 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.05 (br d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.01-1.74 (m, 13H), 1.73-1.57 (m, 3H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 95
230	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：550.98；滯留時間：1.37 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：550.99；滯留時間：1.36 min。製備型方法1：17 mg，產率13 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 4H), 7.50 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.20 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.67 (br s, 4H), 1.53 (br d, *J*=11.0 Hz, 2H), 1.48-1.38 (m, 4H), 0.74 (br s, 1H), 0.38-0.30 (m, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.3 Hz, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 36
231	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.3 %；質量觀測值：550.98；滯留時間：1.52 min。(方法2)：純度：99.3 %；質量觀測值：550.99；滯留時間：1.51 min。製備型方法1：20 mg，產率15 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 4H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.49-3.31 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.86 (br d, *J*=7.0 Hz, 4H), 1.80 (br s, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 7H), 0.78-0.66 (m, 1H), 0.31 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.0 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 58
232	分析型LC/MS (方法1)：純度：96 %；質量觀測值：550.97；滯留時間：0.96 min。(方法2)：純度：98.7 %；質量觀測值：550.96；滯留時間：1.35 min。製備型方法1：14 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14-8.09 (m, 4H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67-3.51 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 3.02 (br d, *J*=10.7 Hz, 2H), 2.88 (br s, 1H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 3H), 1.91-1.74 (m, 11H), 1.70-1.53 (m, 7H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 45
233	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.6 %；質量觀測值：550.97；滯留

	時間：0.95 min。(方法2)：純度：97.6 %；質量觀測值：551.29；滯留時間：1.50 min。製備型方法1：8.9 mg，產率7 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.03 (m, 4H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 3H), 3.59-3.46 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 4H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.04-1.73 (m, 18H), 1.72-1.55 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 58
234	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.3 %；質量觀測值：553.37；滯留時間：0.91 min。(方法2)：純度：94.9 %；質量觀測值：553.24；滯留時間：1.14 min。製備型方法1：10 mg，產率7 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.07 (m, 4H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 2H), 4.37-4.26 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.14-3.07 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.80 (br s, 6H), 1.58 (br d, *J*=1.2 Hz, 5H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 150
235	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：553.27；滯留時間：1.31 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：553.04；滯留時間：1.31 min。製備型方法1：7.0 mg，產率5 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.09 (m, 4H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 4.54 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.99 (br d, *J*=2.7 Hz, 3H), 1.94-1.68 (m, 11H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 1700
236	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：580.98；滯留時間：1.29 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：580.99；滯留時間：1.29 min。製備型方法1：21 mg，產率15 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.08 (m, 4H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 7H), 3.30 (s, 3H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 6H), 1.71-1.63 (m, 3H), 1.61-1.51 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 99
237	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.7 %；質量觀測值：581.04；滯留時間：1.42 min。(方法2)：純度：98.9 %；質量觀測值：580.99；滯留時間：1.41 min。製備型方法1：14 mg，產率10 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.08 (m, 4H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.89 (s, 22H), 1.33-1.23 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 87
238	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.1 %；質量觀測值：554.96；滯留時間：1.32 min。(方法2)：純度：96 %；質量觀測值：555.01；滯留時間：1.31 min。製備型方法1：15 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14-8.06 (m, 4H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 4H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 4H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 58
239	分析型LC/MS (方法1)：純度：97 %；質量觀測值：554.99；滯留時間：1.43 min。(方法2)：純度：97 %；質量觀測值：555.00；滯留時

	間：1.44 min。製備型方法1：12 mg，產率9 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.59 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.58-3.46 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.34-3.21 (m, 7H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.98-1.70 (m, 17H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 290
240	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.1 %；質量觀測值：527.00；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：96.3 %；質量觀測值：527.38；滯留時間：1.38 min。製備型方法1：51 mg，產率54 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 4H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 3H), 2.41-2.28 (m, 3H), 2.06-2.00 (m, 3H), 1.90-1.71 (m, 8H), 1.54-1.45 (m, 2H), 0.84 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 120
241	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.5 %；質量觀測值：511.37；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：511.21；滯留時間：1.29 min。製備型方法1：31 mg，產率34 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.09 (m, 4H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.99 (br d, *J*=10.4 Hz, 2H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.15 (br t, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.88-1.72 (m, 6H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 2H), 0.44-0.37 (m, 2H), 0.31-0.25 (m, 2H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 1700
242	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.8 %；質量觀測值：525.15；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：97.6 %；質量觀測值：524.96；滯留時間：1.44 min。製備型方法1：30 mg，產率43 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11-7.98 (m, 4H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.01-2.92 (m, 3H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.42 (br s, 2H), 2.23 (br d, *J*=11.6 Hz, 3H), 2.13 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.90 (br s, 2H), 1.79-1.61 (m, 5H), 1.49-1.39 (m, 2H), 0.82-0.71 (m, 1H), 0.39 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.3 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 160
243	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：524.95；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：98.4 %；質量觀測值：525.24；滯留時間：1.37 min。製備型方法1：11 mg，產率16 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.09 (m, 4H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.49 (br s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.21-3.15 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 3H), 2.40-2.13 (m, 5H), 1.90 (br s, 4H), 1.83-1.54 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 940
244	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：527.20；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：527.19；滯留時間：1.25 min。製備型方法1：30 mg，產率44 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.55 (s, 5H), 2.47-2.33 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 7H), 1.57-1.46 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 3600
245	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.3 %；質量觀測值：554.96；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：555.25；滯留時間：1.30 min。製備型方法1：16 mg，產率23 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.07 (m, 4H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.58-7.52 (m,

	1H), 3.89 (s, 4H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.12-2.84 (m, 5H), 2.44-2.34 (m, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.82 (br d, *J*=2.4 Hz, 8H), 1.54-1.35 (m, 5H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 1100
246	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：529.35；滯留時間：0.96 min。(方法2)：純度：99.3 %；質量觀測值：529.01；滯留時間：1.36 min。製備型方法1：7.2 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.05 (m, 4H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.00 (br d, *J*=11.0 Hz, 2H), 2.92 (br d, *J*=11.0 Hz, 2H), 2.84 (br s, 1H), 2.51 (br s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.32-2.20 (m, 3H), 1.94 (br s, 2H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.46 (br d, *J*=9.2 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 400
247	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：552.99；滯留時間：1.50 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：553.33；滯留時間：1.49 min。製備型方法1：29 mg，產率26 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.07 (m, 4H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.68-3.56 (m, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.17 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.92-1.50 (m, 6H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 30
248	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.2 %；質量觀測值：552.99；滯留時間：1.67 min。(方法2)：純度：98.2 %；質量觀測值：553.01；滯留時間：1.66 min。製備型方法1：30 mg，產率26 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.60 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.51 (br s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.11-1.57 (m, 16H), 0.89 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 78
249	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.6 %；質量觀測值：550.99；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：97.6 %；質量觀測值：551.38；滯留時間：1.43 min。製備型方法1：21 mg，產率19 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 4H), 7.50 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.79 (s, 5H), 1.44 (br s, 8H), 0.84-0.66 (m, 1H), 0.40-0.27 (m, 2H), 0.07--0.11 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 32
250	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.4 %；質量觀測值：550.98；滯留時間：1.0 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：551.02；滯留時間：1.59 min。製備型方法1：20 mg，產率18 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01-7.95 (m, 4H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48-3.33 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.17 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.85 (br s, 2H), 1.79-1.66 (m, 11H), 1.61 (br s, 2H), 0.81-0.69 (m, 1H), 0.33 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.6 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 110
251	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.1 %；質量觀測值：550.96；滯留時間：1.44 min。(方法2)：純度：99.1 %；質量觀測值：551.00；滯留時間：1.44 min。製備型方法1：23 mg，產率20 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.06 (m, 4H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.25 (br s, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 3.00 (br d, *J*=10.1 Hz, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.67-2.57 (m,

	1H), 2.23 (br t, *J*=11.0 Hz, 2H), 1.99 (br d, *J*=5.5 Hz, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.86-1.50 (m, 16H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 71
252	分析型LC/MS (方法1)：純度：92.9 %；質量觀測值：551.15；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：93.5 %；質量觀測值：551.26；滯留時間：1.49 min。製備型方法1：32 mg，產率27 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.07 (m, 4H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.28-3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 5H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.03-1.55 (m, 19H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 59
253	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.1 %；質量觀測值：552.96；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：94.9 %；質量觀測值：553.37；滯留時間：1.33 min。製備型方法1：18 mg，產率15 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.07 (m, 4H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 4.64-4.49 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.54-3.34 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.11 (br d, *J*=1.2 Hz, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 6H), 1.65-1.49 (m, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 280
254	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.3 %；質量觀測值：552.96；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：98.4 %；質量觀測值：553.37；滯留時間：1.33 min。製備型方法1：14 mg，產率12 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.07 (m, 4H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 4.54 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 4.35-4.27 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.01 (br s, 2H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.48-2.39 (m, 1H), 1.98-1.67 (m, 15H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 5300
255	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：580.99；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：581.27；滯留時間：1.37 min。製備型方法1：11 mg，產率10 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.08 (m, 4H), 7.61 (br d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.51 (br s, 3H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.79 (br s, 8H), 1.67-1.41 (m, 6H), 1.27 (br d, *J*=10.7 Hz, 2H) (五個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 72
256	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.3 %；質量觀測值：581.01；滯留時間：1.47 min。(方法2)：純度：97.2 %；質量觀測值：581.01；滯留時間：1.47 min。製備型方法1：31 mg，產率26 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.06 (m, 4H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.55 (m, 7H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.29 (s, 5H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.96-1.70 (m, 14H), 1.38-1.27 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 320
257	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：554.97；滯留時間：1.0 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：554.96；滯留時間：1.37 min。製備型方法1：22 mg，產率20 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.09 (m, 4H), 7.66-7.60 (m, 2H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.33 (d, *J*=16.8 Hz, 5H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 7H), 2.32-1.94 (m, 12H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 49

258	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.1 %；質量觀測值：554.99；滯留時間：1.49 min。(方法2)：純度：95.8 %；質量觀測值：555.31；滯留時間：1.49 min。製備型方法1：35 mg，產率30 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14-8.05 (m, 4H), 7.59 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.72-3.55 (m, 2H), 3.39 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 6H), 2.81 (br s, 1H), 2.42 (br t, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.36 (br d, *J*=5.8 Hz, 1H), 1.99-1.61 (m, 14H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 100
259	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.3 %；質量觀測值：526.95；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：527.27；滯留時間：1.47 min。製備型方法1：15 mg，產率16 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.02 (m, 4H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.11-2.88 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.51 (br s, 8H), 2.28-2.04 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.92-1.68 (m, 7H), 1.59 (br d, *J*=2.4 Hz, 3H), 1.31-1.19 (m, 1H), 0.88 (br d, *J*=6.1 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 500
260	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.6 %；質量觀測值：511.20；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：510.91；滯留時間：1.42 min。製備型方法2：13 mg，產率10 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.06 (m, 4H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.71-3.52 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.29-3.14 (m, 1H), 2.87-2.68 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.51 (br s, 4H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.19-1.88 (m, 6H), 0.94 (br s, 2H), 0.83 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 660
261	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：524.95；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：525.24；滯留時間：1.20 min。製備型方法2：56 mg，產率43 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.05 (m, 4H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.01 (br d, *J*=6.7 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (br s, 2H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.19-1.96 (m, 6H), 1.14-1.04 (m, 1H), 0.67 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 0.39 (br d, *J*=4.0 Hz, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 150
262	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：524.96；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：524.97；滯留時間：1.37 min。製備型方法2：44 mg，產率34 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.06 (m, 4H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.20-7.09 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.67-3.52 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.53-2.48 (m, 4H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.27-2.01 (m, 8H), 1.95 (br d, *J*=10.4 Hz, 2H), 1.85-1.67 (m, 2H) (四個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 170
263	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：526.95；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：97.4 %；質量觀測值：527.19；滯留時間：1.21 min。製備型方法2：63 mg，產率49 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.05 (m, 4H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 4.78-4.67 (m, 4H), 4.32-4.16 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.86-2.67 (m, 1H), 2.55 (s, 7H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.07 (br s, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 1800
264	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：555.35；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：95.2 %；質量觀測值：554.96；滯留

	時間：1.33 min。製備型方法2：94 mg，產率71 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.05 (m, 4H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 3H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.51 (br s, 6H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 5H), 1.80-1.61 (m, 2H) (五個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 280
265	分析型LC/MS (方法1)：純度：97 %；質量觀測值：529.22；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：97 %；質量觀測值：528.94；滯留時間：1.24 min。製備型方法1：35 mg，產率39 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.04 (m, 4H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.78-3.62 (m, 1H), 3.46-3.30 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.17 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.92 (br d, *J*=11.5 Hz, 2H), 2.51 (br s, 4H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.76 (br d, *J*=1.2 Hz, 5H), 1.52-1.40 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 1000
266	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.2 %；質量觀測值：553.15；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：99.2 %；質量觀測值：552.98；滯留時間：1.32 min。製備型方法1：16 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.02 (m, 4H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.14-2.92 (m, 3H), 2.42-2.13 (m, 5H), 1.91 (br s, 3H), 1.78 (br d, *J*=4.0 Hz, 8H), 0.90 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 97
267	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.1 %；質量觀測值：553.18；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：98.9 %；質量觀測值：553.07；滯留時間：1.53 min。製備型方法1：16 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.03 (m, 4H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.52 (br d, *J*=4.9 Hz, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.87-1.58 (m, 8H), 1.15 (s, 3H), 0.95-0.85 (m, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 350
268	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：550.97；滯留時間：1.39 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：550.99；滯留時間：1.39 min。製備型方法1：18 mg，產率12 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03-7.89 (m, 4H), 7.43-7.30 (m, 1H), 7.12-6.97 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.87 (br d, *J*=10.4 Hz, 2H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.59-2.45 (m, 1H), 2.37 (br s, 4H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.57-1.40 (m, 6H), 0.77-0.66 (m, 1H), 0.33 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 0.01 (br d, *J*=3.4 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 60
269	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：551.26；滯留時間：1.02 min。(方法2)：純度：99.3 %；質量觀測值：550.94；滯留時間：1.56 min。製備型方法1：12 mg，產率8 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97-7.87 (m, 4H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.46-3.31 (m, 4H), 3.11 (s, 4H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.26 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.81 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 5H), 0.78-0.70 (m, 1H), 0.34-0.30 (m, 2H), 0.04--0.03 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 180
270	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.9 %；質量觀測值：551.30；滯留時間：1.4 min。(方法2)：純度：97.9 %；質量觀測值：550.99；滯留時間：1.4 min。製備型方法1：22 mg，產率15 %；^{1}H NMR (500

	MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.04 (m, 4H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 3.04-2.88 (m, 4H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.22 (br d, *J*=9.5 Hz, 2H), 2.04-1.96 (m, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.88-1.51 (m, 10H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 65
271	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.1 %；質量觀測值：551.08；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：95 %；質量觀測值：551.27；滯留時間：1.45 min。製備型方法1：17 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.03 (m, 4H), 7.50 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.20 (br t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.07-1.73 (m, 17H), 1.72-1.48 (m, 4H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 410
272	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.5 %；質量觀測值：552.95；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：96.3 %；質量觀測值：553.22；滯留時間：1.21 min。製備型方法1：8.2 mg，產率5 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.05 (m, 4H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 4.53 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 4.30 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.00 (br s, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.43 (br s, 1H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.82-1.68 (m, 9H) (三個質子不清楚)。
273	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.2 %；質量觀測值：553.13；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：553.16；滯留時間：1.26 min。製備型方法1：8.6 mg，產率6 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.04 (m, 4H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 4.59-4.52 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 2H), 3.03-2.86 (m, 3H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 6H), 1.64-1.48 (m, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 300
274	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.5 %；質量觀測值：580.98；滯留時間：1.31 min。(方法2)：純度：98.4 %；質量觀測值：581.01；滯留時間：1.31 min。製備型方法1：25 mg，產率16 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.06 (m, 4H), 7.50 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.21 (br t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.86-1.74 (m, 8H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 4H), 1.36-1.23 (m, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 51
275	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.7 %；質量觀測值：581.01；滯留時間：1.43 min。(方法2)：純度：96.7 %；質量觀測值：580.97；滯留時間：1.43 min。製備型方法1：18 mg，產率12 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.06 (m, 4H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.02-1.73 (m, 14H), 1.47-1.25 (m, 4H) (四個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 89
276	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.2 %；質量觀測值：554.98；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：96.7 %；質量觀測值：555.38；滯留時間：1.29 min。製備型方法1：25 mg，產率16 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.06 (m, 4H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.21 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.54-3.38 (m, 5H), 3.31 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.19-

	3.14 (m, 1H), 3.06-2.89 (m, 4H), 2.65 (s, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.91 (s, 4H), 1.79-1.48 (m, 7H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 170
277	分析型LC/MS (方法1)：純度：91.9 %；質量觀測值：554.96；滯留時間：0.95 min。(方法2)：純度：97.5 %；質量觀測值：555.26；滯留時間：1.39 min。製備型方法1：18 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21-7.97 (m, 4H), 7.49 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.20 (br t, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.51 (br s, 3H), 2.41 (br t, *J*=6.0 Hz, 5H), 1.95-1.64 (m, 12H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 270
278	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.7 %；質量觀測值：527.03；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：95.6 %；質量觀測值：527.20；滯留時間：1.33 min。製備型方法1：20 mg，產率35 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.10 (m, 4H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 3H), 2.64-2.59 (m, 3H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 58
279	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：527.60；滯留時間：0.88 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：527.50；滯留時間：1.06 min。製備型方法2：32 mg，產率40 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.11 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 4.73 (br d, *J*=6.1 Hz, 4H), 4.33-4.23 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 3H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.07 (br s, 4H) (四個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 1200
280	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：555.60；滯留時間：0.89 min。(方法2)：純度：98.5 %；質量觀測值：555.60；滯留時間：1.11 min。製備型方法2：21 mg，產率26 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22-8.07 (m, 4H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.10-6.98 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.73-3.53 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.26-2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 5H), 2.51 (s, 4H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 8H), 1.75-1.62 (m, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 73
281	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.9 %；質量觀測值：529.50；滯留時間：0.91 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：529.20；滯留時間：1.1 min。製備型方法1：12 mg，產率21 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21-8.04 (m, 4H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.38-2.22 (m, 3H), 1.99 (br d, *J*=1.5 Hz, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.85 (br d, *J*=10.4 Hz, 2H), 1.75 (br d, *J*=11.9 Hz, 4H), 1.54-1.42 (m, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 120
282	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.3 %；質量觀測值：551.20；滯留時間：1.04 min。(方法2)：純度：99.3 %；質量觀測值：551.20；滯留時間：1.33 min。製備型方法1：10 mg，產率8 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10-7.93 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.18 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 5H), 1.66-1.38 (m, 8H), 0.77-0.70 (m, 1H), 0.34 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 0.01 (br

	d, *J*=4.3 Hz, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 110
283	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.2 %；質量觀測值：551.20；滯留時間：1.0 min。(方法2)：純度：98.5 %；質量觀測值：551.20；滯留時間：1.52 min。製備型方法1：14 mg，產率10 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-7.97 (m, 4H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.13 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 14H), 0.80-0.69 (m, 1H), 0.34 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.9 Hz, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 16
284	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：553.20；滯留時間：1.05 min。(方法2)：純度：99.4 %；質量觀測值：553.20；滯留時間：1.41 min。製備型方法1：12 mg，產率9 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.06 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.19 (br s, 4H), 1.94-1.81 (m, 4H), 1.81-1.50 (m, 9H), 0.90 (d, *J*=6.4 Hz, 6H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 120
285	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.7 %；質量觀測值：553.20；滯留時間：1.05 min。(方法2)：純度：93.8 %；質量觀測值：553.20；滯留時間：1.62 min。製備型方法1：14 mg，產率9 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (d, *J*=5.8 Hz, 4H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76-3.58 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.28-3.16 (m, 1H), 3.08-2.92 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.14-1.51 (m, 17H), 0.92-0.85 (m, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 250
286	分析型LC/MS (方法1)：純度：90 %；質量觀測值：553.20；滯留時間：0.88 min。(方法2)：純度：86.1 %；質量觀測值：553.20；滯留時間：1.17 min。製備型方法1：15 mg，產率10 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-8.01 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.10-6.96 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 1.99-1.62 (m, 16H), 1.61-1.49 (m, 1H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 41
287	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.6 %；質量觀測值：553.20；滯留時間：1.0 min。(方法2)：純度：94.9 %；質量觀測值：553.10；滯留時間：1.21 min。製備型方法1：9 mg，產率6 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.08 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 4.61-4.50 (m, 2H), 4.38-4.25 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70-3.56 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.81 (br d, *J*=1.5 Hz, 7H), 1.63-1.48 (m, 5H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 100
288	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：581.20；滯留時間：0.97 min。(方法2)：純度：97.4 %；質量觀測值：581.20；滯留時間：1.24 min。製備型方法1：20 mg，產率14 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22-8.03 (m, 4H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.78 (br s, 10H), 1.59-1.44 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 2H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 110

289	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：581.20；滯留時間：1.06 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：581.20；滯留時間：1.54 min。製備型方法1：15 mg，產率10 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.09 (m, 4H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 4.29-4.08 (m, 2H), 3.94 (s, 5H), 3.52-3.38 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 5H), 2.32-1.93 (m, 12H), 1.74-1.54 (m, 3H), 1.19-1.13 (m, 1H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 29
290	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：555.20；滯留時間：1.02 min。(方法2)：純度：99.3 %；質量觀測值：555.20；滯留時間：1.26 min。製備型方法1：11 mg，產率8 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.08 (m, 4H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.54-2.51 (m, 5H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.53 (br d, *J*=7.9 Hz, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 150
291	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.5 %；質量觀測值：555.20；滯留時間：1.02 min。(方法2)：純度：95.9 %；質量觀測值：555.20；滯留時間：1.42 min。製備型方法1：5 mg，產率4 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.08 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.08-6.93 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.25 (s, 4H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 1.91 (s, 11H), 1.77-1.64 (m, 4H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 57
292	分析型LC/MS (方法1)：純度：94.4 %；質量觀測值：551.20；滯留時間：1.09 min。(方法2)：純度：92.9 %；質量觀測值：551.20；滯留時間：1.48 min。製備型方法1：18 mg，產率12 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.06 (m, 4H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.01 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.08-2.95 (m, 3H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.86-1.47 (m, 16H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 150
293	分析型LC/MS (方法1)：純度：94 %；質量觀測值：551.20；滯留時間：1.08 min。(方法2)：純度：95.2 %；質量觀測值：551.10；滯留時間：1.65 min。製備型方法1：11 mg，產率8 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.10 (m, 4H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 9H), 1.82-1.53 (m, 14H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 11
294	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：527.30；滯留時間：1.0 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：527.30；滯留時間：1.15 min。製備型方法1：30 mg，產率21 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.05 (m, 4H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.89 (br d, *J*=9.5 Hz, 3H), 2.77-2.56 (m, 6H), 2.38 (br d, *J*=11.0 Hz, 2H), 1.89-1.44 (m, 11H), 1.00 (dd, *J*=6.4, 4.0 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 55。對掌性分析型(SFC方法6)：純度：99 %
295	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：527.30；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：527.40；滯留

