



(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 201416354 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：102125428

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D231/56 (2006.01)

C07D401/00 (2006.01)

C07D403/00 (2006.01)

C07D405/00 (2006.01)

C07D413/00 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

C07D451/02 (2006.01)

C07D471/00 (2006.01)

C07D487/02 (2006.01)

C07D491/02 (2006.01)

C07D495/08 (2006.01)

C07D498/02 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61K31/535 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/07/17 美國

61/672,504

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司(德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：艾比華丹 艾希塔 ABEYWARDANE, ASITHA (LK)；布魯奈特 史蒂芬 理查
BRUNETTE, STEVEN RICHARD (US)；布克 麥克 J BURKE, MICHAEL J.
(CA)；克瑞恩 湯瑪斯 馬汀 二世 KIRrane, THOMAS MARTIN JR. (US)；曼
喬克 奇 MAN, CHUK CHUI (GB)；馬歇爾 丹尼爾 理查 MARSHALL,
DANIEL RICHARD (US)；佩德雅納 安尼 庫馬 PADYANA, ANIL KUMAR
(IN)；拉札維 賀斯因 RAZAVI, HOSSEIN (US)；西波里 羅伯特 SIBLEY,
ROBERT (US)；史密斯 基南 拉娜 露意斯 SMITH KEENAN, LANA LOUISE
(CA)；史諾 羅傑 約翰 SNOW, ROGER JOHN (US)；索賽克 羅那德 約翰
SORCEK, RONALD JOHN (US)；高橋秀典 TAKAHASHI, HIDENORI (JP)；泰勒
史蒂芬 約翰 TAYLOR, STEVEN JOHN (US)；杜納 麥可 羅伯特 TURNER,
MICHAEL ROBERT (US)；楊 艾利克 理查 勞須 YOUNG, ERICK RICHARD
ROUSH (US)；張強 ZHANG, QIANG (CA)；張雲龍 ZHANG, YOU LONG (CN)；
辛德 蕾妮 M ZINDELL, RENEE M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 226 頁

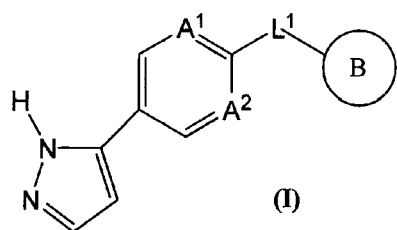
(54)名稱

白三烯生成抑制劑

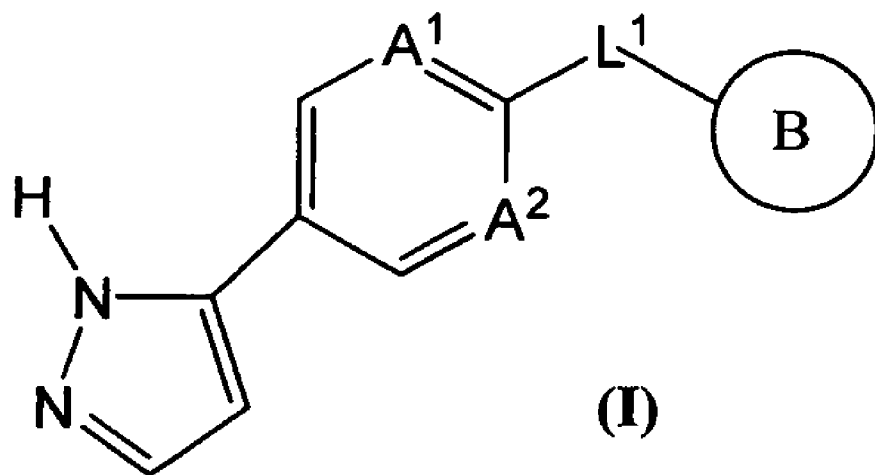
INHIBITORS OF LEUKOTRIENE PRODUCTION

(57)摘要

本發明係關於式(I)之化合物：



或其醫藥上可接受的鹽，其中 A^1 、 A^2 、 L^1 及 B 係如文中所定義。該等式(I)之化合物適用作白三烯 A_4 水解酶(LTA₄H)之抑制劑及治療與 LTA₄H 相關的病變。本發明亦係關於包含式(I)之化合物之醫藥組合物、使用該等化合物於治療各種疾病及病變之方法及製備該等化合物之方法。





(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 201416354 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：102125428

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D231/56 (2006.01)

C07D401/00 (2006.01)

C07D403/00 (2006.01)

C07D405/00 (2006.01)

C07D413/00 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

C07D451/02 (2006.01)

C07D471/00 (2006.01)

C07D487/02 (2006.01)

C07D491/02 (2006.01)

C07D495/08 (2006.01)

C07D498/02 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61K31/535 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/07/17 美國

61/672,504

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司(德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：艾比華丹 艾希塔 ABEYWARDANE, ASITHA (LK)；布魯奈特 史蒂芬 理查
BRUNETTE, STEVEN RICHARD (US)；布克 麥克 J BURKE, MICHAEL J.
(CA)；克瑞恩 湯瑪斯 馬汀 二世 KIRrane, THOMAS MARTIN JR. (US)；曼
喬克 奇 MAN, CHUK CHUI (GB)；馬歇爾 丹尼爾 理查 MARSHALL,
DANIEL RICHARD (US)；佩德雅納 安尼 庫馬 PADYANA, ANIL KUMAR
(IN)；拉札維 賀斯因 RAZAVI, HOSSEIN (US)；西波里 羅伯特 SIBLEY,
ROBERT (US)；史密斯 基南 拉娜 露意斯 SMITH KEENAN, LANA LOUISE
(CA)；史諾 羅傑 約翰 SNOW, ROGER JOHN (US)；索賽克 羅那德 約翰
SORCEK, RONALD JOHN (US)；高橋秀典 TAKAHASHI, HIDENORI (JP)；泰勒
史蒂芬 約翰 TAYLOR, STEVEN JOHN (US)；杜納 麥可 羅伯特 TURNER,
MICHAEL ROBERT (US)；楊 艾利克 理查 勞須 YOUNG, ERICK RICHARD
ROUSH (US)；張強 ZHANG, QIANG (CA)；張雲龍 ZHANG, YOU LONG (CN)；
辛德 蕾妮 M ZINDELL, RENEE M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 226 頁

(54)名稱

白三烯生成抑制劑

INHIBITORS OF LEUKOTRIENE PRODUCTION

(57)摘要

本發明係關於式(I)之化合物：

發明摘要

※ 申請案號：102125428

※ 申請日：102.7.16.

※IPC 分類：

C07D 231/56 (2006.01)
 C07D 401/00 (2006.01)
 C07D 403/00 (2006.01)
 C07D 405/00 (2006.01)
 C07D 413/00 (2006.01)
 C07D 417/12 (2006.01)
 C07D 451/02 (2006.01)
 C07D 471/00 (2006.01)
 C07D 487/02 (2006.01)
 C07D 491/02 (2006.01)
 C07D 495/08 (2006.01)
 C07D 498/02 (2006.01)
 A61K 31/41 (2006.01)
 A61K 31/435 (2006.01)
 A61K 31/495 (2006.01)
 A61K 31/535 (2006.01)
 A61K 31/55 (2006.01)
 A61P 9/00 (2006.01)

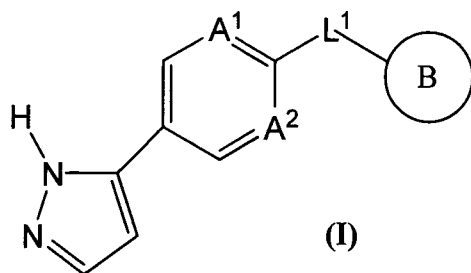
【發明名稱】

白三烯生成抑制劑

INHIBITORS OF LEUKOTRIENE PRODUCTION

【中文】

本發明係關於式(I)之化合物：

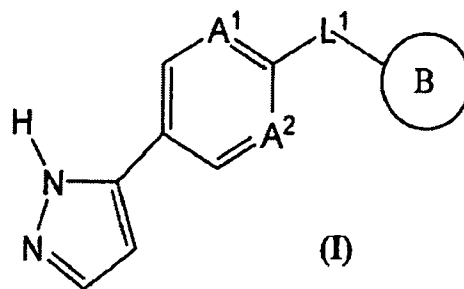


或其醫藥上可接受的鹽，其中A¹、A²、L¹及B係如文中所定義。

該等式(I)之化合物適用作白三烯A₄水解酶(LTA₄H)之抑制劑及治療與LTA₄H相關的病變。本發明亦係關於包含式(I)之化合物之醫藥組合物、使用該等化合物於治療各種疾病及病變之方法及製備該等化合物之方法。

【英文】

The present invention relates to compounds of formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A¹, A², L¹ and B are as defined herein. The compounds of formula (I) are useful as inhibitors of leukotriene A₄ hydrolase (LTA₄H) and treating LTA₄H related disorders. The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula (I), methods of using these compounds in the treatment of various diseases and disorders, and processes for preparing these compounds.

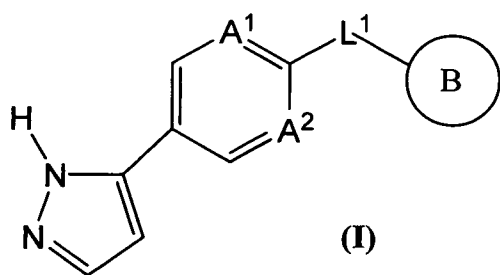
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

白三烯生成抑制劑

INHIBITORS OF LEUKOTRIENE PRODUCTION

【技術領域】

本發明係關於新穎化合物，其可用作白三烯 A_4 水解酶(LTA_4H)之抑制劑及因而適用於治療多種經由白三烯之活性介導及維持之疾病及病變，其包括哮喘、過敏症及包括動脈粥樣硬化、心肌梗塞及中風之心血管疾病。本發明亦係關於包括該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物於治療各種疾病及病變的方法、用於製備該等化合物及在該等方法中使用之中間產物的方法。

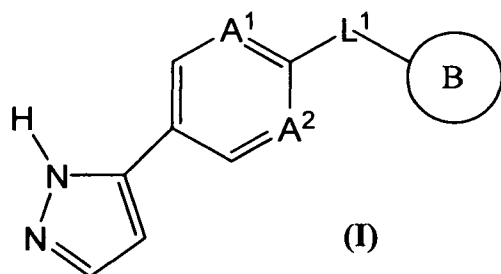
【先前技術】

白三烯(LT)為由包括嗜中性細胞、肥大細胞、嗜曙紅細胞、嗜鹼細胞、單核細胞及巨噬細胞之若干細胞類型所產生之氧化脂質。LT之細胞內合成的第一個關鍵步驟涉及藉由5-脂肪氧合酶(5-LO)將花生四烯酸氧化成(LTA_4)，一種需要5-脂肪氧合酶-活化蛋白質(FLAP)之過程。白三烯 A_4 水解酶(LTA_4H)催化 LTA_4 之水解以產生白三烯 B_4 (LTB_4)。經由 LTB_4 受體(BLT1、BLT2)之接合， LTB_4 刺激一系列促發炎性反應(白細胞趨化反應、細胞因子釋放等)。白三烯途徑已經涉及炎症為關鍵病理組成的疾病；該等疾病包括癌症、哮喘、動脈粥樣硬化、結腸炎、慢性腎小球腎炎及疼痛(其概述可參見M. Peters-Golden及W.R. Henderson, Jr., M.D., N. Engl. J. Med., 2007, 357, 1841-1854)。

【發明內容】

本發明提供新穎化合物，其抑制白三烯 A_4 水解酶(LTA $_4$ H)及因而適用於治療多種經由白三烯之活性介導及維持之疾病及病變，其包括過敏症、肺病、纖維性疾病、炎症及心血管疾病及癌症。

在其最廣義的實施例(「實施例1」)中，本發明係關於一種式(I)之化合物：

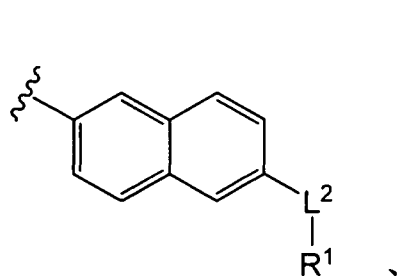


或其醫藥上可接受的鹽，其中：

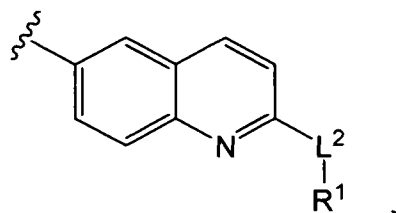
A^1 及 A^2 分別獨立地選自由CH及N組成之群；

L^1 為選自由-O-及-CH $_2$ -組成之群的鍵連基團；

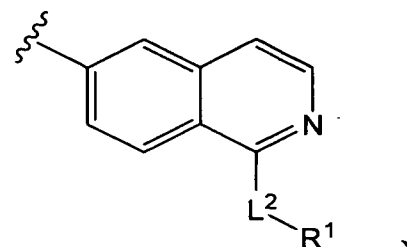
B為選自由如下組成之群的9-或10-員環：



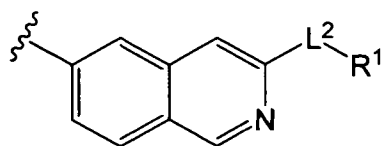
B-1



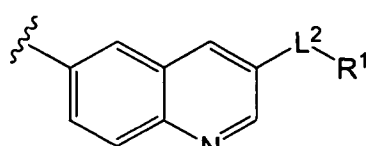
B-2



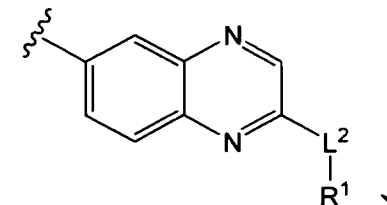
B-3



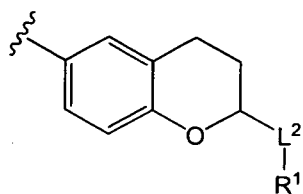
B-4



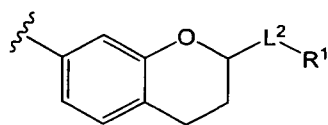
B-5



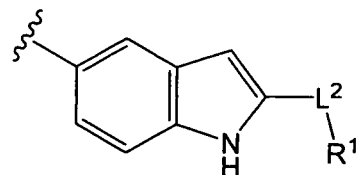
B-6



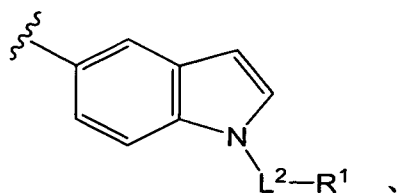
B-7



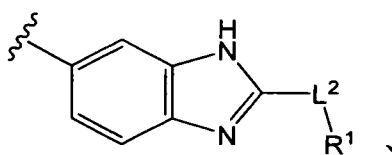
B-8



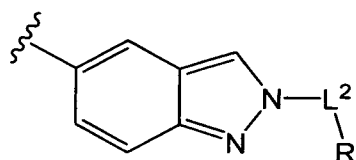
B-9



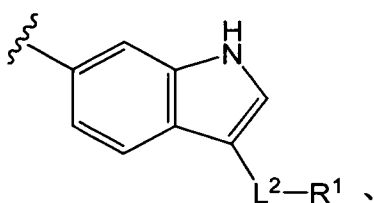
B-10



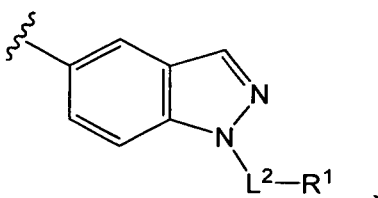
B-11



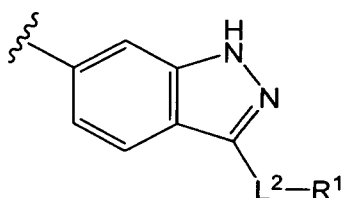
B-12



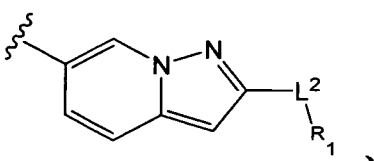
B-13



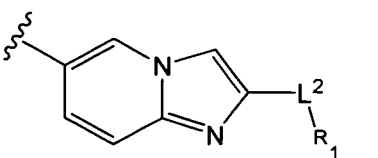
B-14



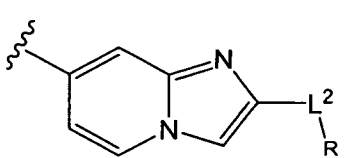
B-15



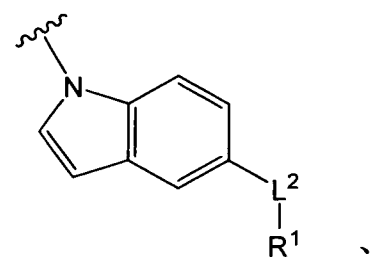
B-16



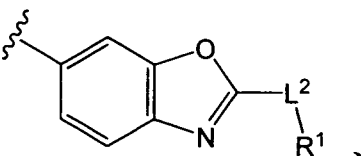
B-17



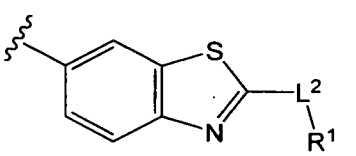
B-18



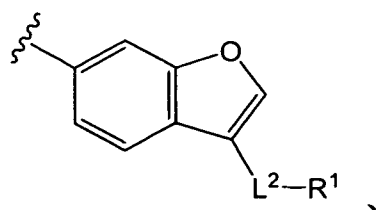
B-19



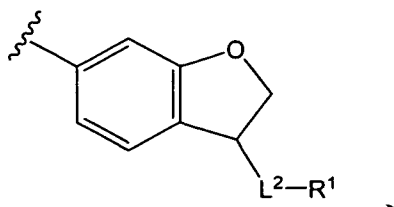
B-20



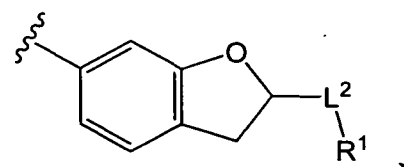
B-21



B-22

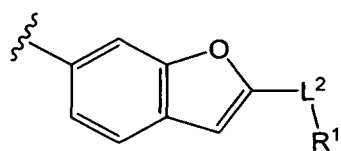


B-23



B-24

及



B-25

其中B環分別可視需要進一步由 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代；

L^2 不存在或為 $-(CH_2)_n$ -鍵連基團，其中 n 為選自1、2及3之整數，及其中該 L^2 鍵連基團之一個 $-(CH_2)$ -基團若可行時，可視需要被 $-O-$ 替代及其中該 L^2 鍵連基團之各 $-(CH_2)$ -可由一或兩個選自由 $-OH$ 、 $-$ 鹵素、 $=O$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-(4-至7-員)$ 雜環基及苯基組成之群的基團取代；其中當兩個 $-(C_1-C_6)$ 烷基鍵連至該 L^2 鍵連基團之相同碳原子時，其等可接合形成 $-(C_3-C_6)$ 環烷基；

R^1 係選自由如下組成之群：

(a)式 $-N(R^2)(R^3)$ 之基團，其中

R^2 及 R^3 分別獨立地選自由 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基，及 $-(4-至7-員)$ 雜環基組成之群，其中該 R^2 及 R^3 之該 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基，及 $-(4-至7-員)$ 雜環基分別可視需要獨立地由1至3個 R^4 基團取代；

R^4 係選自由鹵素、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^5)_2$ 、 $-C(O)-R^5$ 、 $-N(R^5)-C(O)-R^5$ 、 $-C(O)-N(R^5)_2$ 、視需要由 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基取代之 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、視需要由 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基取代之 $-(4\text{-至}7\text{-員})$ 雜環基及苯基組成之群；及

各 R^5 獨立地選自由 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基及 $-(4\text{-至}7\text{-員})$ 雜環基組成之群；

(b) $4\text{-至}9\text{-員}N$ -雜環，其中該 $4\text{-至}9\text{-員}N$ -雜環視需要獨立地由選自由(i)1個 G^1 基團或(ii)1至3個 G^2 基團組成之群的基團取代；其中

G^1 係選自由 $-L^4-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-L^4-(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-L^4-(C_3-C_6)$ 雜環基及 $-L^4$ -苯基組成之群；其中該 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-(4\text{-至}7\text{-員})$ 雜環基及苯基取代基分別可視需要個別地由1至4個 R^6 基團取代；

L^4 不存在或選自由 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(O)-N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 、及 $-N(R^7)-S(O)_j-$ 組成之群；

$-R^6$ 係選自由鹵素、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)-R^7$ 、 $-C(O)-O-R^7$ 、 $-N(R^7)-C(O)-R^7$ 、 $-C(O)-N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_j-R^7$ 、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-(4\text{-至}7\text{-員})$ 雜環基及視需要由 $-C(O)-O-R^7$ 取代之苯基組成之群；

各 R^7 獨立地選自由 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、及 $-(4\text{-至}7\text{-員})$ 雜環基組成之群；及

各 G^2 獨立地選自由-鹵素、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基及視需要由 $-O(C_1-C_6)$ 烷基取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基組成之群；或

(c)選自由四氫-2H-吡喃基、 $-C(O)-OH$ 及 OH 組成之群之基團；

其中 j 為選自0、1及2之整數。

在第二實施例中(實施例2)，本發明係關於一種實施例1之化合物₅

物，或其醫藥上可接受的鹽，其中 A^1 及 A^2 中之一者為N及另一者為CH。

在第三實施例中(實施例3)，本發明係關於一種之前實施例中任一項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中 A^2 為N。

在第四實施例中(實施例4)，本發明係關於一種實施例1之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中 A^1 及 A^2 各為CH。

在第五實施例中(實施例5)，本發明係關於一種實施例1之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中 A^1 及 A^2 各為N。

在第六實施例中(實施例6)，本發明係關於一種實施例1之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該環B係選自由B-1、B-2、B-3、B-4、B-5及B-6組成之群。較佳而言，B為B-2。

在第七實施例中(實施例7)，本發明係關於一種實施例1之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該環B係選自由B-7及B-8組成之群。

在第八實施例中(實施例8)，本發明係關於一種實施例1之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該環B係選自由B-9、B-10、B-11、B-12、B-13、B-14、B-15、B-16、B-17、B-18及B-19組成之群。較佳而言，B係選自由B-11、B-12、B-14及B-17組成之群。更佳而言，B為B-11。

在第九實施例中(實施例9)，本發明係關於一種實施例1之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該環B係選自由B-20、B-21、B-22、B-23、B-24、及B-25組成之群。較佳而言，B係選自由B-24及B-25組成之群。

在第十實施例中(實施例10)，本發明係關於一種之前實施例中任一項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 係選自由式- $N(R^2)(R^3)$ 之基團組成之群，其中

R^2 及 R^3 分別獨立地選自由-H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、及-(4-至7-員)雜環基組成之群，其中該 R^2 及 R^3 之該 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、及-(4-至7-員)雜環基分別可視需要獨立地由1至3個 R^4 基團取代；

R^4 係選自由鹵素、-OH、=O、 $-(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-N(R^5)_2$ 、 $-C(O)-R^5$ 、 $-N(R^5)-C(O)-R^5$ 、 $-C(O)-N(R^5)_2$ 、視需要由 $-C(O)-$ (C_1-C_6) 烷基取代之 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、視需要由 $-C(O)-$ (C_1-C_6) 烷基取代之-(4-至7-員)雜環基、及苯基組成之群；及

各 R^5 獨立地選自由-H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、及-(4-至7-員)雜環基組成之群。

在第十一實施例中(實施例11)，本發明係關於一種之前實施例中任一項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 係選自由-N(H)((C_1-C_6)烷基)、 $-N((C_1-C_6)$ 烷基)₂、 $-N(H)((4-至7-員)$ 雜環基)及 $-N((C_1-C_6)$ 烷基)((4-至7-員)雜環基)組成之群；其中該 $-(C_1-C_6)$ 烷基分別可視需要獨立地由1至3個獨立地選自由-OH、=O、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH_2$ 、-(4-至7-員)雜環基、及苯基組成之群的基團取代。

在第十二實施例中(實施例12)，本發明係關於一種實施例1-10中任一項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為4-至9-員N-雜環，其視需要獨立地由選自由(i)1個如實施例1中所定義之 G^1 基團或(ii)1至3個如實施例1中所定義之 G^2 基團組成之群之基團取代。

在第十三實施例中(實施例13)，本發明係關於一種實施例12之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該4-至9-員N-雜環為非芳族4-至7-員單環狀雜環基團，其係選自由氮雜環丁基、吡咯啉基、四氫呋喃基、噁唑烷基、哌嗪基、吡啶基、嗎啉基、二噁烷基、四氫吡喃基、硫代嗎啉基、氮雜環庚烷基、1,4-二氮雜環庚烷基及1,4-氧氮雜環庚烷基組成之群；其中該非芳族4-至7-員單環狀雜環基團分別視需要由

選自由(i)1個如實施例1中所定義之 G^1 基團或(ii)1至3個如實施例1中所定義之 G^2 基團組成之群的基團取代。

在第十四實施例中(實施例14)，本發明係關於一種實施例12之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該4-至9-員N-雜環為具有螺環基團之非芳族4-至7-員單環狀雜環基團；其中該具有螺環基團之非芳族4-至7-員單環狀雜環基團視需要由選自由(i)1個如實施例1中所定義之 G^1 基團或(ii)1至3個如實施例1中所定義之 G^2 基團組成之群的基團取代。

在第十五實施例中(實施例15)，本發明係關於一種實施例14之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該具有螺環基團之非芳族4-至7-員單環狀雜環基團係選自由氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷、1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-2-烷、2-氧雜-6-氮雜-螺[3.5]壬烷、1,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷、及2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚烷組成之群。

在第十六實施例中(實施例16)，本發明係關於一種實施例12之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該4-至9-員N-雜環為與4-至6-員稠合環稠合之非芳族4-至7-員單環狀雜環基團；其中該與4-至6-員稠合環稠合之非芳族4-至7-員單環狀雜環基團視需要由選自由(i)1個如實施例1中所定義之 G^1 基團或(ii)1至3個如實施例1中所定義之 G^2 基團組成之群的基團取代。

在第十七實施例中(實施例17)，本發明係關於一種實施例16之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該與4-至6-員稠合環稠合之非芳族4-至7-員單環狀雜環基團係選自由六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮、六氫-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮、及八氫-吡咯并[3,4-c]吡咯組成之群。

在第十八實施例中(實施例18)，本發明係關於一種實施例12之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該4-至9-員N-雜環為非芳族6至8-員橋連N-雜環基團；其中該非芳族6至8-員橋連N-雜環基團視需要由

選自由(i)1個如實施例1中所定義之 G^1 基團或(ii)1至3個如實施例1中所定義之 G^2 基團組成之群的基團取代。

在第十九實施例中(實施例19)，本發明係關於一種實施例18之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中非芳族6至8-員橋連N-雜環基團係選自由2-硫雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚烷 2,2-二氧化物、3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛烷、8-氧雜-3-氮雜-二環[3.2.1]辛烷、(環內)-(8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)胺、2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚烷、(環外)-(8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)胺、2,5-二氮雜-二環[2.2.2]辛烷、2-氧雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚烷、及3-氮雜-二環[3.1.0]己烷組成之群。

在第二十實施例中(實施例20)，本發明係關於一種實施例12之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該4-至9-員N-雜環係選自由吡啶及嘧啶組成之群的芳族6-員雜芳基；其中該芳族6-員雜芳基分別視需要由選自由(i)1個如實施例1中所定義之 G^1 基團或(ii)1至3個如實施例1中所定義之 G^2 基團組成之群的基團取代。

在第二十一實施例中(實施例21)，本發明係關於一種實施例12之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該4-至9-員N-雜環為(1R,5S)-1,2,3,4,5,6-六氫-1,5-甲橋-吡啶并[1,2-a][1,5]二氮雜環辛-8-酮。