	時間：1.18 min。製備型方法1：9.9 mg，產率7 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12-8.03 (m, 4H), 7.36-7.33 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.56 (br t, *J*=5.2 Hz, 3H), 2.25 (br d, *J*=6.1 Hz, 4H), 1.84 (s, 1H), 1.75 (br s, 11H), 0.81-0.73 (m, 1H), 0.43-0.33 (m, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.3 Hz, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 24。對掌性分析型(SFC方法6)：純度：95 %
296	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：541.40；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：96.9 %；質量觀測值：541.30；滯留時間：1.36 min。製備型方法1：10 mg，產率7 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21-8.09 (m, 4H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67-3.38 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 3.09-2.89 (m, 4H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.27-1.68 (m, 11H), 1.17 (s, 2H), 0.97 (dd, *J*=6.4, 3.1 Hz, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 22。對掌性分析型(SFC方法6)：純度：>99 %；RT: 39 min。
297	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.1 %；質量觀測值：541.30；滯留時間：0.94 min。(方法2)：純度：98.3 %；質量觀測值：541.20；滯留時間：1.37 min。製備型方法1：10 mg，產率7 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21-8.09 (m, 4H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.71-3.36 (m, 1H), 3.28-2.90 (m, 5H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.41-1.72 (m, 12H), 1.17 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 0.98 (dd, *J*=6.4, 3.1 Hz, 6H) (四個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 23。對掌性分析型(SFC方法6)：純度：>96 %；RT: 45 min。
298	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：539.20；滯留時間：1.0 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：539.20；滯留時間：1.25 min。製備型方法1：60 mg，產率43 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02-7.93 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.84-2.72 (m, 3H), 2.66 (br s, 6H), 2.24 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 1.77-1.37 (m, 11H), 1.12-1.04 (m, 1H), 0.74 (br s, 2H), 0.35 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.3 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 58。對掌性分析型(SFC方法7)：純度：>99 %；RT: 15.6 min。
299	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：539.30；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：539.30；滯留時間：1.26 min。製備型方法1：16 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.01 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.56 (br t, *J*=5.2 Hz, 5H), 2.33-2.21 (m, 4H), 1.84 (s, 1H), 1.80-1.41 (m, 10H), 0.76 (br s, 1H), 0.42-0.34 (m, 2H), 0.03--0.03 (m, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 3.3。對掌性分析型(SFC方法7)：純度：94 %；RT: 18.8 min。
300	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.9 %；質量觀測值：569.30；滯留時間：1.04 min。(方法2)：純度：97.7 %；質量觀測值：569.30；滯留時間：1.2 min。製備型方法1：12 mg，產率8 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22-8.08 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.01 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 5H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.61 (br s, 6H), 2.46-2.31 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 7H), 1.60 (br d, *J*=12.8 Hz, 4H), 1.50-1.37 (m, 3H) (四個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 20。對掌性分析型(SFC方法1)：純度：>95 %；RT: 19.86

	min。
301	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.7 %；質量觀測值：569.30；滯留時間：1.03 min。(方法2)：純度：96.6 %；質量觀測值：569.30；滯留時間：1.2 min。製備型方法1：12 mg，產率8 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.06 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.74-2.56 (m, 6H), 2.43-2.30 (m, 2H), 1.81 (br s, 7H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.49-1.36 (m, 3H) (五個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 48。對掌性分析型(SFC方法1)：純度：>95 %；RT: 25.90 min。
302	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：543.20；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：543.20；滯留時間：1.14 min。製備型方法1：16 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.07 (m, 4H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.07-6.94 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.56-3.40 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.95 (br d, *J*=4.0 Hz, 2H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.74-2.58 (m, 6H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.89-1.46 (m, 10H), 1.21-1.11 (m, 1H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 48。對掌性分析型(SFC方法8)：純度：>99 %；RT: 24.1 min。
303	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：543.20；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：543.20；滯留時間：1.14 min。製備型方法1：16 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.05 (m, 4H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.95 (br s, 2H), 2.81 (br s, 2H), 2.74-2.60 (m, 5H), 2.55-2.40 (m, 6H), 1.91-1.46 (m, 9H), 1.31-1.12 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 14。對掌性分析型(SFC方法8)：純度：>93 %；RT: 27.5 min。
304	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：537.30；滯留時間：0.89 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：537.30；滯留時間：1.2 min。製備型方法1：9.7 mg，產率7 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-8.06 (m, 4H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 4.52 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 4.36 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.47-2.27 (m, 6H), 1.89-1.56 (m, 9H), 1.55-1.44 (m, 1H) (五個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 180。對掌性分析型(SFC方法9)：純度：>95 %；RT: 22.51 min。
305	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：537.30；滯留時間：0.88 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：537.30；滯留時間：1.2 min。製備型方法1：9.2 mg，產率6 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.05 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.47-2.26 (m, 6H), 1.89-1.44 (m, 10H) (四個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 90。對掌性分析型(SFC方法9)：純度：>95 %；RT: 27.11 min。
306	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：565.30；滯留時間：0.88 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：565.30；滯留時間：1.23 min。製備型方法1：15 mg，產率10 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.06 (m, 4H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.05-6.95 (m,

	1H), 3.93-3.81 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.72 (br s, 3H), 2.67-2.55 (m, 5H), 2.46-2.34 (m, 2H), 1.88-1.68 (m, 7H), 1.67-1.52 (m, 4H), 1.51-1.35 (m, 3H) (六個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 17。對掌性分析型(SFC方法3)：純度：>95 %；RT: 12.40 min。
307	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.6 %；質量觀測值：565.30；滯留時間：0.88 min。(方法2)：純度：99.4 %；質量觀測值：565.40；滯留時間：1.23 min。製備型方法1：15 mg，產率10 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14-8.06 (m, 4H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.89 (s, 5H), 3.36-3.21 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.79-2.66 (m, 3H), 2.65-2.54 (m, 7H), 2.46-2.30 (m, 2H), 1.79 (br s, 7H), 1.66-1.52 (m, 4H), 1.51-1.33 (m, 4H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 3.5。對掌性分析型(SFC方法3)：純度：>95 %；RT: 15.06 min。
308	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：539.30；滯留時間：0.88 min。(方法2)：純度：90 %；質量觀測值：539.30；滯留時間：1.16 min。製備型方法1：13 mg，產率8 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.04 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.98-2.86 (m, 4H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.66 (br s, 6H), 2.48-2.40 (m, 2H), 1.82 (br s, 10H), 1.32-1.22 (m, 1H), 1.16 (t, *J*=7.2 Hz, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 6.7。對掌性分析型(SFC方法4)：純度：>95 %；RT: 32.2 min。
309	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：539.30；滯留時間：0.88 min。(方法2)：純度：89.2 %；質量觀測值：539.30；滯留時間：1.16 min。製備型方法1：11 mg，產率7 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.05 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.90 (br d, *J*=7.3 Hz, 4H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 6H), 2.47 (br s, 2H), 1.94-1.47 (m, 10H), 1.24 (br s, 1H), 1.17 (br t, *J*=7.0 Hz, 3H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 34。對掌性分析型(SFC方法4)：純度：>95 %；RT: 37.5 min。
310	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：541.20；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：541.10；滯留時間：1.43 min。製備型方法1：11 mg，產率8 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-7.99 (m, 4H), 7.58-7.44 (m, 1H), 7.31-7.15 (m, 1H), 4.02 (br s, 3H), 3.54-3.19 (m, 5H), 3.01-2.86 (m, 2H), 2.80-2.62 (m, 2H), 2.51-2.38 (m, 5H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.79 (br d, *J*=15.3 Hz, 10H), 0.95-0.68 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 47。對掌性分析型(SFC方法2)：純度：>99 %；RT: 12.49 min。
311	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：541.20；滯留時間：0.99 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：541.10；滯留時間：1.43 min。製備型方法1：10 mg，產率7 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-8.03 (m, 4H), 7.57-7.45 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 1H), 4.02 (br s, 3H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.32 (br s, 3H), 2.97 (br d, *J*=1.5 Hz, 2H), 2.59 (br s, 4H), 2.23 (br s, 2H), 1.97-1.43 (m, 11H), 0.87 (br s, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 72。對掌性分析型(SFC方法2)：純度：>98 %；RT: 16.62 min。
312	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：539.30；滯留時間：0.92 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：539.30；滯留

	時間：1.19 min。製備型方法1：5.6 mg，產率4 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.03 (m, 4H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.02 (br s, 3H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.96 (br d, *J*=4.9 Hz, 9H), 2.72-2.63 (m, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 3H), 1.67-1.47 (m, 6H), 1.21-1.15 (m, 1H), 0.90-0.82 (m, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 64。對掌性分析型(SFC方法5)：純度：>99 %；RT: 16.70 min。
313	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：539.3；滯留時間：0.92 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：539.30；滯留時間：1.18 min。製備型方法1：8.2 mg，產率7 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.04 (m, 4H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.11-2.88 (m, 5H), 2.86-2.60 (m, 4H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.96-1.68 (m, 7H), 1.67-1.46 (m, 5H), 1.30-1.18 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 69。對掌性分析型(SFC方法5)：純度：>90 %；RT: 18.45 min。
314	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：541.20；滯留時間：0.89 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：541.30；滯留時間：1.2 min。製備型方法1：9 mg，產率6 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.03 (m, 4H), 7.57-7.46 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.53-3.38 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.02-2.86 (m, 3H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.44 (br s, 3H), 2.39-2.19 (m, 3H), 1.77 (br s, 10H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 190。對掌性分析型(SFC方法9)：純度：>95 %；RT: 8.53 min。
315	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：541.20；滯留時間：0.89 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：541.30；滯留時間：1.2 min。製備型方法1：9 mg，產率6 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.04 (m, 4H), 7.57-7.45 (m, 1H), 7.24-7.10 (m, 1H), 4.59-4.47 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.96 (br s, 3H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 3H), 1.91-1.44 (m, 7H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 150。對掌性分析型(SFC方法9)：純度：>95 %；RT: 10.98 min。
316	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：569.20；滯留時間：0.91 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：569.30；滯留時間：1.14 min。製備型方法1：6.2 mg，產率4 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21-8.05 (m, 4H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 3H), 3.98-3.85 (m, 4H), 3.43-3.29 (m, 6H), 3.03-2.89 (m, 4H), 2.85-2.71 (m, 4H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.70-1.44 (m, 7H), 1.27-1.19 (m, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 14。對掌性分析型(SFC方法5)：純度：>99 %；RT: 12.27 min。
317	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：569.30；滯留時間：0.91 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：569.30；滯留時間：1.14 min。製備型方法1：10 mg，產率7 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.00 (m, 4H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 4.02 (br s, 3H), 3.94-3.84 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 3H), 3.02-2.86 (m, 3H), 2.80-2.61 (m, 3H), 1.77 (br d, *J*=2.1 Hz, 4H), 1.68-1.56 (m, 4H), 1.53-1.42 (m, 4H), 1.24 (br s, 6H), 0.92-0.81 (m, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 18。對掌性分析型(SFC方法5)：純度：>90 %；RT: 14.29 min。

318	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：543.3；滯留時間：1.08 min。(方法2)：純度：98.6 %；質量觀測值：543.3；滯留時間：1.604 min。製備型方法1：55 mg，產率66 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.02 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.79-6.71 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.16-3.01 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 3H), 2.58-2.54 (m, 7H), 2.45-2.28 (m, 2H), 1.93-1.76 (m, 5H), 1.70-1.54 (m, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 270
319	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：553.20；滯留時間：1.14 min。(方法2)：純度：95.8 %；質量觀測值：553.60；滯留時間：1.55 min。製備型方法1：35 mg，產率36 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 8.10 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.03 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.86-2.86 (m, 1H), 2.69 (br s, 1H), 2.54-2.51 (m, 3H), 2.37-2.25 (m, 3H), 2.03 (br d, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.90-1.82 (m, 4H), 1.75 (br d, *J*=13.1 Hz, 5H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.17 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 0.86 (d, *J*=6.4 Hz, 6H), 0.66 (br s, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 94
320	分析型LC/MS (方法1)：純度：87.8 %；質量觀測值：551.30；滯留時間：1.0 min。(方法2)：純度：85.9 %；質量觀測值：551.20；滯留時間：1.24 min。製備型方法1：1.2 mg，產率1 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29-8.16 (m, 2H), 8.12-7.96 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 1H), 3.88-3.70 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.96 (br s, 3H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.31-2.14 (m, 3H), 2.09 (br d, *J*=6.4 Hz, 1H), 1.91-1.76 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.63 (s, 4H), 1.49-1.30 (m, 2H), 1.11 (br s, 2H), 0.84-0.72 (m, 1H), 0.60 (br s, 2H), 0.45-0.32 (m, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.6 Hz, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 77
321	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：581.20；滯留時間：1.03 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：581.20；滯留時間：1.35 min。製備型方法1：12 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37-8.24 (m, 2H), 8.19-8.04 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.09-6.95 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.06-2.89 (m, 3H), 2.67 (br s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.33-2.17 (m, 3H), 2.08 (br t, *J*=11.1 Hz, 2H), 1.93-1.54 (m, 9H), 1.52-1.29 (m, 4H), 1.17 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 0.66 (br s, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 36
322	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.7 %；質量觀測值：579.20；滯留時間：1.14 min。(方法2)：純度：92.5 %；質量觀測值：579.40；滯留時間：1.51 min。製備型方法1：35 mg，產率19 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32-8.24 (m, 2H), 8.15-8.04 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 1H), 7.07-6.93 (m, 1H), 3.96-3.79 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.00 (br s, 2H), 2.65 (br s, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 4H), 1.93-1.79 (m, 4H), 1.73-1.47 (m, 9H), 1.16 (br d, *J*=6.0 Hz, 2H), 0.88 (d, *J*=6.5 Hz, 6H), 0.65 (br s, 2H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 12
323	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.8 %；質量觀測值：579.40；滯留時間：1.03 min。(方法2)：純度：97.8 %；質量觀測值：579.40；滯留時間：1.71 min。製備型方法1：28 mg，產率16 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35-8.21 (m, 2H), 8.15-8.03 (m, 2H), 7.43-7.28 (m,

	1H), 7.1$_{1-6}$.94 (m, 1H), 3.89-3.76 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.05-1.79 (m, 13H), 1.77-1.59 (m, 6H), 1.16 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 6H), 0.65 (br s, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 60
324	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：577.20；滯留時間：1.18 min。(方法2)：純度：95.9 %；質量觀測值：577.20；滯留時間：1.48 min。製備型方法2：35 mg，產率14 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31-8.25 (m, 2H), 8.14-8.04 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 4.33-4.13 (m, 2H), 3.96-3.74 (m, 2H), 3.66-3.47 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.23-3.02 (m, 2H), 2.91 (br s, 1H), 2.38-1.87 (m, 12H), 1.20-1.03 (m, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H), 0.45-0.33 (m, 2H) (四個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 42
325	分析型LC/MS (方法1)：純度：99.1 %；質量觀測值：557.30；滯留時間：1.02 min。(方法2)：純度：99.5 %；質量觀測值：557.50；滯留時間：1.46 min。製備型方法1：35 mg，產率20 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25-8.10 (m, 2H), 8.06-7.94 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 1H), 6.95-6.82 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.20 (s, 4H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.14 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.83-1.52 (m, 12H), 1.05 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 0.80-0.67 (m, 1H), 0.53 (br d, *J*=1.8 Hz, 2H), 0.34 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 0.01 (br d, *J*=4.6 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 15
326	分析型LC/MS (方法1)：純度：93.9 %；質量觀測值：577.40；滯留時間：1.11 min。(方法2)：純度：95 %；質量觀測值：577.40；滯留時間：1.42 min。製備型方法1：42 mg，產率23 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35-8.22 (m, 2H), 8.16-8.05 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.06-6.95 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.20 (br s, 1H), 2.98 (br d, *J*=11.0 Hz, 3H), 2.70-2.57 (m, 2H), 2.20 (br t, *J*=11.0 Hz, 2H), 1.98 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.86-1.47 (m, 16H), 1.17 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 0.65 (br s, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 23
327	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：577.20；滯留時間：1.14 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：577.20；滯留時間：1.68 min。製備型方法2：27 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35-8.22 (m, 2H), 8.14-8.06 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.67-3.47 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.16-2.90 (m, 1H), 2.81-2.47 (m, 7H), 2.34-1.86 (m, 13H), 1.85-1.62 (m, 2H), 1.16 (br d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.67 (br s, 2H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 110
328	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.1 %；質量觀測值：607.20；滯留時間：1.08 min。(方法2)：純度：90.4 %；質量觀測值：607.40；滯留時間：1.34 min。製備型方法1：32 mg，產率16 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35-8.22 (m, 2H), 8.15-8.04 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 1H), 7.06-6.94 (m, 1H), 3.85 (br dd, *J*=7.5, 3.1 Hz, 3H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.16 (br s, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.87-1.42 (m, 14H), 1.34-1.10 (m, 4H), 0.65 (br s, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 12
329	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.9 %；質量觀測值：607.30；滯留時間：1.04 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：607.20；滯留時間：1.52 min。製備型方法1：26 mg，產率14 %；^{1}H NMR (500

	MHz, DMSO-d_6) δ 8.34-8.23 (m, 2H), 8.14-8.06 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.37-3.22 (m, 6H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 1.99-1.65 (m, 20H), 1.39-1.26 (m, 2H), 1.17 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 0.66 (br s, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 28
330	分析型LC/MS (方法6)：純度：98.2 %；質量觀測值：523.3；滯留時間：0.585 min。製備型方法3：15 mg，產率18 %；^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.10 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.28-3.11 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.09-2.91 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.70-2.30 (m, 3H), 2.22-1.45 (m, 14H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 1400
331	分析型LC/MS (方法6)：純度：95.0 %；質量觀測值：523.2；滯留時間：0.597 min。製備型方法3：52 mg，產率36 %；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.05 (m, 4H), 7.49 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.02 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35-2.18 (m, 3H), 2.00 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.87-1.72 (m, 9H), 1.54-1.40 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 140
332	分析型LC/MS (方法6)：純度：96.3 %；質量觀測值：521.3；滯留時間：0.904 min。製備型方法3：2.2 mg，產率2 %；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.33-3.32 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.67-2.66 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.01-1.77 (m, 12H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 170
333	分析型LC/MS (方法6)：純度：99 %；質量觀測值：521.3；滯留時間：0.954 min。製備型方法3：6.3 mg，產率4 %；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.49-2.48 (m, 1H), 2.17-2.11 (m, 2H), 1.88-1.50 (m, 12H), 1.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 330
334	分析型LC/MS (方法6)：純度：96.5 %；質量觀測值：533.3；滯留時間：0.613 min。製備型方法3：6.3 mg，產率5 %；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.45-2.15 (m, 9H), 2.15-1.90 (m, 9H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 300
335	分析型LC/MS (方法6)：純度：99.1 %；質量觀測值：533.2；滯留時間：0.63 min。製備型方法3：22 mg，產率15 %；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.37-8.36 (m, 2H), 8.14-8.12 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.60 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.03-1.69 (m, 12H), 1.03-0.97 (m, 1H), 0.61-0.56 (m, 2H), 0.24-0.20 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 130
336	分析型LC/MS (方法6)：純度：93.8 %；質量觀測值：533.3；滯留時間：1.077 min。製備型方法3：6.7 mg，產率4 %；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.17-8.15 (m, 2H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.12-3.11 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.45-2.43 (m, 1H),

	2.41 (s, 3H), 2.33-2.31 (m, 1H), 2.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.84-1.59 (m, 12H), 0.79-0.71 (m, 1H), 0.39-0.34 (m, 2H), 0.03-0.01 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 77
337	分析型LC/MS (方法6)：純度：94.4 %；質量觀測值：539.2；滯留時間：0.605 min。製備型方法3：46mg, 57 %；^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.10 (t, J = 7.2, 7.5 Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.13-2.94 (m, 4H), 2.80-2.58 (m, 5H), 2.52-2.35 (m, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 8H), 1.73-1.55 (m, 7H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 53
338	分析型LC/MS (方法9)：純度：97.9 %；質量觀測值：539.4；滯留時間：0.787 min。製備型方法3：22 mg，產率27 %；^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.10 (t, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.39-3.02 (m, 8H), 2.76-8-2.62 (m, 4H), 2.50-2.31 (m, 3H), 2.26 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.09-1.85 (m, 9H), 1.01-0.81 (m, 1H), 0.72-0.48 (m, 2H), 0.17-0.04 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 260
339	分析型LC/MS (方法6)：純度：97.7 %；質量觀測值：525.2；滯留時間：0.589 min。製備型方法3：17 mg，產率21 %；^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.25-3.01 (m, 4H), 2.79-2.61 (m, 4H), 2.58-2.35 (m, 3H), 2.22 (t, J = 11.7, 10.8 Hz, 2H), 2.01-1.82 (m, 7H), 1.63-1.49 (m, 2H), 0.60-0.36 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 340
340	分析型LC/MS (方法6)：純度：91.9 %；質量觀測值：565.2；滯留時間：0.88 min。製備型方法3：3.1 mg，產率4 %；^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.13 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.33-2.14 (m, 4H), 2.04-1.61 (m, 12H), 0.95-0.92 (m, 1H), 0.56-0.50 (m, 2H), 0.14-0.09 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 84
341	分析型LC/MS (方法6)：純度：95.9 %；質量觀測值：565.3；滯留時間：0.89 min。製備型方法3：9.7 mg，產率13 %；^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.12 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.95-1.53 (m, 12H), 0.93-0.91 (m, 1H), 0.55-0.49 (m, 2H), 0.16-0.12 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 37
342	分析型LC/MS(Method 6)：純度：99.1 %；質量觀測值：567.2；滯留時間：0.996 min。製備型方法3：20 mg，產率14 %；^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20-8.09 (m, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.59-3.42 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.88-2.64 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (d, *J* = 10.5 Hz, 4H), 2.19-1.70 (m, 13H), 1.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 120
343	分析型LC/MS (方法6)：純度：95.9 %；質量觀測值：541.1；滯留時間：0.919 min。製備型方法3：16 mg，產率23 %；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10-7.92 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.09 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 2.92 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.70-2.50 (m, 5H), 2.39 (t, J = 11.5 Hz, 3H), 2.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.90-1.68 (m, 9H), 1.60-1.40 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50}

	(nM) = 160
344	分析型LC/MS (方法6)：純度：91.2 %；質量觀測值：553.3；滯留時間：0.611 min。製備型方法3：9.7 mg，產率13 %；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.03 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 2H), 1.90-1.54 (m, 12H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 120
345	分析型LC/MS (方法6)：純度：96.9 %；質量觀測值：551.2；滯留時間：0.613 min。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.02 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.04 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.24-2.19 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 3H), 1.83-1.56 (m, 10H), 0.40-0.36 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 130
346	分析型LC/MS (方法6)：純度：97.2 %；質量觀測值：553.2；滯留時間：0.640 min。製備型方法3：8.7 mg，產率6.0 %；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20-8.09 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.42-3.30 (m, 5H), 3.19 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.73-2.62 (m, 5H), 2.34-2.26 (m, 4H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.95-1.70 (m, 9H), 1.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 56
347	分析型LC/MS (方法6)：純度：95.1 %；質量觀測值：537.2；滯留時間：1.109 min。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20-8.03 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 4H), 2.32 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.15-2.00 (m, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 4H), 1.77-1.64 (m, 4H), 0.57-0.39 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 44
348	分析型LC/MS (方法6)：純度：95.1 %；質量觀測值：539.2；滯留時間：1.11 min。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21-8.06 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.18 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.01-1.60 (m, 12H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 180
349	分析型LC/MS (方法6)：純度：96.8 %；質量觀測值：551.3；滯留時間：0.649 min。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.22-8.00 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.29-3.24 (m, 4H), 3.13 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 4H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 7H), 1.88-1.71 (m, 7H), 1.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 24
350	分析型LC/MS (方法6)：純度：93.0 %；質量觀測值：551.3；滯留時間：1.013 min。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.08-7.91 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.21-3.20 (m, 4H), 3.20-3.07 (m, 4H), 3.06-2.93 (m, 1H), 2.59-2.35 (m, 5H), 2.05-1.93 (m, 4H), 1.92-1.74 (m, 10H), 1.71-1.59 (m, 5H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 55
351	分析型LC/MS (方法6)：純度：98.7 %；質量觀測值：551.2；滯留時間：0.643 min。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.09-7.97 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.36-3.18 (m, 5H), 2.68-2.45 (m, 5H), 2.33-2.16 (m, 4H), 2.00-1.71 (m, 12H), 0.99-0.87 (m, 1H), 0.56-0.45 (m, 2H), 0.20-0.06 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 48