在第二十二實施例中(實施例22)，本發明係關於一種實施例1至9中任一項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該 R^1 基團係選自由四氫-2H-吡喃基、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_1-C_6)$ 烯基-OH組成之群。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

定義：

AIBN = 偶氮二異丁腈

BOC = 第三丁氧基羰基

BnO = 苯甲基氧化物

DCM = 二氯甲烷

DDQ = 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯并醌

DEA = 二乙胺

DIBAL-H = 二異丁基氫化鋁

DIPEA = 二異丙基乙胺

DMA = 二甲基乙醯胺

DMAP = 4-二甲基胺基吡啶

DME = 二甲醚

DMF = 二甲基甲醯胺

DMSO = 二甲基亞砜

Et₂O = 乙醚

EtOAc = 乙酸乙酯

EtOH = 乙醇

LDA = 二異丙基醯胺鋰

mCPBA = 間-氯過氧苯甲酸

MeCN = 乙腈

MeOH = 甲醇

NBS = N-溴代琥珀醯亞胺

PyBrop = 溴-叁-吡咯啶并六氟磷酸鎂

SEM = 2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基

TBAF = 四-正丁基氟化銨

TBTU = 四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎂

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氫呋喃

TIPSO = 三異丙基矽氧基

應理解，除非另有說明，否則術語「式(I)之化合物」及「本發明之化合物」具有相同的含義。

以下為藉由一般合成反應圖、實例及技術中已知的方法製備之本發明的代表性化合物。

表1：本發明之化合物的實例

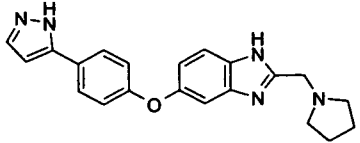
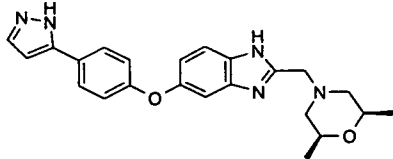
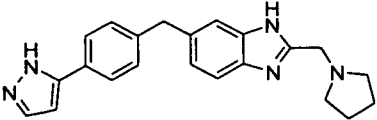
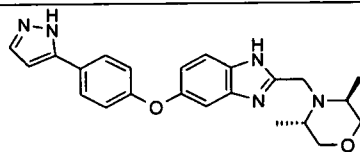
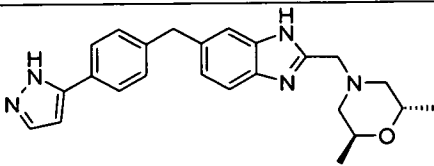
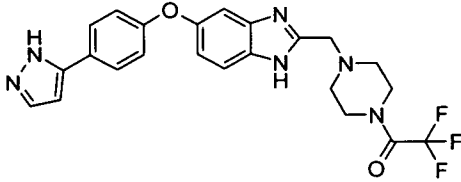
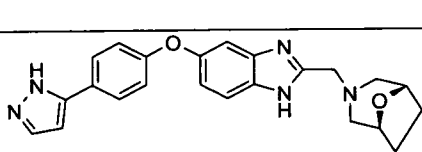
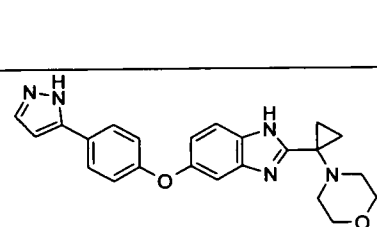
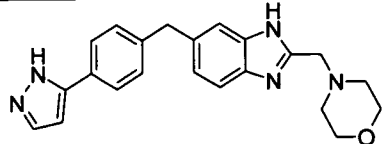
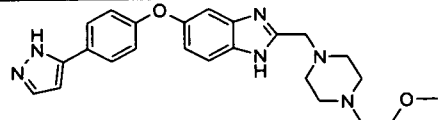
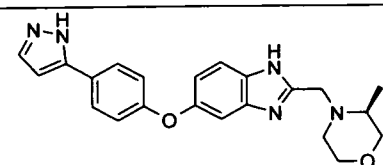
編號	結構	化合物名稱
1		2-甲氧基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
2		1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
3		5-(2H-吡啶-3-基)-2-(6-吡咯啉-1-基甲基-萘-2-基氧基)-吡啶
4		1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-醇
5		1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸醯胺
6		N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺
7		(S)-3-羥基-1-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-基)-吡咯啉-2-酮
8		二甲基-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-色滿-2-基甲基}-胺
9		1-{7-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-色滿-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸醯胺

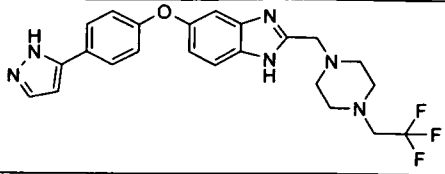
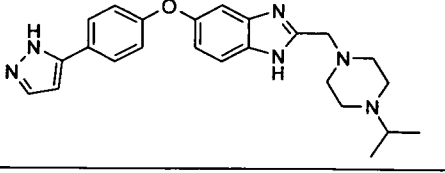
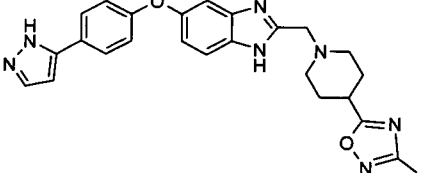
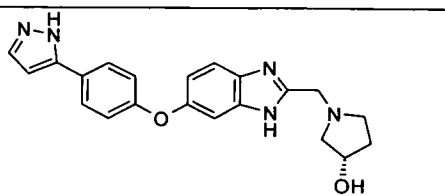
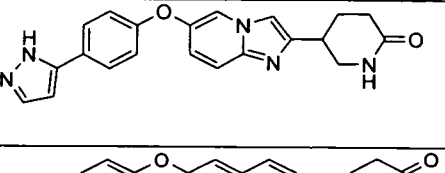
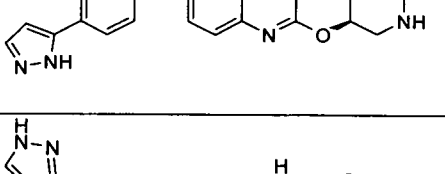
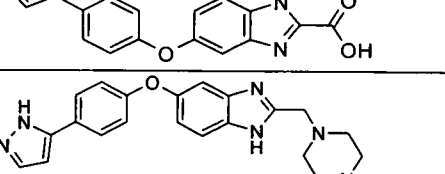
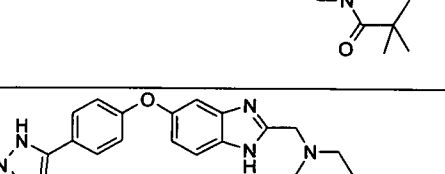
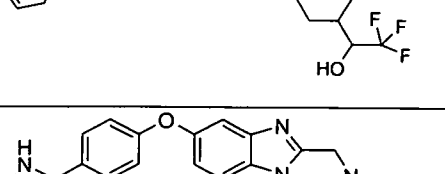
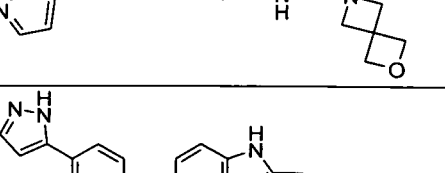
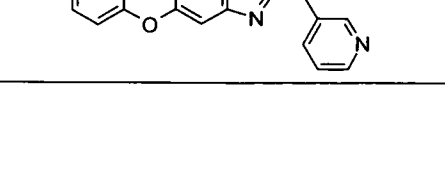
10		2-羥基-1-(4-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
11		3-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-噁唑烷-2-酮
12		1-(4-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮
13		(S)-2-羥基-1-(4-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮
14		2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶并[1,5-a]吡啶
15		(1-羥基-環丙基)-(4-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-甲酮
16		(S)-7-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮
17		2-(2,2-二側氧基-2-λ-6-硫雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚-5-基甲基)-6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉
18		2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-六氫-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮

19		6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2-吡咯啉-1-基甲基-喹啉
20		2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛-6-基甲基)-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉
21		2-氮雜環丁-1-基甲基-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉
22		2-氮雜環庚-1-基甲基-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉
23		2-哌啶-1-基甲基-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉
24		1-(8-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙酮
25		甲基-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺
26		2-甲基-1-(4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮
27		2-羥基-1-(4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
28		2-甲氧基-1-(4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
29		1-(4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮
30		8-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-2-酮

31		3-側氧基-3-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙腈
32		1-(5-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-乙酮
33		2-羟基-N-甲基-N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙酰胺
34		(R)-2-({6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-丙酰胺
35		(1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-6-羧酸酰胺
36		1-{3-[(甲基-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-甲基]-氮杂环丁-1-基}-乙酮
37		N-甲基-N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙酰胺
38		2-羟基-1-((R)-3-甲基-4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
39		2-甲磺酰基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
40		(1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-6-羧酸(2-羟基-2-甲基-丙基)-酰胺

41		N-((1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3-氮杂-二环[3.1.0]己-6-基甲基)-乙酰胺
42		1-((S)-3-羟基甲基-4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-咪唑-1-基)-乙酮
43		4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-咪唑-1-羧酸乙酰胺
44		2-羟基-1-(3-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-乙酮
45		2-((6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基)-氨基)-1-吡咯啉-1-基)-乙酮
46		2-羟基-N-(4-甲基-1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙酰胺
47		2-(甲基-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-氨基)-乙酰胺
48		2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.5]壬-6-基甲基)-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉
49		(S)-3-((6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基)-氨基)-吡咯啉-2-酮
50		2-羟基-1-(8-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-1,8-二氮杂-螺[4.5]癸-1-基)-乙酮
51		(S)-2-苯基-2-((6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基)-氨基)-乙酰胺

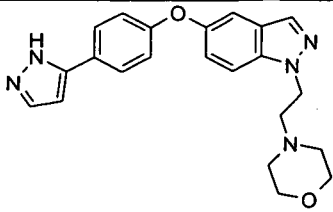
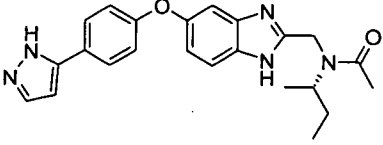
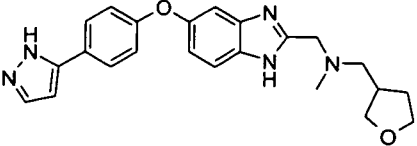
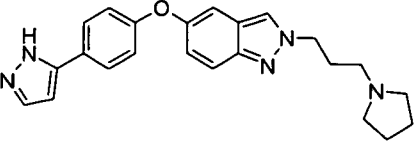
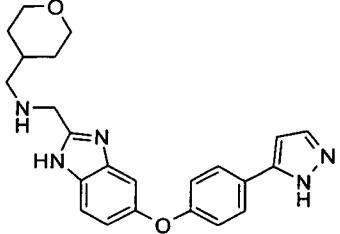
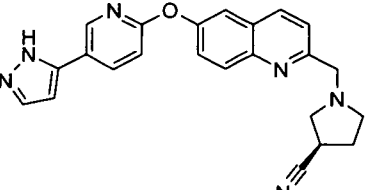
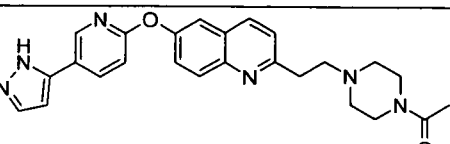
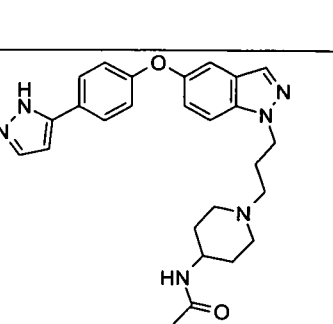
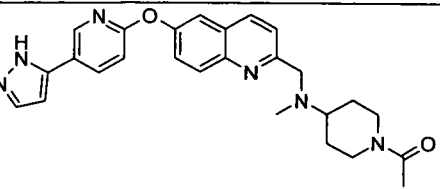
52		5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-吡咯啉-1-基甲基-1H-苯并咪唑
53		2-((2R,6S)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
54		6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯甲基]-2-吡咯啉-1-基甲基-1H-苯并咪唑
55		2-((3S,5S)-3,5-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
56		2-((2S,6S)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯甲基]-1H-苯并咪唑
57		2,2,2-三氟-1-(4-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
58		(1S,5S)-3-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-8-氧雜-3-氮雜-二環[3.2.1]辛烷
59		2-(1-嗎啉-4-基-環丙基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
60		2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯甲基]-1H-苯并咪唑
61		2-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基甲基]-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
62		2-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑

63		5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基甲基]-1H-苯并咪唑
64		2-(4-異丙基-哌嗪-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
65		2-[4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基甲基]-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
66		(S)-1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-吡咯啉-3-醇
67		5-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-哌啶-2-酮
68		(S)-5-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基氧基}-哌啶-2-酮
69		5-[4-(1H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-羧酸
70		2,2-二甲基-1-(4-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮
71		2,2,2-三氟-1-(1-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醇
72		2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
73		5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑

74		((S)-第二丁基)-甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺
75		5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-1H-吡唑
76		甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基]-胺
77		甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(S)-四氢-呋喃-3-基-胺
78		甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(R)-四氢-呋喃-3-基-胺
79		5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1-(3-吡咯啉-1-基-丙基)-1H-吡唑
80		((R)-第二丁基)-甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺
81		甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-[(R)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基]-胺
82		((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺
83		5-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-1H-吡唑

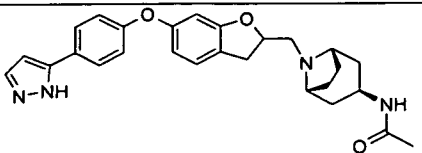
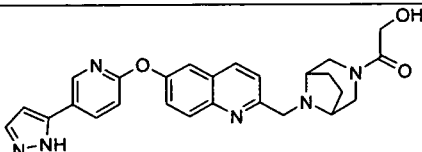
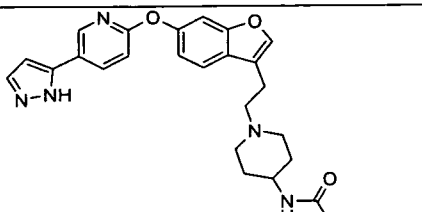
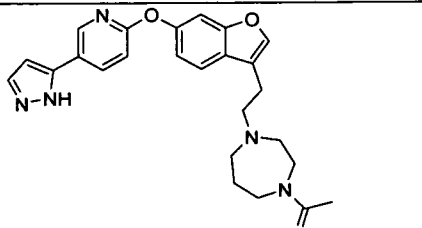
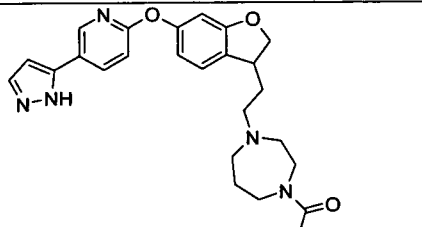
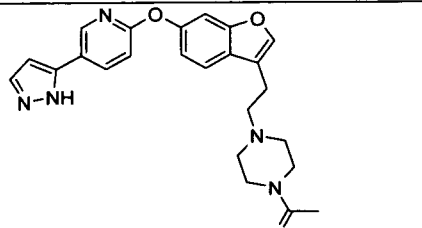
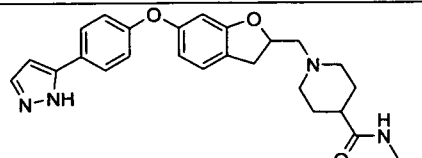
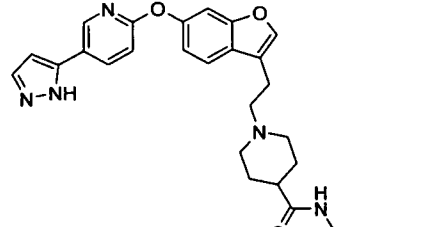
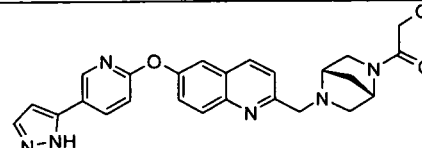
84		2-(3-嗎啉-4-基-丙基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2H-吡唑
85		甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺
86		乙基-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺
87		[1,4]二噁烷-2-基甲基-甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺
88		N-[1-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡唑-1-基}-乙基)-哌啶-4-基]-乙酰胺
89		2-((S)-1-甲基-吡咯啉-2-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
90		1-[4-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡唑-1-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮
91		(2-甲氧基-乙基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺
92		甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-吡喃-3-基甲基)-胺

93		1-[4-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮
94		1-[4-(2-{5-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-吡啶-1-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮
95		1-[4-(3-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基}-丙基)-哌嗪-1-基]-乙酮
96		(1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙腈
97		{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氢-呋喃-2-基甲基)-胺
98		5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-硫代吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑
99		1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-甲腈
100		{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基]-胺
101		{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-[(R)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基]-胺

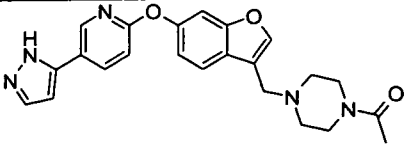
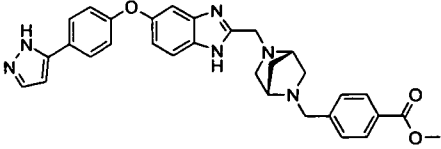
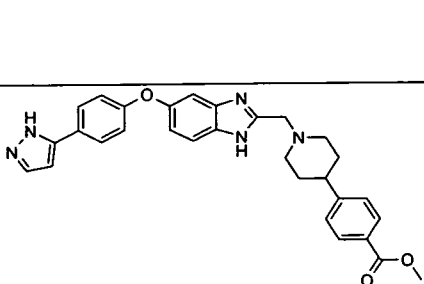
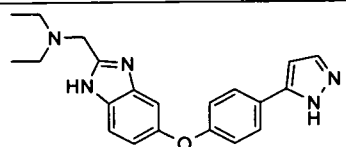
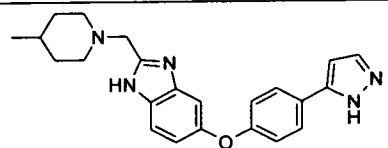
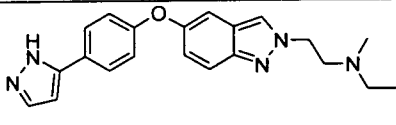
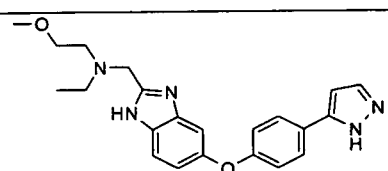
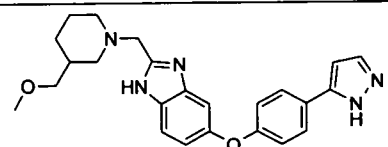
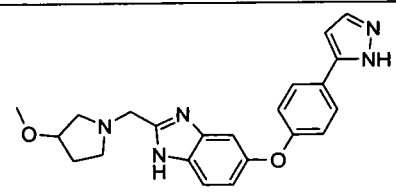
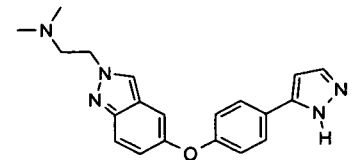
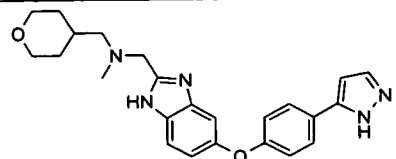
102		1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-吡唑
103		N-((S)-第二丁基)-N-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-乙醯胺
104		甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-呋喃-3-基甲基)-胺
105		5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-(3-吡咯啉-1-基-丙基)-2H-吡唑
106		{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺
107		(R)-1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-吡咯啉-3-甲腈
108		1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮
109		N-[1-(3-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡唑-1-基}-丙基)-哌啶-4-基]-乙醯胺
110		1-[4-(甲基-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-哌啶-1-基]-乙酮

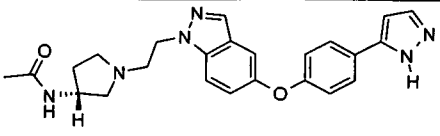
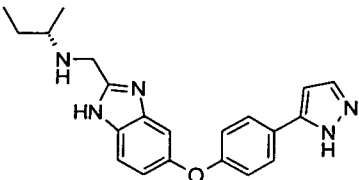
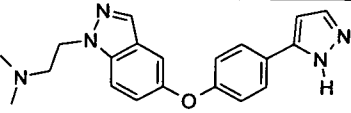
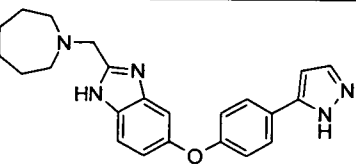
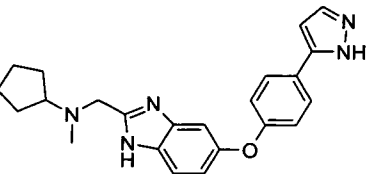
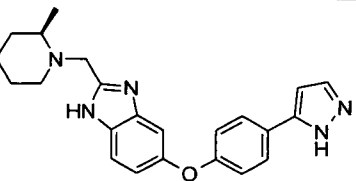
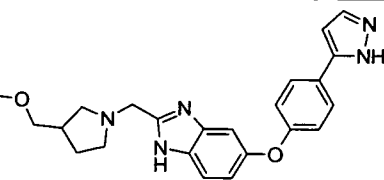
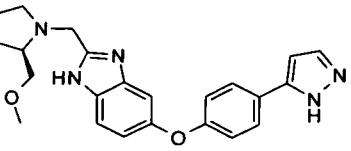
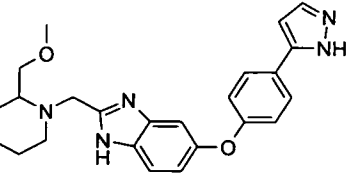
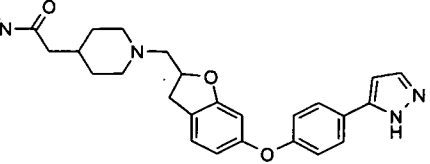
111		1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-5-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1H-呋唑
112		2-羥基-2-甲基-N-[1-(2-{5-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-呋唑-2-基}-乙基)-哌啶-4-基]-丙醯胺
113		3-嗎啉-4-基甲基-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1H-呋唑
114		2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-苯并噁唑
115		1-(4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基}-哌嗪-1-基)-乙酮
116		N-[1-(3-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-呋唑-2-基}-丙基)-哌啶-4-基]-乙醯胺
117		(S)-5-{5-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-呋唑-1-基甲基}-吡咯啉-2-酮
118		3-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-呋唑-1-基}-丙-1-醇
119		(S)-5-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-異喹啉-1-基氧基甲基}-吡咯啉-2-酮
120		2-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉

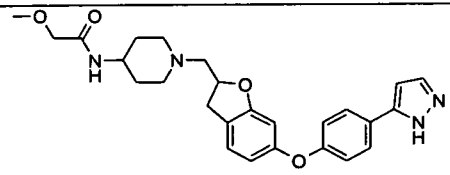
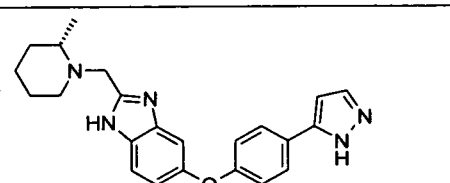
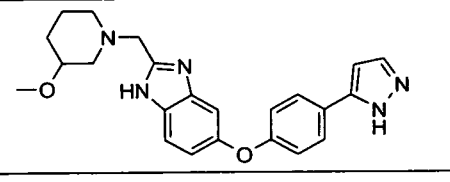
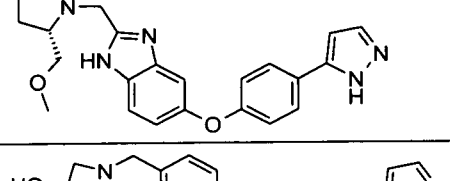
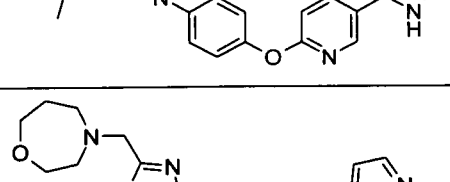
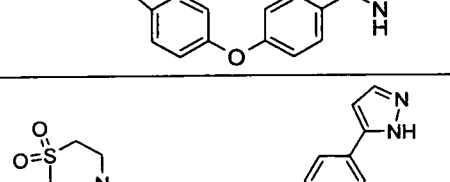
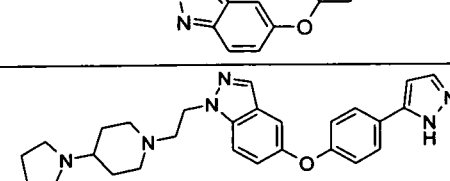
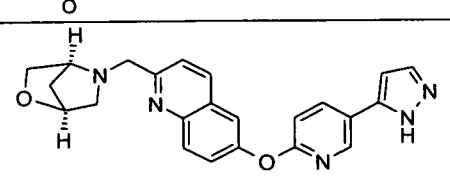
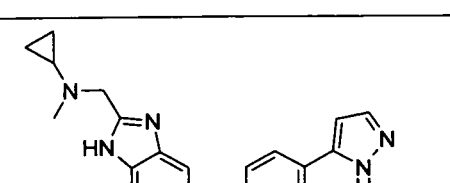
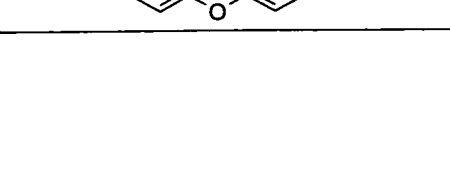
121		N-[2-((6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基)-胺基)-乙基]-乙酰胺
122		(2-甲氧基-乙基)-甲基-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺
123		二甲基-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺
124		4-(1-{1-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯甲基]-1H-吲哚-5-基甲基}-哌啶-4-基)-苯甲酸
125		N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙酰胺
126		5-(2H-吡啶-3-基)-2-(2-(2-吡咯啶-1-基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-6-基氧基)-吡啶
127		5-(2H-吡啶-3-基)-2-(2-(2-吡咯啶-1-基甲基)-苯并呋喃-6-基氧基)-吡啶
128		N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙酰胺
129		1-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-吡咯啶-2-酮
130		3-[1-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌啶-4-基]-噁唑烷-2-酮

131		N-((環內)-8-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺
132		2-羥基-1-(8-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙酮
133		N-[1-(2-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌啶-4-基]-乙醯胺
134		1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-[1,4]二氮雜環庚-1-基]-乙酮
135		1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙基)-[1,4]二氮雜環庚-1-基]-乙酮
136		1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮
137		1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸甲基醯胺
138		1-(2-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌啶-4-羧酸甲基醯胺
139		2-羥基-1-((1S,4S)-5-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮

		雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙酮
140		2-羥基-1-(4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-[1,4]二氮雜環庚-1-基)-乙酮
141		N-[1-(2-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌啶-4-基]-甲磺醯胺
142		N-((環外)-8-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺
143		1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮
144		1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸醯胺
145		2-羥基-1-((1R,4R)-5-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙酮
146		2-羥基-1-(5-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.2]辛-2-基)-乙酮
147		1-((1R,4R)-5-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙酮
148		1-(5-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.2]辛-2-基)-乙酮

149		1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
150		4-((1S,4S)-5-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基甲基)-苯甲酸甲酯
151		4-(1-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-哌啶-4-基)-苯甲酸甲酯
152		二乙基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺
153		2-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
154		乙基-甲基-(2-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基}-乙基)-胺
155		乙基-(2-甲氧基-乙基)-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺
156		2-(3-甲氧基甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
157		2-(3-甲氧基-吡咯啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
158		二甲基-(2-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基}-乙基)-胺
159		甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺

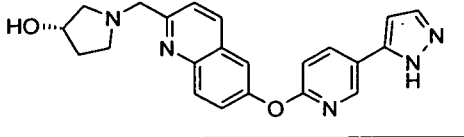
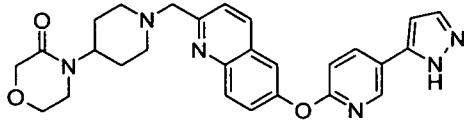
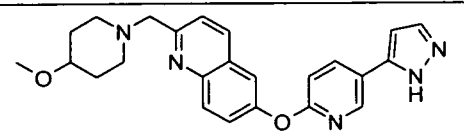
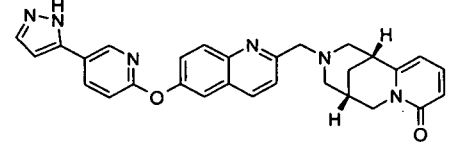
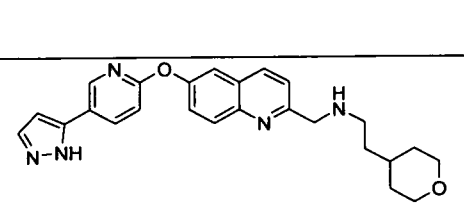
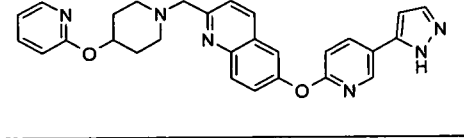
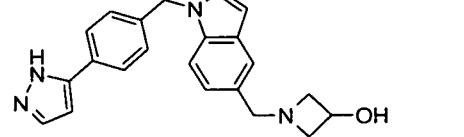
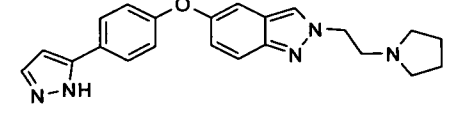
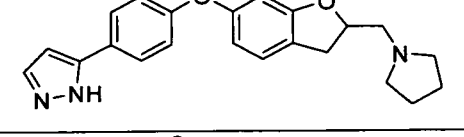
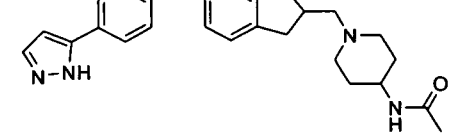
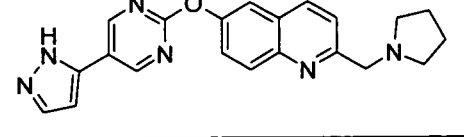
160		N-[(R)-1-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡唑-1-基}-乙基)-吡咯啉-3-基]-乙酰胺
161		((S)-第二丁基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺
162		二甲基-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡唑-1-基}-乙基)-胺
163		2-氮雜環庚-1-基甲基-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
164		環戊基-甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺
165		2-((R)-2-甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
166		2-(3-甲氧基甲基-吡咯啉-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
167		2-((R)-2-甲氧基甲基-吡咯啉-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
168		2-(2-甲氧基甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
169		N,N-二甲基-2-(1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙酰胺

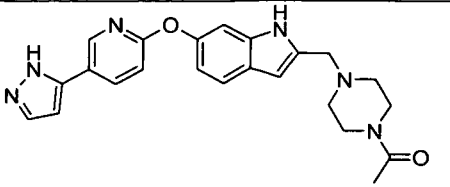
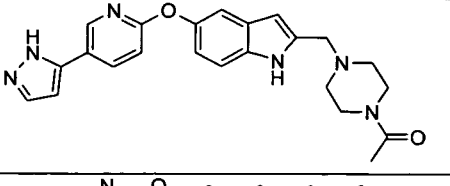
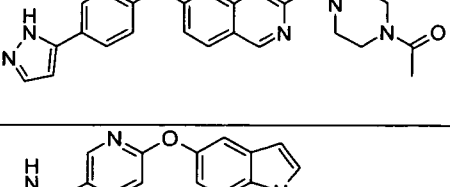
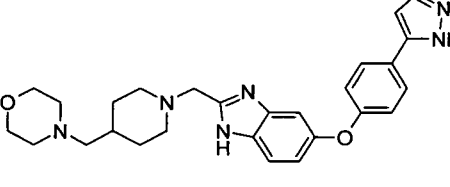
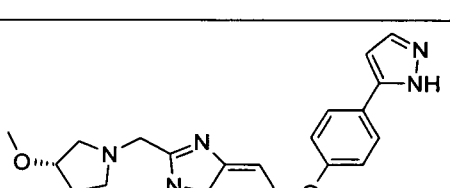
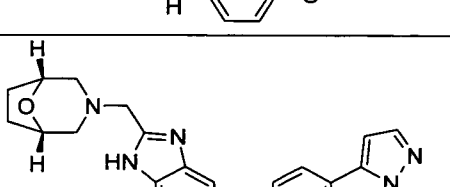
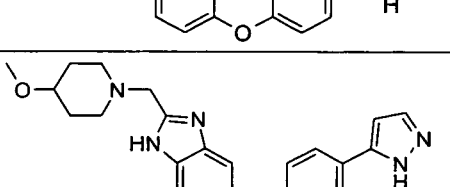
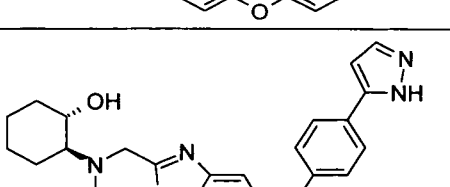
170		2-甲氧基-N-(1-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并咪唑-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺
171		2-((S)-2-甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
172		2-(3-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
173		2-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
174		3-甲基-1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-氮雜環丁-3-醇
175		2-[1,4]氧氮雜環庚-4-基甲基-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
176		2-[2-(1,1-二側氧基-1-λ-6-硫代嗎啉-4-基)-乙基]-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2H-𪗇唑
177		1-[1-(2-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-𪗇唑-1-基}-乙基)-哌啶-4-基]-吡咯啶-2-酮
178		2-[(1S,4S)-1-(2-氧雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚-5-基)甲基]-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉
179		環丙基-甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺

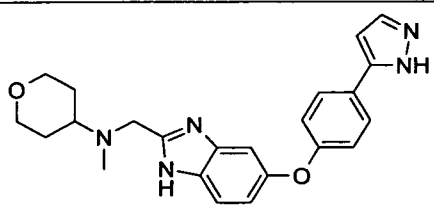
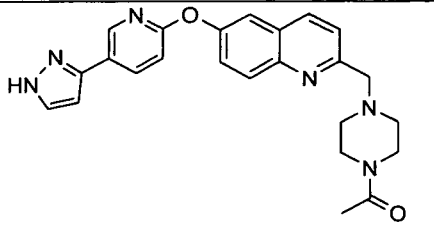
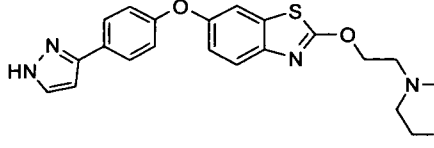
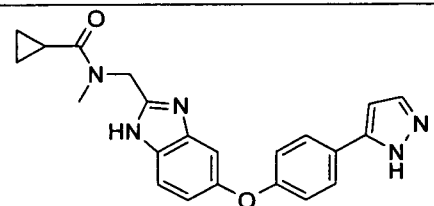
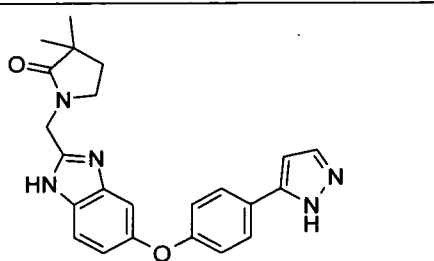
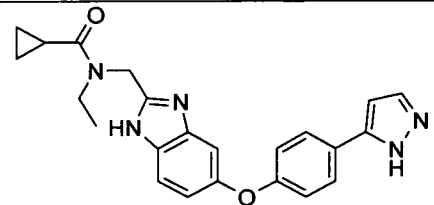
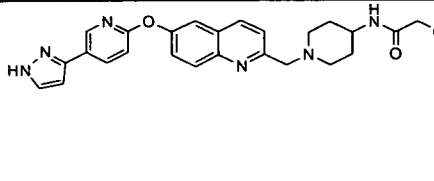
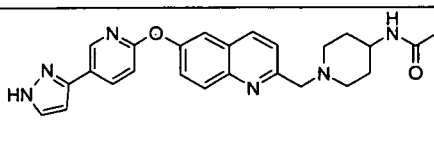
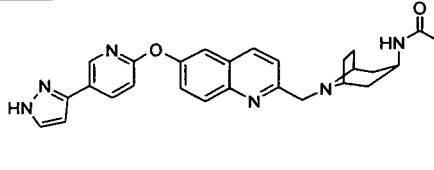
180		((R)-第二丁基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺
181		{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-吡喃-3-基)-胺
182		2-(3,3-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
183		異丙基-(2-甲氧基-乙基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺
184		(2-甲氧基-乙基)-丙基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺
185		{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺
186		雙-(2-甲氧基-乙基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺
187		嗎啉-4-基-(1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-甲酮
188		環戊基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺

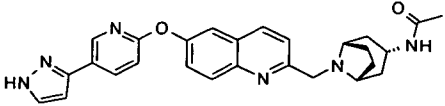
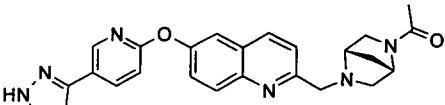
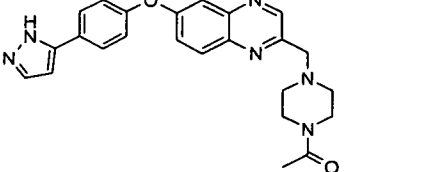
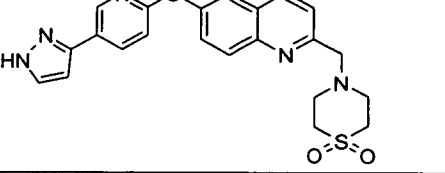
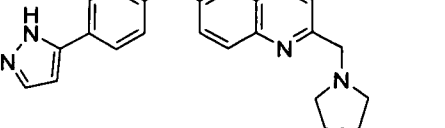
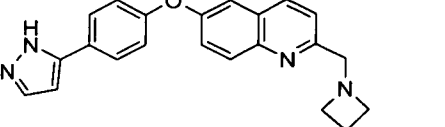
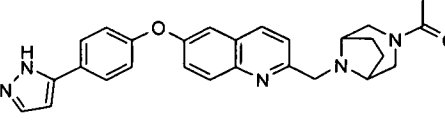
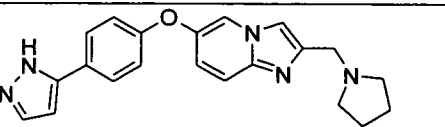
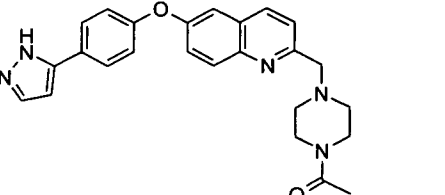
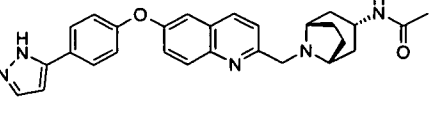
189		((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)- {5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}- 胺
190		3-(1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡 啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲 基}-哌啶-4-基)-[1,3]氧氮杂环 己-2-酮
191		乙基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯 氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲 基}-胺
192		2-(乙基-{5-[4-(2H-吡唑-3- 基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2- 基甲基}-胺基)-乙醇
193		2-(4-乙氧基甲基-哌啶-1-基甲 基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧 基]-1H-苯并咪唑
194		{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧 基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}- (S)-四氢-呋喃-3-基-胺
195		(1-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧 基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}- 哌啶-2-基)-甲醇
196		5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]- 2-(3-三氟甲基-吡咯啶-1-基甲 基)-1H-苯并咪唑
197		1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧 基]-2,3-二氢-苯并呋喃-2-基 甲基}-哌啶-4-羧酸二甲基酯 胺
198		1-(1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯 氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-2- 基甲基}-哌啶-4-基)-吡咯啶- 2-酮

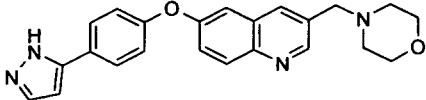
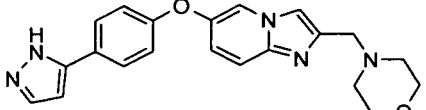
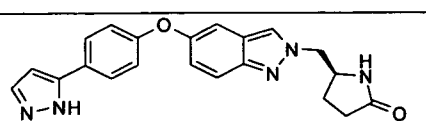
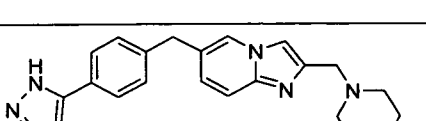
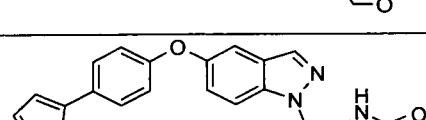
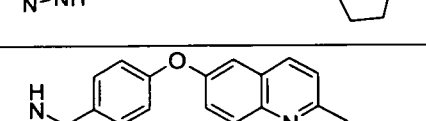
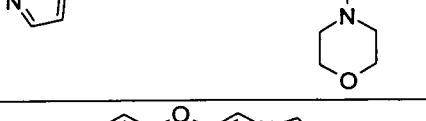
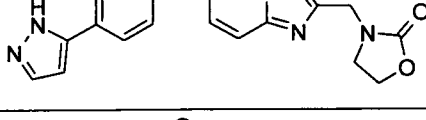
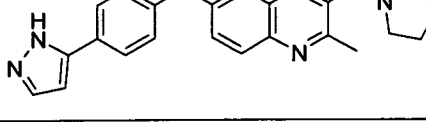
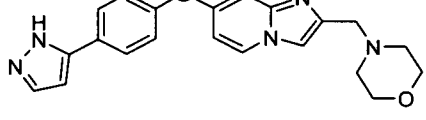
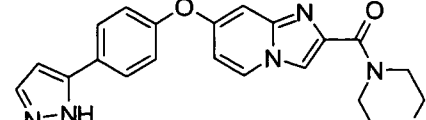
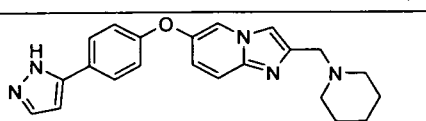
199		2-(丙基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺基)-乙醇
200		N-[(R)-1-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑-2-基}-乙基)-吡咯啉-3-基]-乙醯胺
201		2-甲氧基-N-[1-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑-1-基}-乙基)-哌啶-4-基]-乙醯胺
202		5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-(四氫-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑
203		3-(1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-噁唑烷-2-酮
204		1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-醇
205		2-((R)-3-甲氧基-吡咯啉-1-基甲基)-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉
206		(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑-2-基}-乙基)-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺
207		5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-(S)-1-吡咯啉-2-基甲基-1H-苯并咪唑
208		2-((S)-3-甲氧基-吡咯啉-1-基甲基)-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉
209		1'-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-[1,4']聯吡啶-2-酮

210		(S)-1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-吡咯啉-3-醇
211		4-(1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-嗎啉-3-酮
212		2-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉
213		(1R,5S)-3-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-1,2,3,4,5,6-六氫-1,5-甲橋-吡啶并[1,2-a][1,5]二氮雜環辛-8-酮
214		{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-[2-(四氫-吡喃-4-基)-乙基]-胺
215		6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2-[4-(吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-基甲基]-喹啉
216		1-{1-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-1H-吡咯-5-基甲基}-氮雜環丁-3-醇
217		5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-2H-吡唑
218		5-[4-(2-吡咯啉-1-基甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-6-基氧基)-苯基]-1H-吡唑
219		N-(1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺
220		6-[5-(2H-吡唑-3-基)-嘧啶-2-基氧基]-2-吡咯啉-1-基甲基-喹啉

221		1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1H-吡啶-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
222		1-(4-{5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1H-吡啶-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
223		1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-異喹啉-3-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
224		1-[4-(2-{5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-吡啶-1-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮
225		2-(4-嗎啉-4-基甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
226		2-((S)-3-甲氧基-吡咯啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
227		3-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-8-氧雜-3-氮雜-二環[3.2.1]辛烷
228		2-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑
229		(1S,2S)-2-(甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺基)-環己醇

230		甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺
231		1-(4-{6-[5-(1H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
232		2-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-6-[4-(1H-吡唑-3-基)-苯氧基]-苯并噻唑
233		環丙烷羧酸甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-醯胺
234		3,3-二甲基-1-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-吡咯啉-2-酮
235		環丙烷羧酸乙基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-醯胺
236		2-甲氧基-N-(1-{6-[5-(1H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺
237		N-(1-{6-[5-(1H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺
238		N-((環內)-8-{6-[5-(1H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺

239		N-((環外)-8-{6-[5-(1H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺
240		1-((S)-5-{6-[5-(1H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙酮
241		1-(4-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
242		2-(1,1-二側氧基-1-λ-6-硫代嗎啉-4-基甲基)-6-[5-(1H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉
243		6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-吡咯啉-1-基甲基-喹啉
244		2-氮雜環丁-1-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉
245		1-(8-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙酮
246		6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-吡咯啉-1-基甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶
247		1-(4-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮
248		N-((環外)-8-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺

249		3-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉
250		2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶
251		(S)-5-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑-2-基甲基}-吡咯啉-2-酮
252		2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯甲基]-咪唑并[1,2-a]吡啶
253		(S)-5-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑-1-基甲基}-吡咯啉-2-酮
254		2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉
255		3-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基}-噁唑烷-2-酮
256		2-甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-3-吡咯啉-1-基甲基-喹啉
257		2-嗎啉-4-基甲基-7-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶
258		嗎啉-4-基-{7-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-甲酮
259		1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸
260		(R)-5-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲氧基}-哌啶-2-酮

在另一實施例中，本發明係關於表1中描述之任一化合物，及其

醫藥上可接受的鹽。

在另一實施例中，本發明係關於一種選自由如下組成之群的化合物：

2-甲氧基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-醇；

1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸醯胺；

N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺；

(S)-3-羥基-1-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-基)-吡咯啶-2-酮；

3-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-噁唑烷-2-酮；

1-(8-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙酮；

2-甲基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮；

2-羥基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

2-甲氧基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪₅

1-基)-丙-1-酮；

8-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-2-酮；

3-側氧基-3-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙腈；

2-羥基-N-甲基-N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺；

2-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-1H-吲唑；

(2-甲氧基-乙基)-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

1-[4-(2-{5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-吲唑-1-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮；

(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙腈；

1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-甲腈；

1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮；

1-[4-(甲基-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-哌啶-1-基]-乙酮；

4-(1-{1-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯甲基]-1H-吲哚-5-基甲基}-哌啶-4-基)-苯甲酸；

N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-

基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺；

N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基甲基)-乙醯胺；

1-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-吡咯啶-2-酮；

2-羥基-1-(8-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙酮；

N-[1-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌啶-4-基]-乙醯胺；

1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙基)-[1,4]二氮雜環庚-1-基]-乙酮；

1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮；

2-羥基-1-((1S,4S)-5-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙酮；

2-羥基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-[1,4]二氮雜環庚-1-基)-乙酮；

1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

3-甲基-1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-氮雜環丁-3-醇；

2-[(1S,4S)-1-(2-氧雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚-5-基)甲基]-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉；

{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(S)-四氫-呋喃-3-基-胺；

1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-

醇；

(S)-1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-吡咯啉-3-醇；

2-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉

1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1H-吡啶-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-異喹啉-3-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；及

1-(4-{6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

及其醫藥上可接受的鹽。

除非另有說明，否則本說明書中所用之所有術語應按照技術中已知的其一般含義理解。其他更具體的定義係如下：

除非另有定義，片語「式(I)之化合物」及「本發明之化合物」係指在任一以上實施例中所述之化合物。

術語「(C₁-C₆)烷基」係指具有1至6個碳原子之分支鏈及無分支鏈烷基。-(C₁-C₆)烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊烷、異-戊基、新戊基、正己烷、異-己烷(例如，2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、及2,2-二甲基丁基)。應理解，(C₁-C₆)烷基之任何化學可用的碳原子可為與另一基團或部分的附接點。

術語「(C₃-C₆)環烷基」係指非芳族3-至6-員單環烴基。(C₃-C₆)環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環己基、環戊基及環己基。

文中所用之術語「(C₆-C₁₀)芳基」係指包含6至10個碳環之芳族烴環及包括單環狀環及至少一個環為芳族的雙環狀環。(C₆-C₁₀)芳基之

非限制性實例包括苯基、茚滿基、茚基、苯并環丁基、二氫萘基、四氫萘基、萘基、苯并環庚烷基及苯并環庚烯基。

文中所用之術語「4-至9-員N-雜環」包括含有1個N原子及視需要含有1至3個獨立地選自N、O及S之其他雜原子之穩定的非芳族4-至7-員單環狀雜環基團、含有1個N原子及視需要含有1至3個獨立地選自N、O及S之其他雜原子之穩定的非芳族7-至8-員橋連雜雙環基團及含有1至3個N原子之芳族6-員雜芳基。該4-至9-員N-雜環係由碳原子、至少一個氮原子及視需要之1至3個選自氮、氧及硫之其他雜環原子組成。應理解，當4-至9-員N-雜環包含S環原子時，該S環原子可以其二價、四價或六價形式存在於環中，即-S-、-S(O)-或-S(O)₂-。術語4-至9-員N-雜環亦包括兩個相鄰環原子之取代基接合形成4-至6-員稠合環，及/或相同環原子之取代基接合形成4-至6-員螺環。應理解，任何4-至6-員稠合環或4-至6-員螺環可包含1至3個選自氮、氧及硫之其他環雜原子，及該等稠合及螺環可進一步由G¹及G²基團(如上所定義)取代。雜環可為飽和或部分不飽和的。穩定的非芳族4-至7-員單環狀雜環基團之非限制性實例包括氮雜環丁基、四氫吡咯啉基、四氫呋喃基、噁唑烷基、哌嗪基、吡啶基、嗎啉基、二噁烷基、四氫吡喃基、硫代嗎啉基、氮雜環庚烷基、1,4-二氮雜環庚烷基及1,4-氧氮雜環庚烷基。具有螺環基團之穩定的非芳族4-至7-員單環狀雜環基團的非限制性實例包括2-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛烷、1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-2-烷、2-氧雜-6-氮雜-螺[3.5]壬烷、1,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷及2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚烷。與4-至6-員稠合環稠合之穩定的非芳族4-至7-員單環狀雜環基團的非限制性實例包括六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮、六氫-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮及八氫-吡咯并[3,4-c]吡咯。穩定的非芳族6至8-員橋連N-雜環基團的非限制性實例包括2-硫雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚烷2,2-二氧化物、3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛烷、8-氧雜-3-氮雜-二環

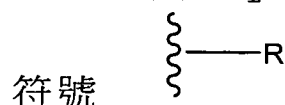
[3.2.1]辛烷、(環內)-(8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)胺、2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚烷、(環外)-(8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)胺、2,5-二氮雜-二環[2.2.2]辛烷、2-氧雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚烷，及3-氮雜-二環[3.1.0]己烷。芳族6-員雜芳基之非限制性實例包括吡啶及嘧啶。含有非芳族4-至7-員單環N-雜環部分、穩定的非芳族7-至8-員橋連N-雜二環及稠合環之4-至9-員N-雜環的一個非限制性實例為(1R,5S)-1,2,3,4,5,6-六氫-1,5-甲橋-吡啶并[1,2-a][1,5]二氮雜環辛-8-酮。

文中所用之術語「4-至7-員雜環」係指穩定的非芳族4-至7-員單環狀雜環基團及穩定的芳族5-至6-員單環狀雜環基團(或「5-至6-員雜芳基」)。該4-至7-員雜環係由碳原子及一或多個，較佳1至4個選自氮、氧及硫之雜原子組成。該非芳族4-至7-員單環狀雜環可為飽和的、部分不飽和的或芳族的。該非芳族4-至7-員單環狀雜環基團的非限制性實例包括四氫呋喃基、氮雜環丁基、噁唑烷基、四氫吡咯啶基、吡喃基、四氫吡喃基、二噁烷基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基、嗎啉基、吡啶基、哌嗪基、1,3-氧氮雜環己基及氮呋基。5-至6-員雜芳基係由碳原子及一或多個，較佳由1至3個選自氮、氧及硫之雜原子組成。5至6-員單環雜芳基環之非限制性實例包括呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡喃基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、四唑基、三唑基、噻吩基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、三嗪基及嘌呤基。應理解，當4-至7-員雜環包含S環原子時，該S環原子可以其二價、四價或六價形式存在於環中，即-S-、-S(O)-或-S(O)₂-。

除非另有闡明，否則各芳基或雜芳基包括其部分或完全氫化的衍生物。例如，喹啉基可包括十氫喹啉基及四氫喹啉基，蔡基可包括其氫化衍生物諸如四氫蔡基。一般技術者明瞭文中所述之芳基或雜芳基化合物的其他部分或完全氫化衍生物。

文中所用之術語「雜原子」應理解為意指碳原子之外的原子，諸如O、N及S。

術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。



意指基團R與某一部分的附接點。

在所有烷基或碳鏈中，一或多個碳原子可視需要由雜原子O、S或N替代，應理解，若N未經取代，則其為NH，亦應理解，雜原子可替代末端碳原子或位於分支鏈或無分支鏈之碳鏈內之內部碳原子。該等基團可按照上述之方式藉由基團諸如側氧基取代，以產生諸如但不限於烷氧基羰基、醯基、醯胺基及硫氧基之定義。

本發明亦係關於包含視需要與常規賦形劑及/或載劑組合之作爲活性物質之一或多種本發明之化合物，或其醫藥上可接受的衍生物的醫藥製劑。

本發明之化合物亦包括其同位素標記形式。除了活性藥物之一或多個原子已經由具有不同於通常在自然中發現之該原子之原子質量或質量數之原子質量或質量數的原子置換外，本發明之組合之活性藥物之同位素標記的形式等同於該活性藥物。容易購得且可按照已經良好確立之程序併入本發明之組合的活性藥物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如，分別爲²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及³⁶Cl。包含一或多種上述同位素及/或其他原子之其他同位素之本發明之組合的活性藥物、其前藥或其醫藥上可接受的鹽視爲在本發明之範圍內。

本發明包括應用之含有一或多個不對稱碳原子之上述任何化合物可呈消旋物及外消旋混合物、單一對映體、非對映體混合物及個別非對映體存在。異構體可定義爲對映體及非對映體。該等化合物之所有該等異構形式明確地併入本發明。各立體生成碳可呈R或S組態或

S

組態之組合。

一些本發明之化合物可呈一種以上的互變異構形式存在。本發明包括利用所有該等互變異構體之方法。

本發明之化合物僅為如熟習此項技術者所理解之視為「化學穩定」之彼等。例如，具有「搖擺價」，或「負碳離子」之化合物不包括在文中所揭示之本發明之方法中。

本發明包括式(I)之化合物之醫藥上可接受的衍生物。「醫藥上可接受的衍生物」係指任何醫藥上可接受的鹽或酯或經投與至患者時能夠（直接或間接）提供適用於本發明之化合物，或其藥理活性代謝物或藥理活性殘質的任何其他化合物。藥理活性代謝物應理解為意指能夠以酶或化學方式代謝之任何本發明之化合物。這包括例如本發明之羥基化或氧化之衍生化合物。