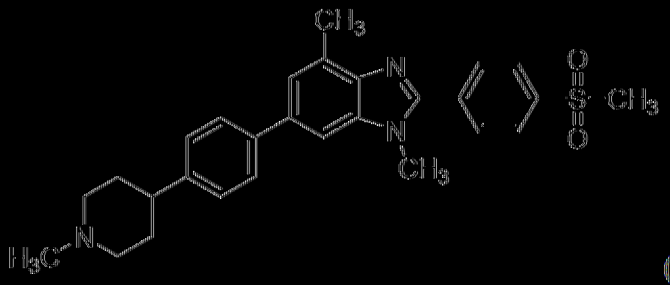
352	分析型LC/MS (方法6)：純度：95.1 %；質量觀測值：551.3；滯留時間：2.283 min。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.19-8.03 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.34 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.97-1.61 (m, 10H), 1.04-0.89 (m, 1H), 0.68-0.49 (m, 2H), 0.22-0.15 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 26
353	分析型LC/MS (方法6)：純度：98.8 %；質量觀測值：516.2；滯留時間：0.943 min。製備型方法3：60 mg，產率71 %；^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.21-3.13 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45-2.32 (m, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 9H), 1.75-1.60 (m, 2H), 0.92 (d, J= 6.9 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 16
354	分析型LC/MS (方法6)：純度：98.7 %；質量觀測值：526.2；滯留時間：0.568 min。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 3H), 1.84-1.56 (m, 10H), 0.40-0.36 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 85
355	分析型LC/MS (方法6)：純度：98.4%；質量觀測值：540.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.91-2.67 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.17-1.58 (m, 18H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 11
356	分析型LC/MS (方法6)：純度：93.4%；質量觀測值：540.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.30 (s, 4H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.22-1.60 (m, 20H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 41
357	分析型LC/MS (方法6)：純度：97.4 %；質量觀測值：528.3；滯留時間：0.564 min。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 32
358	分析型LC/MS (方法6)：純度：98.0%；質量觀測值：540.3；滯留時間：0.579 min。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.42-2.28 (m, 4H), 2.05-1.61 (m, 12H), 1.00-0.88 (m, 1H), 0.60-0.49 (m, 2H), 0.22-0.14 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 8.1
359	分析型LC/MS (方法6)：純度：98.9 %；質量觀測值：528.2；滯留時間：0.618 min。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.16 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 5H), 2.33-2.21 (m, 4H), 2.03-1.57 (m, 13H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 76
360	分析型LC/MS (方法6)：純度：95.1 %；質量觀測值：512.2；滯留時

	間：2.432 min。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.31 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 3H), 1.82-1.54 (m, 10H), 0.42-0.36 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 9.7
361	分析型LC/MS (方法6)：純度：91.9 %；質量觀測值：526.2；滯留時間：0.561 min。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.21-3.20 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.00 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.21 (dd, J = 12.9, 10.1 Hz, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.88-1.52 (m, 16H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 21
362	分析型LC/MS (方法6)：純度：95.9 %；質量觀測值：514.2；滯留時間：0.593 min。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.15 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.11-2.94 (m, 1H), 2.82-2.67 (m, 1H), 2.64 (s, 4H), 2.35-2.21 (m, 2H), 2.08-1.78 (m, 8H), 1.76-1.56 (m, 4H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 150

[0391]

實例363

1,4-二甲基-6-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(363)

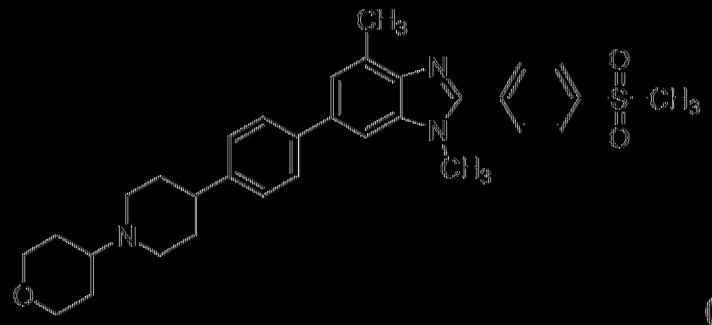
使中間物22A (40 mg，0.11 mmol)、1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)哌啶(40 mg，0.13 mmol)、XPhos Pd G3 (8.9 mg，11 μmol)及磷酸鉀(0.19 mL，0.37 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且在密閉小瓶中於95℃下加熱10 h。冷卻至室溫後，將混合物用MeOH稀釋，過濾，且藉由製備型HPLC (製備型方法4)純化濾液。將所得產物用1.5 M K_3PO_4溶液鹼化，且用二氯甲烷(4×35 mL)萃取。合併之萃取物經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑，得到呈白色固體之標題產物(26

mg，0.053 mmol，產率50%)。LCMS (M+H)⁺ = 474.2。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.68-2.55 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (br s, 2H), 2.06-1.93 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} = 140 nM。

[0392]

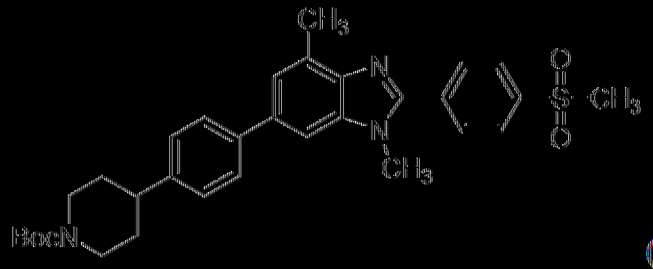
實例364

1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(364)

步驟A. 中間物364A. 製備4-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



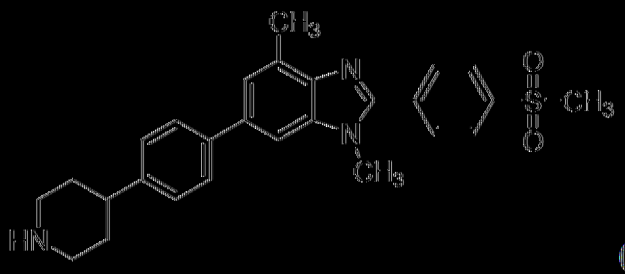
(364A)

使中間物22A (400 mg，1.1 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(530 mg，1.4 mmol)、XPhos Pd G3 (89 mg，0.11 mmol)及磷酸三鉀(1.9 mL，3.7 mmol)於1,4-二㗁烷(20 mL)中之混合物脫氣且在密閉小瓶中於95℃下加熱10 h。冷卻至室溫後，

將混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。將濾液用乙酸乙酯(120 mL)進一步稀釋，用鹽水(25 mL)洗滌，且經無水$MgSO_4$乾燥並濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠，固體裝載，45-95%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(520 mg，0.93 mmol，產率88%)。LCMS (M+H)$^+$ = 560.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.15 (m, 2H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.92-2.69 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.81 (br d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.55 (qd, *J* = 12.6, 4.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

|0393|

步驟B. 中間物364B. 製備1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-(哌啶-4-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(364B)

在0℃下歷經1 min向中間物364A (520 mg，0.92 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加TFA (15 mL，200 mmol)。將混合物在0℃下攪拌1 h且隨後真空濃縮至乾燥。向殘餘物中添加1.5 M K_3PO_4溶液(10 mL)且用5% MeOH/DCM (4×40 mL)萃取混合物。合併之萃取物經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑，得到呈米色固體之標題化合物(420 mg，0.92 mmol，產率100%)。LCMS (M+H)$^+$ = 460.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.17 (m, 2H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 3H),

7.42 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.42 (br d, *J*=11.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.05 (q, *J*=11.8 Hz, 2H), 2.92 (tt, *J*=12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H)。

【0394】

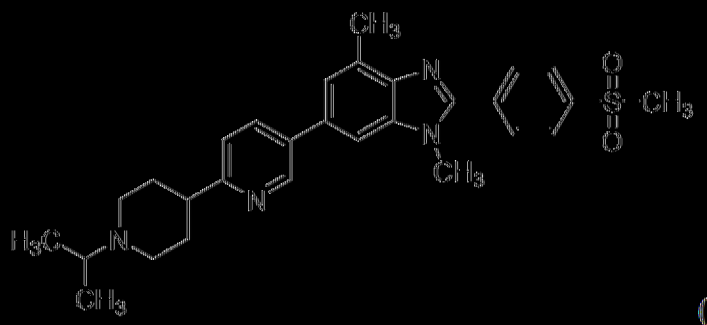
步驟C. 實例364

在室溫下向中間物364B (45 mg，0.098 mmol)、四氫-4H-哌喃-4-酮(39 mg，0.39 mmol)、硫酸鎂(240 mg，2.0 mmol)及乙酸(0.056 mL，0.98 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(93 mg，0.44 mmol)。在室溫下攪拌混合物48 h。非均勻混合物用乙酸乙酯(5 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。將濾液真空濃縮至乾燥。藉由製備型HPLC(製備型方法4)純化粗產物。將所得產物用1.5 M K_3PO_4溶液鹼化，且用二氯甲烷(4×35 mL)萃取。合併之萃取物經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑，得到呈白色固體之標題化合物(15 mg，0.026 mmol，產率27%)。LCMS $(M+H)^+$ = 544.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.16 (m, 2H), 8.15-8.11 (m, 2H), 7.77-7.69 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.14-2.94 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.34-2.15 (m, 1H), 1.97-1.44 (m, 8H)。TLR9 IC_{50} = 310 nM。

【0395】

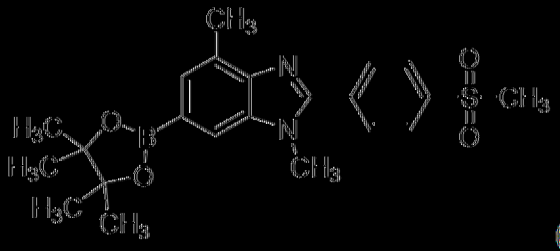
實例365

6-(6-(1-異丙基哌啶-4-基)吡啶-3-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(365)

步驟A. 中間物356A. 製備1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑



(365A)

在100℃下於壓力反應容器中加熱中間物22A (200 mg，0.53 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼烷)(210 mg，0.84 mmol)、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$加成物(43 mg，0.053 mmol)及乙酸鉀(160 mg，1.6 mmol)於1,4-二㗁烷(8 mL)中之混合物15 h。隨後使混合物冷卻，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。真空濃縮濾液，且藉由急驟管柱層析(40 g矽膠，固體裝載，50-90%乙酸乙酯/庚烷)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題中間物(170 mg，0.39 mmol，產率75%)。LCMS (M+H)+ = 426.8。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.17-8.11 (m, 2H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.42 (s, 12H)。

|(0396)|

步驟B. 實例365

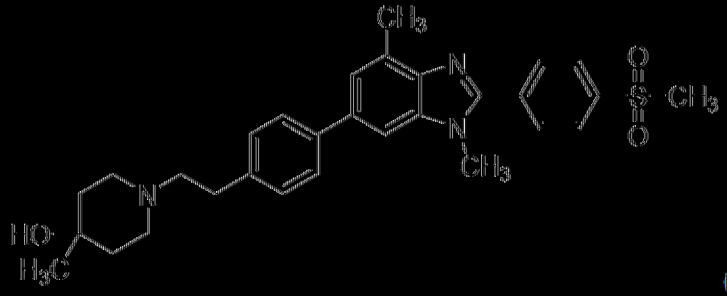
使中間物365A (57 mg，0.13 mmol)、5-溴-2-(1-異丙基哌啶-4-基)吡啶(30 mg，0.11 mmol)、XPhos Pd G3 (9.0 mg，11 μmol)及磷酸三鉀

(0.19 mL，0.37 mmol)於1,4-二㗁烷(3 mL)中之混合物脫氣且在密閉小瓶中於95℃下加熱7 h。冷卻至室溫後，將殘餘物溶解於MeOH中且藉由製備型HPLC (製備型方法4)純化。將所得殘餘物用1.5 M K_3PO_4溶液鹼化，且用二氯甲烷(4×35 mL)萃取。合併之萃取物經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑，得到呈白色固體之標題化合物(25 mg，0.047 mmol，產率44%)。LCMS (M+H)$^+$: 503.1。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.93 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.24-3.09 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.99-2.77 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.43 (br s, 2H), 2.19-1.95 (m, 4H), 1.18 (br d, *J* = 5.7 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50}: = 300 nM。

|(0397)|

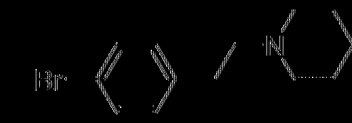
實例366

1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯乙基)-4-甲基哌啶-4-醇



(366)

步驟A. 中間物366A. 製備1-(4-溴苯乙基)-4-甲基哌啶-4-醇



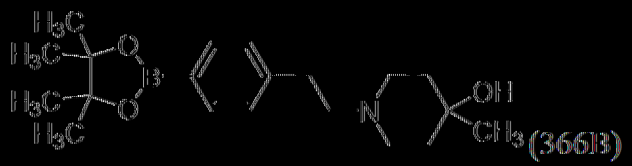
(366A)

在室溫下向2-(4-溴苯基)乙醛(380 mg，1.9 mmol)、4-甲基哌啶-4-醇(650 mg，5.7 mmol)、硫酸鎂(4500 mg，38 mmol)及乙酸(1.1 mL，19

mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中一次性添加二乙醯氧基硼氫化鈉(1600 mg，7.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物20 h。非均勻混合物用乙酸乙酯(10 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。將濾液真空濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(120 mL)中，用飽和$NaHCO_3$溶液(2×20 mL)洗滌，且經無水$MgSO_4$乾燥。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠，0-8%甲醇/二氯甲烷)純化粗殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥產物，得到呈白色固體之標題中間物(200 mg，0.68 mmol，產率36%)。LCMS (M+H)$^+$ = 297.9。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.47-7.29 (m, 2H), 7.16-6.96 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.71-2.54 (m, 4H), 2.44 (td, *J* = 11.0, 2.7 Hz, 2H), 1.78-1.58 (m, 4H), 1.26 (s, 3H)。

|(0398)|

步驟B. 中間物366B. 製備4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯乙基)哌啶-4-醇



(366B)

在100℃下於壓力反應容器中加熱中間物366A (0.20 g，0.67 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼烷)(0.27 g，1.1 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加成物(0.055 g，0.067 mmol)及乙酸鉀(0.20 g，2.0 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物16 h。冷卻至室溫後，將混合物用乙酸乙酯(10 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。將濾液用乙酸乙酯(60 mL)進一步稀釋，用鹽水(15 mL)洗滌，且經無水$MgSO_4$乾燥。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠，0-10%甲醇/二氯甲烷)純化粗殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈米色固體之標題中間物(52 mg，

0.15 mmol，產率23%)。LCMS $(M+H)^+$ = 346.1。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.76 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.85-2.69 (m, 4H), 2.57 (br s, 2H), 1.83 (br s, 2H), 1.66 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 12H), 1.30 (s, 3H)。

【0399】

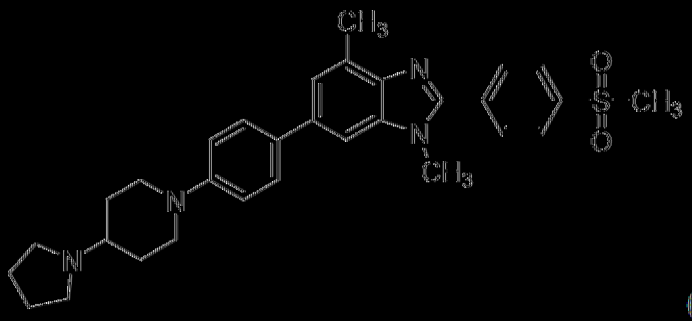
步驟C. 實例366

使中間物22A (45 mg，0.12 mmol)、中間物366B (51 mg，0.15 mmol)、XPhos Pd G3 (10 mg，0.012 mmol)及磷酸三鉀(0.21 mL，0.42 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且在密閉小瓶中於95℃下加熱10 h。冷卻至室溫後，將混合物用MeOH稀釋，過濾，且藉由製備型HPLC (製備型方法4)純化濾液。將所得殘餘物用1.5 M K_3PO_4溶液鹼化，且用二氯甲烷(4×35 mL)萃取。合併之萃取物經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑，得到呈白色固體之標題化合物(25 mg，0.048 mmol，產率41%)。LCMS $(M+H)^+$ = 518.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.16 (m, 2H), 8.15-8.11 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (br d, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.45-2.68 (m, 8H), 2.65 (s, 3H), 1.86-1.41 (m, 4H), 1.17 (br s, 3H)。TLR9 IC_{50} = 450 nM。

【0400】

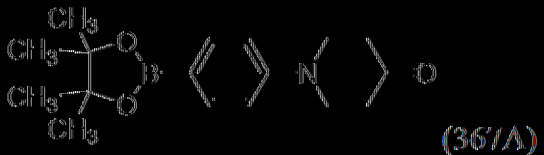
實例367

1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-(4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(367)

步驟A。中間物367A。製備1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)哌啶-4-酮

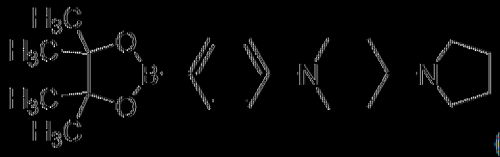


(367A)

在100℃下於壓力反應容器中加熱1-(4-溴苯基)哌啶-4-酮(1.0 g，3.9 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼烷)(1.6 g，6.3 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加成物(0.32 g，0.39 mmol)及乙酸鉀(1.2 g，12 mmol)於1,4-二㗁烷(25 mL)中之混合物8 h。隨後使混合物冷卻，用乙酸乙酯(50 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。真空濃縮濾液，且藉由急驟管柱層析(120 g矽膠，固體裝載，10-50%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈白色固體之標題中間物(0.54 g，1.8 mmol，產率45%)。LCMS (M+H)$^+$ = 302.0。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H), 2.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H), 1.36 (s, 12H)。

|0401|

步驟B。中間物367B。製備4-(吡咯啶-1-基)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)哌啶



(367B)

向中間物367A (200 mg，0.664 mmol)、吡咯啶(0.17 mL，2.0 mmol)、硫酸鎂(1600 mg，13 mmol)及乙酸(0.38 mL，6.6 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(560 mg，2.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物24 h。非均勻混合物用乙酸乙酯(15 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。將濾液真空濃縮至乾燥。向殘餘物中添加1.5 M K_3PO_4溶液(10 mL)且用二氯甲烷(4×40 mL)萃取混合物。合併之萃取物經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠，5-18% MeOH/CH_2Cl_2)純化粗殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈白色固體之標題中間物(40 mg，0.11 mmol，產率17%)。LCMS $(M+H)^+$ = 357.1。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.70 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 3.82 (br d, *J*=12.9 Hz, 2H), 2.82 (td, *J*=12.3, 2.4 Hz, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.22 (br s, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.83 (br s, 4H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.35 (s, 12H)。

【0402】

步驟C. 實例367

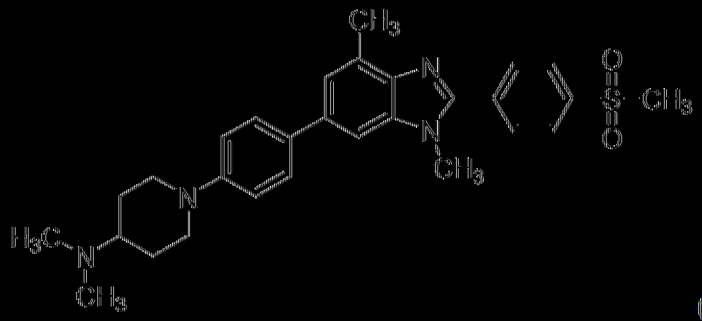
使中間物22A (34 mg，0.090 mmol)、中間物367B (38 mg，0.11 mmol)、XPhos Pd G3 (7.6 mg，9.0 μmol)及磷酸三鉀(0.16 mL，0.31 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且在密閉小瓶中於95℃下加熱7 h。冷卻至室溫後，將混合物用MeOH稀釋，過濾，且藉由製備型HPLC (製備型方法4)純化濾液。將所得殘餘物用1.5 M K_3PO_4溶液鹼化，且用二氯甲烷(4×35 mL)萃取。合併之萃取物經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑，得到呈淡黃色固體之標題化合物(5.0 mg，9.2 μmol，產率10%)。LCMS $(M+H)^+$ = 529.3。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.14 (d, *J*=8.6 Hz,

2H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (br d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.90-2.72 (m, 8H), 2.10 (br d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.95-1.59 (m, 8H)。TLR9 IC_{50} = 510 nM。

[0403]

實例368

1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺



(368)

步驟A. 中間物368A. 製備1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯基)哌啶-4-酮

(368A)

使中間物22A (140 mg，0.36 mmol)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)哌啶-4-酮(130 mg，0.43 mmol)、XPhos Pd G3 (30 mg，0.036 mmol)及磷酸二鉀(0.62 mL，1.3 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣且在密閉小瓶中於85℃下加熱16 h。冷卻至室溫後，將混合物用乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用鹽水(15 mL)洗滌，經無水$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g矽膠，固體裝載，0-5%乙酸乙酯)純化粗殘餘

物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題中間物(98 mg，0.21 mmol，產率58%)。LCMS $(M+H)^+$ = 474.2。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.17-8.11 (m, 2H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.73-3.70 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.63 (t, *J*=6.0 Hz, 4H)。

【0404】

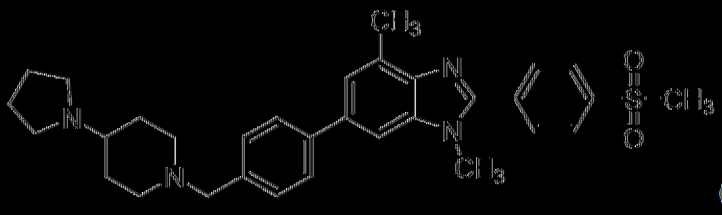
步驟B. 實例368

向中間物368A (45 mg，0.095 mmol)、含二甲基胺之THF (0.17 mL，0.33 mmol)、硫酸鎂(230 mg，1.9 mmol)及乙酸(0.054 mL，0.95 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(81 mg，0.38 mmol)。在室溫下攪拌混合物24 h。非均勻混合物用乙酸乙酯(5 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。將濾液真空濃縮至乾燥。藉由製備型HPLC (方法4)純化殘餘物。將所得殘餘物用1 N NaOH溶液鹼化，且用二氯甲烷(4×35 mL)萃取。合併之萃取物經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑，得到呈淡黃色固體之標題化合物(16 mg，0.031 mmol，產率33%)。LCMS $(M+H)^+$ = 503.3。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.17-8.11 (m, 2H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (br d, *J*=12.5 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.50 -2.41 (m. 1H), 2.42 (s, 6H), 2.03 (br d, *J*=12.1 Hz, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} = 410 nM。

【0405】

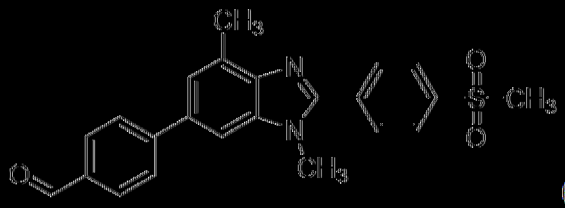
實例369

1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(369)

步驟A. 中間物369A. 製備4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲醛



(369A)

使中間物22A (400 mg，1.1 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲醛(310 mg，1.3 mmol)、XPhos Pd G3 (89 mg，0.11 mmol)及磷酸三鉀(1.9 mL，3.7 mmol)於1,4-二㗁烷(15 mL)中之混合物脫氣且在密閉小瓶中於95℃下加熱7 h。冷卻至室溫後，將混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。將濾液用乙酸乙酯(120 mL)進一步稀釋，用鹽水(25 mL)洗滌，且經無水$MgSO_4$乾燥並濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠，固體裝載，45-95%乙酸乙酯/庚烷)純化粗殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈黃色固體之標題中間物(360 mg，0.89 mmol，產率84%)。LCMS (M+H)$^+$ = 405.0。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 10.11 (s, 1H), 8.18-8.13 (m, 2H), 8.07-8.03 (m, 2H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.81 (s, 3H)。

|(0406)|

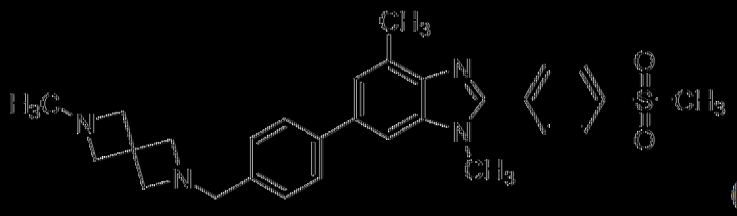
步驟B. 實例369

向中間物369A (40 mg，0.099 mmol)、4-(吡咯啶-1-基)哌啶(46 mg，0.30 mmol)、硫酸鎂(240 mg，2.0 mmol)及乙酸(0.057 mL，0.99 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(84 mg，0.396 mmol)。在室溫下攪拌混合物18 h。非均勻混合物用乙酸乙酯(5 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。將濾液真空濃縮至乾燥。藉由製備型HPLC (製備型方法4)純化殘餘物。將所得殘餘物用1 N NaOH溶液鹼化，且用二氯甲烷(4×35 mL)萃取。合併之萃取物經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑，得到呈白色固體之標題化合物(13 mg，0.023 mmol，產率24%)。LCMS (M+H)$^+$ = 543.3。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (br s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.05 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.18-1.54 (m, 15H)。TLR9 IC_{50} = 120 nM。

|(040')|

實例370

1,4-二甲基-6-(4-((6-甲基-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(370)

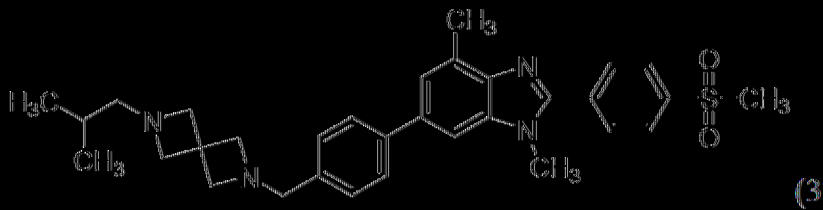
向中間物369A (35 mg，0.087 mmol)、2-甲基-2,6-二氮螺[3.3]庚烷二鹽酸鹽(56 mg，0.30 mmol)、三乙胺(84 μL，0.61 mmol)、硫酸鎂(210 mg，1.7 mmol)及乙酸(59 μL，1.0 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(83 mg，0.389 mmol)。在室溫下攪拌混合物24 h。非均勻混合物用乙酸乙酯(5 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。將濾液真

空濃縮至乾燥。藉由製備型HPLC (製備型方法4)純化粗殘餘物。將所得殘餘物用1.5 M K_3PO_4溶液鹼化，且用二氯甲烷(4×35 mL)萃取。合併之萃取物經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑，得到呈白色固體之標題化合物(34 mg，0.065 mmol，產率75%)。LCMS (M+H)+ = 501.1。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.17-8.12 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.54 (br s, 4H), 3.43 (s, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。TLR9 IC_{50} = 56 nM。

|0408|

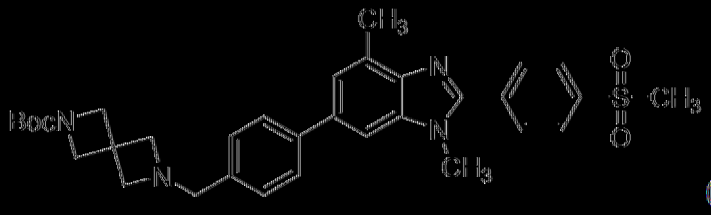
實例371

6-(4-((6-異丙基-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(371)

步驟A. 中間物371A. 製備6-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯



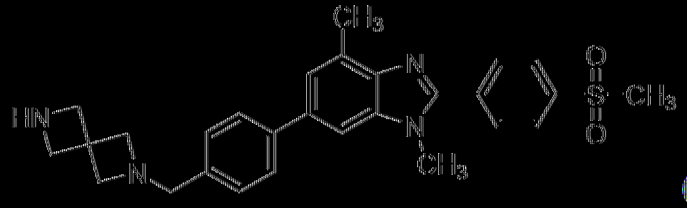
(371A)

向中間物369A (150 mg，0.37 mmol)、2,6-二氮螺[3.3]庚烷-2-甲酸三級丁酯草酸鹽(370 mg，1.3 mmol)、三乙胺(0.26 mL，1.9 mmol)、硫酸鎂(890 mg，7.4 mmol)及乙酸(59 μL，1.0 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(310 mg，1.5 mmol)。在室溫下攪拌

混合物22 h。非均勻混合物用乙酸乙酯(15 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。將濾液用乙酸乙酯(120 mL)進一步稀釋，用1.5 M K_3PO_4溶液(2×15 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑後，藉由急驟管柱層析(40 g矽膠，0-6%甲醇/CH_2Cl_2)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題中間物(170 mg，0.290 mmol，產率78%)。LCMS (M+H)$^+$ = 587.3。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.17-8.13 (m, 2H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.40 (s, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

|0409|

步驟B。中間物371B。製備6-(4-((2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(371B)

在0℃下歷經1 min向中間物371A (170 mg，0.28 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加TFA (3 mL，38.9 mmol)。在0℃下攪拌混合物1 h且隨後真空濃縮至乾燥。向殘餘物中添加1.5 M K_3PO_4溶液(10 mL)且用5% MeOH/DCM (4×40 mL)萃取混合物。合併之萃取物經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑，得到呈米色固體之標題中間物(56 mg，0.12 mmol，產率41%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (M+H)$^+$ = 487.2。

|0410|

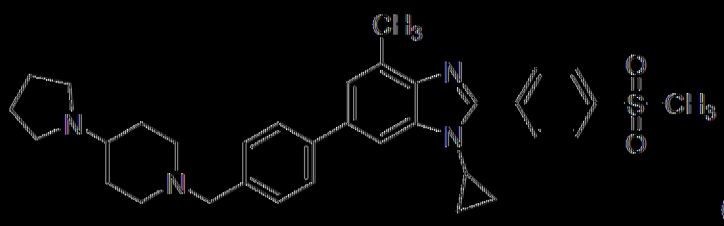
步驟C。實例371

向中間物371B (26 mg，0.053 mmol)、異丁醛(15 mg，0.21 mmol)、硫酸鎂(130 mg，1.1 mmol)及乙酸(0.031 mL，0.53 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液中一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg，0.24 mmol)。在室溫下攪拌混合物36 h。非均勻混合物用乙酸乙酯(5 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。將濾液真空濃縮至乾燥。藉由製備型HPLC (製備型方法1)純化殘餘物。將所得殘餘物用1 N NaOH溶液鹼化，且用二氯甲烷(4×35 mL)萃取。合併之萃取物經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑，得到呈白色固體之標題化合物(15 mg，0.028 mmol，產率52%)。LCMS (M+H)$^+$ = 543.2。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.52-3.30 (m, 8H), 3.14 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.29 (br s, 2H), 1.76-1.58 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} = 55 nM。

[0411]

實例372

1-環丙基-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(372)

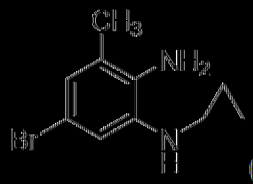
步驟A. 中間物371A. 製備5-溴-N-環丙基-3-甲基-2-硝基苯胺

(372A)

向5-溴-1-氟-3-甲基-2-硝基-苯(5.0 g，21 mmol)及環丙胺(1.2 g，21 mmol)於DMSO (40 mL)中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(5.7 mL，65 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物過夜。冷卻至室溫後，將混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水(3×100 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑後，藉由急驟管柱層析(1:3乙酸乙酯/石油醚作為溶離劑)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈黃色固體之標題中間物(5.5 g，產率95%)。LCMS $(M+H)^+$：271.1。

[0412]

步驟B. 中間物372B. 製備5-溴-N1-環丙基-3-甲基-苯-1,2-二胺

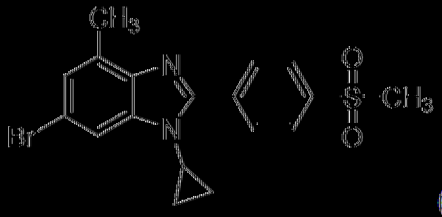


(372B)

用氮氣使中間物372A (5.0 g，18 mmol)於乙醇(30 mL)及水(8 mL)中之溶液脫氣三次，之後添加鐵粉(11 g，190 mmol)。將反應容器抽空且用氮氣回填三次。在70℃下攪拌混合物過夜。冷卻至室溫後，藉由過濾移除不可溶物質。真空濃縮濾液，得到呈淡黃色固體之標題中間物(4.2 g粗物質)。LCMS $(M+H)^+$：242.1。

[0413]

步驟C. 中間物371C. 製備6-溴-1-環丙基-4-甲基-2-(4-甲磺醯基苯基)苯并咪唑



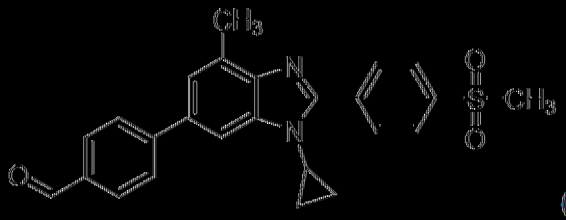
(372C)

向中間物372B (4.2 g，17 mmol)及4-甲磺醯基苯甲醛(3.3 g，17.91

mmol)於DMF (30 mL)及水(1 mL)中之混合物中添加Oxone (11 g，18 mmol)。在90℃下攪拌混合物過夜。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水(3×100 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑後，藉由急驟管柱層析純化殘餘物，得到呈灰色固體之標題中間物(2.6 g，產率36%)。LCMS (M+H)$^+$ = 405.1。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.90 (s, 1H), 8.16-8.10 (m, 4H), 7.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.24-1.19 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H)。

|0414|

步驟D. 中間物372D. 製備4-(1-環丙基-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲醛



(372D)

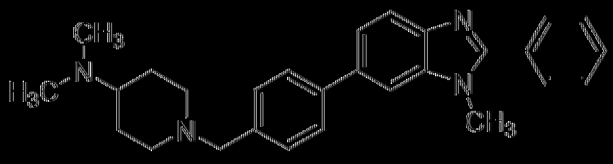
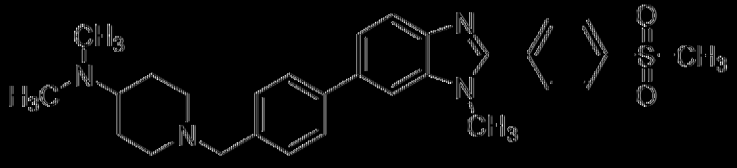
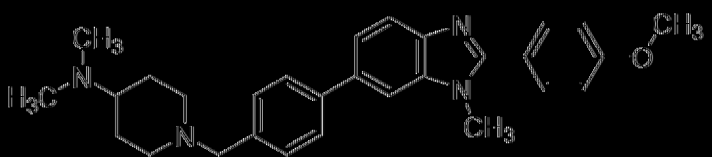
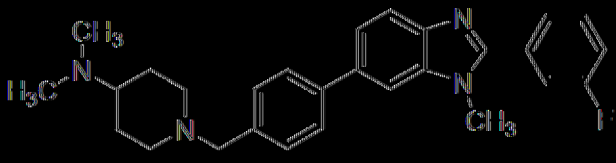
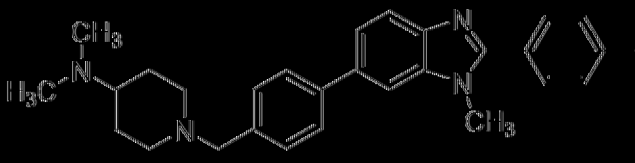
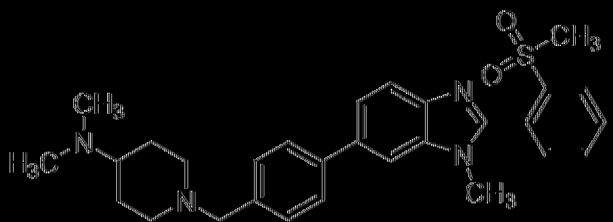
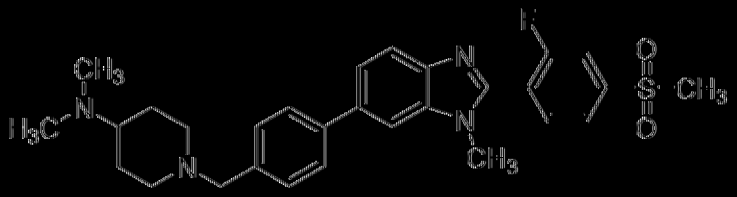
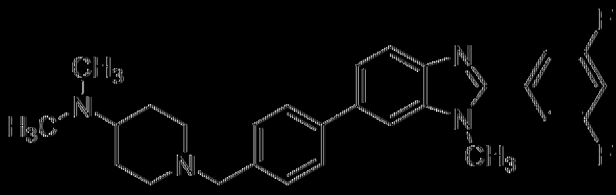
使中間物372C (300 mg，0.74 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲醛(220 mg，0.95 mmol)、XPhos Pd G3 (63 mg，0.074 mmol)及磷酸二鉀(1.3 mL，2.6 mmol)於1,4-二㗁烷(14 mL)中之混合物脫氣且在密閉小瓶中於95℃下加熱8 h。冷卻至室溫後，將混合物用乙酸乙酯(120 mL)稀釋，用鹽水(20 mL)洗滌，且經無水$MgSO_4$乾燥並濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠，固體裝載，35-90%乙酸乙酯/庚烷)純化粗產物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈黃色固體之標題中間物(110 mg，0.26 mmol，產率35%)。LCMS (M+H)$^+$ = 431.0。

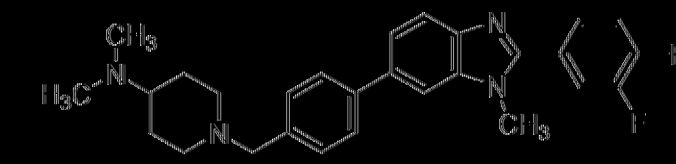
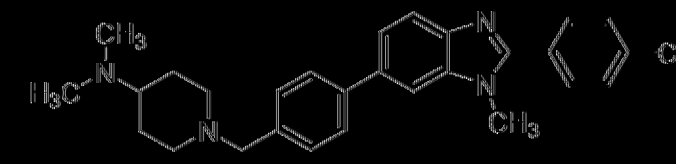
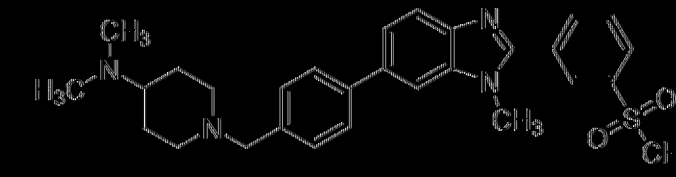
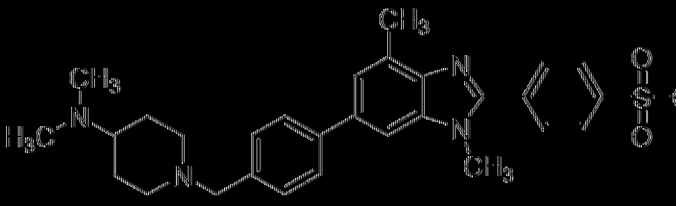
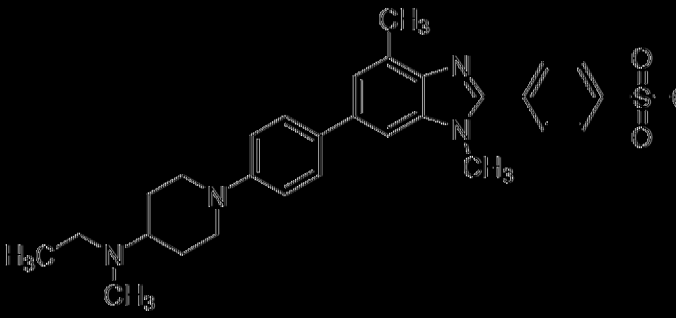
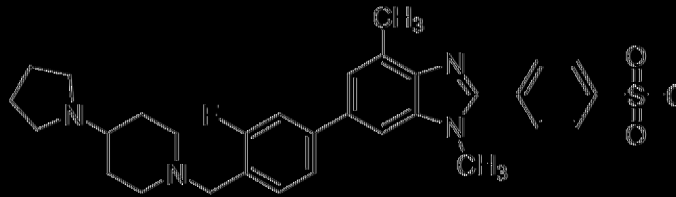
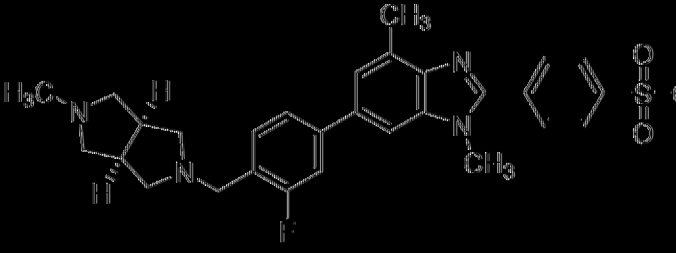
|0415|

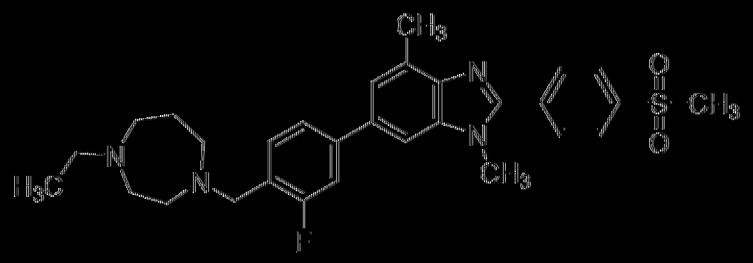
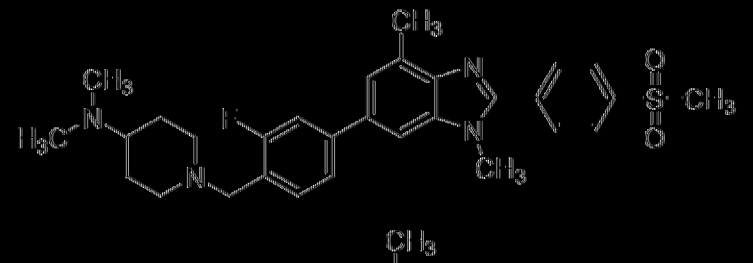
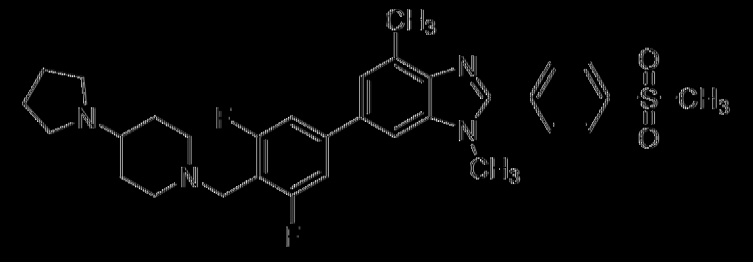
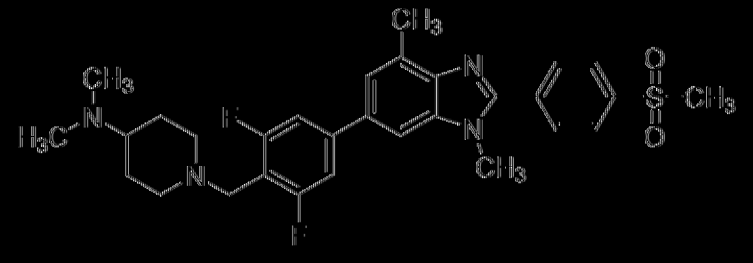
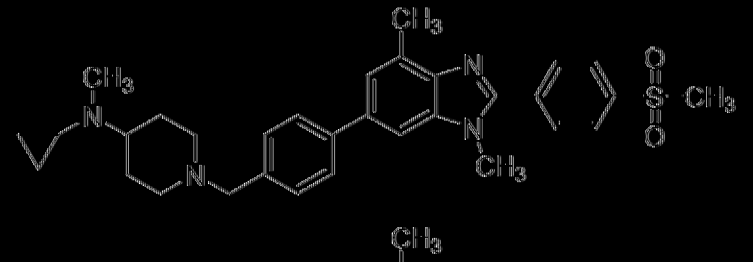
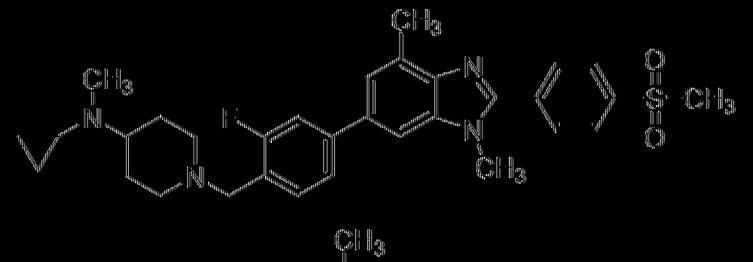
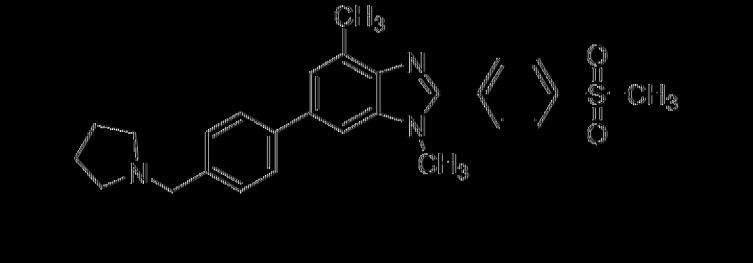
步驟E. 實例372

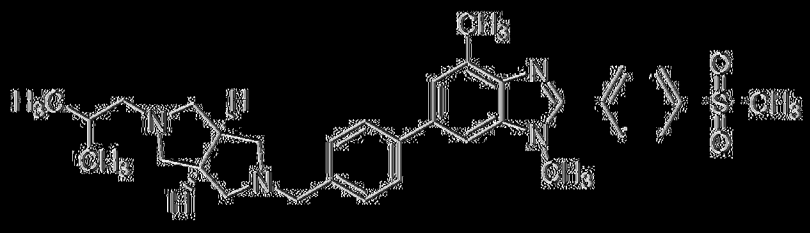
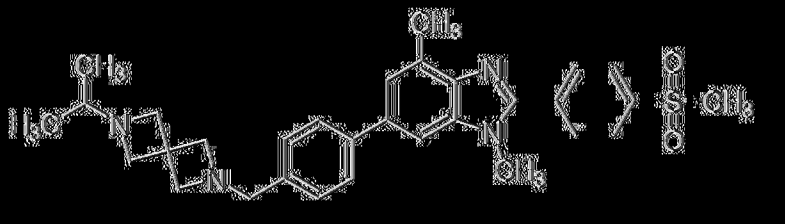
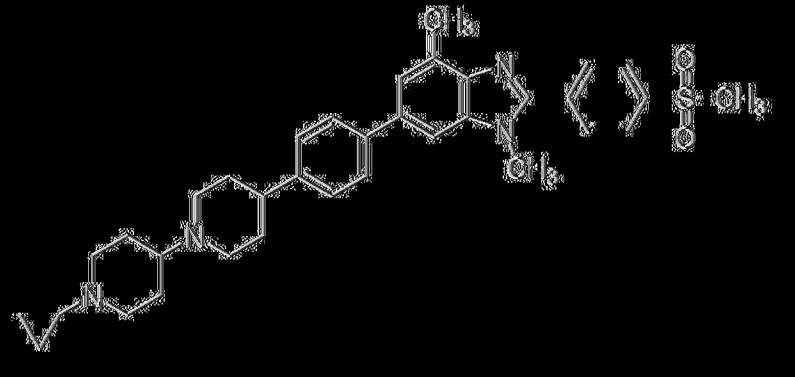
向中間物372D (30 mg，0.070 mmol)、4-(吡咯啶-1-基)哌啶(38 mg，0.24 mmol)、硫酸鎂(170 mg，1.4 mmol)及乙酸(59 μL，1.0 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(67 mg，0.31 mmol)。在室溫下攪拌混合物24 h。非均勻混合物用乙酸乙酯(5 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。將濾液真空濃縮至乾燥。藉由製備型HPLC (製備型方法4)純化殘餘物。將所得殘餘物用1.5 M K_3PO_4溶液鹼化，且用二氯甲烷(4×35 mL)萃取。合併之萃取物經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑，得到呈白色固體之標題化合物(12 mg，0.019 mmol，產率27%)。LCMS $(M+H)^+$ = 569.1。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.26-8.19 (m, 2H), 8.14-8.09 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 3H), 7.44 (br d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 3.67-3.57 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.09-2.93 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.18-1.77 (m, 13H), 1.22-1.16 (m, 2H), 0.89-0.74 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} = 54 nM。