醫藥上可接受的鹽包括衍生自醫藥上可接受的無機及有機酸及鹼之彼等。適宜的酸的實例包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富馬酸、馬來酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、唾液酸、琥珀酸、甲苯-對-硫酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-硫酸及苯磺酸。儘管本身在醫藥上不可接受，其他酸（諸如草酸）可用於製備適用作獲得化合物及其醫藥上可接受的酸加成鹽之中間產物的鹽。衍生自適宜的鹼的鹽包括鹼金屬（例如鈉）、鹼土金屬（例如鎂）、銨及N-(C₁-C₄)烷基)⁴⁺鹽。

另外，在本發明之範圍內的是使用本發明之化合物之前藥。前藥包括經簡單化學轉化修飾以產生本發明之化合物的彼等化合物。簡單的化學轉化包括水解、氧化及還原。具體而言，當將前藥投與至患者時，前藥可轉化成以上所揭示之化合物，因此賦予要求的藥理效果。

一般合成法

本發明之化合物可藉由以下說明之實例及一般技術者已知且記錄在化學文獻中的方法製備。取決於所用的特定反應物，最佳的反應條件及反應時間可變化。除非另有說明，否則一般技術者容易選擇溶劑、溫度、壓力及其他反應條件。合成實例章節中提供具體程序。

實例

一般方法：除非另有說明，否則在環境溫度(約25°C)、惰性氛圍(例如，氬氣、N₂)下及在無水條件下操作所有反應。所有化合物係藉由至少一種下列方法表徵：¹H NMR、HPLC、HPLC-MS、及熔點。

一般而言，藉由薄層層析法(TLC)或HPLC-MS監測反應進程。利用至少一種下列方法純化中間產物及產物：

矽膠急驟層析法，

再結晶，

利用20 x 500 mm Chiralpak AD-H柱，或20 x 500 mm Chiralpak OD-H柱，且以具有0.1%二乙胺(DEA)之含於庚烷中之異丙醇之等濃度混合物在7.5 mL/min下溶離的掌性HPLC，

20 x 250 mm Chiralcel OD-H柱，及以含於庚烷之異丙醇之等濃度混合物在7.5 mL/min下溶離，

利用3.0 x 25.0 cm RegisPack柱，以MeOH、異丙胺(IPA)，及超臨界二氧化碳之等濃度混合物在125巴；80 mL/min下溶離的超臨界流體(SCF)掌性HPLC，及/或

利用C18半製備型柱、以MeCN+0.1% TFA /H₂O+0.1% TFA、或MeCN+0.1%甲酸/H₂O+0.1%甲酸之梯度溶離的反相HPLC。

記錄之MS數據係針對觀測之[M+H]⁺。對於含溴化合物，記錄一種或兩種溴同位素(即⁷⁹Br及⁸¹Br)之[M+H]⁺。

利用具有電子噴霧離子化(ESI)之LC/MS/MS表徵本發明之化合物。LC法包括下列參數：

注射體積：5 μ L

流動相：0.1%甲酸水溶液(A)及0.1%甲酸乙腈溶液(B)(HPLC級)

左右溫度：35 $^{\circ}$ C

運行時間：4 min

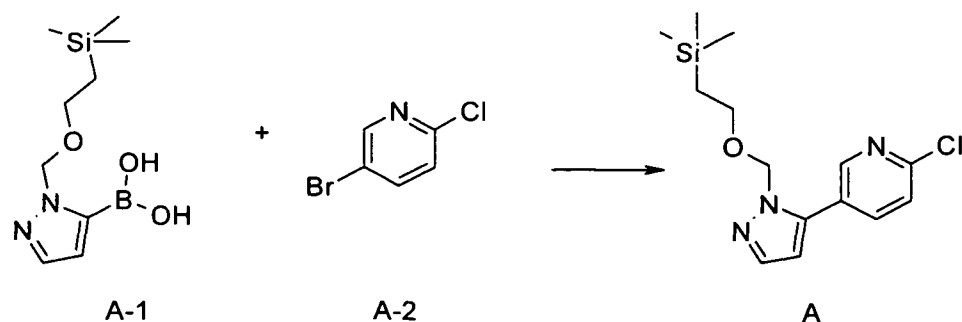
柱：Thermo Scientific，Aquasil C18，50 x 2.1 mm，5 μ ，部件號 77505-052130，或相當物

LC泵梯度：

總時間 (min)	流率(μ L/min)	%A	%B
0	500	90.0	10.0
0.5	500	90.0	10.0
1.5	500	1.0	99.0
2.5	500	1.0	99.0
3.0	500	90.0	10.0
4.0	500	90.0	10.0

中間產物之合成

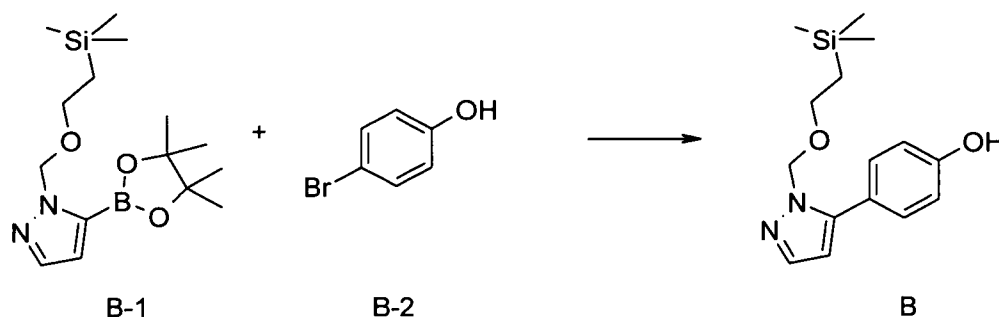
中間產物A：2-氯-5-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡啶-3-基]-吡啶(A)之製法



向含於THF(200 mL)中之A-1(16.0 g，83.1 mmol)及A-2(24.1 g，99.6 mmol)之混合物中添加 Na_2CO_3 水溶液(26.0 g，100 mL水)。利用Ar噴射該混合物達30 min。接著，添加肆(三苯基膦)鈰(0)(1.92 g，

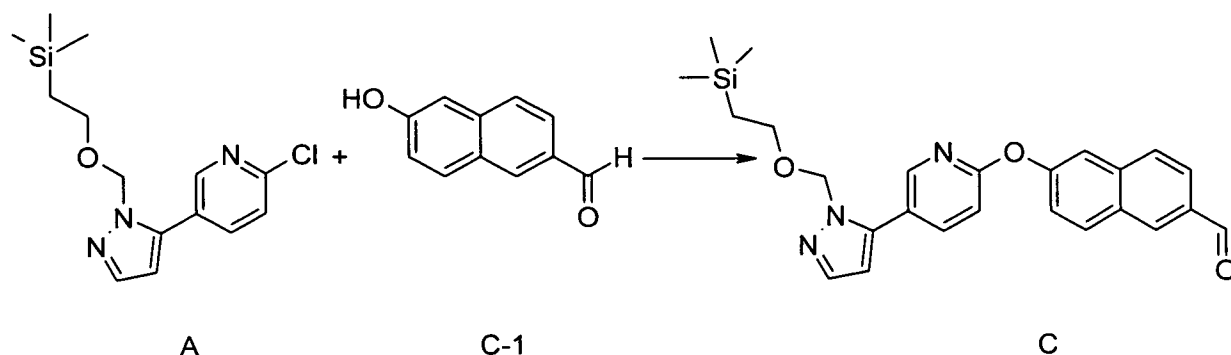
1.66 mmol)及在76℃加熱所得混合物達16 h。利用水(400 mL)稀釋該混合物及利用EtOAc(2 x 150 mL)萃取。分離相，及利用EtOAc(100 mL)萃取含水層。利用鹽水(150 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。在SiO₂(0-40% EtOAc之庚烷溶液)中純化殘質以產生標題產物(A)。

中間產物B：4-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡啶-3-基]-苯酚(B)之製法



將含於DME(75 mL)及Na₂CO₃水溶液(2 N, 22 mL)之混合物中之B-1(5.6 g, 17 mmol)、B-2(2.5 g, 14 mmol)、肆(三苯基膦)鈰(0)(1.6 g, 1.4 mmol)之懸浮液抽真空及利用氬氣淨化三次，及在100℃加熱達16小時。一經冷卻，利用EtOAc稀釋反應，利用水、鹽水洗滌及經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。在SiO₂(10-60%EtOAc之庚烷溶液)中純化殘質以產生標題產物(B)。

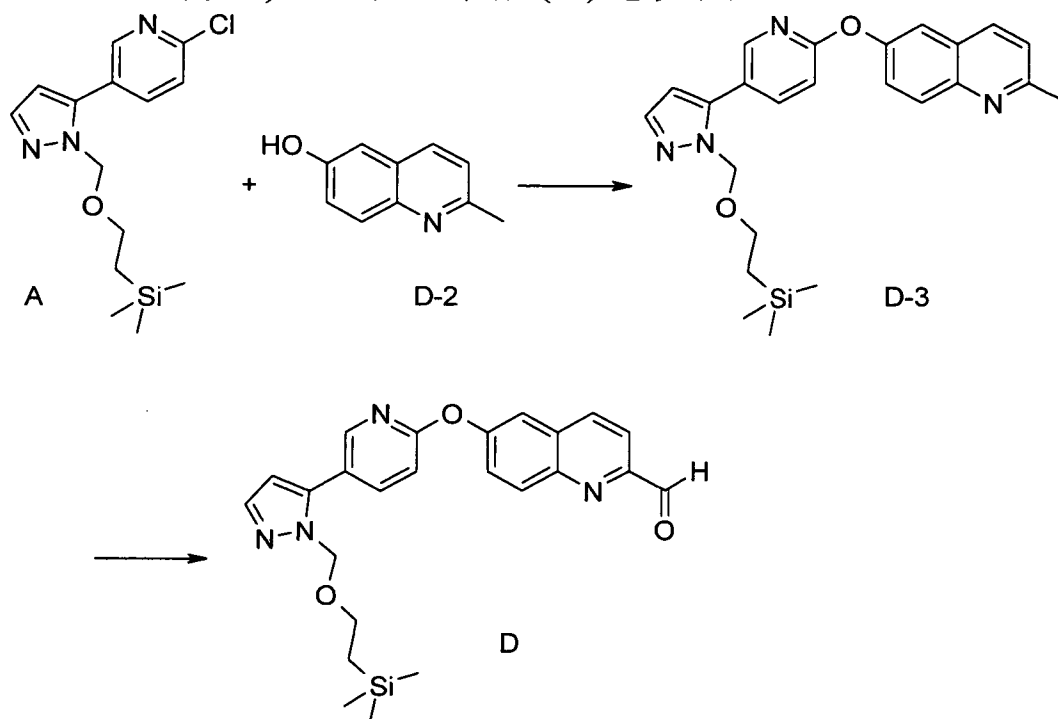
中間產物C：6-{5-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡啶-3-基]-吡啶-2-基氧基}-萘-2-甲醛(C)之製法



在120℃攪拌含於DMF(10 mL)中之A(1.90 g, 6.132 mmol)、C-

1(1.00 g, 6.132 mmol)及 K_2CO_3 (1.20 g, 9.20 mmol)之混合物。2天後，將混合物倒入水中及利用EtOAc萃取三次。利用水及鹽水洗滌合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-40% EtOAc/庚烷)純化殘質以產生標題產物(C)。MS(ES⁺): m/z 446.2 [M+H]⁺

中間產物D：6-{5-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基]-吡啶-2-基氧基}-喹啉-2-甲醛(D)之製法

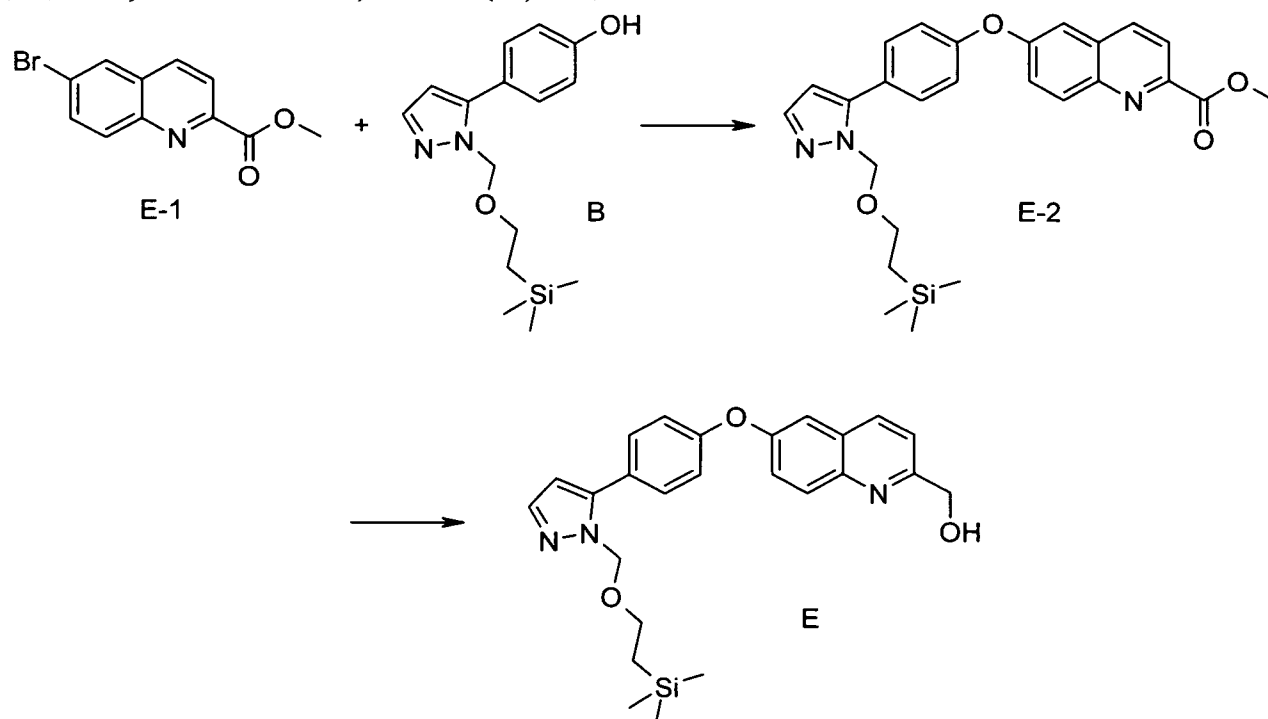


利用碳酸鉀(69.0 g, 500 mmol)處理含於DMSO(300 mL)中之A(31.0 g, 100 mmol)及D-2(17.5 g, 110 mmol)之溶液及利用氬氣噴射該混合物達5分鐘。在Ar氛圍下將反應升溫至130°C過夜。冷卻至室溫之後，將混合物倒入水(1000 mL)中，利用1N HCl水溶液中和至pH 7及利用EtOAc(3 x 300 mL)萃取。合併萃取物，利用水(4 x 300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。將殘質溶於最小量之DCM中，利用活性炭處理，經由矽藻土過濾，及濃縮以提供粗中間產物D-3。

將二氧化硒(11.4 g, 103 mmol)添加至含於1,4-二噁烷(300 mL)中

之D-3(37.0 g, 85.5 mmol)之溶液。接著將反應升溫至100℃持續3.5 h, 冷卻至環境溫度, 經由矽藻土過濾, 及濃縮。將殘質溶於二氯甲烷(300 mL)及通過矽藻土, 及濃縮。將殘質通過矽膠床(400 g), 該矽膠床係利用0-40%EtOAc之庚烷溶液(每1 L梯度增加10%, 及保持在40%直到產物溶離出)之梯度溶離。收集及濃縮包含產物之溶離份。利用庚烷濕磨殘質及過濾所得固體以提供標題化合物(D)。

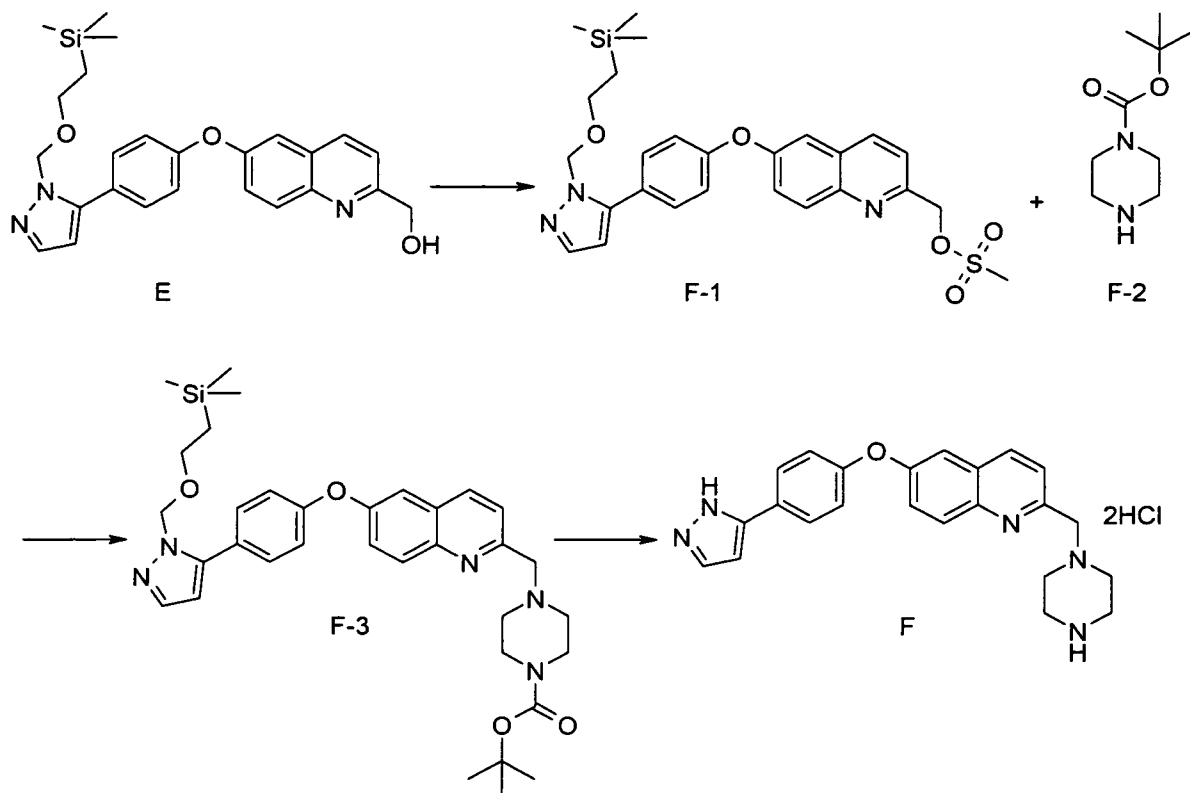
中間產物E: (6-{4-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基}-喹啉-2-基)-甲醇(E)之製法



根據針對由258-2及中間產物B合成258-3所述之程序, 由中間產物E-1(1032 mg, 3.88 mmol)及B(1.183 g, 4.07 mmol)合成化合物E-2。

根據針對由AU-3合成中間產物AU所述之程序, 由中間產物E-2(322 mg, 0.68 mmol)合成標題產物(E)。

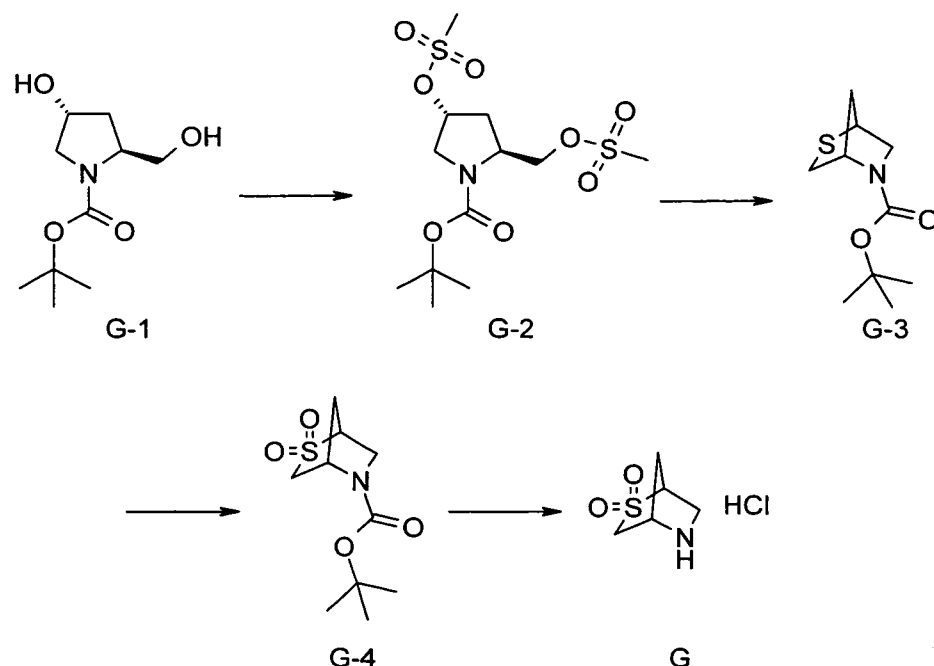
中間產物F: 2-(哌嗪-1-基甲基)-6-[4-(1H-吡唑-5-基)苯氧基]喹啉(F)之製法



利用甲磺醯氯(0.208 mL, 2.68 mmol)及三乙胺(0.374 mL, 2.68 mmol)處理含於DCM(2.00 mL)中之E(1.00 g, 2.23 mmol)之攪拌溶液。2 h之後，在真空下除去揮發物以提供粗中間產物F-1，將其再次溶於DCM(2.00 mL)中，及利用F-2(0.998 g, 5.36 mmol)處理。攪拌18 h之後，濃縮該混合物及利用矽膠急驟層析法(15-60%EtOAc之庚烷溶液)純化所得殘質以提供中間產物F-3。

利用HCl之二噁烷溶液(4N, 5.00 mL)處理含於甲醇(0.250 mL)中之F-3(0.301 g, 0.490 mmol)之攪拌溶液。12h之後，濃縮該混合物以提供呈二鹽酸鹽之標題化合物(F)。

中間產物G：2,2-二側氧基-2-λ-6-硫雜-5-氮雜二環[2.2.1]庚烷(G)之製法



利用三乙胺(8.02 mL, 575 mmol)處理含於DCM(10.0 mL)中之G-1(5.00 g, 23.0 mmol)之溶液及在冰浴中冷卻。利用甲磺醯氯(3.93 mL, 505 mmol)處理所得混合物及歷時4 h升溫至25℃。在真空下除去揮發物，將所得殘質再次溶於EtOAc(100 mL)中及倒入飽和NH₄Cl水溶液(150 mL)中。分離水相及利用EtOAc(2 x 100 mL)萃取。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，傾析及濃縮。利用矽膠急驟層析法(20-100%EtOAc之庚烷溶液)純化所得殘質以提供中間產物G-2。

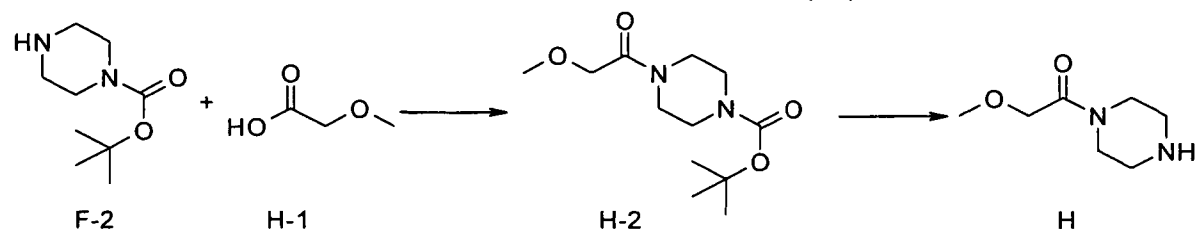
利用硫化鈉·9H₂O(5.36 g, 22.3 mmol)處理含於DMSO(15 mL)中之G-2(7.93 g, 21.2 mmol)之溶液及加熱至110℃持續1 h。反應冷卻至25℃及利用H₂O(100 mL)及EtOAc(100 mL)稀釋。分離水相及利用EtOAc(2 x 100 mL)萃取。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，傾析及濃縮。利用矽膠急驟層析法(0-5%MeOH之DCM溶液)純化所得殘質以提供中間產物G-3。

利用3-氯過苯甲酸(2.65 g, 11.8 mmol)處理含於DCM(10 mL)中之G-3(1.00 g, 4.64 mmol)之攪拌溶液。48 h之後，利用NaOH水溶液(1N, 50 mL)中止反應。分離水相及利用DCM(2 x 50 mL)萃取。合併有機層及利用H₂O(200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，傾

析及濃縮以提供粗中間產物G-4。

將G-4(0.066 g, 0.27 mmol)溶於HCl之二噁烷溶液(4N, 2 mL)。2 h之後，在真空下除去揮發物以提供呈鹽酸鹽之標題產物(G)。

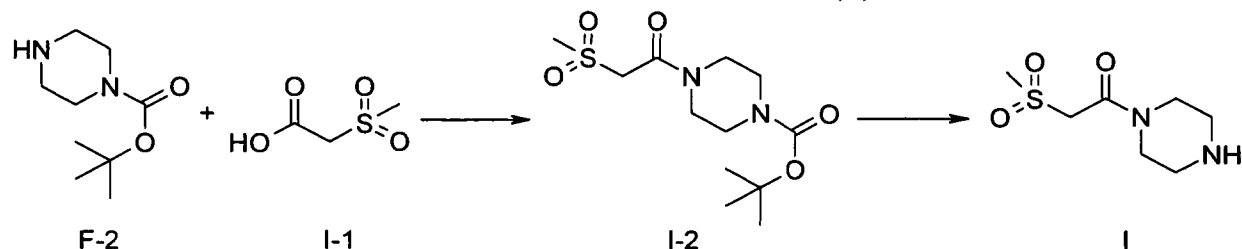
中間產物H：2-甲氧基-1-哌嗪-1-基-乙酮(H)之製法



利用TBTU(400 mg, 1.25 mmol)處理含於MeCN(10 mL)中之H-1(100 μ L, 1.25 mmol)之攪拌溶液。20分鐘之後，添加F-2(0.190 g, 1.00 mmol)及攪拌混合物過夜。將反應倒入稀Na₂CO₃水溶液中，及利用DCM(3 x 5 mL)萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。將殘質溶於DCM及通過MP-對甲苯磺酸筒，及濃縮以提供H-2。

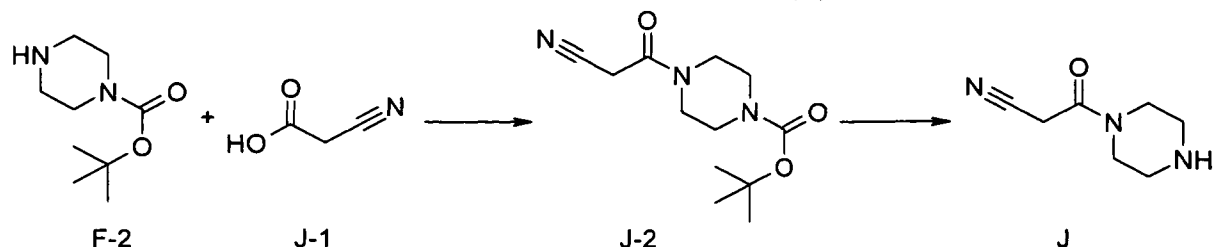
利用HCl之1,4-二噁烷溶液(4M, 1 mL)處理含於1,4-二噁烷(4 mL)中之H-2(0.100 g, 0.380 mmol)之攪拌溶液。72 h之後，反應經濃縮，再次溶於濕MeOH中，通過PS-HCO₃筒，及濃縮以提供標題產物(H)。