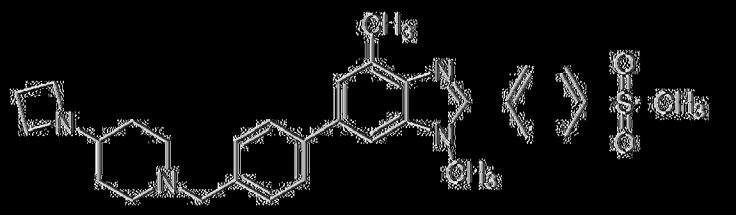
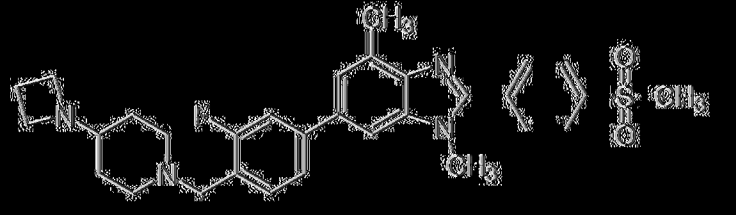
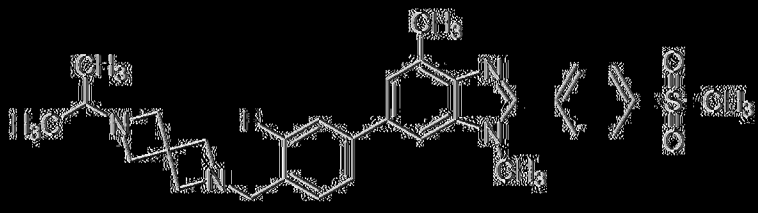
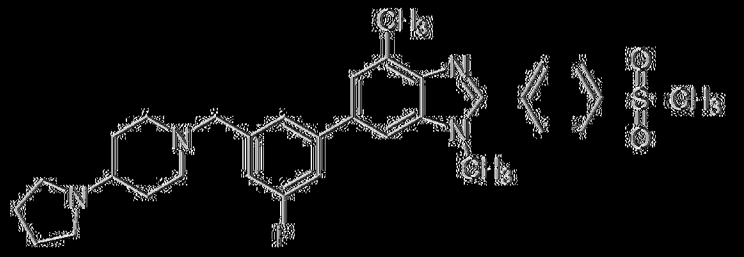
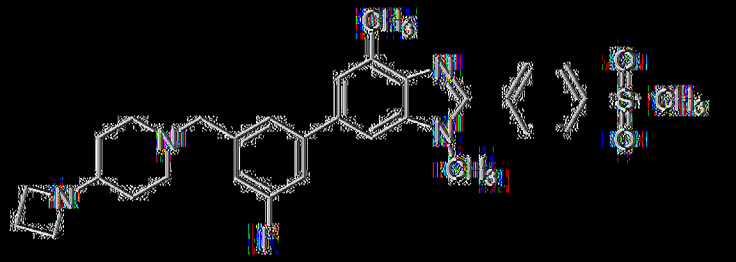
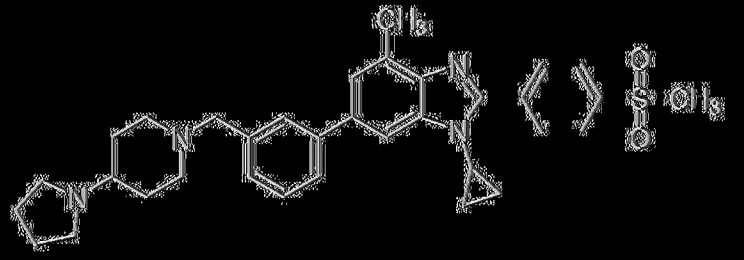
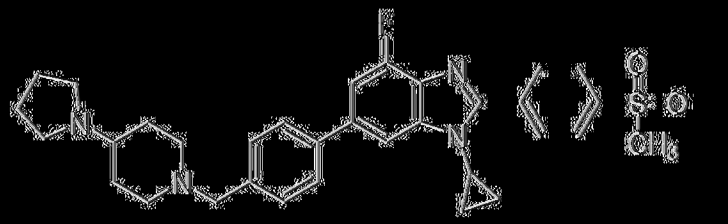
【0416】 根據本文中別處所描述之通用方法，使用適當起始物質、試劑及條件來製備以下實例。

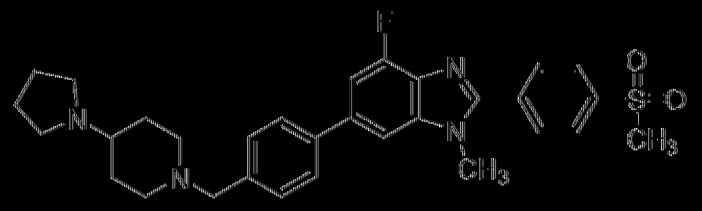
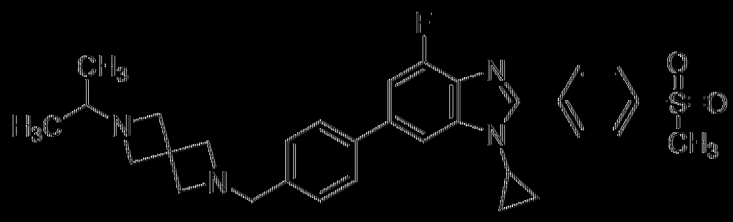
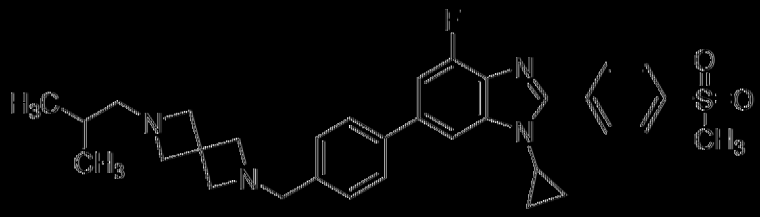
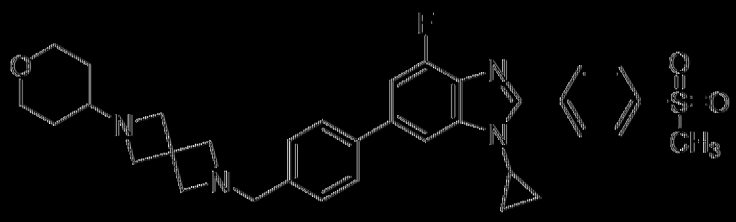
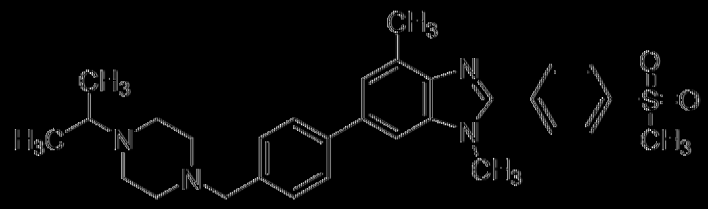
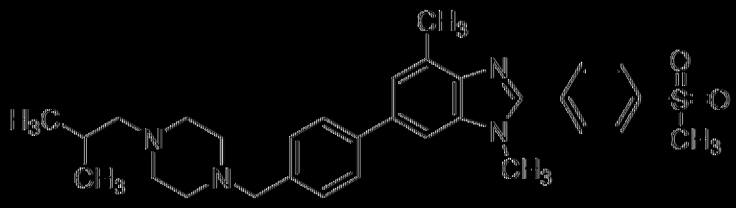
實例編號	結構	方法
374		實例 373
375		實例 373
376		實例 373
377		實例 373
378		實例 373
379		實例 373
380		實例 373
381		實例 373

382		實例 373
383		實例 373
384		實例 373
385		實例 369
386		實例 368
387		實例 369
388		實例 369

389		實例 369
390		實例 369
391		實例 369
392		實例 369
393		實例 369
394		實例 369
395		實例 369

396		實例 369
397		實例 369
398		實例 369
399		實例 369
400		實例 363
401		實例 363

402		同實施例369
403		同實施例369
404		同實施例369
405		同實施例369
406		同實施例369
407		同實施例372
408		同實施例372

409		實例 369
410		實例 372
411		實例 372
412		實例 372
413		實例 369
414		實例 369
415		實例 115

實例編號	分析型LC/MS、製備型HPLC方法、產率及^{1}H NMR
374	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.6 %；質量觀測值：425.20；滯留

	時間：1.5 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：425.20；滯留時間：0.99 min。製備型方法1：23.9 mg，產率27 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 4H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 5H), 4.39 (br s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.77 (br s, 6H), 2.54-2.53 (m, 3H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 280
375	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：503.50；滯留時間：1.06 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：503.50；滯留時間：0.74 min。製備型方法1：29.5 mg，產率39 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.15 (m, 2H), 8.14-8.08 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (br d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.85 (br d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.93 (br t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.71 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.38 (q, *J* = 10.9 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 200
376	分析型LC/MS (方法1)：純度：98 %；質量觀測值：455.20；滯留時間：1.52 min。(方法2)：純度：98 %；質量觀測值：455.30；滯留時間：0.97 min。製備型方法1：55.1 mg，產率70 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J* = 7.9, 4.3 Hz, 3H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.38 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.68-3.56 (m, 2H), 2.86 (br d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.93 (br t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.73 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.46-1.32 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 210
377	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.3 %；質量觀測值：443.40；滯留時間：1.30 min。(方法2)：純度：95.5 %；質量觀測值：443.50；滯留時間：0.82 min。製備型方法1：34.4 mg，產率43 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 4H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.50-3.46 (m, 3H), 2.86 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.93 (br t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.73 (br d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.44-1.35 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 350
378	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：443.20；滯留時間：1.54 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：443.30；滯留時間：0.96 min。製備型方法1：40.1 mg，產率54 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.56 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.47 (br s, 2H), 2.85 (br d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.93 (br t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 1.71 (br d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.43-1.31 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 350
379	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：503.20；滯留時間：1.01 min。(方法2)：純度：99.2 %；質量觀測值：503.20；滯留時間：1.32 min。製備型方法2：34.3 mg，產率33 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.66-7.57 (m, 3H), 4.37 (br s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 4H), 3.41 (br s, 3H), 3.11-2.96 (m, 2H), 2.77 (br s, 6H), 2.24 (br d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 98
380	分析型LC/MS (方法1)：純度：97.5 %；質量觀測值：521.20；滯留時間：1.11 min。(方法2)：純度：98.3 %；質量觀測值：521.30；滯

	留時間：1.34 min。製備型方法2：20.2 mg，產率26 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08-7.97 (m, 6H), 7.90 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.33 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.76 (s, 7H), 2.22 (br d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 174
381	分析型LC/MS (方法1)：純度：96 %；質量觀測值：461.20；滯留時間：1.06 min。(方法2)：純度：97.5 %；質量觀測值：461.30；滯留時間：1.69 min。製備型方法1：12.6 mg，產率11 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.48 (br t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.65-3.01 (m, 2H), 2.85 (br d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.93 (br t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 140
382	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：461.20；滯留時間：1.06 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：461.20；滯留時間：1.54 min。製備型方法2：10.4 mg，產率10 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01-7.93 (m, 2H), 7.90 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.61 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83-2.83 (m, 5H), 2.77 (s, 6H), 2.23 (br d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 3.2
383	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.3 %；質量觀測值：450.20；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：98.7 %；質量觀測值：450.30；滯留時間：1.48 min。製備型方法1：6.4 mg，產率6 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12-8.06 (m, 4H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.38 (br s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.33-2.97 (m, 5H), 2.77 (br s, 6H), 2.23 (br d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 68
384	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：503.20；滯留時間：0.87 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：503.30；滯留時間：1.31 min。製備型方法1：15.4 mg，產率12 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.27 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (br d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.49-4.20 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.58-3.44 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 4H), 3.08-2.85 (m, 2H), 2.76 (br s, 6H), 2.27-2.13 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 41
385	LCMS $(M+H)^+$ = 517.3。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.17-8.12 (m, 2H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.47-7.40 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (br s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.07 (br d, *J*=11.5 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.66-2.43 (m, 7H), 2.09 (br s, 2H), 1.95 (br d, *J*=11.1 Hz, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 180
386	LCMS $(M+H)^+$ = 517.3。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.17-8.10 (m, 2H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.62 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.86 (td, *J*=12.3, 1.9 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.14 (br d, *J*=9.4 Hz, 2H), 1.91 (qd, *J*=11.9, 3.0 Hz, 2H), 1.36 (br t, *J*=6.7 Hz, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 270
387	LCMS $(M+H)^+$ = 561.3。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.18-8.13 (m,

	2H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.37 (dd, *J*=11.1, 1.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.01 (br d, *J*=11.8 Hz, 2H), 2.91-2.66 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.41-2.20 (m, 1H), 2.14 (br t, *J*=11.4 Hz, 2H), 2.02-1.86 (m, 6H), 1.76 (br d, *J*=9.6 Hz, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 56
388	LCMS $(M+H)^+$ = 533.3。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.18-8.12 (m, 2H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (dd, *J*=11.1, 1.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.89 (br s, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.72 (br s, 2H), 2.53 (br d, *J*=7.6 Hz, 4H), 2.50 (br s, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 230
389	LCMS $(M+H)^+$ = 535.3。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.18-8.12 (m, 2H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.41 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=11.2, 1.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.89-2.79 (m, 8H), 2.79 (s, 3H), 2.67 (br d, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.13 (br t, *J*=7.1 Hz, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 330
390	LCMS $(M+H)^+$ = 535.3。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.17-8.13 (m, 2H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.07 (br d, *J*=11.8 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.47 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.15 (br t, *J*=11.4 Hz, 2H), 1.96 (br d, *J*=11.7 Hz, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 91
391	LCMS $(M+H)^+$ = 579.3。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.19-8.13 (m, 2H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.44 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.04 (br d, *J*=11.7 Hz, 2H), 2.94-2.63 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.42-2.23 (m, 1H), 2.18 (br t, *J*=11.5 Hz, 2H), 2.02-1.85 (m, 6H), 1.78-1.66 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 180
392	LCMS $(M+H)^+$ = 553.2。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.16 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 8.05 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.07 (br d, *J*=11.7 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.16 (br t, *J*=11.4 Hz, 2H), 1.87 (br d, *J*=12.1 Hz, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 470
393	LCMS $(M+H)^+$ = 543.3。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.18-8.12 (m, 2H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.66 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.51-7.40 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.64 (br s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.66-2.51 (m, 1H), 2.42 (br s, 2H), 2.19-1.69 (m, 8H), 0.65-0.35 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 330
394	LCMS $(M+H)^+$ = 561.3。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.18-8.12 (m, 2H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (br s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.66-2.49 (m, 1H), 2.42 (br s, 2H), 2.25-2.05 (m, 2H), 2.01-1.67 (m, 6H), 0.69-0.38 (m, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 560
395	LCMS $(M+H)^+$ = 460.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.16 (m, 2H), 8.15-8.11 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.48 (br s, 4H), 1.72 (br s, 4H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 1400
396	LCMS $(M+H)^+$ = 557.3。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.15 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.42 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (br s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.92-2.69 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.57-2.29 (m, 6H), 1.92-1.69 (m, 3H), 0.99 (br

	d, *J*=6.2 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 200
397	LCMS $(M+H)^+$ = 543.3。^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.17-8.12 (m, 2H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.50-3.22 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.95 (br s, 2H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.65 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 2.47 (br s, 4H), 1.30 (br s, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 86
398	LCMS $(M+H)^+$ = 515.2. ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.17-8.12 (m, 2H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.93-2.80 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.71 (br s, 2H), 2.59-2.45 (m, 4H), 2.49 (s, 3H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 130
399	LCMS $(M+H)^+$ = 529.1。^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.15 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.64 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.49-3.31 (m, 8H), 3.13 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.43-2.26 (m, 1H), 0.99 (br d, *J*=4.9 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 97
400	LCMS $(M+H)^+$ = 557.2。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (br d, *J*=1.8 Hz, 4H), 7.77 (s, 3H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.71-3.55 (m, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.17 (s, 5H), 2.80 (br s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.41-2.26 (m, 2H), 2.17-1.86 (m, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 76
401	LCMS $(M+H)^+$ = 583.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25-8.10 (m, 4H), 7.77 (s, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77-3.55 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.26-3.13 (m, 2H), 3.06-2.86 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.42-2.24 (m, 2H), 2.15-1.87 (m, 6H), 1.26-1.12 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 2H), 0.91-0.76 (m, 2H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 100
402	LCMS $(M+H)^+$ = 529.3。^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.17-8.12 (m, 2H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.37 (br d, *J*=3.6 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.30-2.02 (m, 4H), 1.84-1.61 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 3.9
403	LCMS $(M+H)^+$ = 547.3。^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.17-8.12 (m, 2H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (dd, *J*=11.2, 1.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (br s, 2H), 3.34 (br s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.94 (br d, *J*=11.4 Hz, 2H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.15 (br s, 4H), 1.85-1.43 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 81
404	LCMS $(M+H)^+$ = 547.2。^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.17-8.12 (m, 2H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 4H), 7.37 (dd, *J*=11.2, 1.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.63-3.32 (m, 7H), 3.14 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.61-2.37 (m, 1H), 1.11-0.98 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 69
405	LCMS $(M+H)^+$ = 561.1。^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.15 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.27 (br d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.06 (br d, *J*=9.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.99 (br d, *J*=10.8 Hz, 2H), 2.87-2.54 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.37-2.16 (m, 1H), 2.09 (br t, *J*=11.3 Hz, 2H), 2.01-1.75 (m, 8H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 21
406	LCMS $(M+H)^+$ = 547.3。^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.18-8.12 (m, 2H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.06 (br d, *J*=9.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.92

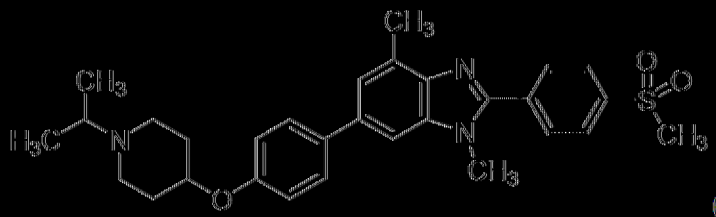
	(br d, *J*=10.7 Hz, 2H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 4H), 1.84-1.53 (m, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 130
407	LCMS $(M+H)^+$ = 569.1. ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.23 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 8.12 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.69-7.57 (m, 3H), 7.45 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (br d, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.05 (br d, *J*=10.8 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.01-2.49 (m, 3H), 2.17-1.71 (m, 12H), 1.21 (q, *J*=6.5 Hz, 2H), 0.84-0.78 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 46
408	分析型LC/MS (方法1)：純度：94.1 %；質量觀測值：573.60；滯留時間：1.07 min。(方法2)：純度：93.7 %；質量觀測值：573.60；滯留時間：1.28 min。製備型方法1：50 mg，產率47 %；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 8.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.79-7.69 (m, 3H), 7.43 (br d, *J*=8.2 Hz, 3H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.57-2.56 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 4H), 2.09-1.90 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 3H), 1.66 (br s, 4H), 1.49-1.33 (m, 2H), 1.29-1.11 (m, 2H), 0.72 (br s, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 140
409	分析型LC/MS (方法1)：純度：99 %；質量觀測值：547.20；滯留時間：1.16 min。(方法2)：純度：99.4 %；質量觀測值：547.20；滯留時間：1.40。製備型方法1：83 mg，產率88 %；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25-8.09 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.42 (br d, *J*=7.9 Hz, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.79-3.59 (m, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.61 (br s, 2H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.97 (br s, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.70 (br s, 3H), 1.54-1.35 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 5.3
410	分析型LC/MS (方法1)：純度：95.4 %；質量觀測值：559.20；滯留時間：1.23 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：559.30；滯留時間：1.49。製備型方法1：76 mg，產率94 %；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 8.13 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.38 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 4.03-3.82 (m, 1H), 3.63-3.44 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.21 (br d, *J*=15.0 Hz, 5H), 2.53-2.49 (m, 4H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.24-1.18 (m, 2H), 0.83 (d, *J*=6.1 Hz, 6H), 0.72 (br s, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 44
411	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：573.20；滯留時間：1.13 min。(方法2)：純度：97.1 %；質量觀測值：573.20；滯留時間：1.49。製備型方法1：40 mg，產率48 %；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41-8.27 (m, 2H), 8.12 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.81-7.66 (m, 3H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.38 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.31-3.23 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.92 (s, 4H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 2H), 0.82 (d, *J*=6.7 Hz, 6H), 0.76-0.69 (m, 2H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 0.85
412	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.7 %；質量觀測值：601.30；滯留時間：1.15 min。(方法2)：純度：97.1 %；質量觀測值：601.30；滯留時間：1.45。製備型方法1：85 mg，產率98 %；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36-8.36 (m, 1H), 8.34 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.13 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.80-7.65 (m, 3H), 7.45 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 7.39 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.30-3.17 (m, 7H), 2.26-2.08 (m, 1H), 1.92 (s, 4H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.21 (br d, *J*=6.7 Hz, 4H), 0.73 (br s, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 77

413	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.3 %；質量觀測值：517.19；滯留時間：1.03 min。(方法2)：純度：94.9 %；質量觀測值：517.19；滯留時間：1.51。製備型方法1：53 mg，產率88 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO d_6) δ 8.22 8.10 (m, 4H), 7.81 7.67 (m, 3H), 7.47 7.36 (m, 3H), 4.01 3.96 (m, 3H), 3.60 3.48 (m, 1H), 2.70 2.63 (m, 3H), 2.56 2.50 (m, 8H), 2.49 2.35 (m, 3H), 1.09 0.91 (m, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM)：1900
414	分析型LC/MS (方法1)：純度：96.4 %；質量觀測值：531.37；滯留時間：1.06 min。(方法2)：純度：96.4 %；質量觀測值：531.37；滯留時間：2.01。製備型方法1：23 mg，產率38 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO d_6) δ 8.24 8.06 (m, 4H), 7.79 7.65 (m, 3H), 7.49 7.32 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.54 3.47 (m, 1H), 3.46 3.38 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.48 2.13 (m, 5H), 2.02 (br d, *J* 11.4 Hz, 2H), 1.83 1.55 (m, 1H), 0.84 (d, *J* 6.5 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM)：1800
415	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：553.30；滯留時間：0.98 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：553.30；滯留時間：1.50 min。製備型方法2：52 mg，產率35 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO d_6) δ 8.28 8.23 (m, 2H), 8.11 (d, *J* 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* 8.2 Hz, 1H), 7.17 7.13 (m, 1H), 4.08 3.97 (m, 1H), 3.76 3.54 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.33 3.19 (m, 1H), 3.08 2.90 (m, 3H), 2.61 2.49 (m, 4H), 2.38 2.26 (m, 2H), 2.24 1.98 (m, 7H), 1.08 (br d, *J* 11.0 Hz, 2H), 0.98 (br d, *J* 6.4 Hz, 6H), 0.70 (br s, 2H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM)：65

|0417|

實例416

6-(4-((1-異丙基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑



(416)

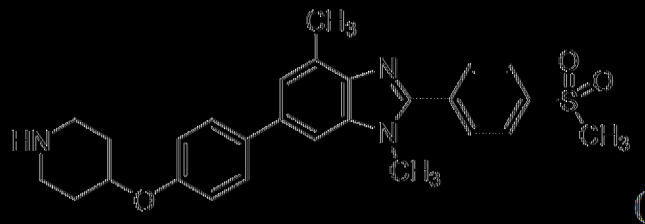
步驟A。中間物416A。製備4-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

(416A)

向40 mL小瓶中添加中間物22A (230 mg，0.61 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(250 mg，0.61 mmol)、XPhos Pd G3 (26 mg，0.030 mmol)、1,4-二噁烷(10 mL)，接著添加溶解於水(2 mL)中之磷酸三鉀(450 mg，2.1 mmol)。將容器用N_2沖洗且在85℃下攪拌反應混合物。18 h後，使反應混合物冷卻，用水(100 mL)稀釋且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析(80 g矽膠濾筒；A：DCM，B：MeOH；30 min梯度；0% B至15% B；流動速率：60 mL/min)純化殘餘物。合併對應於產物之溶離份，濃縮且真空乾燥，得到呈淡黃色固體之標題化合物(340 mg，0.59 mmol，產率97%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.26-8.18 (m, 2H), 8.15-8.06 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 3H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 3H), 1.22 (s, 9H) (一個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：576.3；滯留時間：1.821 min。

|0418|

步驟B. 中間物416B. 製備1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑鹽酸鹽



(416B)

向100 mL梨形燒瓶中添加中間物416A (340 mg，0.59 mmol)、MeOH (20 mL)及含4 M HCl之二噁烷(10 mL)。30 min後，濃縮溶劑且使殘餘物與甲苯(2×)共蒸發，且真空乾燥產物，得到呈茶色固體之標題化合

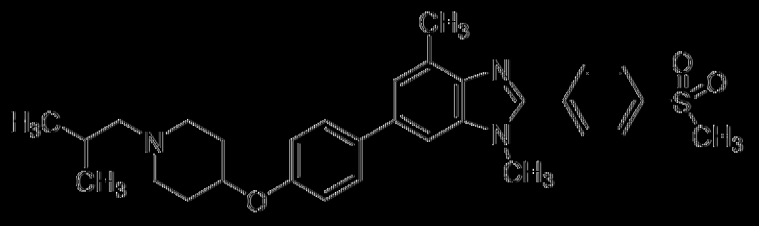
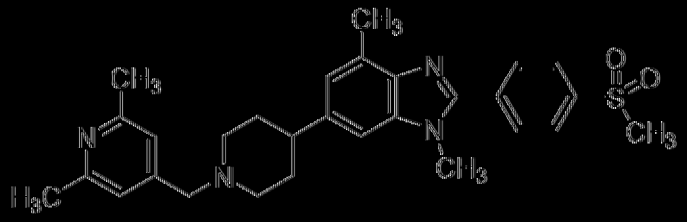
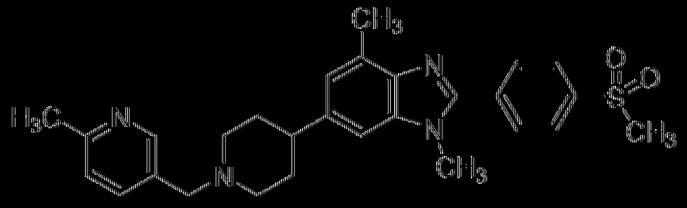
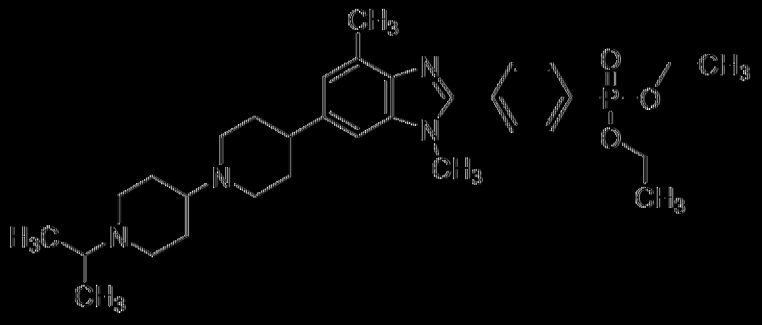
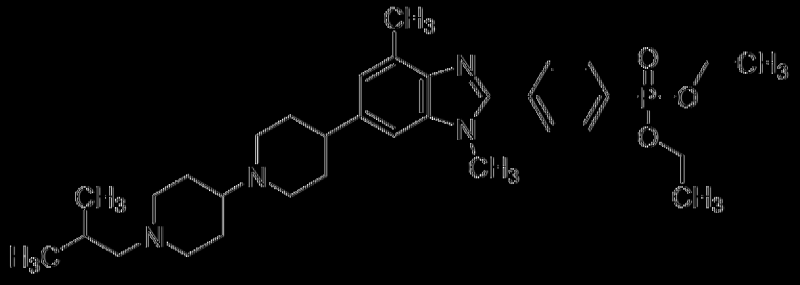
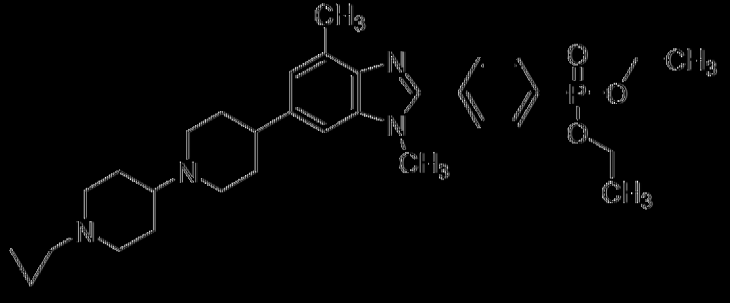
物(300 mg，0.59 mmol，產率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.37-8.31 (m, 2H), 8.23-8.19 (m, 2H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 3H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 3H), 3.28-3.18 (m, 3H), 2.77 (s, 3H) (一個質子不清楚)。分析型LC/MS (方法4)：質量觀測值：476.2；滯留時間：1.025 min。

【0419】

步驟C. 實例416

向40 mL小瓶中添加中間物416B (60 mg，0.12 mmol)、丙-2-酮(34 mg，0.59 mmol)、AcOH (7.4 μL，0.13 mmol)、硫酸鎂(210 mg，1.8 mmol)及DMF (2 mL)。攪拌反應混合物20 min，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(120 mg，0.59 mmol)且攪拌反應混合物。18 h後，將反應混合物用10% IPA/$CHCl_3$ (40 mL)稀釋且過濾。將濾液分配於10% KOH (用固體NaCl飽和) (20 mL)中且分離各層。用10% IPA/$CHCl_3$ (10 mL)萃取水相，合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (製備型方法1)純化粗物質，得到標題化合物(49 mg，0.095 mmol，產率79%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.11 (m, 4H), 7.73-7.65 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 4.55-4.46 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.64 (s, 5H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.08 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H)。分析型LC/MS (方法1)：純度：97.3 %；質量觀測值：518.22；滯留時間：1.14 min。(方法2)：純度：97.1 %；質量觀測值：518.12；滯留時間：1.50 min。TLR9 IC_{50} (nM) = 1200。

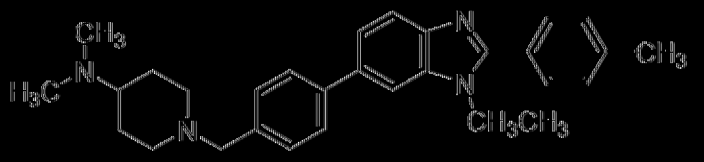
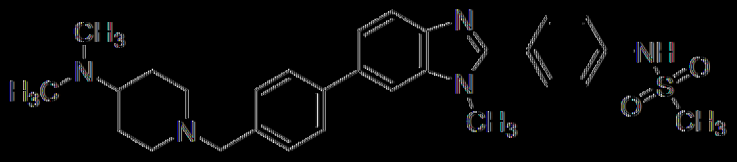
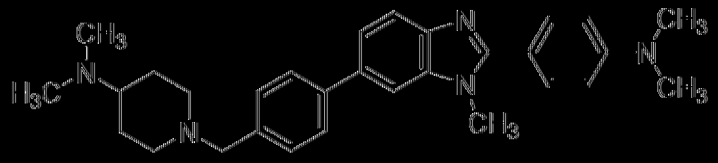
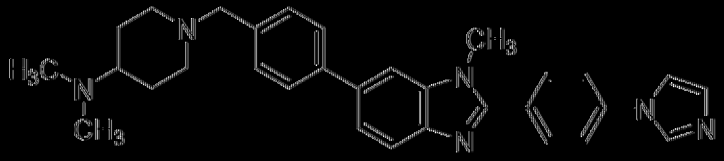
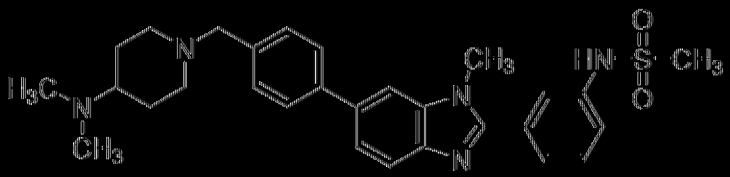
[0420] 根據上文別處所描述之通用方法，使用適當起始物質、試劑及條件來製備以下實例。

417		實例 416
418		實例 22
419		實例 22
420		實例 22
421		實例 22
422		實例 22

實例編號	LC/MS、製備型HPLC方法、產率及^{1}H NMR
417	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：531.92；滯留時間：1.27 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：531.95；滯留時間：1.66 min。製備型方法1：21 mg，產率33 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.08 (m, 4H), 7.73-7.65 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.1$_{1\text{-}6}$.99 (m, 2H), 4.50-4.38 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.63 (s, 4H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.19 (br s, 2H), 2.06 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 2H), 0.87 (d, *J*=6.6 Hz, 6H) (兩個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 800
418	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：503.20；滯留時間：0.88 min。(方法2)：純度：98.4 %；質量觀測值：503.30；滯留時間：1.68 min。製備型方法1：67 mg，產率87 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.05 (m, 4H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.02 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 5H), 2.42 (s, 5H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 4H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 2500
419	分析型LC/MS (方法1)：純度：98.5 %；質量觀測值：489.20；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：92.2 %；質量觀測值：489.00；滯留時間：1.48 min。製備型方法1：45 mg，產率56 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42-8.35 (m, 1H), 8.17-8.06 (m, 4H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.09 (br d, *J*=3.1 Hz, 2H), 1.79 (br d, *J*=5.8 Hz, 4H) (三個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 2100
420	分析型LC/MS (方法1)：純度：91.6 %；質量觀測值：567.30；滯留時間：1.09 min。(方法2)：純度：97.1 %；質量觀測值：567.30；滯留時間：1.49 min。製備型方法1：56 mg，產率72 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08-7.96 (m, 2H), 7.96-7.84 (m, 2H), 7.38-7.22 (m, 1H), 7.07-6.90 (m, 1H), 4.15-4.02 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.86-2.69 (m, 1H), 2.53 (br d, *J*=19.3 Hz, 8H), 2.31 (br s, 4H), 1.86-1.62 (m, 5H), 1.55-1.35 (m, 2H), 1.28 (t, *J*=7.0 Hz, 5H), 1.00 (br d, *J*=6.4 Hz, 6H) (一個質子不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) = 140
421	分析型LC/MS (方法1)：純度：93.4 %；質量觀測值：581.20；滯留時間：1.13 min。(方法2)：純度：96.7 %；質量觀測值：581.40；滯留時間：1.69 min。製備型方法1：41 mg，產率53 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (br dd, *J*=7.8, 3.5 Hz, 2H), 7.89 (dd, *J*=12.7, 8.1 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.17-4.01 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.55 (s, 5H), 2.39-2.21 (m, 3H), 2.02 (br s, 2H), 1.89-1.61 (m, 8H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.28 (t, *J*=7.0 Hz, 6H), 0.86 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。TLR9 IC_{50} (nM) = 140
422	分析型LC/MS (方法1)：純度：100 %；質量觀測值：565.30；滯留時間：0.93 min。(方法2)：純度：100 %；質量觀測值：565.40；滯留時間：1.48 min。製備型方法2：36 mg，產率51 %；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09-8.00 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.46-7.28 (m, 1H), 7.1$_{1\text{-}6}$.95 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.73-3.52 (m, 1H), 3.29-2.95 (m, 2H), 2.62-2.47 (m, 9H), 2.40-2.24 (m, 2H), 2.11 (br s, 6H), 1.28 (t, *J*=7.0 Hz, 6H), 1.04-0.87 (m, 2H), 0.86-0.71 (m, 2H) (兩個質子

		不清楚)。TLR9 IC_{50} (nM) : : 180

〔0421〕 根據本文中別處所描述之通用方法，使用適當起始物質、試劑及條件來製備以下實例。

實例編號	結構
423	
424	
425	
426	
427	

實例編號	分析型LC/MS、製備型HPLC方法、產率及1H NMR
425	分析型LC/MS (方法2)：純度：93.4%；質量觀測值：417.3；滯留時間：1.5 min.；製備型方法1：2.7 mg，產率8%；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.67 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.59 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.87 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.27 (br s, 6H), 2.14 - 2.04 (m, 3H), 2.01 - 1.87 (m, 5H), 1.83 - 1.64 (m, 7H), 1.48 - 1.35 (m, 3H); TLR9 IC_{50} (nM) : : 61
426	分析型LC/MS (方法1)：純度：100%；質量觀測值：493.2；滯留時間：1.18 min;分析型LC/MS (方法2)：純度：97.8%；質量觀測值：493.2；滯留時間：1.71 min。製備型方法1：1.3 mg，產率3%；^{1}H NMR ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (br d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.91 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 4.45 - 4.24 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.10 - 2.84 (m, 2H), 2.76 (br s, 6H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.02 -

	1.84 (m, 3H) (兩個質子不清楚); TLR9 IC_{50} (nM) = nd
427	分析型LC/MS (方法1)：純度：100%；質量觀測值：349.1；滯留時間：0.67 min;分析型LC/MS (方法2)：純度：90.5%；質量觀測值：349.1；滯留時間：0.67 min。製備型方法1：1.6 mg，產率7%；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 3H), 7.52 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 2.93 (br d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 6H), 1.99 (br t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.85 (br d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H); TLR9 IC_{50} (nM) = nd

【0422】

生物分析

本發明之化合物之藥理學特性可藉由多種生物分析確認。已對本發明化合物進行下文所例示之生物分析。

【0423】

TLR7/8/9抑制報導子分析

將過度表現人類TLR7、TLR8或TLR9受體之HEK-Blue™細胞(Invivogen)用於使用誘導型SEAP (分泌之胚胎鹼性磷酸酶)報導基因在與五個NF-κB及AP-1結合位點融合之IFN-β最小啟動子的控制下篩選此等受體之抑制劑。簡言之，將細胞接種至Greiner 384孔盤(對於TLR7而言15000個細胞/孔；對於TLR8而言20,000個細胞/孔；且對於TLR9而言25,000個細胞/孔)中且隨後用含測試化合物之DMSO處理，得到0.05 nM至50 μM之最終劑量反應濃度範圍。在室溫下預處理化合物30分鐘後，隨後用TLR7配體(最終濃度為7.5 μM之加德莫特(gardiquimod))、TLR8配體(最終濃度為15.9 μM之R848)或TLR9配體(最終濃度為5 nM之ODN2006)刺激細胞以使誘導SEAP產生的NF-κB及AP-1活化。在37℃、5% CO_2下培育22小時後，藉由根據製造商之規範添加允許偵測SEAP之細胞培養基HEK-Blue™偵測試劑(Invivogen)來測定SEAP含量。以相較於用已知抑制劑處理之孔僅用促效劑加DMSO處理的孔中存在的HEK-Blue信號以降

低%形式測定抑制百分比。

表1

實例編號	TLR 9 IC_{50} (μM)	TLR 7 IC_{50} (μM)	TLR 8 IC_{50} (μM)
1	0.056	5.9	1.1
2	0.123	16	>50
3	0.169	0.28	>50
4	0.253	4.7	>50
5	0.250	6.8	0.84
6	0.191	2.9	29
7	0.283	5.7	>50
8	0.210	2.5	>50
9	0.249	2.7	1.3
10	0.244	>50	>50
11	0.033	5.0	>50
12	0.060	22	>50
13	0.617	>50	>50
14	0.509	>50	>50
15	0.019	7.1	>50
16	0.0104	10	>50
17	0.025	6.5	>50
18	0.029	7.7	>50
19	0.028	2.5	>50
20	0.069	4.1	>50
21	0.024	2.6	>50
22	0.0076	24	>50
23	0.159	8.8	>50
24	0.048	3.0	>50
25	0.164	3.0	>50
26	0.132	32	>50
27	0.106	2.4	>50
28	0.019	2.7	>50
29	0.0112	6.6	>50
30	0.254	9.8	>50
31	0.749	>50	>50
32	0.212	5.7	>50
33	0.681	8.1	35.0
34	0.173	16	>50
35	0.852	25	>50
36	0.357	6.6	4.6
37	0.388	7.5	>50
38	0.208	3.4	>50
39	0.590	6.4	30
40	0.149	2.3	46
41	0.404	3.7	1.6
42	0.255	32	>50
43	0.0098	0.65	31.0
44	0.052	9.1	5.5

45	0.020	11	>50
46	0.610	18	>50
47	0.013	7.2	>50
48	0.019	>50	>50
49	0.065	5.8	>50
50	0.023	2.9	>50
51	0.130	20	>50
52	0.129	4.8	>50
53	0.421	24	>50
54	0.131	7.7	>50
55	0.140	9.3	>50
56	0.050	3.2	>50
57	0.171	16	>50
58	0.047	3.1	>50
59	0.100	3.8	>50
60	0.045	1.5	>50
61	0.049	n.d.	n.d.
62	0.345	0.74	>50
63	0.196	n.d.	n.d.
64	0.091	n.d.	n.d.
65	0.297	n.d.	n.d.
66	0.069	n.d.	n.d.
67	0.044	n.d.	n.d.
68	0.085	n.d.	n.d.
69	0.241	n.d.	n.d.
70	0.208	n.d.	n.d.
71	1.77	n.d.	n.d.
72	0.088	n.d.	n.d.
73	0.270	n.d.	n.d.
74	0.037	n.d.	n.d.
75	0.063	n.d.	n.d.
76	0.257	n.d.	n.d.
77	0.031	n.d.	n.d.
78	0.267	n.d.	n.d.
79	0.111	n.d.	n.d.
80	0.358	n.d.	n.d.
81	0.049	n.d.	n.d.
82	0.032	n.d.	n.d.
83	0.210	n.d.	n.d.
84	0.072	18.6	>25
85	0.106	5.7	>25
86	0.300	5.2	>50
87	0.950	>50	>50
88	0.363	>50	>50
89	0.162	>50	>50
90	0.231	>50	>50
91	0.104	19.4	>50
92	0.105	>50	>50
93	0.650	>50	>50
94	0.073	>50	>50

95	0.029	>50	>50
96	0.073	7.3	>50
97	0.079	47.0	>50
98	0.010	23.8	>50
99	0.358	38.3	>50
100	0.062	39.9	>50
101	0.075	19.5	>50
102	0.030	9.8	>50
103	0.054	25.9	>50
104	0.140	39.2	>50
105	0.095	25.5	>50
106	0.387	35.1	>50
107	0.269	5.8	>50
108	0.0258	24.0	>50
109	0.090	17.2	>50
110	0.083	1.2	>50
111	0.024	1.5	>50
112	0.127	>50	>50
113	0.032	>50	>50
114	0.013	>50	16.7
115	0.024	1.9	n.d.
116	0.051	3.5	>50
117	0.071	2.2	>50
118	0.116	19.2	>25
119	1.09	n.d.	n.d.
120	0.178	n.d.	n.d.
121	0.019	14.5	>25
122	0.139	8.9	>25
123	0.889	n.d.	n.d.
124	0.577	3.1	>50
125	0.028	0.6	2.1
126	0.588	n.d.	4.5
127	0.031	n.d.	n.d.
128	0.268	n.d.	n.d.
129	0.185	n.d.	n.d.
130	0.022	n.d.	n.d.
131	0.059	n.d.	n.d.
132	0.202	n.d.	n.d.
133	2.20	n.d.	n.d.
134	0.020	n.d.	n.d.
135	0.023	n.d.	n.d.
136	0.136	n.d.	n.d.
137	0.019	n.d.	n.d.
138	0.062	n.d.	n.d.
139	0.211	n.d.	n.d.
140	0.290	n.d.	n.d.
141	0.248	n.d.	n.d.
142	0.068	n.d.	n.d.
143	0.085	n.d.	n.d.
144	0.062	n.d.	n.d.

145	0.024	n.d.	n.d.
146	0.070	n.d.	n.d.
147	0.199	n.d.	n.d.
148	0.034	n.d.	n.d.
149	0.047	n.d.	n.d.
150	0.032	n.d.	n.d.
151	0.172	n.d.	n.d.
152	0.084	14.7	>25
153	0.0123	14.3	>25
154	0.030	9.0	>25
155	0.163	n.d.	n.d.
156	0.031	8.9	>25
157	0.339	n.d.	n.d.
158	1.61	>25	>25
159	0.934	>25	>25
160	0.052	23.5	>25
161	0.211	>25	>25
162	0.061	19.9	>25
163	0.599	6.2	>25
164	0.109	>25	>25
165	1.30	>25	>25
166	0.040	4.7	>25
167	0.788	>25	>25
168	0.051	14.0	>25
169	0.204	10.5	23.7
170	4.44	n.d.	n.d.
171	0.653	n.d.	n.d.
172	1.78	n.d.	n.d.
173	1.11	n.d.	n.d.
174	0.480	>50	>50
175	0.527	n.d.	n.d.
176	0.680	n.d.	n.d.
177	0.120	>50	>50
178	0.238	>50	>50
179	0.184	>50	>50
180		>50	>50
181	0.641	>50	>50
182	0.316	>50	>50
183	0.110	>50	>50
184	0.850	>50	>50
185	0.697	>50	>50
186	7.30	>50	>50
187	0.523	>50	>50
188	0.441	>50	>50
189	0.154	>50	>50
190	2.63	>50	>50
191	0.096	3.8	>50
192	0.186	>50	>50
193	0.082	>50	>50
194	0.631	45.6	>50

195	0.490	>50	>50
196	0.578	>50	>50
197	0.155	>50	>50
198	0.057	>50	>50
199	0.075	25.6	>50
200	0.380	47.8	>50
201	0.097	14.4	>50
202	0.502	>50	>50
203	0.108	15.4	>50
204	0.781	>50	>50
205	0.114	21.3	>50
206	0.840	>50	>50
207	0.110	18.3	>50
208	0.937	>50	>50
209	0.081	16.7	16.7
210		>50	>50
211	0.165	>50	>50
212	0.456	>50	>50
213	0.335	>50	>50
214	4.66	>50	>50
215	0.070	17.0	>50
216	0.269	23.2	>50
217	0.125	12.9	>50
218	0.140	5.6	48.7
219	0.065	18.5	>50
220	0.683	41.9	>50
221	0.354	7.8	>50
222	0.133	35.6	>50
223	0.290	>50	>50
224	0.192	25.7	>50
225	5.35	>50	>50
226	0.898	>50	>50
227	0.407	27.4	>50
228	0.069	1.4	16.7
229	0.095	43.2	>50
230	0.036	32.4	>50
231	0.058	>50	>50
232	0.045	22.4	>50
233	0.058	29.0	>50
234	0.152	>50	>50
235	1.73	>50	>50
236	0.099	>50	>50
237	0.087	>50	>50
238	0.058	34.6	>50
239	0.290	51.2	>50
240	0.121	6.6	>50
241	1.71	>50	>50
242	0.158	14.2	>50
243	0.943	>50	>50
244	3.57	>50	>50

245	1.06	>50	>50
246	0.398	26.2	>50
247	0.030	21.1	>50
248	0.078	>50	>50
249	0.032	21.5	>50
250	0.110	36.7	>50
251	0.071	19.5	>50
252	0.059	14.8	>50
253	0.278	>50	>50
254	5.31	>50	>50
255	0.072	>50	>50
256	0.315	17.6	>50
257	0.049	30.7	>50
258	0.100	18.8	>50
259	0.500	>50	>50
260	0.660	21.5	>50
261	0.154	7.9	>50
262	0.171	14.1	>50
263	1.77	11.9	n.d.
264	0.281	2.3	20.7
265	1.04	7.6	>50
266	0.097	18.6	>50
267	0.347	>50	>50
268	0.060	27.6	>50
269	0.176	12.0	21.5
270	0.065	17.7	>50
271	0.407	31.6	>50
272	0.600	0.0	>50
273	0.303	7.5	>50
274	0.051	26.1	>50
275	0.089	>50	>50
276	0.167	1.5	>50
277	0.269	1.0	16.3
278	0.058	9.0	>50
279	1.22	19.5	>50
280	0.073	0.7	>50
281	0.124	7.0	>50
282	0.108	7.1	>50
283	0.016	4.7	>50
284	0.118	5.3	>50
285	0.248	4.8	>50
286	0.041	29.0	>50
287	0.104	0.0	>50
288	0.105	31.7	>50
289	0.029	3.2	>50
290	0.144	22.2	>50
291	0.057	1.8	34.8
292	0.147	21.7	>50
293	0.011	8.2	44.2
294	0.055	2.3	>50