中間產物I：2-甲磺基-1-哌嗪-1-基-乙酮(I)之製法



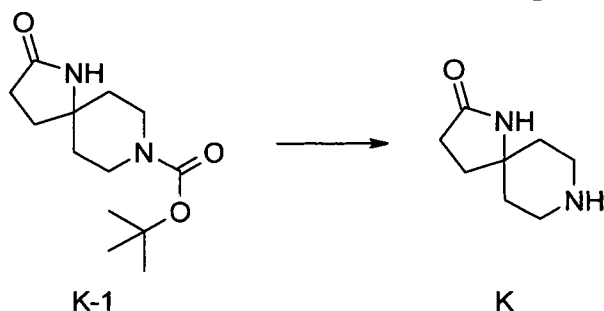
根據針對中間產物H之合成所述之程序，由中間產物F-2(0.190 g, 1.00 mmol)及I-1(0.170 g, 1.20 mmol)合成標題產物(I)。

中間產物J：3-側氧基-3-哌嗪-1-基-丙腈(J)之製法



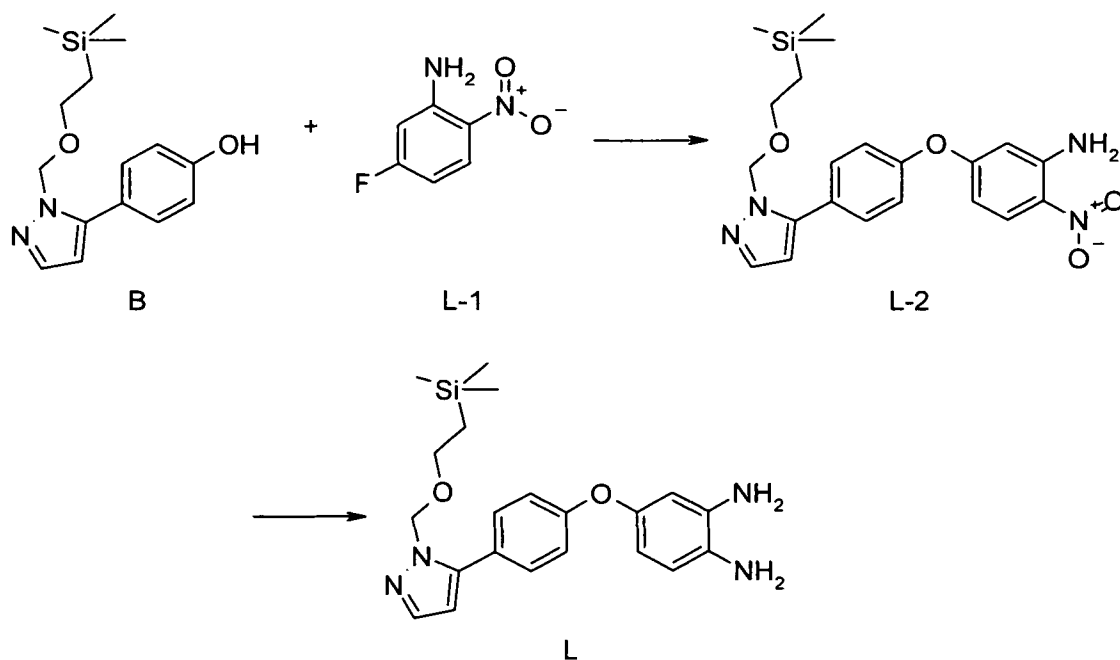
根據針對中間產物H之合成所述之程序，由中間產物F-2(0.190 g, 1.00 mmol)及J-1(0.170 g, 1.20 mmol)合成標題產物(J)。

中間產物K：1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-2-酮(K)之製法



向含於1,4-二噁烷(5 mL)中之K-1(0.25 g, 0.98 mmol)之攪拌溶液添加HCl之1,4-二噁烷溶液(4M, 2.5 mL)。72 h之後，利用Et₂O稀釋反應，及在惰性氛圍中過濾該混合物。將濾餅溶於MeOH，通過PS-HCO₃筒，及濃縮以提供標題產物(K)。

中間產物L：4-{4-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基}-苯-1,2-二胺(L)之製法

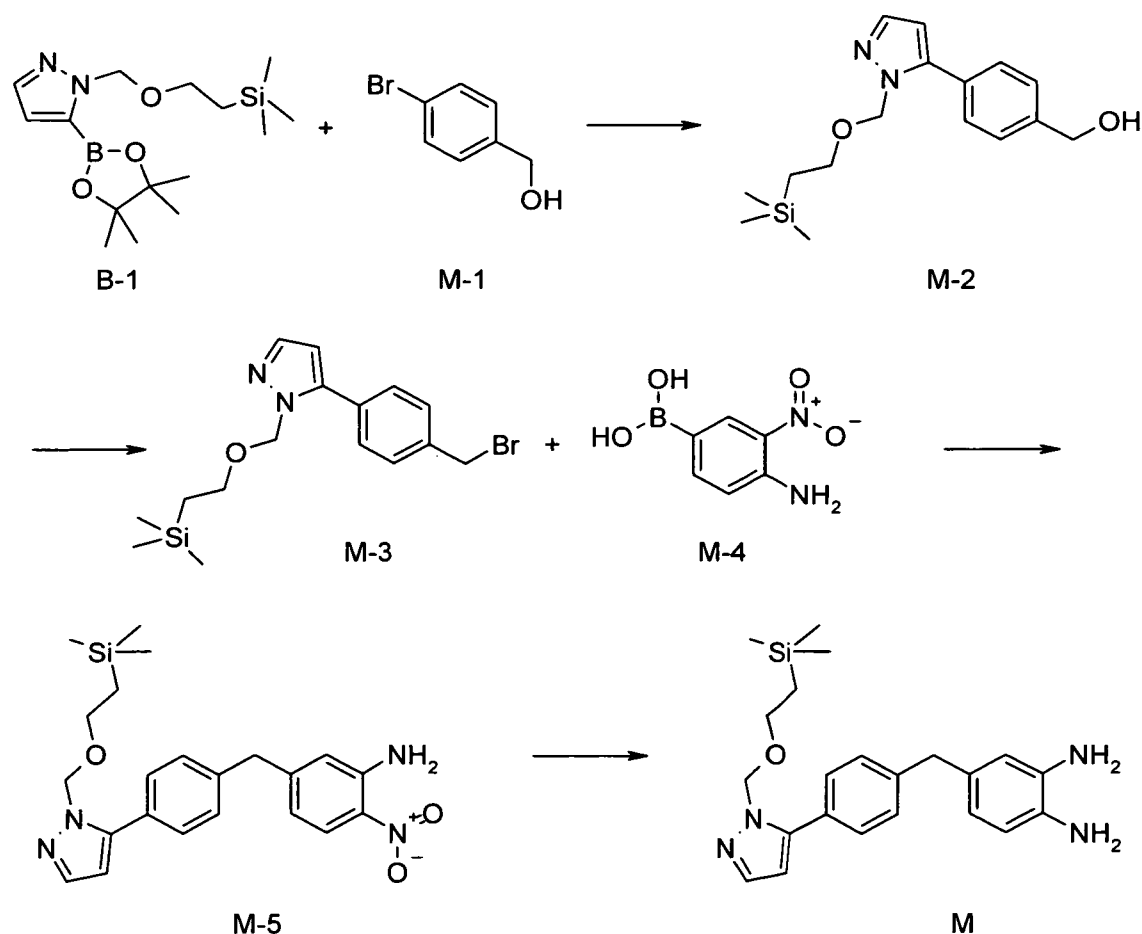


在環境溫度下，利用碳酸鉀處理含於DMF(4 mL)中之B(1.00 g, 3.44 mmol)之溶液。20 min之後，添加L-1(597 mg, 3.44 mmol)及在70°C攪拌混合物達16 h。利用EtOAc(20 mL)稀釋該混合物，及利用水

(5 mL)洗滌。分離相；利用鹽水(5 mL)洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(10-50%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生L-2。

在 H_2 氛圍中，在環境溫度下，攪拌含於乙醇(10 mL)中之L-2(600 mg, 1.41 mmol)、10%碳載Pd(149 mg)及甲酸銨(887 mg, 14.1 mmol)之混合物。16 h之後，該混合物經由矽藻土填料過濾及濃縮。藉由急驟層析法(含於DCM之1-6% MeOH與7N氨)純化殘質以產生標題產物(L)。

中間產物M：4-{4-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基]-苯甲基}-苯-1,2-二胺(M)之製法



向含於DME(20 mL)中之M-1(1.00 g, 5.35 mmol)之攪拌溶液添加肆(三苯基膦)鈰(0)(309 mg, 0.27 mmol)。10 min之後，添加B-1(1.60 g, 6.42 mmol)及 Na_2CO_3 水溶液(2M, 8.01 mL)；利用Ar噴射該混合物

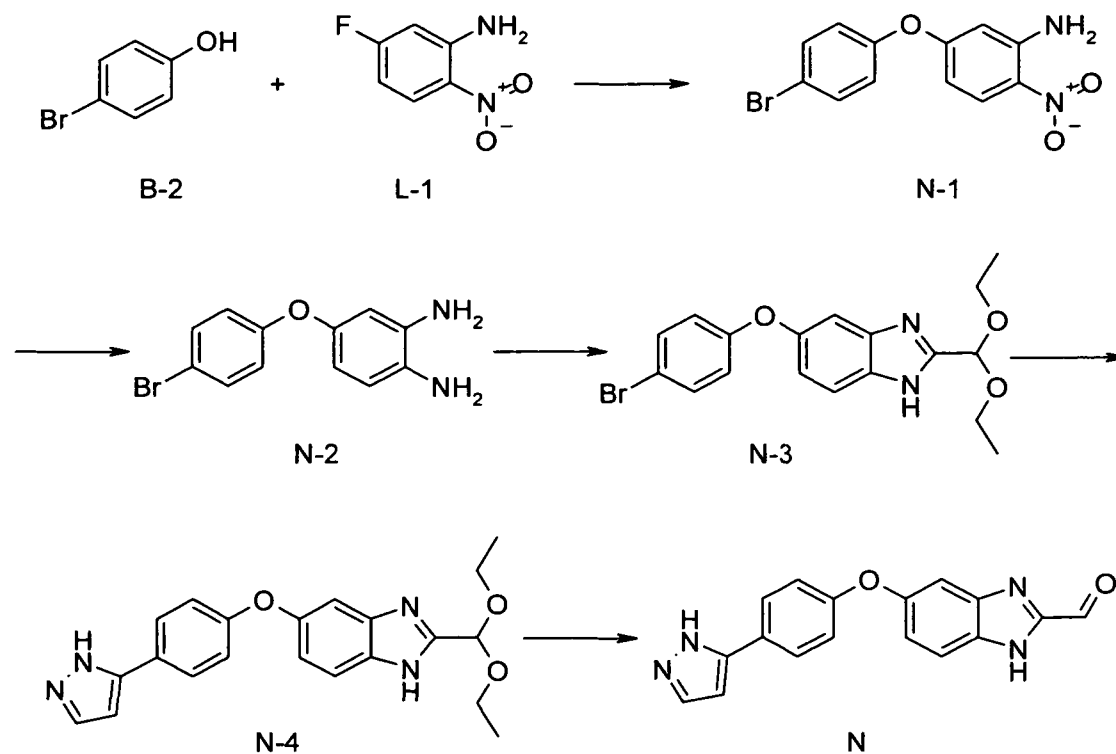
及在微波中加熱至100℃持續20 min。一經冷卻至環境溫度，利用EtOAc(20 mL)稀釋反應混合物及利用水(10 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(10-80%EtOAc之庚烷溶液)純化所得殘質以產生M-2。

向含於DCM(50 mL)中之M-2(1.28 g, 4.20 mmol)之溶液添加PS-三苯基膦(3 mmol/g聚合物載體, 4.20 g, 12.6 mmol)及四溴化碳(4.18 g, 12.6 mmol)。在環境溫度下攪拌反應達1 h，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(10-40%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生M-3。

向含於DME(12 mL)中之M-3(1.10 g, 2.99 mmol)、M-4(654 mg, 3.59 mmol)及溴(N-琥珀醯亞胺基)雙(三苯基膦)鈹(II)(121 mg, 0.150 mmol)之脫氣溶液添加Na₂CO₃水溶液(2M, 4.49 mL)。在微波中加熱混合物至80℃持續1 h，冷卻至環境溫度，利用EtOAc(20 mL)稀釋及利用水(10 mL)洗滌。利用鹽水(10 mL)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(5-60%EtOAc之庚烷溶液)純化所得殘質以產生M-5。

將含於MeOH(25 mL)中之M-5(1.17 g, 2.75 mmol)之溶液加熱至70℃。添加甲酸鉍(1.74 g, 27.6 mmol)，然後小心地添加鋅(900 mg, 13.8 mmol)。加熱混合物至回流持續10 min，冷卻至環境溫度，經由矽藻土填料過濾，及濃縮。藉由急驟層析法(含有10% NH₄OH/ DCM之1-6% MeOH)純化殘質以產生標題產物(M)。

中間產物N：5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-甲醛(N)之製法



在70℃加熱含於DMSO(50 mL)中之B-2(11.1 g, 64.2 mmol)、L-1(10.0 g, 64.1 mmol), 及 K_2CO_3 (22.3 g, 161 mmol)之混合物達16 h。將反應混合物冷卻至環境溫度, 倒入冰-水(300 mL)中及攪拌1 h。過濾所得固體以產生N-1。

在70℃加熱含於MeOH(50 mL)中之N-1(6.40 g, 20.7 mmol)、甲酸銨(13.5 g, 214 mmol)及鋅(4.00 g, 61.2 mmol)之混合物達3 h。將反應混合物冷卻至環境溫度, 經由矽藻土填料過濾, 及濃縮。藉由急驟層析法(包含10% NH_4OH / DCM之0-7.5% MeOH)純化殘質以產生N-2。

將中間產物N-2(3.40 g, 12.2 mmol)及二乙氧基乙酸乙酯(2.80 mL, 15.7 mmol)緩慢添加至NaOEt溶液(由700 mg Na及100 mL EtOH新製得)。加熱所得混合物至回流持續16 h, 冷卻至環境溫度, 利用DCM(100 mL)稀釋, 利用 H_2O (2 x 75 mL)洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 及濃縮。藉由急驟層析法(0-100%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生N-3。

將 K_3PO_4 水溶液(1M, 1.0 mL)添加至含於DME: H_2O :EtOH之溶液

1

1

1



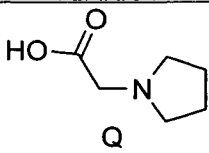
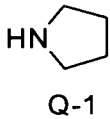
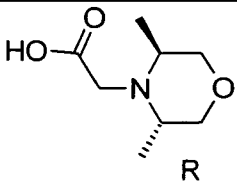
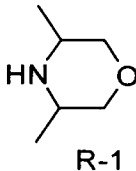
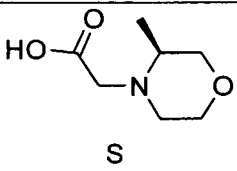
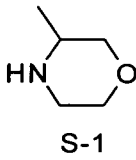
1

1

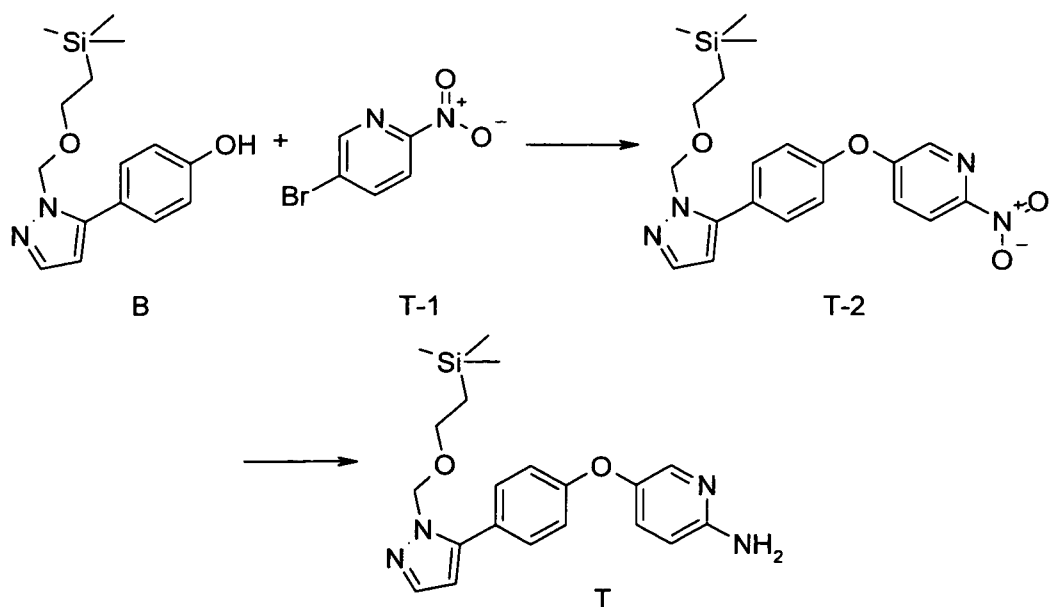
土壤料過濾該混合物，利用MeOH(20 mL)洗滌該填料，及濃縮合併之濾液以產生標題產物(P)。

根據針對由O-4合成P所述之程序，由O-3合成標題產物O。

根據針對中間產物P之合成所述之程序，由其對應的胺試劑合成下列中間產物。一般而言，掌性HPLC用於單離所需對映體。

中間產物	名稱	結構	胺試劑
Q	吡咯啉-1-基-乙酸		
R	((3S,5S)-3,5-二甲基-嗎啉-4-基)-乙酸		
S	((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-乙酸		

中間產物T：5-[4-[2-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)吡啶-3-基]苯氧基]吡啶-2-胺(T)之製法

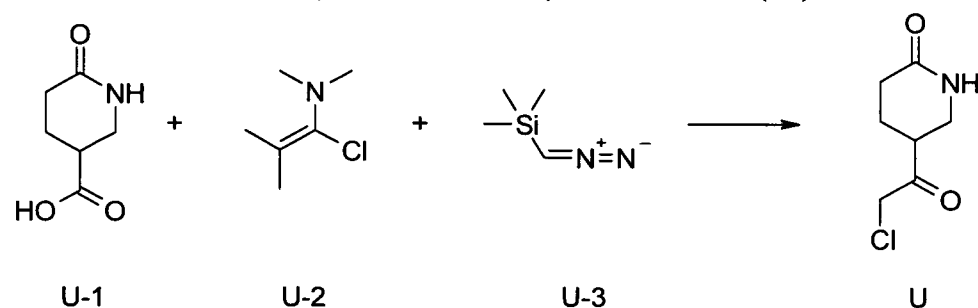


向含於DMF(15 mL)中之中間產物B(2.00 g，6.89 mmol)之攪拌溶

液添加碳酸銨(4.50 g, 13.8 mmol)。20 min之後，添加T-1(1.50 g, 7.58 mmol)及在60°C攪拌混合物達2 h。利用EtOAc(50 mL)稀釋該混合物及利用水(2 x 10 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-50%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生T-2。

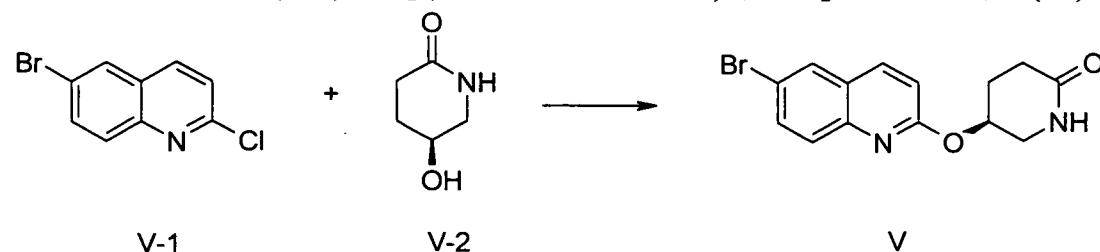
利用Pd(10%，載於碳上，200 mg)處理含於MeOH(45 mL)中之T-2(1.87 g, 4.53 mmol)之溶液。在H₂氛圍下攪拌混合物達3 h，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-6%MeOH之DCM溶液)純化殘質以產生標題產物(T)。

中間產物U：5-(2-氯乙醯基)哌啶-2-酮(U)之製法



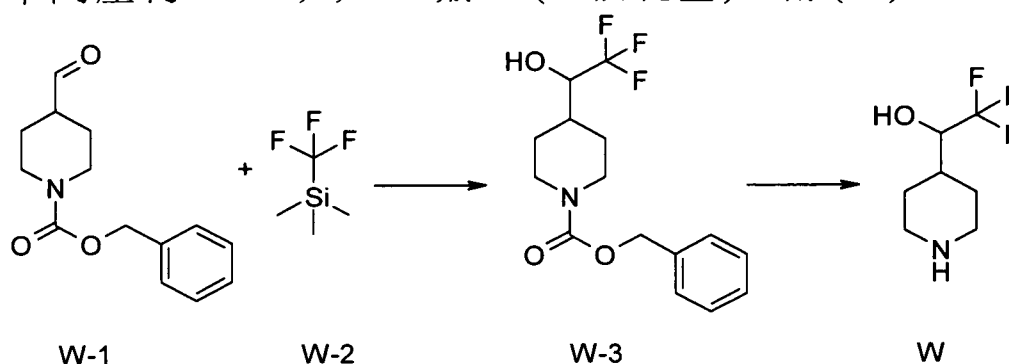
向含於DCM(16 mL)中之U-1(500 mg, 3.49 mmol)之懸浮液添加U-2(1.46 g, 10.48 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物達30 min，濃縮，將其懸浮於甲苯(10 mL)中，及濃縮。將所得殘質溶於MeCN(8 mL)中，添加U-3(2M醚溶液，8.73 mL)及在環境溫度下攪拌混合物達30 min。將反應混合物冷卻至0°C及添加HCl(4M二噁烷溶液，5.24 mL)。在0°C攪拌所得溶液達10 min，利用飽和NaHCO₃水溶液中和成pH 7，及利用EtOAc(20 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以提供標題產物(U)。

中間產物V：(5S)-5-[(6-溴-2-喹啉基)氧基]哌啶-2-酮(V)



在0℃向含於DMF(4 mL)中之V-2(114 mg, 0.990 mmol)之溶液添加NaOt-Bu(158 mg, 1.65 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物達30 min, 添加V-1(200 mg, 0.830 mmol), 及在100℃之微波中加熱所得混合物達20 min。利用水(4 mL)稀釋反應及利用EtOAc(3 x 20 mL)萃取。濃縮合併之有機層, 及利用MeOH(2 mL)處理。過濾混合物; 利用醚(10 mL)洗滌沉澱物, 及藉由利用30-95% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化以產生標題產物(V)。

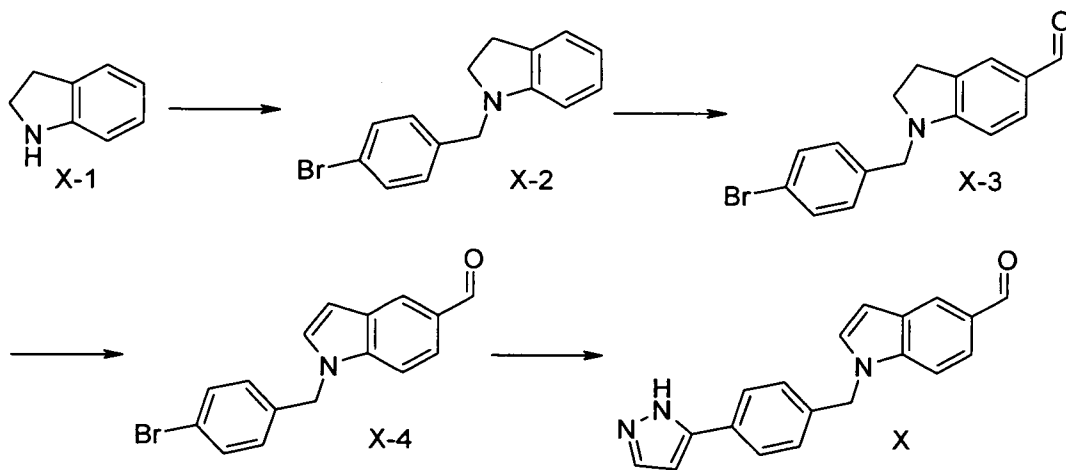
中間產物W: 2,2,2-三氟-1-(4-哌啶基)乙醇(W)



向含於DMF(2 mL)中之W-1(200 mg, 2.02 mmol)之溶液添加W-2(862 mg, 6.07 mmol)。將混合物冷卻至-25℃, 及添加1,3-雙(1-金剛烷基)咪唑-2-亞基(3.4 mg, 0.010 mmol)。將所得混合物升溫至環境溫度及攪拌達1 h。利用2N HCl二噁烷溶液(2 mL)處理反應, 攪拌1 h, 利用5M NaOH中和及濃縮。藉由利用10-90% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化殘質以產生中間產物W-3。

在H₂氛圍下攪拌含於MeOH(16 mL)中之W-3(524 mg, 1.65 mmol)及10%碳載Pd (200 mg)之混合物達15 h。混合物經由矽藻土填料過濾, 及利用MeOH(20 mL)洗滌該填料。濃縮濾液以產生標題產物(W)。

中間產物X: 1-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯甲基]-1H-吡啶-5-甲醛(X)之製法



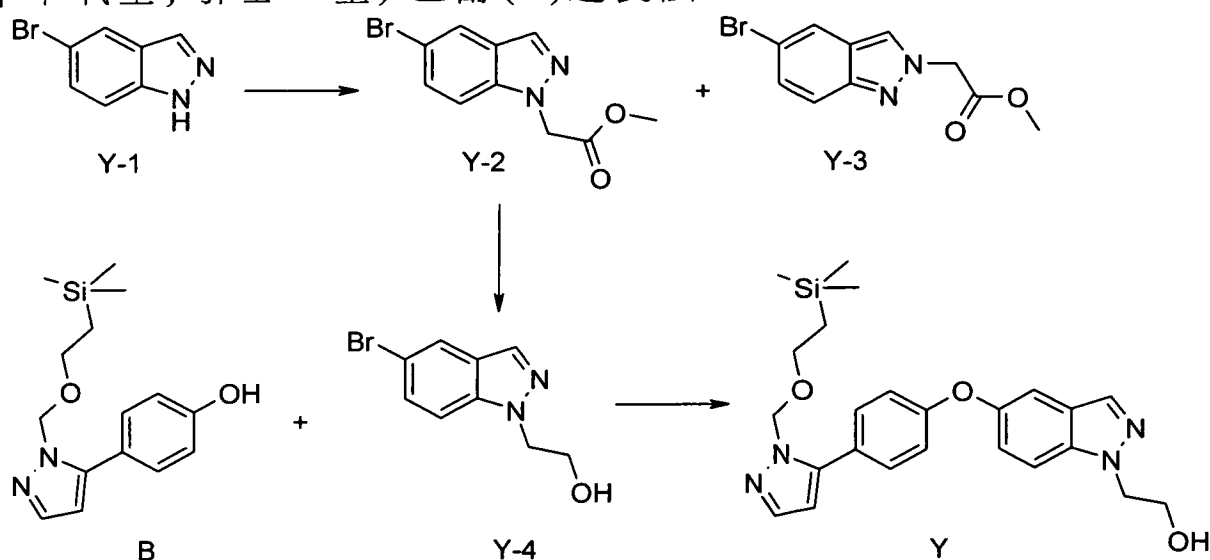
向含於MeOH(50 mL)中之X-1(3.00 mL, 26.9 mmol)之溶液添加 K_2CO_3 (4.10 g, 29.5 mmol)及苯甲基溴(8.10 g, 32.2 mmol)。在回流下加熱反應混合物達3 h, 冷卻至室溫及攪拌達16 h。經由矽藻土填料過濾混合物。利用DCM(50 mL)洗滌該填料及濃縮。利用DCM濕磨所得殘質。濃縮濾液, 及藉由急驟層析法(0-8%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生X-2。