295	0.024	0.7	>50
296	0.022	14.1	>50
297	0.023	12.5	>50
298	0.058	3.0	>50
299	0.0033	2.1	>50
300	0.020	2.9	>50
301	0.048	3.1	>50
302	0.048	1.9	>50
303	0.014	4.2	>50
304	0.180	12.3	>50
305	0.090	8.6	>50
306	0.017	9.5	>50
307	0.0035	20.5	>50
308	0.0067	2.6	>50
309	0.034	1.9	>50
310	0.046	>50	>50
311	0.072	>50	>50
312	0.064	>50	>50
313	0.069	>50	>50
314	0.192	6.1	>50
315	0.147	6.2	>50
316	0.014	>50	16.7
317	0.018	>50	16.7
318	0.269	10.2	>50
319	0.094	1.4	>50
320	0.077	n.d.	n.d.
321	0.036	1.9	>50
322	0.012	1.4	>50
323	0.060	2.1	>50
324	0.042	1.5	>50
325	0.015	8.2	>50
326	0.023	1.3	>50
327	0.111	2.0	18.4
328	0.012	2.3	>50
329	0.028	1.2	>50
330	1.39	n.d.	n.d.
331	0.143	n.d.	n.d.
332	0.172	>50	>50
333	0.329	>50	>50
334	0.296	>50	>50
335	0.130	>50	>50
336	0.077	25.4	>50
337	0.053	1.2	>50
338	0.258	3.8	>50
339	0.343	12.7	>25
340	0.084	n.d.	n.d.
341	0.037	2.2	16.7
342	0.123	12.7	>25
343	0.156	12.6	>25
344	0.0124	10.8	>50

345	0.132	n.d.	n.d.
346	0.056	7.6	>25
347	0.044	n.d.	n.d.
348	0.180	n.d.	n.d.
349	0.024	n.d.	n.d.
350	0.055	n.d.	n.d.
351	0.048	n.d.	n.d.
352	0.026	n.d.	n.d.
353	0.016	0.1	8.2
354	0.085	7.5	0.7
355	0.011	0.2	3.1
356	0.041	n.d.	n.d.
357	0.032	0.3	7.9
358	0.0081	0.1	2.8
359	0.076	2.9	14.9
360	0.0097	0.7	26.3
361	0.020	n.d.	n.d.
362	0.152	n.d.	n.d.
363	0.100	4.3	n.d.
364	0.310	>50	>50
365	0.300	2.1	14.2
366	0.446	n.d.	n.d.
367	0.508	2.3	1.9
368	0.414	1.4	1.7
369	0.121	0.9	n.d.
370	0.056	1.8	4.5
371	0.055	1.8	6.8
372	0.054	1.4	5.1
374	0.279	0.8	>50
375	0.203	1.3	0.4
376	0.206	0.8	1.4
377	0.346	1.3	19.6
378	0.349	2.2	17.1
379	0.098	1.0	18.8
380	0.174	1.3	0.3
381	0.140	n.d.	n.d.
382	3.24	n.d.	n.d.
383	0.068	2.2	2.3
384	41.0	n.d.	n.d.
385	0.179	1.2	5.6
386	0.267	1.7	4.4
387	0.056	0.0	7.3
388	0.227	0.4	3.2
389	0.327	0.3	1.8
390	0.091	4.2	10.2
391	0.178	2.1	11.7
392	0.466	10.2	6.4
393	0.334	>50	9.5
394	0.563	>50	5.7
395	1.36	11.2	n.d.

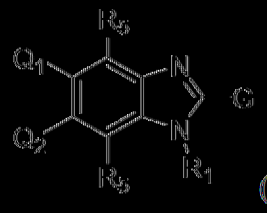
396	0.203	6.7	n.d.
397	0.086	2.6	n.d.
398	0.128	1.7	n.d.
399	0.097	1.0	2.7
400	0.076	1.5	1.3
401	0.104	2.7	1.2
402	0.0039	0.6	5.8
403	0.094	0.3	15.8
404	0.069	0.1	7.2
405	0.021	0.3	0.9
406	0.133	0.6	2.0
407	0.046	0.8	5.0
408	0.136	1.6	0.9
409	0.0053	1.5	1.0
410	0.044	n.d.	n.d.
411	0.0009	n.d.	n.d.
412	0.077	n.d.	n.d.
413	1.88	>50	5.4
414	177	n.d.	n.d.
415	0.065	n.d.	n.d.
416	1.19	n.d.	n.d.
417	0.800	n.d.	n.d.
418	2.51	n.d.	n.d.
419	2.14	2.3	8.4
420	0.136	>50	42.2
421	0.139	0.7	>50
422	0.180	4.0	27.3

n.d.：未測定

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物：



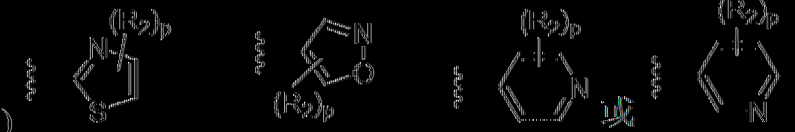
(I)

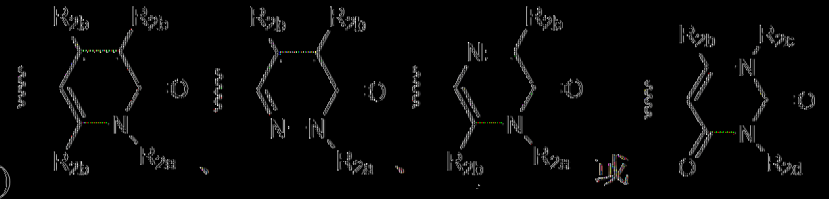
或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中：

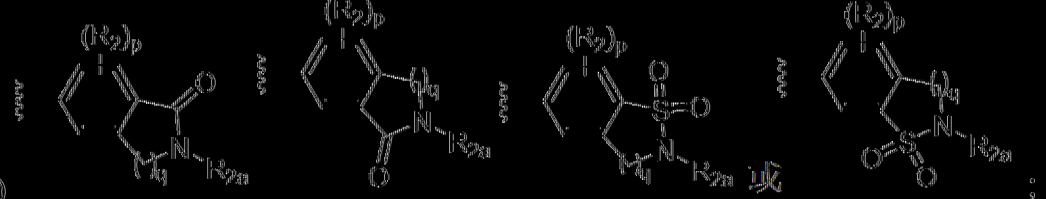
Q_1及Q_2中之一者為A，且Q_1及Q_2中之另一者為R_5；

G為：

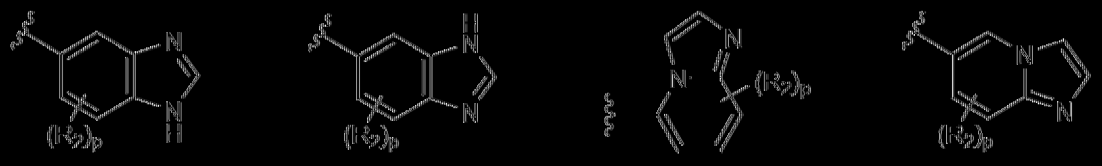
(i)經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、C_{3-6}環烷基、-NR_xR_x、-$C(O)NR_yR_y$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$S(O)_2$(苯基)、-$S(O)_2NR_xR_x$、-$NR_xS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-S(O)(NH)NR_xR_x及-$P(O)(OCH_2CH_3)_2$；

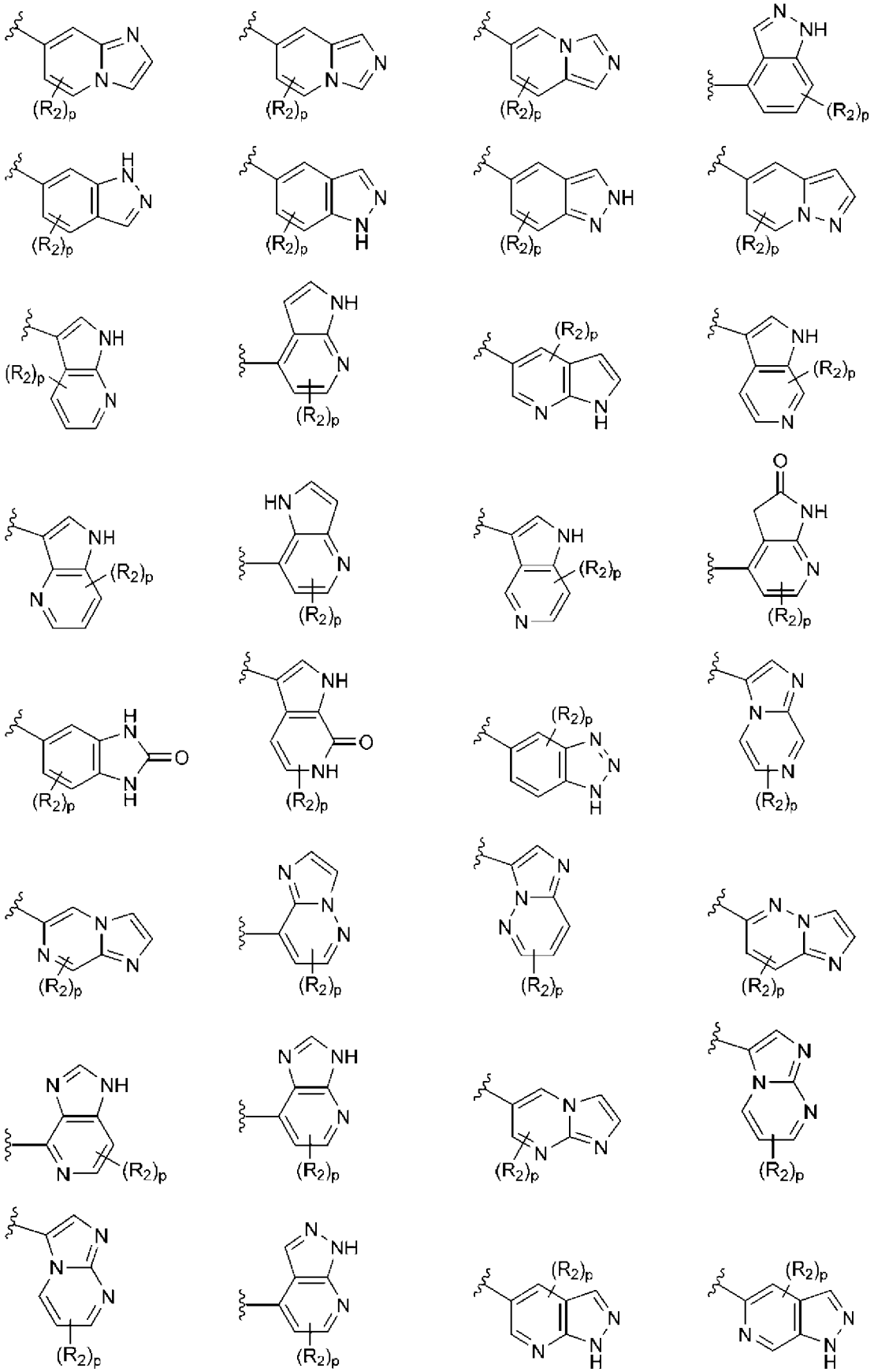
(ii)  ；

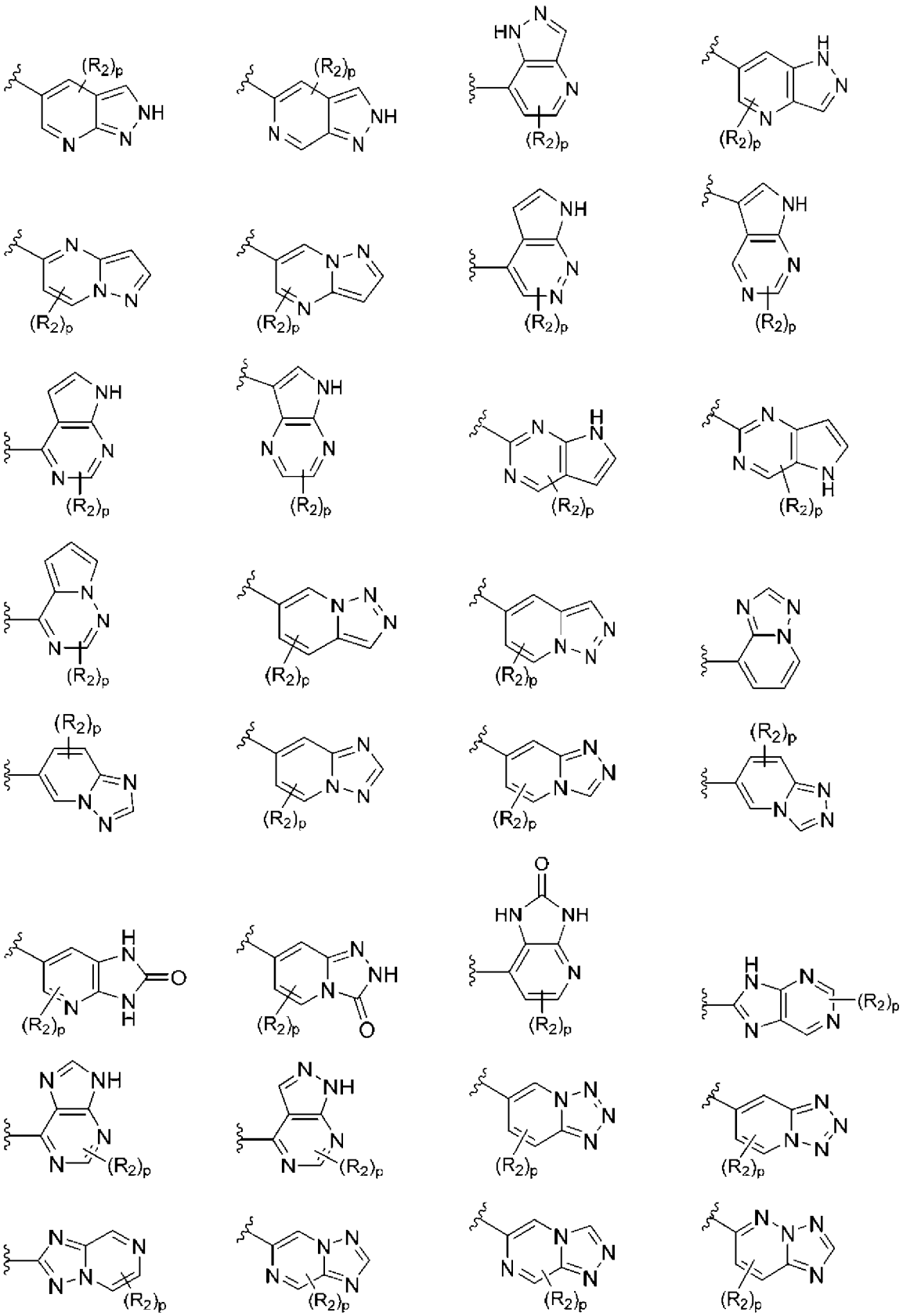
(iii)  ；

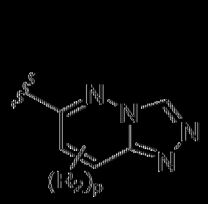
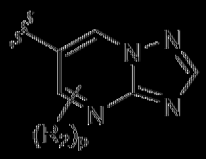
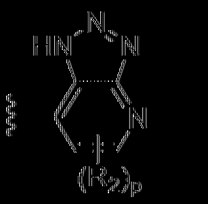
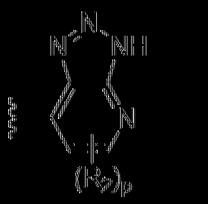
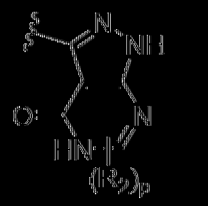
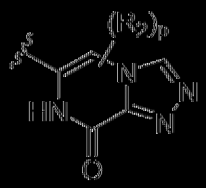
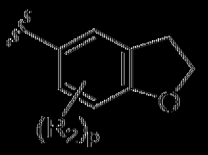
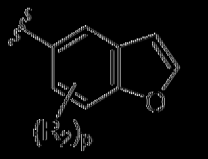
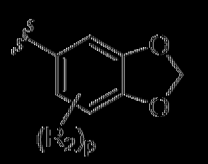
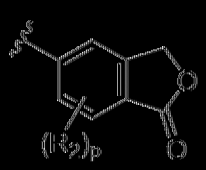
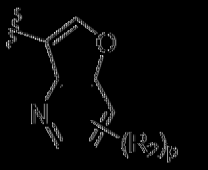
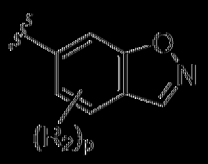
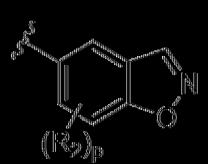
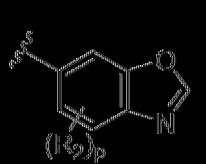
(iv)  ；

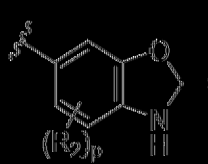
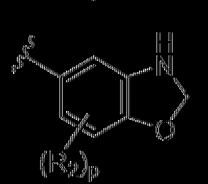
(v)選自以下之9員雜環：

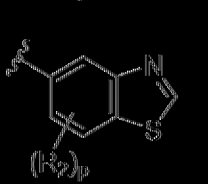


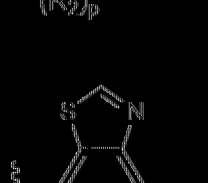
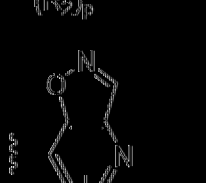


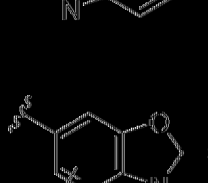
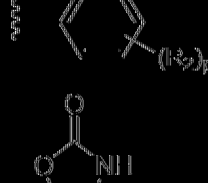
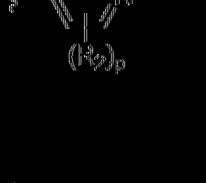
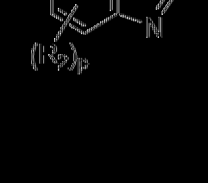
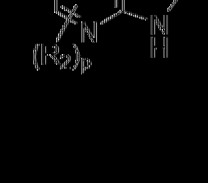
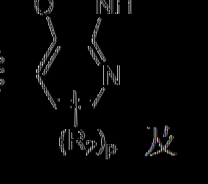
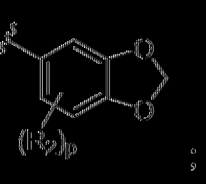
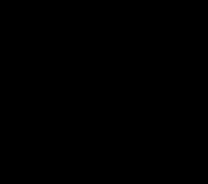
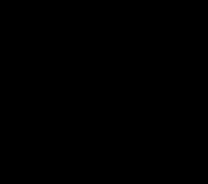


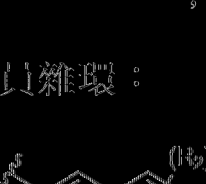















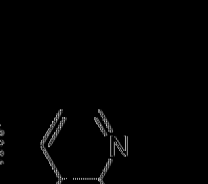
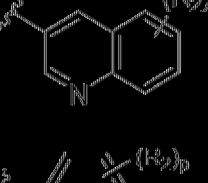
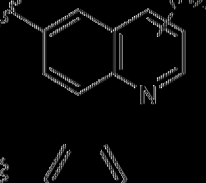
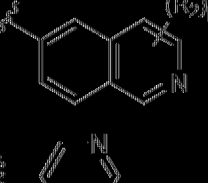
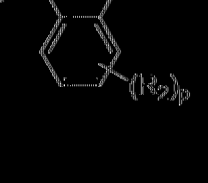
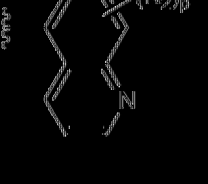
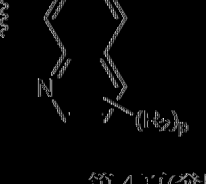





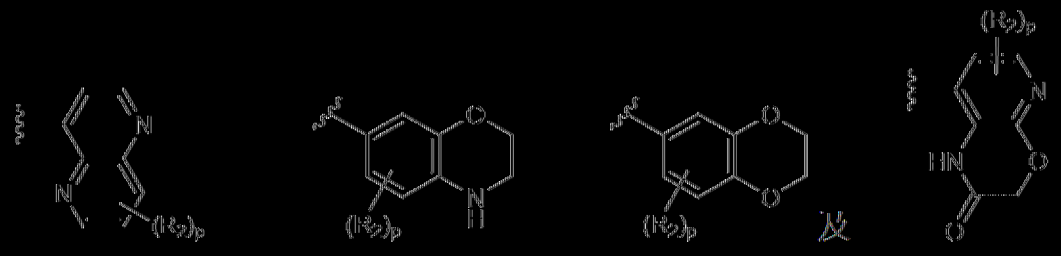











及

；或

(vi)選自以下之10員雜環：



A為哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、6-氮雜雙環[3.2.1]辛基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經-L-R_1及0至3個R_{1b}取代；

L為一鍵、-$(CR_xR_x)_{1-2}$-、-O-或-C(O)$(CR_xR_x)_{0-2}$-；

R_1為氫、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基或C_{3-4}環烷基；

各R_2獨立地為鹵基、-CN、-OH、-NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氘烷基、C_{1-3}溴烷基、C_{1-3}胺基烷基、-O$(CH_2)_{1-2}$OH、-$(CH_2)_{0-1}$O(C_{1-4}烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-$(CH_2)_{1-4}$O(C_{1-3}烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}$OC(O)(C_{1-3}烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$、-C(O)O(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$C(O)NR_yR_y、-C(O)NR_x(C_{1-5}烷基)、-C(O)NR_x(C_{2-6}烷氧基烷基)、-C(O)NR_x(C_{3-6}環烷基)、-NR_yR_y、-NR_y(C_{1-3}氟烷基)、-NR_y(C_{1-4}溴烷基)、-NR_xCH_2(苯基)、-$NR_xS(O)_2$(C_{3-6}環烷基)、-$NR_xC(O)$(C_{1-3}烷基)、-NR_xCH_2(C_{3-6}環烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-$S(O)_2N$(C_{1-3}烷基)$_2$、-S(O)(NH)N(C_{1-3}烷基)$_2$、-$(CH_2)_{0-2}$(C_{3-6}環烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$(苯基)、味啉基、二氧硫代味啉基、二甲基吡唑基、甲基哌啶基、甲基哌啶基、甲基哌啡基、胺基吖二唑基、咪唑基、三唑基或-C(O)(噻唑基)；

R_{2a}為C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-6}溴烷基、C_{1-3}胺烷基、-$(CH_2)_{0-1}$O(C_{1-3}烷基)、C_{3-6}環烷基、-$(CH_2)_{1-3}$C(O)NR_xR_x、-CH_2(C_{3-6}環烷基)、-CH_2(苯基)、四氫吠喃基、四氫哌喃基或苯基；

各R_{2b}獨立地為氫、鹵基、-CN、-NR_xR_x、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}溴烷基、C_{1-3}氟烷氧基、-$(CH_2)_{0-2}$O(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_{0-3}$C(O)NR_xR_x、-$(CH_2)_{1-3}$(C_{3-6}環烷基)、-C(O)O(C_{1-3}烷基)、-C(O)NR_x(C_{1-3}

烷基)、-CR_x=CR_xR_x或-CR_x=CH(C_{3-6}環烷基)；

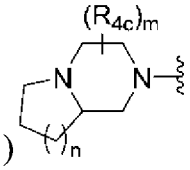
R_{2c}為R_{2a}或R_{2b}；

R_{2d}為R_{2a}或R_{2b}；其限制條件為R_{2c}及R_{2d}中之一者為R_{2a}，且R_{2c}及R_{2d}中之另一者為R_{2b}；

R_4為：

(i) -$N(CH_3)_2$；

(ii)吡咯啶基、哌啶基、哌咔基或吡啶基，其各自經0至2個R_{4a}取代；或

(iii) 