在環境溫度下, 向三氯乙烯(60 mL)及DMF(9.20 mL, 119 mmol)之溶液滴加 $POCl_3$ (3.70 mL, 39.5 mmol)。攪拌5 min之後, 添加含於三氯乙烯(20 mL)中之X-2(7.2 g, 24.9 mmol)之溶液, 及在80°C加熱混合物達3 h。冷卻至環境溫度時, 添加含於H₂O(50 mL)中之乙酸鈉(15 g)之溶液, 及攪拌所得混合物達16 h。分離相, 及利用DCM(125 mL)萃取含水層。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 及濃縮。藉由急驟層析法(SiO_2 , 10-40%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生X-3。

在0°C向含於DCM(10 mL)中之DDQ(186 mg, 0.82 mmol)之懸浮液添加含於DCM(1 mL)中之X-3(200 mg, 0.633 mmol)之溶液。在0°C攪拌混合物達30 min, 過濾, 及利用DCM(5 mL)洗滌過濾器填料。利用 K_2CO_3 水溶液(2 x 5 mL)、H₂O(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌合併之有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥, 及濃縮。藉由急驟層析法(0-100%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生X-4。

向含於DME/H₂O/EtOH之溶液(1.8 mL; 7:3:2)中之A-4(30 mg, 0.10 mmol)、1H-吡啶-5-酮酸(10 mg, 0.15 mmol)及PdCl₂(dppf)(8 mg, 0.1 mmol)之混合物添加K₃PO₄水溶液(1.0M, 110 μ L)。在110°C之微波中加熱反應混合物達15 min, 利用H₂O(2 mL)及EtOAc(8 mL)稀釋, 及過濾。分離相及利用EtOAc(5 mL)萃取含水層。利用鹽水(3 mL)洗滌合併之有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-100%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生標題產物(X)。

中間產物Y: 2-(5-{4-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡啶-3-基]-苯氧基}吡啶-1-基)-乙醇(Y)之製法



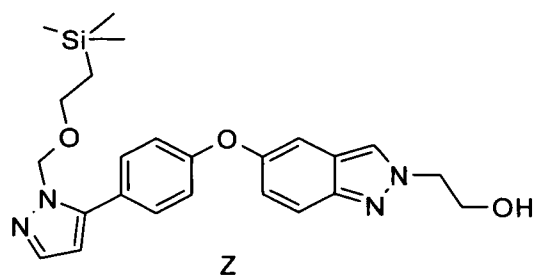
向含於DMF(10 mL)中之Y-1(5.00 g, 25.4 mmol)之攪拌溶液添加K₂CO₃(7.00 g, 50.6 mmol)及溴代乙酸甲酯(2.75 mL, 30.0 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物達16 h, 利用EtOAc(100 mL)稀釋, 利用H₂O(2 x 100 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-50%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生Y-2及Y-3。

在0°C向含於THF(15 mL)中之Y-2(1.00 g, 3.70 mmol)之攪拌溶液添加LiAlH₄(160 mg, 4.00 mmol)。在0°C攪拌反應混合物達1 h, 按順序利用H₂O(160 μ L)、NaOH水溶液(1M, 160 μ L), 及H₂O(480 μ L)中止。在環境溫度下攪拌混合物達1 h, 經由矽藻土填料過濾及濃縮。

藉由急驟層析法(0-100%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生Y-4。

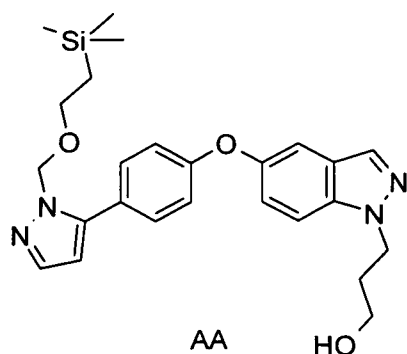
利用N₂噴射含於DMSO(7.5 mL)中之B(850 mg, 2.93 mmol)、Y-4(700 mg, 2.90 mmol)、吡啶甲酸(80.0 mg, 0.650 mmol)及磷酸鉀(1.25 g, 5.89 mmol)之混合物達5 min, 及利用CuI(60.0 mg, 0.320 mmol)處理。在100°C加熱混合物達16 h, 冷卻至環境溫度, 利用EtOAc(100 mL)稀釋, 及經由矽藻土填料過濾。利用H₂O(2 x 75 mL)洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-50%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生標題產物(Y)。

中間產物Z: 2-(5-{4-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡啶-3-基]-苯氧基}-吡啶-2-基)-乙醇(Z)之製法



根據針對中間產物Y之合成所述之程序, 由中間產物Y-3合成標題化合物(Z)。

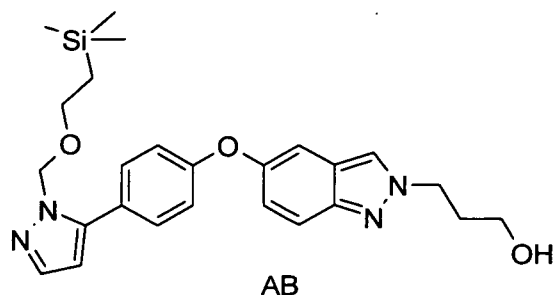
中間產物AA: 3-(5-{4-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡啶-3-基]-苯氧基}-吡啶-1-基)-丙-1-醇(AA)之製法



根據針對中間產物Y之合成所述之程序, 由中間產物Y-1及3-溴-丙酸甲酯合成標題化合物AA。

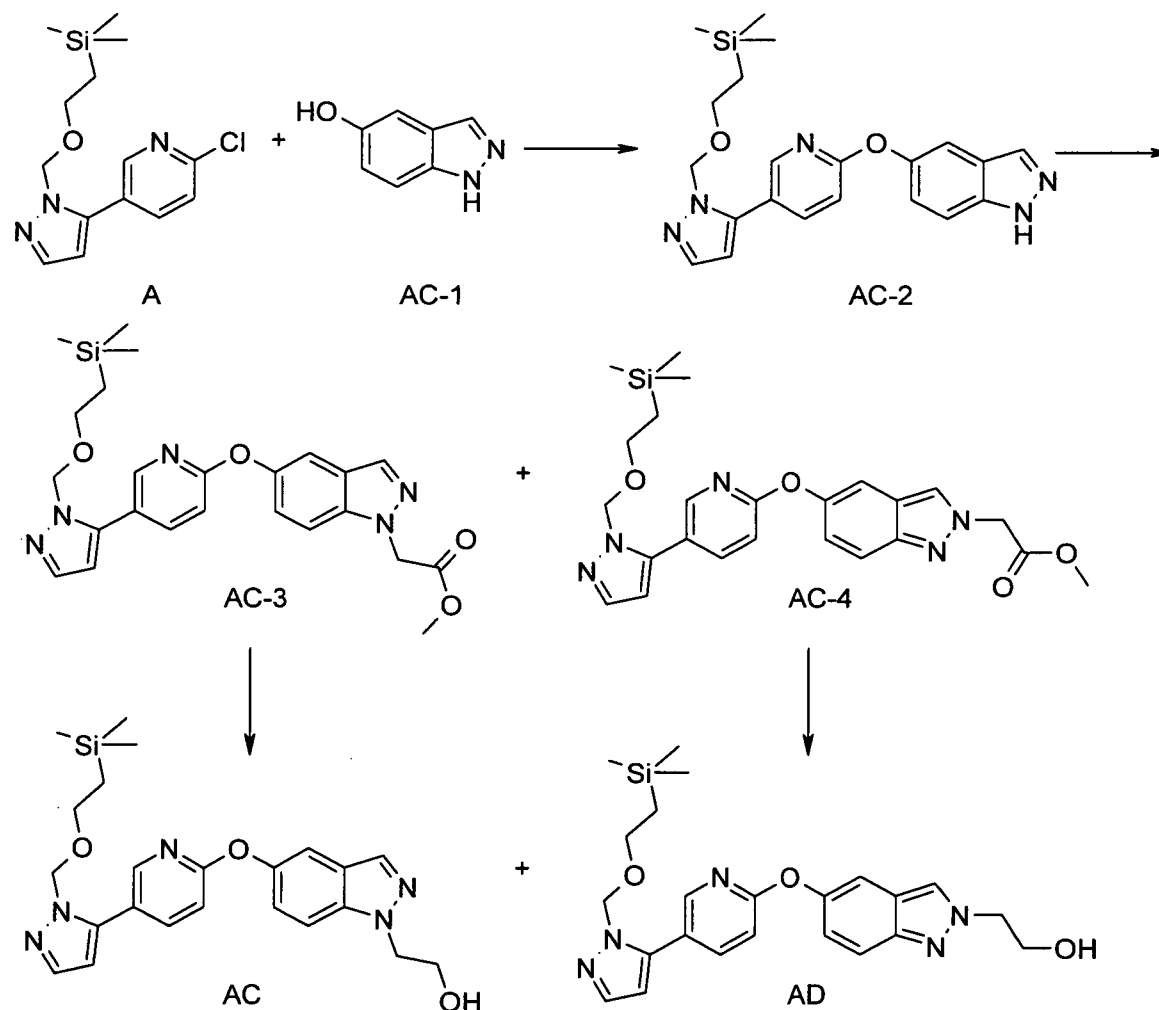
中間產物AB: 3-(5-{4-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡

唑-3-基]-苯氧基}-吡啶-2-基)-丙-1-醇(AB)之製法



根據針對中間產物Y之合成所述之程序，由中間產物Y-1及3-溴-丙酸甲酯合成標題化合物AB。

中間產物AC及AD：(5-{5-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡啶-3-基]-吡啶-2-基氧基}-吡啶-1-基)-乙酸甲酯(AC)及(5-{5-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡啶-3-基]-吡啶-2-基氧基}-吡啶-2-基)-乙酸甲酯(AD)之製法



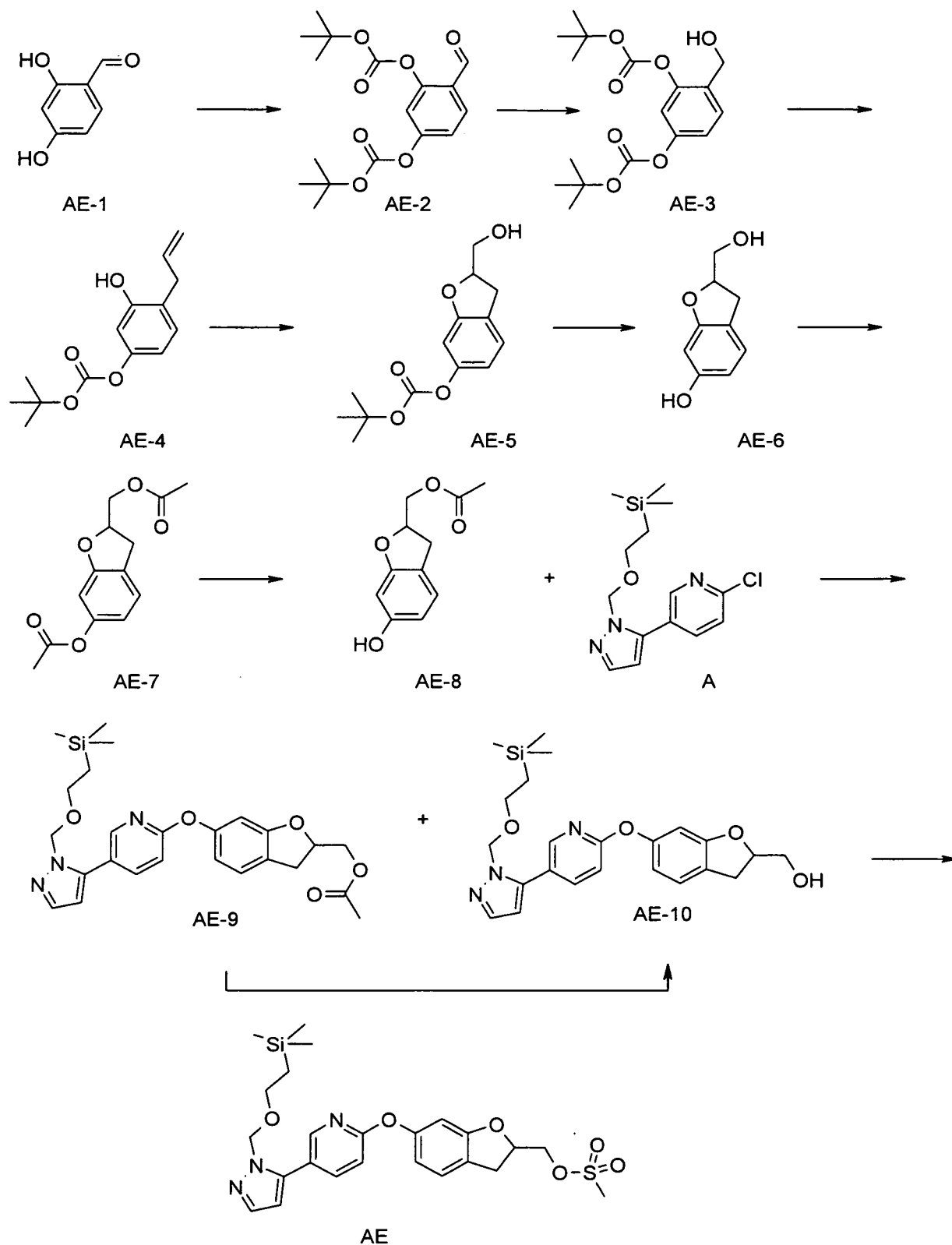
在150℃加熱含於DMSO(15.0 mL)中之A(2.00 g, 6.45 mmol)、

AC-1(900 mg, 6.70 mmol)、 K_2CO_3 (2.00 g, 14.5 mmol)之混合物達3 h。將反應冷卻至環境溫度，利用EtOAc(50 mL)稀釋，利用 H_2O (2 x 50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-100%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生AC-2。

向含於DMF(10 mL)中之AC-2(1.00 g, 2.50 mmol)之攪拌溶液添加 K_2CO_3 (700 mg, 6.10 mmol)及溴代乙酸甲酯(300 μ L, 3.30 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物達16 h，利用EtOAc(100 mL)稀釋，利用 H_2O (2 x 100 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。藉由急驟層析法(0-50%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生AC-3及AC-4。

根據針對由Y-2合成中間產物Y-4所述之程序，分別由中間產物AC-3及AC-4合成標題化合物AC及AD。

中間產物AE：甲磺酸6-{5-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡啶-3-基]-吡啶-2-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲酯(AE)之製法



向含於乾THF(100 mL)中之AE-1(10.0 g, 72.4 mmol)之溶液添加BOC酸酐(33.2 g, 152 mmol)、DIPEA(30.0 mL, 160 mmol)及DMAP(7 mmol)。攪拌混合物過夜，利用EtOAc(700 mL)稀釋，利用飽和NH₄Cl水溶液(2 x 500 mL)、H₂O(2 x 500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，經

MgSO₄乾燥，過濾及濃縮以產生AE-2。

在4°C向含於THF(500 mL)中之AE-2(24.0 g, 70.9 mmol)之溶液添加BH₃•DMS(7.31 mL, 77.0 mmol)。攪拌混合物達3 h及升溫至環境溫度，置於水浴中及利用0.1 M HCl中止。利用Et₂O(500 mL)稀釋該混合物，利用水(2 x 200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。在SiO₂柱(0-25%EtOAc之庚烷溶液)中純化殘質以提供AE-3。

在4°C向乙烯基MgBr(140 mL, 1.0 M含於THF)添加含於Et₂O(200 mL + 100 mL沖洗液)之AE-3(15.4 g, 45.2 mmol)。混合物緩慢升溫至環境溫度及攪拌達3 h，利用0.1M HCl(100 mL)中止，及利用Et₂O(500 mL)稀釋。分離相，及利用H₂O(500 mL)洗滌有機層。利用Et₂O(200 mL)萃取水相。利用鹽水(500 mL)洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。在SiO₂柱(0-25%EtOAc之庚烷溶液)中純化殘質以產生AE-4。

向含於DCM(200 mL)中之AE-4(11.3 g, 45.3 mmol)之攪拌溶液添加mCPBA(77%, 10.3 g, 46.2 mmol)。在環境溫度下攪拌溶液達5 h，利用EtOAc(400 mL)稀釋，及按順序利用10%亞硫酸鈉(50 mL)及飽和水溶液K₂CO₃(300 mL)洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。將殘質再次溶於DCM(1 L)中，及利用SiO₂(500 mL)處理。攪拌混合物過夜及過濾。利用DCM(1.5 L)及EtOAc(3 L)洗滌SiO₂填料。分開濃縮濾液。在SiO₂柱(0-50%EtOAc之庚烷溶液)中純化來自DCM洗液之殘質。所需溶離份經收集及與來自EtOAc洗液之殘質合併以產生AE-5。

向含於MeOH(150 mL)中之AE-5(9.40 g, 35.3 mmol)之溶液添加K₂CO₃(9.0 g)。攪拌混合物達1 h及濃縮。利用H₂O(200 mL)處理殘質，利用AcOH中和，及利用EtOAc(2 x 400 mL)萃取。利用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮以產生AE-6。

在4°C向含於DCM(250 mL)中之AE-6(5.94 g, 35.7 mmol)之溶液添加DIPEA(13 mL, 75.8 mmol)及乙醯氨(7.85 g, 100 mmol)。攪拌混合物達16 h, 濃縮及利用EtOAc(500 mL)稀釋。利用飽和NaHCO₃水溶液(3 x 100 mL)、飽和NH₄Cl水溶液(2 x 100 mL)及鹽水(200 mL)洗滌有機相, 經MgSO₄乾燥, 過濾及濃縮以產生AE-7。

向含於MeOH/H₂O之4:1混合物(100 mL)中之AE-7(8.90 g, 35.6 mmol)之溶液添加NH₄OAc(20 g)。攪拌混合物達16 h, 添加另外的NH₄OAc(20 g)及在50°C加熱混合物達3 h。濃縮該混合物; 將所得殘質溶於H₂O(200 mL)及利用EtOAc(2 x 200 mL)萃取。利用鹽水(300 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經MgSO₄乾燥, 過濾及濃縮以產生AE-8。

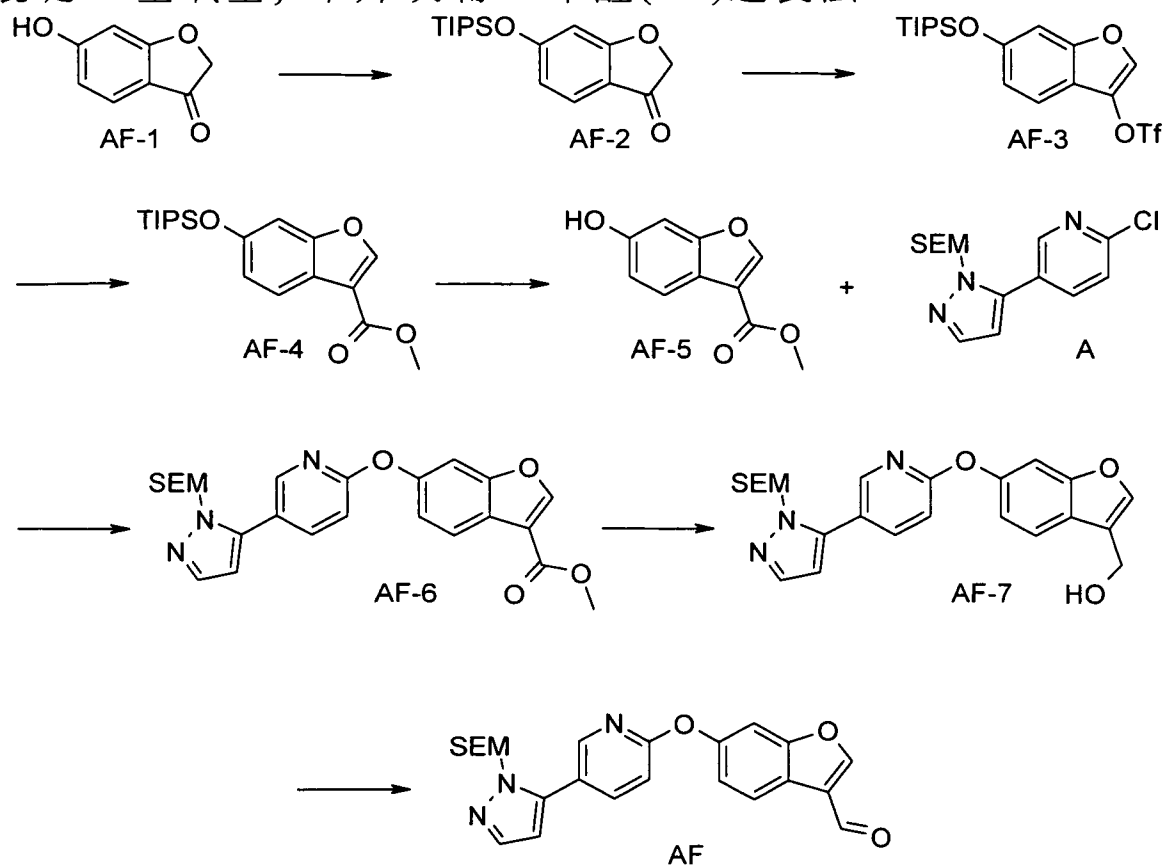
在160°C下, 在密封燒瓶中加熱含於DMSO(100 mL)中之AE-8(6.78 g, 32.6 mmol)、A(20.2 g, 65.1 mmol)及K₂CO₃(22.5 g, 163 mmol)之混合物達4 h。將反應混合物冷卻至環境溫度, 利用EtOAc(500 mL)稀釋及利用H₂O(2 x 400 mL)洗滌。利用EtOAc(500 mL)萃取水相。有機萃取物經合併及利用鹽水(600 mL)洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾及濃縮。在SiO₂柱(0-50%EtOAc之庚烷溶液)中純化殘質以產生AE-9及AE-10。

向含於H₂O/MeOH之1:5混合物(100 mL)中之AE-9(10.1 g, 20.9 mmol)之溶液添加固體K₂CO₃(10.0 g), 及在50°C攪拌所得混合物達2 h。將反應冷卻至環境溫度及濃縮。將殘質懸浮於H₂O(300 mL)中, 利用AcOH處理直到氣體逸出停止及利用EtOAc(2 x 500 mL)萃取。利用鹽水(500 mL)洗滌合併之有機層, 經MgSO₄乾燥, 過濾及濃縮以產生AE-10。

向含於DCM(10 mL)中之AE-10(262 mg, 0.600 mmol)之溶液添加DIPEA(0.440 mL, 2.40 mmol)及甲磺醯氨(0.120 mL, 1.50 mmol)。在

環境溫度下攪拌混合物達2 h，利用EtOAc(50 mL)稀釋，及利用飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)中止。分離相及利用飽和K₂CO₃水溶液(2 x 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮以產生標題產物(AE)。

中間產物AF：6-{5-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基]-吡啶-2-基氧基}-苯并呋喃-3-甲醛(AF)之製法



向含於DMF(80 mL)中之AF-1(10.2 g, 65.7 mmol)及1H-咪唑(10.8 g, 157 mmol)之溶液添加氯-三異丙基矽烷(17.4 mL, 78.9 mmol)及在環境溫度下攪拌反應達2 h。利用EtOAc(400 mL)稀釋反應及利用水(400 mL)及鹽水(200 mL)洗滌。利用EtOAc(400 mL)萃取水層，及合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由矽膠層析法(0-25%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以提供AF-2。

歷時2 min向含於DCM(20 mL)中之AF-2(1.00 g, 3.17 mmol)之0°C溶液添加2,6-二甲基吡啶(0.405 mL, 3.48 mmol)及三氟甲磺酸酐

(0.582 mL, 3.48 mmol)。歷時45 min將攪拌混合物升溫至環境溫度，冷卻至0°C，利用飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)中止及利用EtOAc萃取(2 x 50 mL)。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥及濃縮。藉由矽膠層析法(100%庚烷)純化粗產物以產生AF-3。

向含於DMF(2 mL)中之AF-3(100 mg, 0.228 mmol)之混合物添加Mo(CO)₆(61 mg, 0.23 mmol)及反式-二-μ-乙醯雙[2-(二鄰甲苯基膦)苯甲基]二鈹(II)(赫曼氏(Hermann)觸媒, 22 mg, 0.023 mmol)。在100°C之微波中加熱反應持續15 min，冷卻至環境溫度，利用1M HCl(20 mL)中止及利用EtOAc(2 x 20 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥及濃縮。藉由製備型TLC(10%EtOAc之庚烷溶液)純化粗產物以產生AF-4。

在環境溫度下向含於THF(5 mL)中之AF-4(110 mg, 0.316 mmol)之攪拌溶液添加TBAF(1.0M, 含於THF中, 0.325 mL)。24 h之後，利用水(40 mL)中止反應及利用EtOAc萃取(3 x 50 mL)。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥及濃縮以產生AF-5。

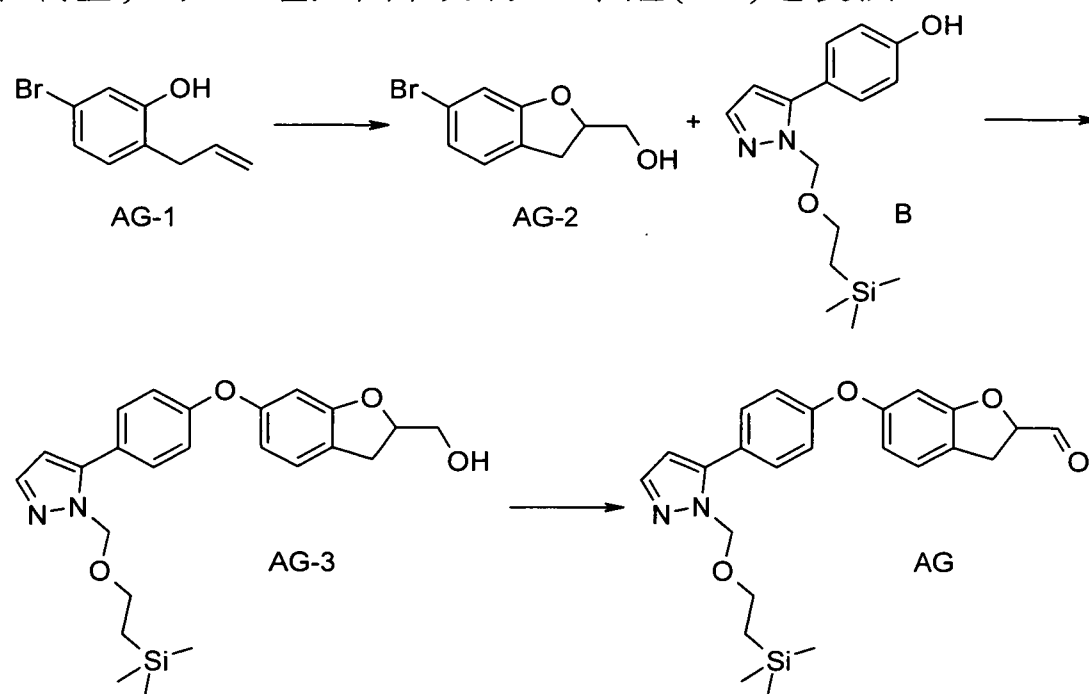
在150°C加熱含於DMSO(2 mL)中之AF-5(51.0 mg, 0.260 mmol)、A(107 mg, 0.335 mmol)及K₂CO₃(108 mg, 0.772 mmol)之混合物達3 h。利用水(50 mL)中止反應及利用EtOAc(3 x 50 mL)萃取。利用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由矽膠層析法(0-30%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生AF-6。

向含於THF(5 mL)中之AF-6(41.0 mg, 0.0870 mmol)之-25°C溶液添加氫化鋰鋁(1M, 含於THF中, 0.436 mL)。歷時1 h將混合物升溫至環境溫度。LCMS表明存在起始物質。混合物冷卻至-25°C及添加更多的氫化鋰鋁(1M, 含於THF中, 0.218 mL)。在環境溫度下攪拌反應達1 h，利用飽和羅謝爾(Rochelle)鹽溶液(75 mL)中止及利用EtOAc(2 x 100 mL)萃取。利用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層及經Na₂SO₄乾燥，