；

各R_{4a}獨立地為經0至2個選自-OH或-CH_3之取代基取代的C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-$(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$烷基)、C_{3-6}環烷基、-CH_2(C_{3-6}環烷基)、-CH_2(氧雜環丁基)、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)(C_{3-6}環烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH_2(C_{3-6}環烷基)、-C(O)CH_2(苯基)、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-NR_x(C_{1-3}烷基)、-NR_x(C_{3-6}環烷基)、氮雜環丁基、氧雜環丁基、四氫哌喃基、吡咯啶基、苯基或哌啶基；

R_{4b}為F、Cl或-CH_3；

各R_{4c}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-CH_2(C_{3-6}環烷基)、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH_2(苯基)、-C(O)OCH_2CH_3或C_{3-6}環烷基；

各R_5獨立地為氫、F、Cl、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基或環丙基；

各R_x獨立地為氫或-CH_3；

各R_y獨立地為氫或C_{1-6}烷基；

m為0、1或2；

n為0、1或2；

p為0、1、2、3或4；且

q為1或2。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中Q_1為R_5，且Q_2為A。

【請求項3】

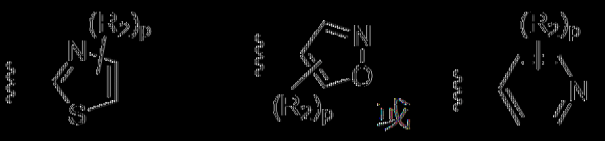
如請求項1之化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中Q_1為A，且Q_2為R_5。

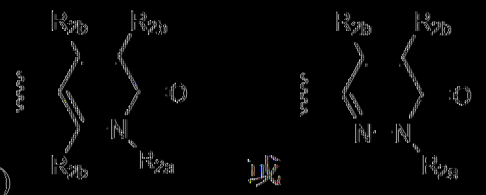
【請求項4】

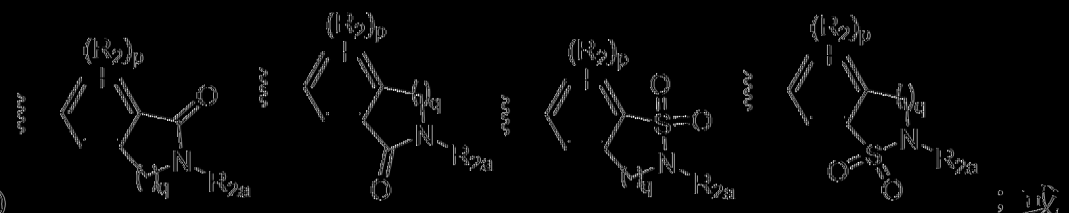
如請求項1之化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中：

G為：

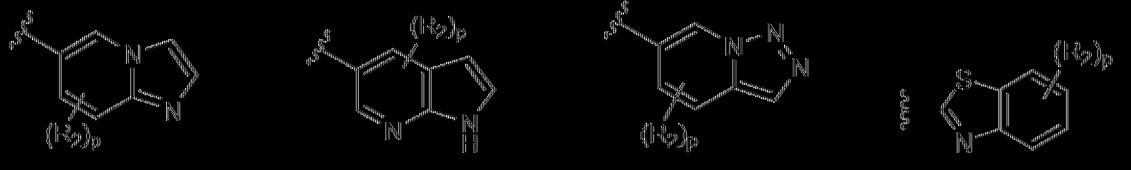
(i)經1至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-CN、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、環丙基、$-C(O)NR_yR_y$、$-N(CH_3)_2$、$-S(O)_2CH_3$、-S(O)$_2$(苯基)、$-S(O)_2NR_xR_x$、$-NHS(O)_2CH_3$、$-S(O)(NH)NR_xR_x$及$-P(O)(OCH_2CH_3)_2$；

(ii)  ；

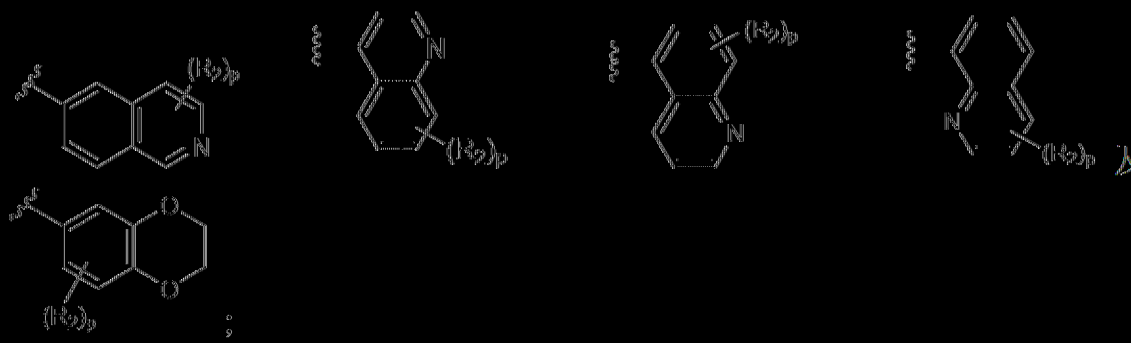
(iii)  ；

(iv)  ；或

(v)選自以下之9員雜環：

 及 ；或

(vi)選自以下之10員雜環：

 及 ；

A為哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經-L-R_1及0至2個R_{1b}取代；

L為一鍵、-CH_2-、-CH_2CH_2-、-O-或-C(O)$(CH_2)_{0-2}$-；

R_1為氫、C_{1-3}烷基或C_{1-2}氟烷基；

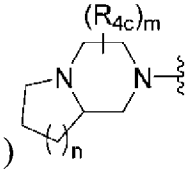
各R_2獨立地為F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氘烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-2}胺基烷基、-$(CH_2)_{0-2}$O(C_{1-3}烷基)、C_{3-6}環烷基、-NR_xR_x、-$(CH_2)_{0-2}$C(O)NR_xR_x、-CH_2(C_{3-6}環烷基)、-CH_2(苯基)或苯基；

R_{2a}為C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-4}羥烷基、-$(CH_2)_{1-3}OCH_3$、C_{3-6}環烷基、-$CH_2C(O)NR_xR_x$、-CH_2(C_{3-6}環烷基)、-CH_2(苯基)、四氫吡喃基或苯基；

各R_{2b}獨立地為氫、F、Cl、-CN、-NR_xR_x、C_{1-6}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}羥烷基、-$(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$烷基)、-$(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$、-$(CH_2)_{1-3}$(環丙基)、-C(O)O(C_{1-2}烷基)、-C(O)NR_x(C_{1-3}烷基)、-CR_x=CH_2或-CH=CH(C_{3-6}環烷基)；

R_4為：

(i)吡咯啶基、哌啶基、哌咔基、吡啶基、氮螺[3.3]庚基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經0至2個R_{4a}取代；或

(ii) 

各R_{4a}獨立地為經0至2個選自-OH或-CH_3之取代基取代的C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-$(CH_2)_{1-2}OCH_3$、C_{3-6}環烷基、-CH_2(C_{3-6}環烷基)、-CH_2(氧雜環丁基)、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)(C_{3-6}環烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH_2(C_{3-6}環烷基)、-C(O)CH_2(苯基)、-C(O)O(C_{1-4}烷基)、-NR_x(C_{1-3}烷基)、-NR_x(環丙基)、氮雜環丁基、氧雜環丁基、四氫哌喃基、吡咯啶基、苯基或哌啶基；

R_{4b}為F或-CH_3；

各R_{4c}獨立地為C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-CH_2(C_{3-6}環烷基)、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH_2(苯基)、-C(O)OCH_2CH_3或C_{3-6}環烷基；且

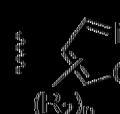
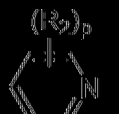
各R_5獨立地為氫、F、Cl、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基或環丙基。

【請求項5】

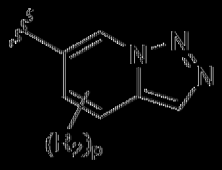
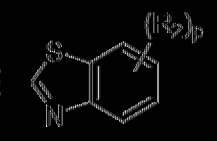
如請求項1之化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中：

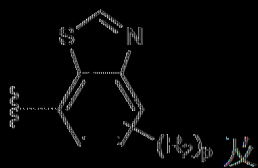
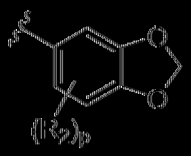
G為：

(i)經0至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-CN、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、環丙基、$-N(CH_3)_2$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2$(苯基)、$-NHS(O)_2CH_3$及$-P(O)(OCH_2CH_3)_2$；

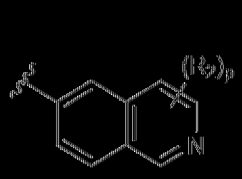
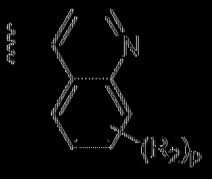
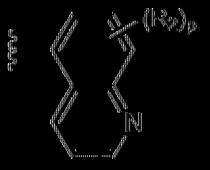
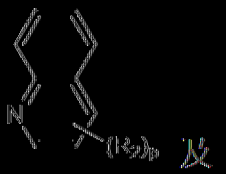
(ii) ；  或  ；

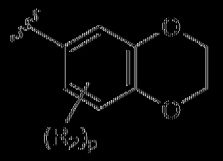
(iii)選自以下之9員雜環：

 ； 

 及  ；或

(iv)選自以下之10員雜環：

  ；   及

 ；

A為哌啶基、苯基、吡啶基或氮雜雙環[3.2.1]辛基，其各自經-L-R_4及0至2個R_{4b}取代；

L為一鍵、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或-O-；

R_1為氫、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CHF_2$或環丙基；

各R_2獨立地為F、$-CH_3$或$-OCH_3$；

R_4為吡咯啶基、哌啶基、哌吡基、氮雜環庚基、二氮雜環庚基、吡啶基、氮螺[3.3]庚基、氮雜雙環[3.2.1]辛基、二氮螺[3.3]庚基或六氫吡咯并[3,4-c]吡咯基，其各自經0至2個R_{4a}取代；

R_{4a}獨立地為經0至2個選自-OH或-CH_3之取代基取代的-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$C(O)CH(CH_3)_2$、環丙基、環丁基、-CH_2(環丙基)、-CH_2(環丁基)、-CH_2(氧雜環丁基)、-$N(CH_3)_2$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$N(CH_3)$(環丙基)、氮雜環丁基、氧雜環丁基、四氫哌喃基、吡咯啶基、苯基或哌啶基；且

各R_5獨立地為氫、-CH_3或-CF_3。

【請求項6】

如請求項5之化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中：

Q_1為R_5；

Q_2為A。

【請求項7】

如請求項1之化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中：

Q_1為A；

Q_2為R_5；

G為二甲氧基苯基；

A為經-L-R_4取代之哌啶基；

L為一鍵；

R_1為氫、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$或-CH_2CHF_2；

各R_2獨立地為F、-CH_3或-OCH_3；

R_4為經R_{4a}取代之哌啶基；

R_{4a}獨立地為-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH(CH_3)_2$或環丙基；且

各R_5獨立地為氫或$-CF_3$。

【請求項8】

如請求項1之化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或鹽，其中該化合物為：

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(26)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(27)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(28)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(29)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑(30)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑(31)；

1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(32)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(33)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(34)；

5-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-

苯并[d]咪唑(35)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑(36)；

5-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-異丙基-1H-苯并[d]咪唑(37)；

1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(38)；

5-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(39)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-乙基-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(40)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-乙基-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(41)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(42)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (43)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(44)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(45)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (46)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(2-異丁基-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (47)；

6-(1-(2-(環丙基甲基)-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(48)；

6-(1-(2-環丁基-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(49)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(8-(1-異丁基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(50)；

6-(8-(1-環丙基哌啶-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(51)；

6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(52)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(53)；

2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(54)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(55)；

2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(56)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(57)；

6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-

1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (58)；

4-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)喹啉(59)；

2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(60)；

6-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (61)；

2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呯-6-基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(62)；

6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(63)；

2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(64)；

2-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊-5-基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (65)；

2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(66)；

2-(3-溴-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(67)；

2-(4-環丙基苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(68)；

2-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (69)；

2-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]噻唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (70)；

4-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,5-二甲基異噁唑(71)；

5-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)喹啉參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (72)；

2-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (73)；

6-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)異喹啉(74)；

6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-2-(4-(苯基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (75)；

2-(3-(二氟甲氧基)苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(76)；

7-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]噻唑(77)；

2-(4-(二氟甲氧基)苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(78)；

2-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)噻唑(79)；

6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-2-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑參(2,2,2-三氟乙酸鹽) (80)；

6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

5-基)-1H-苯并[d]咪唑(81)；

8-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)喹啉(82)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(83)；

6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(84-85)；

6-(4-(4-異丙基哌吩-1-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(86)；

7-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(87)；

4-氟-5-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(88)；

4-氟-5-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(89-90)；

7-氟-5-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(91)；

7-氟-5-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(92-93)；

7-氟-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(94-95)；

5-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(96)；

5-氟-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(97-98)；

6-氟-5-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(99)；

6-氟-5-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(100-101)；

7-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(102)；

7-氟-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(103-104)；

4-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(105)；

4-氟-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(106-107)；

4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(108-109)；

6-(1-(1-環丁基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(110-111)；

4-(6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯磺醯胺(112)；

7-氟-6-(1-(1-異丙基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(113-114)；

1-環丙基-4-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)

苯基)-1H-苯并[d]咪唑(115)；

1-環丙基-4-氟-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(116-117)；

6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(118)；

6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,7-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(119)；

6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,5-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(120)；

6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(121)；

2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(122)；

6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(123-124)；

6-(6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(125)；

6-(6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(126)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(127)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟-1H-苯并[d]咪唑(128)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(129)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(130)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑(131)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-7-氟-6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(132)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-7-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(133)；

6-(1-(1-異丙基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(134)；

6-(1-(1-環丁基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(135)；

6-(1-(1-異丁基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(136)；

6-(1-(1-(環丙基甲基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(137)；

6-(1-(1-(環丁基甲基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(138)；

6-(1-(2-異丙基-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(139)；

6-(1-(2-環丁基-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲

基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(140)；

6-(1-(2-異丁基-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(141)；

6-(1-(2-(環丙基甲基)-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(142)；

6-(1-(2-(環丁基甲基)-2-氮螺[3.3]庚-6-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(143)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(144-145)；

6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(146-147)；

6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(148-149)；

6-(1-(8-(環丁基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(150-151)；

6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(152-153)；

6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(154-155)；

6-(1-(8-(環丁基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(156-157)；

1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(158-159)；

1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(160-161)；

6-(1-(8-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(162-163)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-6-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(164-165)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,4-二甲基-6-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(166-167)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(8-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(168-169)；

6-(4-(4-異丁基哌呾-1-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(170)；

6-(4-(4-(環丙基甲基)哌呾-1-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(171)；

6-(4-(4-(環丁基甲基)哌呾-1-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(172)；

6-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌呾-1-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(173)；

6-(4-(4-環丁基哌呾-1-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(174)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑(175)；

1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌

咁-1-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(176)；

7-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(177)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(178)；

6-(1'-(環丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(179)；

6-(1'-環丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(180)；

7-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(氧雜環丁-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(181)；

7-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(182)；

7-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(183)；

4-氟-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(184)；

5-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(185)；

4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1'-(氧雜環丁-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(186)；

4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(187)；

4-氟-5-(1'-(2-甲氧基乙基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(188)；

4-氟-5-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(189-190)；

5-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(191-192)；

4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1-(8-(氧雜環丁-3-基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(193-194)；

4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(195-196)；

4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(197-198)；

4-氟-5-(1-(8-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(199-200)；

7-氟-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(201)；

5-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(202)；

5-(1'-(環丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(203)；

7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1'-(氧雜環丁-3-基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(204)；

5-(1'-環丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯

基)-1H-苯并[d]咪唑(205)；

7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1'-(氧雜環丁-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(206)；

7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(207)；

7-氟-5-(1'-(2-甲氧基乙基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(208)；

7-氟-5-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(209-210)；

7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(211-212)；

7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(213-214)；

5-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(215-216)；

5-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(217-218)；

7-氟-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(219-220)；

5-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(221)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(222)；

6-(1'-環丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(223)；

6-(1'-(環丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(224)；

5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(氧雜環丁-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(225)；

5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(226)；

5-氟-6-(1'-(2-甲氧基乙基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(227)；

5-氟-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(228-229)；

6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(230-231)；

6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(232-233)；

5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(234-235)；

5-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(236-237)；

5-氟-6-(1-(8-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(238-239)；

6-氟-5-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯

基)-1H-苯并[d]咪唑(240)；

5-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(241)；

5-(1'-(環丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(242)；

5-(1'-環丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(243)；

6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1'-(氧雜環丁-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(244)；

6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(245)；

6-氟-5-(1'-(2-甲氧基乙基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(246)；

6-氟-5-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(247-248)；

5-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(249-250)；

5-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(251-252)；

6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(253-254)；

6-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-5-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(255-256)；

6-氟-5-(1-(8-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(257-258)；

7-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(259)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(260)；

6-(1'-(環丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(261)；

6-(1'-環丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(262)；

7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(氧雜環丁-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(263)；

7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(264)；

7-氟-6-(1'-(2-甲氧基乙基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(265)；

7-氟-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(266-267)；

6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(268-269)；

6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(270-271)；

7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮

雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(272-273)；

7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(274-275)；

7-氟-6-(1-(8-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(276-277)；

4-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(278)；

4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(氧雜環丁-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(279)；

4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(280)；

4-氟-6-(1'-(2-甲氧基乙基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(281)；

6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(282-283)；

4-氟-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(284-285)；

4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(氧雜環丁-3-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(286-287)；

4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(288-289)；

4-氟-6-(1-(8-(2-甲氧基乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(290-291)；

6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(292-293)；

4-氟-6-(1-(1-異丙基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(294-295)；

4-氟-6-(1-(1-異丁基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(296-297)；

6-(1-(1-(環丙基甲基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(298-299)；

4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(300-301)；

4-氟-6-(1-(1-(2-甲氧基乙基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(302-303)；

1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(304-305)；

1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(306-307)；

6-(1-(1-(2-甲氧基乙基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(308-309)；

7-氟-6-(1-(1-異丁基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(310-311)；

6-(1-(1-環丁基氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(312-313)；

7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(1-(氧雜環丁-3-基)氮雜環

庚-4-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(314-315)；

7-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)氮雜環庚-4-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(316-317)；

1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-苯基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(318)；

1-環丙基-4-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(319)；

1-環丙基-6-(1'-(環丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(320)；

1-環丙基-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-(四氫-2H-哌喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(321)；

1-環丙基-4-氟-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(322-323)；

1-環丙基-6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(324-325)；

6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-環丙基-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(326-327)；

1-環丙基-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-(四氫-2H-哌喃-4-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(328-329)；

6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,7-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(330)；

6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,5-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(331)；

6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(332-333)；

6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(334)；

6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(335-336)；

6-(1'-環丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(337)；

6-(1'-(環丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(338)；

6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(339)；

6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(340-341)；

2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(342)；

2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(343)；

2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(344)；

6-(1-(8-環丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑(345)；

2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-

3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(346)；

6-(1-(8-環丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(347)；

2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(348)；

6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(349-350)；

6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-2-(3-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑(351-352)；

6-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(353)；

6-(6-(1-(8-環丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(354)；

6-(6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(355-356)；

6-(6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(357)；

6-(6-(1-(8-(環丙基甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(358)；

6-(6-(1-(8-異丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(359)；

6-(6-(1-(8-環丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(360)；

6-(6-(1-(8-環丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(361)；

6-(6-(1-(8-異丙基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(362)；

1,4-二甲基-6-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(363)；

1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(364)；

6-(6-(1-異丙基哌啶-4-基)吡啶-3-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(365)；

1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯乙基)-4-甲基哌啶-4-醇(366)；

1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-(4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(367)；

1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(368)；

1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(369)；

1,4-二甲基-6-(4-((6-甲基-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(370)；

6-(4-((6-異丁基-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(371)；

1-環丙基-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-((4-(吡咯啶-1-基)哌

啶-1-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(372)；

N,N-二甲基-1-(4-(1-甲基-2-苯基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)哌啶-4-胺(374)；

N,N-二甲基-1-(4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)哌啶-4-胺(375)；

1-(4-(2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(376)；

1-(4-(2-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(377)；

1-(4-(2-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(378)；

N,N-二甲基-1-(4-(1-甲基-2-(2-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)哌啶-4-胺(379)；

1-(4-(2-(2-氟-4-(甲基磺醯基)苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(380)；

1-(4-(2-(3,5-二氟苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(381)；

1-(4-(2-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(382)；

4-(6-(4-((4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯甲腈(383)；

N,N-二甲基-1-(4-(1-甲基-2-(3-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)哌啶-4-胺(384)；

1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(385)；

1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯基)-N-乙基-N-甲基哌啶-4-胺(386)；

6-(3-氟-4-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(387)；

6-(3-氟-4-((順-5-甲基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(388)；

6-(4-((4-乙基-1,4-二氮雜環庚-1-基)甲基)-3-氟苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(389)；

1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-氟苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(390)；

6-(3,5-二氟-4-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(391)；

1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2,6-二氟苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(392)；

N-環丙基-1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N-甲基哌啶-4-胺(393)；

N-環丙基-1-(4-(1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-氟苯甲基)-N-甲基哌啶-4-胺(394)；

1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(395)；

6-(4-((順-5-異丁基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)苯基)-1,4-

二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(396)；

6-(4-((順-5-異丙基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(397)；

1,4-二甲基-6-(4-((順-5-甲基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(398)；

6-(4-((6-異丙基-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(399)；

1,4-二甲基-6-(4-(1'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(400)；

6-(4-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(401)；

6-(4-((4-(氮雜環丁-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(402)；

6-(4-((4-(氮雜環丁-1-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(403)；

6-(3-氟-4-((6-異丙基-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(404)；

6-(3-氟-5-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(405)；

6-(3-((4-(氮雜環丁-1-基)哌啶-1-基)甲基)-5-氟苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(405)；

1-環丙基-4-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(3-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(407)；

1-環丙基-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(408)；

4-氟-1-甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(409)；

1-環丙基-4-氟-6-(4-((6-異丙基-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(410)；

1-環丙基-4-氟-6-(4-((6-異丁基-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(411)；

1-環丙基-4-氟-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-6-(4-((6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(412)；

6-(4-((4-異丙基哌呾-1-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(413)；

6-(4-((4-異丁基哌呾-1-基)甲基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(414)；

1-環丙基-7-氟-6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(415)；

6-(4-((1-異丙基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(416)；

6-(4-((1-異丁基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(417)；

6-(1-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1,4-二甲基-2-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(418)；

1,4-二甲基-6-(1-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(4-(甲基磺醯

基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑(419)；

(4-(6-(1'-異丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)膦酸二乙酯(420)；

(4-(6-(1'-異丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)膦酸二乙酯(421)；

(4-(6-(1'-環丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1,4-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)膦酸二乙酯(422)；

1-((4-(1-(115-乙基)-2-(對甲苯基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯基)甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(423)；

N-(4-(6-(4-((4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)甲烷磺醯胺(424)；

1-(4-(2-(4-(二甲基胺基)苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(425)；

1-(4-(2-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(426)；或

N-(3-(6-(4-((4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)甲烷磺醯胺(427)。

【請求項9】

一種醫藥組合物，其包含：一或多種如請求項1至8中任一項之化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項10】

一種如請求項1至8中任一項之化合物或其立體異構物、互變異構

物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造治療病理性纖維化之藥物。

【請求項11】

如請求項10之用途，其中該病理性纖維化為肝纖維化、腎纖維化、膽纖維化或胰纖維化。

【請求項12】

一種如請求項1至8中任一項之化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造治療非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、慢性腎病、糖尿病性腎病、原發性硬化性膽管炎(PSC)或原發性膽汁性肝硬化症(PBC)之藥物。

【請求項13】

一種如請求項1至8中任一項之化合物或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造治療特發性肺纖維化(IPF)之藥物。