過濾及濃縮。藉由矽膠層析法(0-55%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以提供AF-7。

向含於DCM(125 mL)中之AF-7(3.36 g, 7.45 mmol)之0℃溶液添加戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷(3.60 g, 8.23 mmol)。在0℃ 1 h之後，添加更多的戴斯-馬丁過碘烷(7.20 g, 16.5 mmol)，將反應升溫至環境溫度及攪拌1 h。反應冷卻至-10℃，利用飽和NaHCO₃水溶液(500 mL)中止及攪拌達30 min。利用EtOAc(3 x 500 mL)萃取混合物。利用鹽水(150 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。將殘質懸浮於DCM中及過濾。藉由矽膠層析法(0-50%EtOAc之庚烷溶液)純化濾液。將所得殘質溶於EtOAc(20 mL)中，利用庚烷(150 mL)處理，濃縮至100 mL及過濾以產生標題產物(AF)。

中間產物AG：6-{4-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-2-甲醛(AG)之製法



根據Minutolo等人之J. Med. Chem. 2008, 51, 1344–1351所述之方法製備中間產物AG-1。

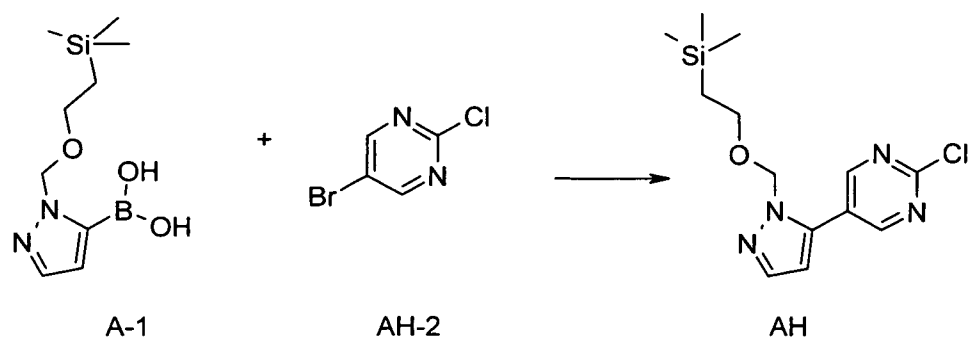
向含於DCM(40 mL)中之AG-1(2.00 g, 9.39 mmol)之攪拌溶液添

加mCPBA(77%, 6.31 g, 28.2 mmol)。在環境溫度下攪拌該溶液達5 h。利用DCM(100 mL)稀釋溶液及利用10%亞硫酸鈉水溶液及飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)之1:1混合物洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。將所得殘質溶於MeOH(100 mL)，利用K₂CO₃(3.24 g, 2.50 mmol)處理，及攪拌達16 h。濃縮該混合物，及將殘質分配在EtOAc與水之間。利用1M HCl酸化含水層及利用EtOAc萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。在SiO₂(15-100%EtOAc之庚烷溶液)中純化殘質以產生AG-2。

利用Ar噴射含於DMSO(10 mL)中之B(0.634 g, 2.18 mmol)、AG-2(0.500 g, 2.18 mmol)、CuI(41.6 mg, 0.218 mmol)、2-吡啶甲酸(53.7 mg, 0.437 mmol)及磷酸鉀(0.927 g, 4.37 mmol)之混合物達20 min，及在110°C加熱達42 h。混合物冷卻至環境溫度，利用EtOAc(100 mL)稀釋及利用飽和NH₄Cl水溶液(100 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)，及鹽水(100 mL)洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。在SiO₂(10-70%EtOAc之庚烷溶液)中純化混合物。利用醚濕磨殘質以產生AG-3。

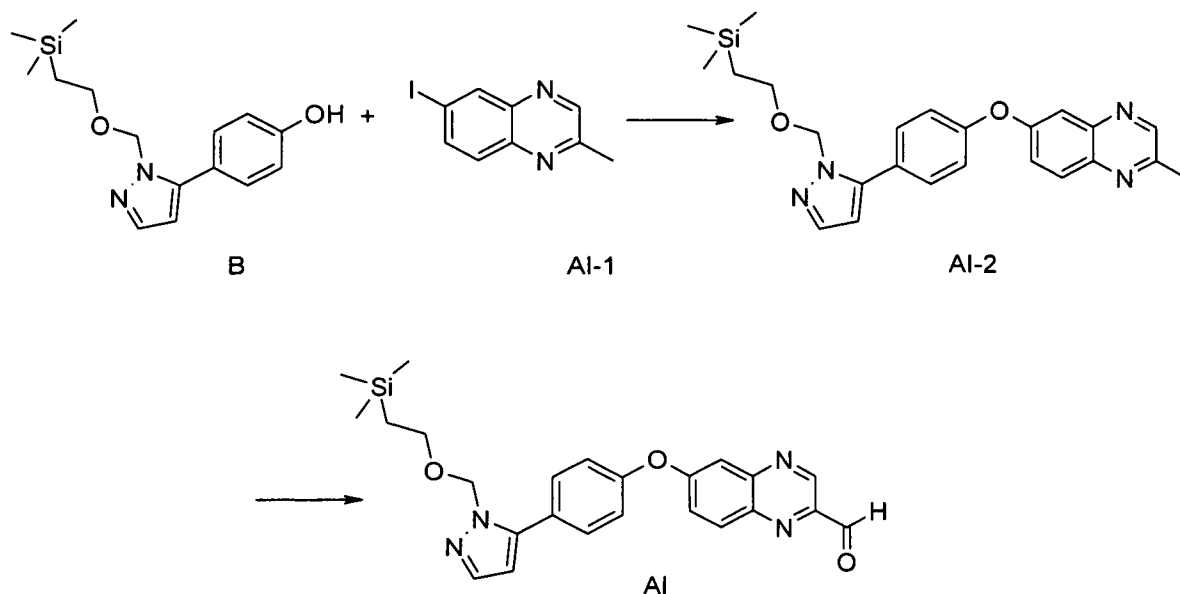
在-78°C向含於DCM(25 mL)中之草醯氯(516 µL, 5.92 mmol)之攪拌溶液添加含於DCM(5 mL)中之DMSO(840 µL, 11.8 mmol)之溶液。30分鐘之後，添加含於DCM(10 mL)中之AG-3(1.30 g, 2.96 mmol)之溶液。15 min之後，添加NEt₃(2.48 mL, 17.8 mmol)及容許反應緩慢升溫至環境溫度。利用DCM(50 mL)稀釋反應及利用水(50 mL)中止。利用水(5 x 10 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮以產生標題產物(AG)。

中間產物AH：2-氯-5-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡啶-3-基]-嘧啶(AH)之製法



根據針對由A-1及A-2合成中間產物A所述之程序，由A-1及AH-2合成標題產物(AH)。

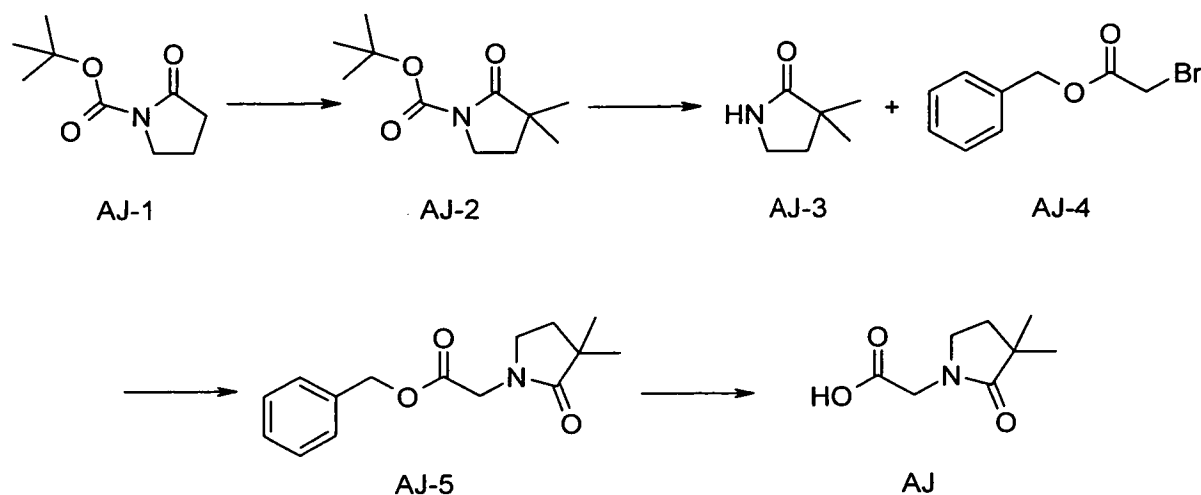
中間產物AI：6-{4-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基}-喹噁啉-2-甲醛(AI)之製法



利用Ar噴射含於DMSO(5 mL)中之B(0.200 g, 0.689 mmol)、AI-1(0.186 g, 0.689 mmol)、吡啶甲酸(0.0620 g, 0.504 mmol)及磷酸鉀(0.424 g, 2.00 mmol)之混合物。接著，添加CuI(0.045 g, 0.236 mmol)，及在120℃加熱混合物過夜。藉由急驟層析法(0-50%EtOAc之庚烷溶液)純化粗反應混合物以產生AI-2。

根據針對由D-3合成中間產物D所述之程序，由AI-2合成標題產物AI。

中間產物AJ：(3,3-二甲基-2-側氧基-吡咯啉-1-基)-乙酸(AJ)之製法



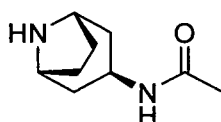
在 -20°C 向含於THF(100 mL)中之AJ-1(1.000 g, 5.00 mmol)之溶液添加雙三甲基甲矽烷基醯胺鋰(1M, 含於THF中, 14 mL)。1 h之後, 添加MeI(0.873 mL, 14.00 mmol), 及將混合物升溫至環境溫度過夜。利用水(100 mL)中止混合物, 及利用EtOAc(500 mL)萃取。濃縮有機層, 及藉由急驟層析法(0-50%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生AJ-2。

向含於DCM(50 mL)中之AJ-2(0.700 g, 3.28 mmol)之溶液添加HCl/二噁烷(4 M, 5 mL)。攪拌混合物過夜, 及濃縮以產生AJ-3。

向含於DMF(100 mL)中之AJ-3(0.500 g, 4.42 mmol)之攪拌溶液添加NaH(0.177 g, 4.42 mmol)。1 h之後, 添加AJ-4(1.00 mL, 4.42 mmol)及攪拌混合物過夜。利用水(100 mL)中止混合物及利用EtOAc(100 mL)萃取。濃縮有機層, 及藉由急驟層析法(0-50%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生AJ-5。

向含於MeOH(10 mL)中之AJ-5(0.100 g, 0.383 mmol)之溶液添加10% Pd/C(50.0 mg)。在 H_2 氛圍下攪拌混合物過夜。混合物經由矽藻土填料過濾, 及利用MeOH(20 mL)洗滌該填料。濃縮濾液以產生標題產物(AJ)。

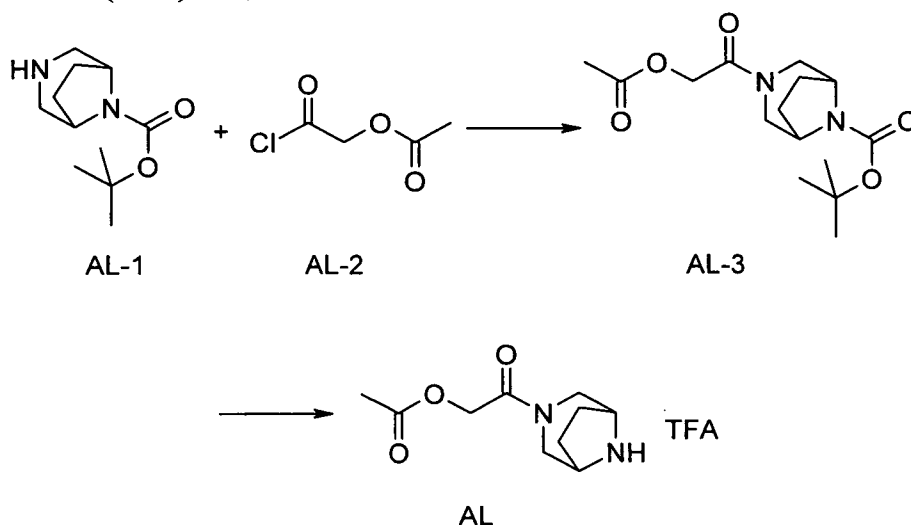
中間產物AK: (環內)-N-(8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺(AK)之製法



AK

根據 WO2009/126806A2 中所述之程序製備標題產物 (AK)。

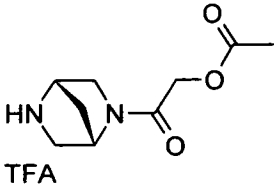
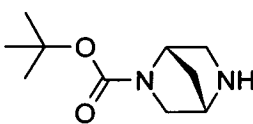
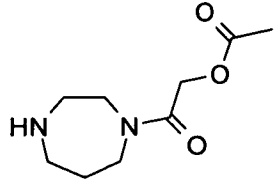
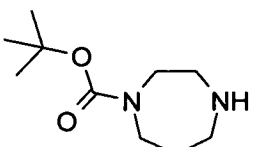
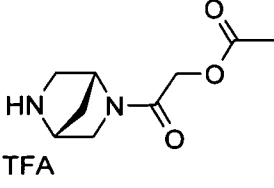
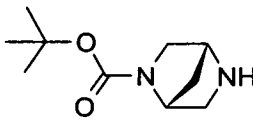
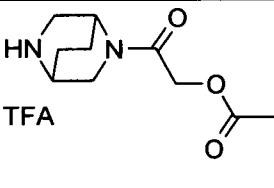
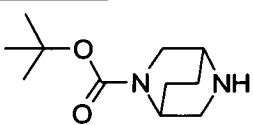
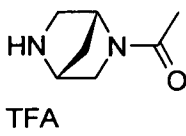
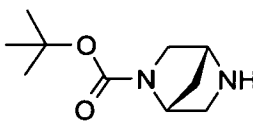
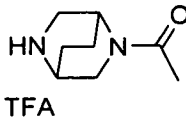
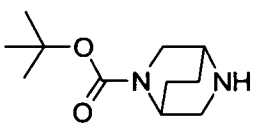
中間產物 AL：乙酸 2-(3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2-側氧基-乙酯•TFA(AL)之製法



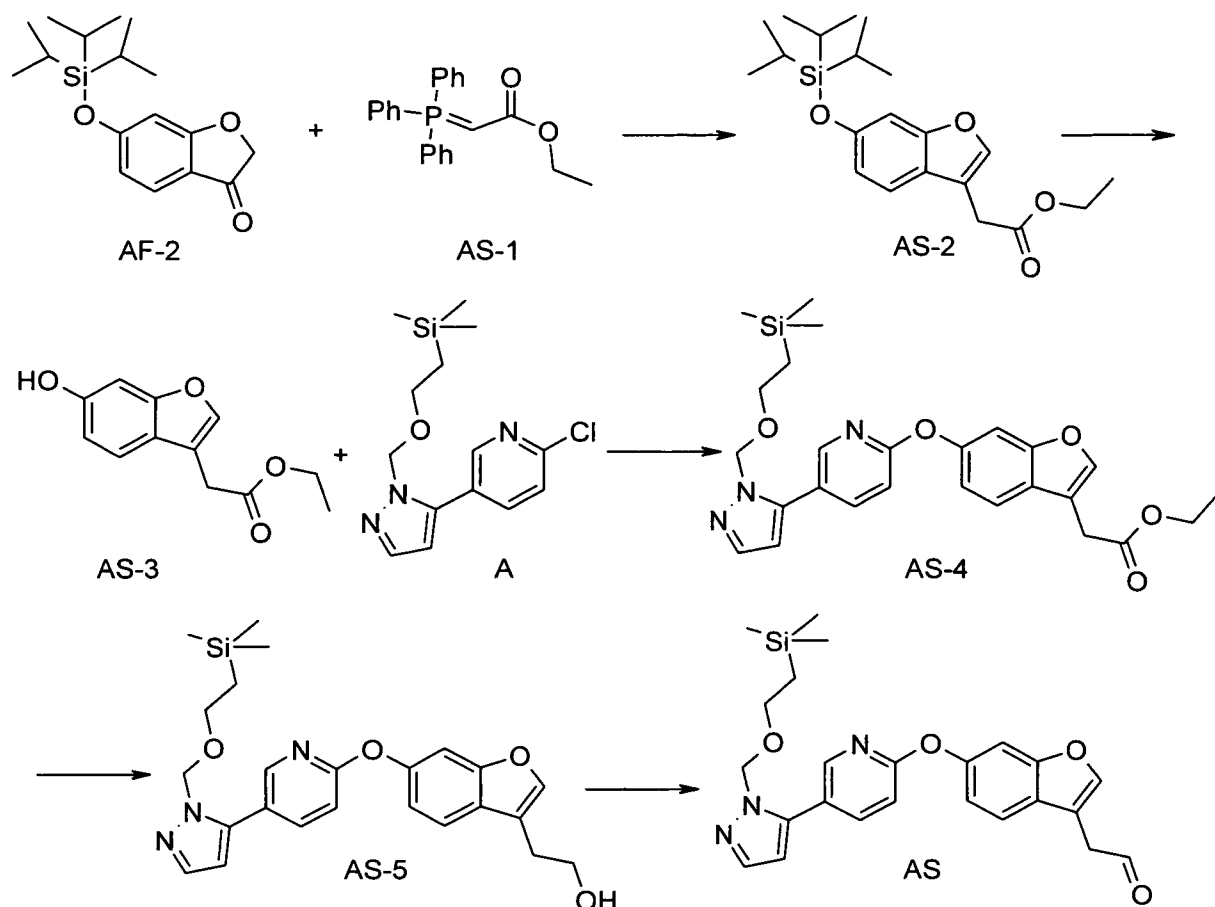
向含於 DCM(5 mL) 中之 AL-1(200 mg, 0.942 mmol) 之冷溶液添加 AL-2(110 μ L, 1.04 mmol), 然後添加 DIPEA(200 μ L, 1.13 mmol)。72 h 之後, 將反應倒入水(20 mL)中及利用 DCM(20 mL) 萃取。有機層經 MgSO_4 乾燥, 過濾及濃縮。在 SiO_2 (0-50% EtOAc 之庚烷溶液) 中純化殘質以提供 AL-3。

向含於 DCM(2.0 mL) 中之 AL-3(287 mg, 0.919 mmol) 之攪拌溶液添加 TFA(2.0 mL)。80 h 之後, 濃縮反應以產生標題產物 (AL)。

根據針對中間產物 AL 之合成所述之程序, 由適宜的胺試劑合成下列中間產物。對於中間產物 AQ 及 AR 之合成, 乙酸酐用於替代 AL-2。

中間產物	名稱	結構	胺試劑
AM	乙酸(1S,4S)-2-2,5- 二氮雜-二環[2.2.1] 庚-2-基-2-側氧基- 乙酯•TFA		
AN	乙酸2-[1,4]二氮雜 環庚-1-基-2-側氧 基-乙酯•TFA		
AO	乙酸(1R,4R)-2-2,5- 二氮雜-二環[2.2.1] 庚-2-基-2-側氧基- 乙酯•TFA		
AP	乙酸2-(2,5-二氮雜- 二環[2.2.2]辛-2- 基)-2-側氧基-乙酯 •TFA		
AQ	(1R,4R)-1-(2,5-二 氮雜-二環[2.2.1] 庚-2-基)-乙酮•TFA		
AR	1-(2,5-二氮雜-二環 [2.2.2]辛-2-基)-乙 酮•TFA		

中間產物 AS：(6-{5-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基]-吡啶-2-基氧基}-苯并呋喃-3-基)-乙醛(AS)之製法



向含於甲苯(40 mL)中之AF-2(1.00 g, 3.26 mmol)之溶液添加AS-1(4.55 g, 13.0 mmol)。在110°C攪拌所得溶液。78 h之後，濃縮該混合物及在SiO₂(0-30%EtOAc之庚烷溶液)中純化以產生AS-2。

在環境溫度下，向含於THF(3 mL)中之AS-2(300 mg, 0.797 mmol)之溶液添加TBAF(797 μ L, 0.797 mmol)。30 min之後，將混合物倒入EtOAc(100 mL)及水(100 mL)之混合物中。分離相及利用EtOAc(3 x 30 mL)萃取含水層。利用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。在SiO₂(0-30%EtOAc之庚烷溶液)中純化混合物以產生AS-3。

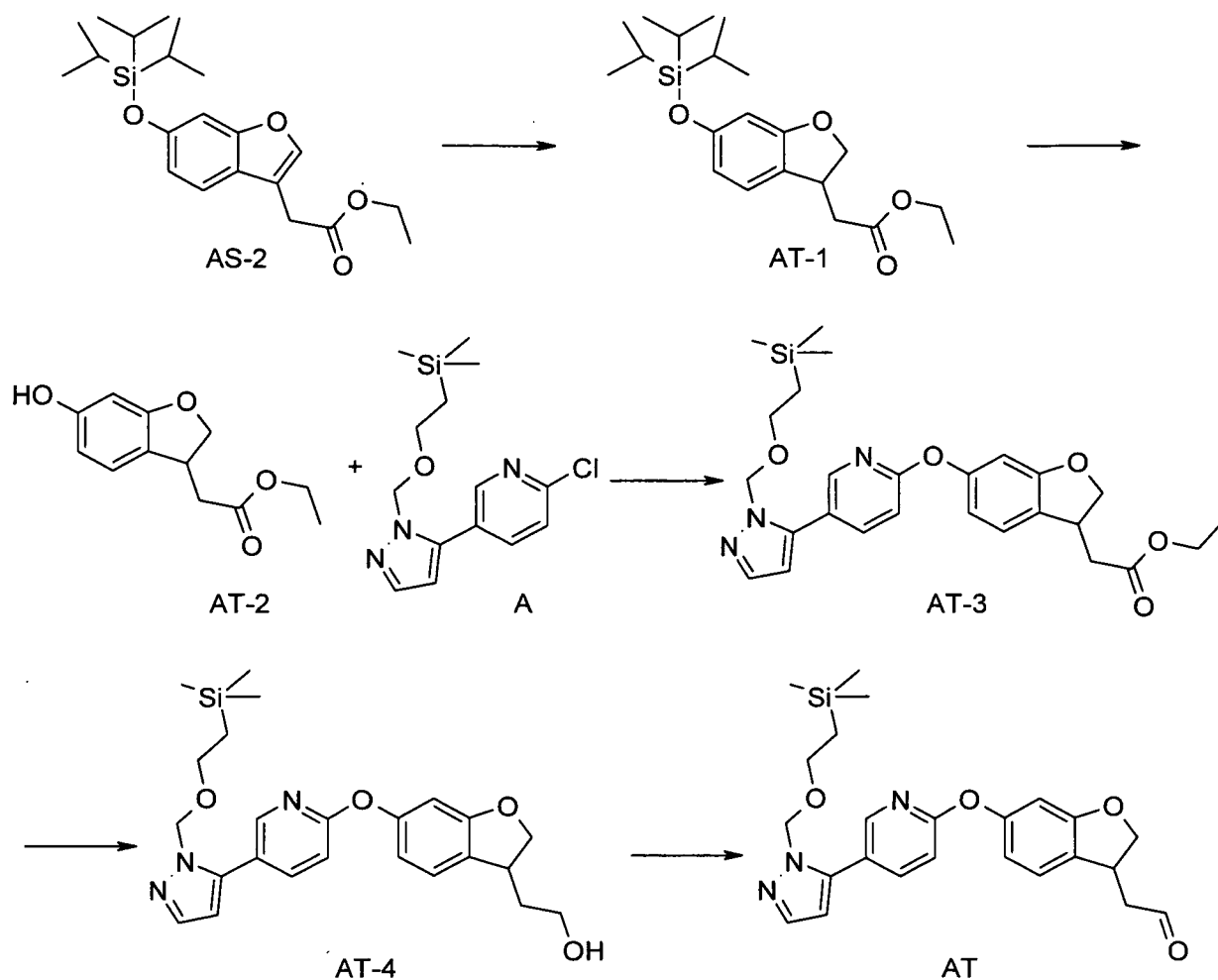
根據針對由AF-5及中間產物A合成AF-6所述之程序，由AS-3(787 mg, 3.57 mmol)及中間產物A(1.44 g, 4.65 mmol)合成化合物AS-4。

將含於無水THF(20 mL)中之AS-4(1.20 g, 2.43 mmol)之溶液冷卻至0°C，及利用DIBAL-H(1.5M，含於甲苯中，1.78 mL)處理。在0°C

攪拌混合物達1 h，及升溫至環境溫度。22 h之後，混合物冷卻至0°C，利用EtOAc(350 mL)、水(100 mL)及飽和羅謝爾鹽水溶液(200 mL)中止，同時確保內部溫度保持低於10°C。在環境溫度下攪拌所得混合物達6 h。分離相，及利用EtOAc(2 x 50 mL)萃取含水層。利用NaHCO₃(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。在SiO₂(0-70%EtOAc之庚烷溶液)中純化殘質以提供AS-5。

向含於無水DCM(20 mL)中之AS-5(600 mg，1.33 mmol)之0°C溶液添加戴斯-馬丁過碘烷(592 mg，1.40 mmol)。在0°C攪拌混合物達30 min，利用飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)中止，及在環境溫度下攪拌達20 min。利用EtOAc(3 x 50 mL)萃取所得混合物。利用飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。在SiO₂(0-50%EtOAc之庚烷溶液)中純化混合物以產生標題產物(AS)。

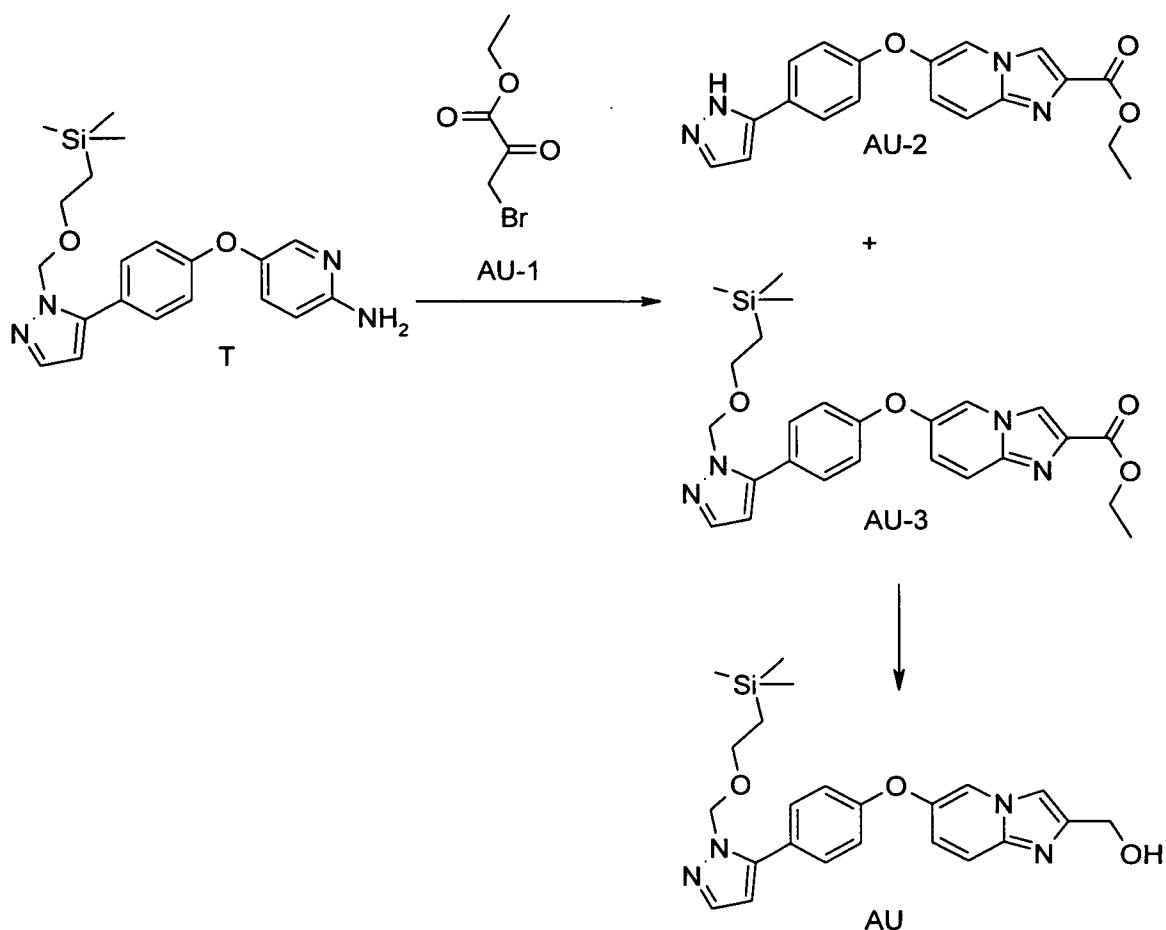
中間產物AT：(6-{5-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡啶-3-基]-吡啶-2-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙醛(AT)之製法



在 H_2 氛圍下攪拌含於 EtOAc (50 ml) 中之 AS-2 (350 mg, 0.929 mmol) 及 10% Pd/C (50 mg) 之混合物。4 h 之後，經由矽藻土填料過濾混合物及濃縮以產生 AT-1。

根據針對由 AS-2 合成 AS 所述之程序，由 AT-1 合成標題產物 (AT)。

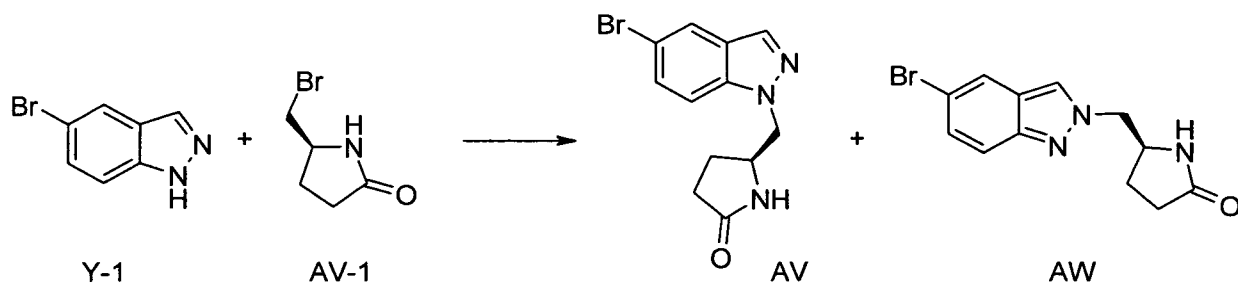
中間產物 AU：(6-{4-[2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2H-吡唑-3-基]-苯氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-甲醇 (AU) 之製法



向含於THF(25 ml)中之T(1.11 mg, 2.91 mmol)之溶液添加AU-1(0.43 mL, 3.4 mmol)。在60°C加熱混合物達4 h, 冷卻至環境溫度, 利用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌, 及濃縮。在SiO₂(0-10% MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生AU-2及AU-3。

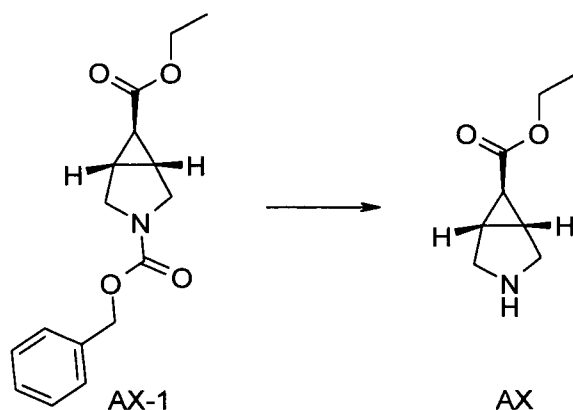
利用LAH(43 mg, 1.1 mmol)處理含於THF(10 ml)中之AU-3(355 mg, 0.740 mmol)之溶液。在環境溫度下攪拌混合物達3 h, 利用Na₂SO₄•10H₂O處理, 攪拌達15 min, 及過濾。濃縮濾液及在SiO₂(0-10%MeOH之DCM溶液)中純化以產生標題產物(AU)。

中間產物AV及AW：(S)-5-(5-溴-吡啶-1-基甲基)-吡咯啉-2-酮(AV)及(S)-5-(5-溴-吡啶-2-基甲基)-吡咯啉-2-酮之製法



攪拌含於DMF(5 ml)中之Y-1(0.700 g, 3.55 mmol)及NaH(60%, 含於油中, 142 mg, 3.55 mmol)之混合物達15 min, 添加AV-1(3.91 mmol), 及在120°C之微波中加熱所得混合物達11 h。利用水稀釋反應混合物及利用EtOAc萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾及濃縮。在SiO₂(含有1% NH₄OH之0-15% MeOH/DCM)中純化殘質以提供中間產物AV及AW。

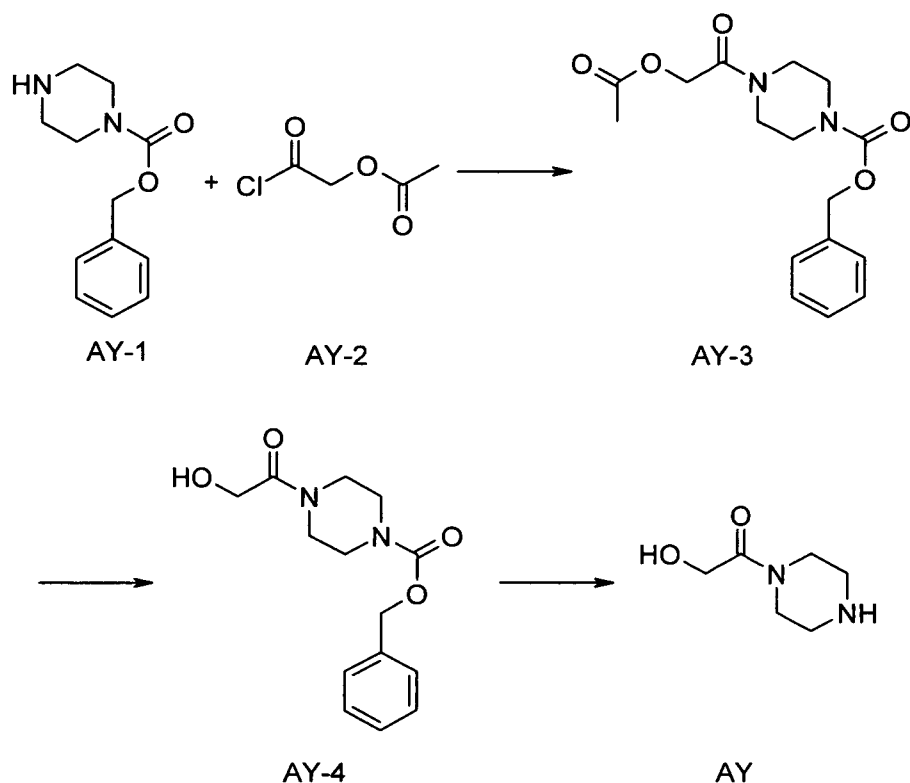
[(1 α ,5 α ,6 α)-3-氮雜-二環[3.1.0]己烷]-6-羧酸乙酯(AX)之製法



根據WO2010/116328中所述之程序可合成中間產物AX-1。

向含於MeOH(5 mL)中之AX-1(700 mg, 2.42 mmol)之溶液添加5% Pd/C(52 mg)及在H₂、室溫下攪拌混合物。18 h之後, 抽真空混合物及利用Ar淨化, 經由矽藻土過濾助劑填料過濾, 及濃縮以產生標題產物(AX)。

中間產物AY: 2-羥基-1-哌嗪-1-基-乙酮(AY)之製法



在0℃向含於MeCN(200 mL)中之AY-1(21.8 g, 98.9 mmol)及三乙胺(31.7 mL, 220 mmol)之溶液添加AY-2(15.0 g, 110 mmol)。將所得混合物升溫至環境溫度，攪拌達30 min，倒入冰水中，及利用EtOAc(200 mL)萃取。利用飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)及鹽水(100 mL)萃取有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以提供AY-3。

向含於二噁烷(100 mL)及水(50 mL)之混合物中之AY-3(33.2 g, 104 mmol)之溶液添加LiOH(10.9 g, 259 mmol)。攪拌所得混合物達2 h，利用濃HCl中和，及利用EtOAc(2 x 200 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。在SiO₂(0-75% EtOAc之DCM溶液)中純化殘質以產生AY-4。

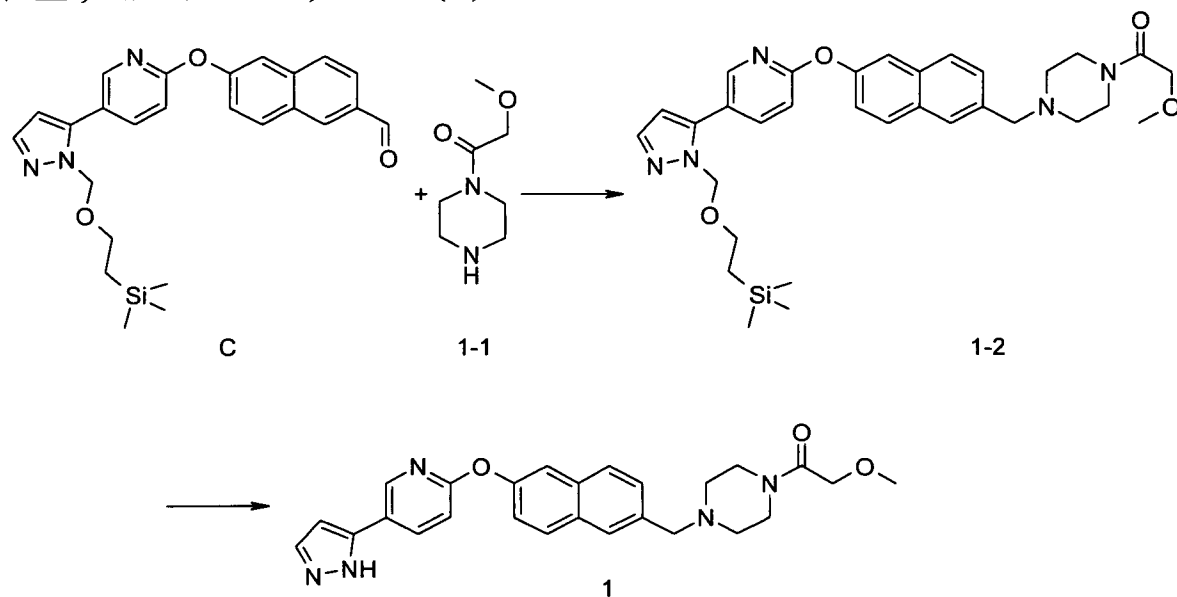
向含於EtOH(200 mL)中之AY-4(12.5 g, 44.9 mmol)之溶液添加10% Pd/C(4.78 g)。在H₂氛圍下攪拌混合物達4 h，經由矽藻土填料過濾，及濃縮以產生標題產物(AY)。

式I之化合物之合成

以下詳述製造本發明之化合物之方法。表2中可見本發明之化合

物的質譜數據。

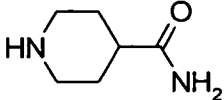
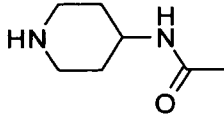
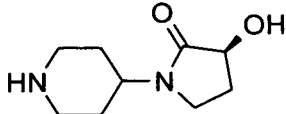
實例1：2-甲氧基-1-(4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮(1)之製法



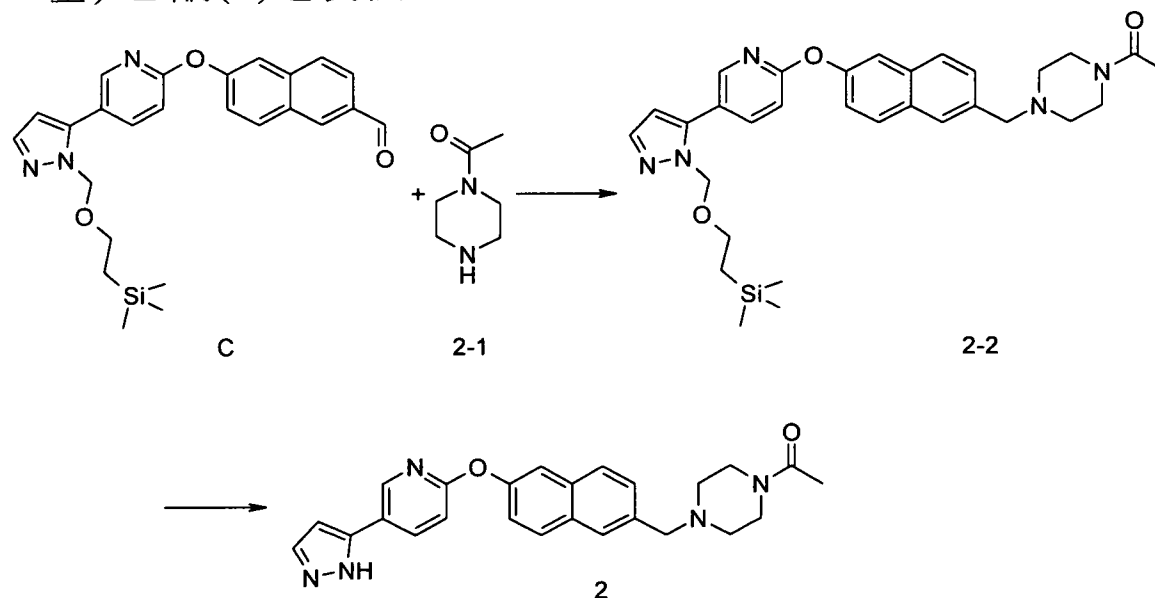
利用三乙醯氧基硼氫化鈉(21.4 mg, 0.101 mmol)處理含於DCM(2 mL)中之中間產物C(30.0 mg, 0.0670 mmol)及1-1(13.8 mg, 0.0880 mmol)之溶液。在環境溫度下攪拌所得混合物達24 h及濃縮。藉由利用0-65%MeCN之水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化殘質以產生中間產物1-2。MS(ES⁺): m/z 588.7 [M+H]⁺

向1-2(30.0 mg, 0.0470 mmol)添加TFA/DCM(2 mL, 1:1)溶液。攪拌混合物達2 h及濃縮。藉由利用0-65%MeCN之水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化殘質。合併含有所需產物之溶離份及濃縮。將殘質溶於DCM中及利用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以產生標題產物(1)。

根據針對實例1之合成所述之程序，利用中間產物C及適宜的胺試劑合成下列實例。

實例	化合物名稱	胺試劑
3	5-(2H-吡唑-3-基)-2-(6-吡咯啉-1-基 甲基-萘-2-基氧基)-吡啶	
5	1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧 基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸鹽胺	
6	N-(1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基 氧基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯 胺	
7	(S)-3- 羥基 -1-(1-{6-[5-(2H- 吡 唑 -3- 基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌 啶-4-基)-吡咯啉-2-酮	

實例2：1-(4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-
哌嗪-1-基)-乙酮(2)之製法

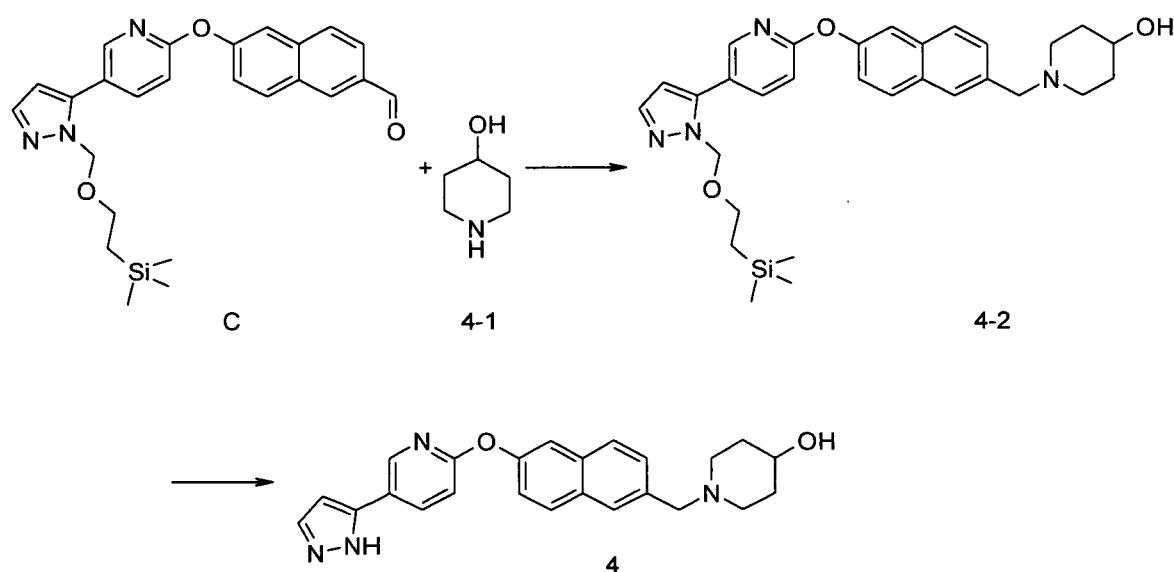


向含於DCM(2.0 mL)中之中間產物C(200 mg, 0.449 mmol)及2-
1(97.8 mg, 0.763 mmol)之溶液添加三乙醯氧基硼氫化鈉(152 mg,
0.718 mmol), 及在環境溫度下攪拌所得混合物。24 h之後, 利用
DCM稀釋反應混合物及利用飽和NaHCO₃水溶液萃取。分離相及有機

層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以產生2-2。

向化合物2-2(195 mg, 0.350 mmol)添加TFA之DCM溶液(2 mL, 1:1)之混合物。在環境溫度下攪拌所得混合物達2 h, 及濃縮。藉由利用0-50% MeCN之水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相製備型HPLC純化殘質。所需溶離份經收集，濃縮，溶於DCM中，利用飽和 NaHCO_3 水溶液萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以產生標題產物(2)。

實例4：1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-醇(4)之製法

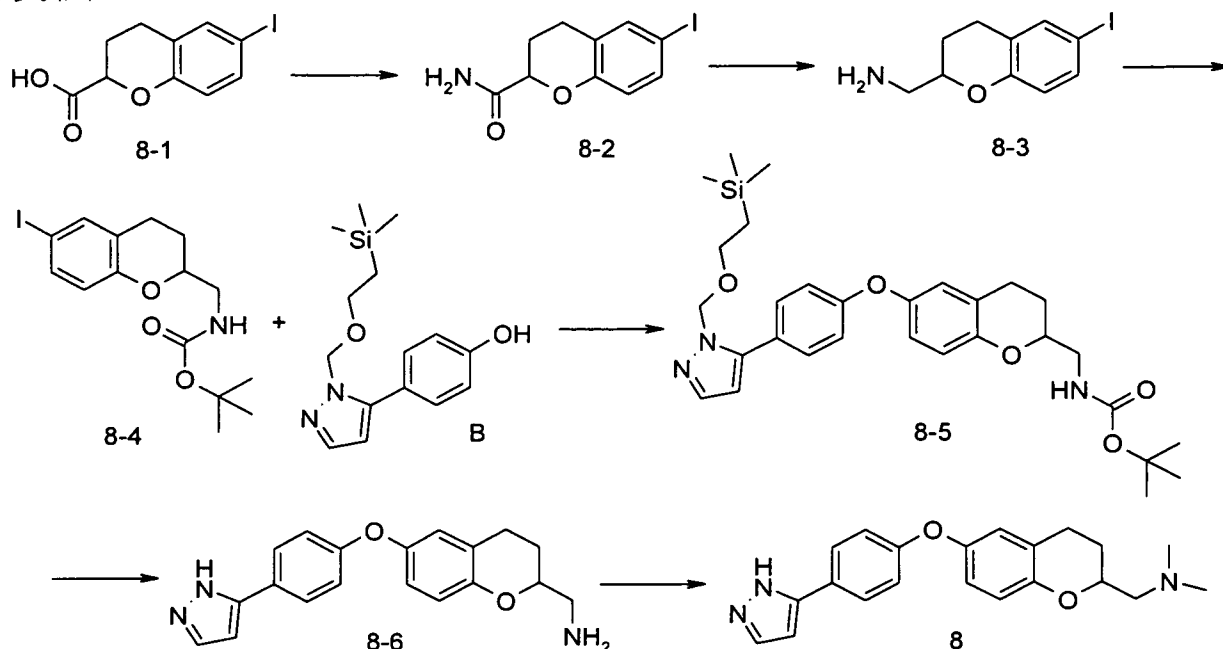


向含於DCM(2.0 mL)中之中間產物C(200 mg, 0.449 mmol)及4-1(77.2 mg, 0.763 mmol)之攪拌溶液添加三乙醯氧基硼氫化鈉(152 mg, 0.718 mmol)。24 h之後，在環境溫度下，利用DCM稀釋該混合物及利用飽和 NaHCO_3 水溶液萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以提供4-2。

向4-2(197 mg, 0.371 mmol)添加TFA及DCM之混合物(2 mL, 1:1)。在環境溫度下攪拌2 h之後，濃縮反應混合物及藉由利用0-60%MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相製備型HPLC純化。所需溶離份經收集及濃縮。將殘質溶於DCM、利用飽和 NaHCO_3 水溶液萃

取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以產生標題產物(4)。

實例8：二甲基- $\{6-[4-(2\text{H-吡唑-3-基})\text{-苯氧基}]\text{-色滿-2-基甲基}\}$ -胺
(8)之製法



向含於DMF(100 mL)中之8-1(8.90 g, 29.5 mmol)之溶液添加CDI(5.70 g, 35.4 mmol)。在環境溫度下攪拌1.5 h之後，添加乙酸銨(5.30 g, 88.4 mmol)，及攪拌混合物過夜。將反應倒入水中及所得沉澱物經過濾及空氣乾燥以產生中間產物8-2。MS(ES⁺): m/z 304.1 [M+H]⁺

向含於THF(165 mL)中之8-2(4.70 g, 15.5 mmol)之溶液添加硼烷•二甲硫絡合物之THF溶液(2M, 38.8 mL)。將反應混合物加熱至回流持續3 h，冷卻至環境溫度，及利用EtOH，接著2N HCl中止。將攪拌混合物升溫至回流持續1小時，利用1N NaOH變成鹼性，濃縮及利用EtOAc萃取三次。利用鹽水洗滌合併之有機萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以產生粗中間產物8-3。MS(ES⁺): m/z 289.9 [M+H]⁺

在環境溫度下攪拌含於THF(75 mL)中之8-3(4.40 g, 15.2 mmol)、Boc酸酐(4.00 g, 18.5 mmol)及許尼希氏鹼(Hunig's base)(3.40 mL, 18.5 mmol)之溶液。濃縮該混合物，及分配在EtOAc及水之間。

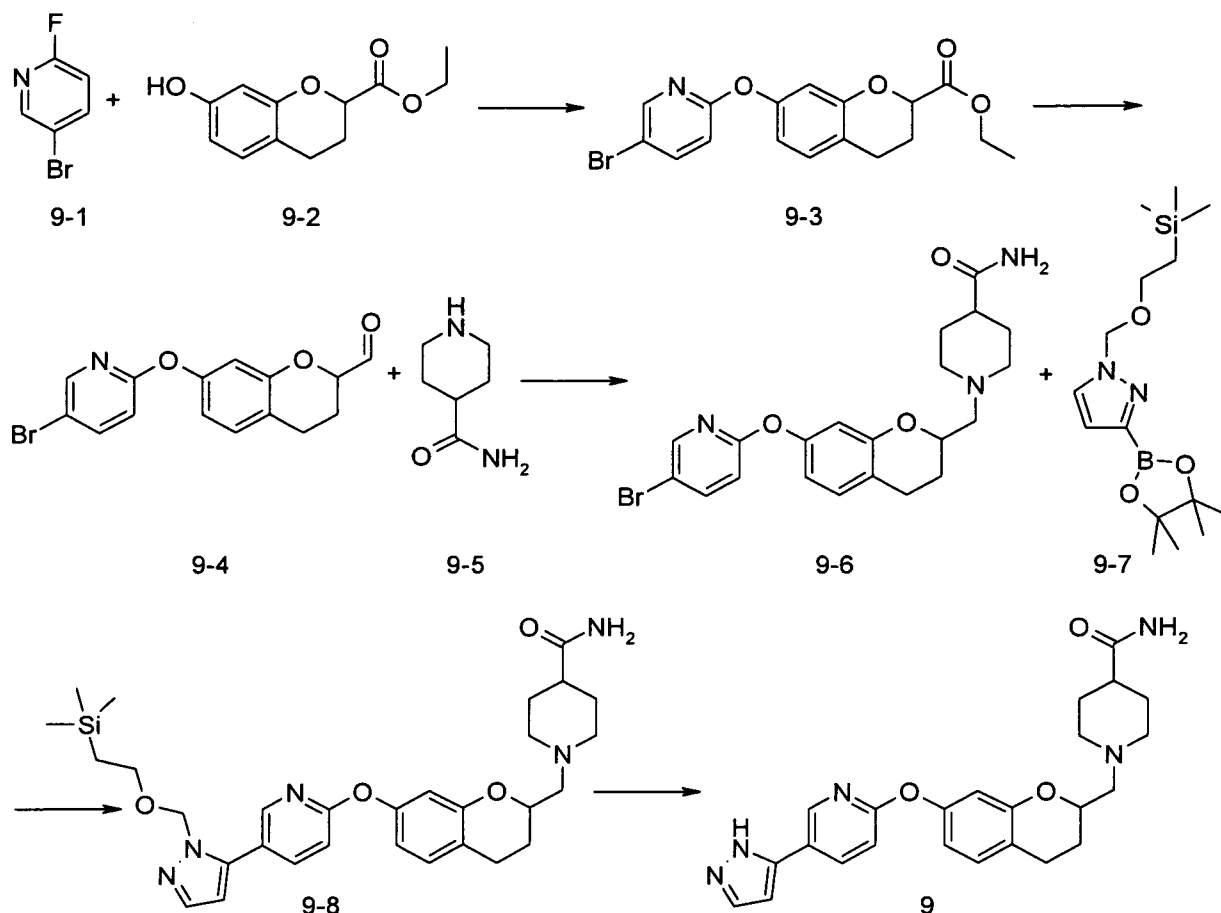
利用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-80% EtOAc之己烷溶液)純化殘質以產生中間產物8-4。MS(ES⁺): m/z 389.9 [M+H]⁺

利用 N_2 噴射含於DMSO(3 mL)中之8-4(300 mg, 1.03 mmol)、B(402 mg, 1.03 mmol)、二甲基胺基-乙酸(31.9 mg, 0.310 mmol)、CuI(19.6 mg, 0.103 mmol)及碳酸銨(336 mg, 1.03 mmol)之混合物達10 min，及在130°C加熱所得混合物。30 min之後，混合物冷卻至環境溫度，利用EtOAc稀釋及經由矽藻土填料過濾。利用水洗滌濾液，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-40%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生中間產物8-5。MS(ES⁺): m/z 552.7 [M+H]⁺

向8-5(125.0 mg, 0.227 mmol)添加TFA/DCM(4 mL, 1:1)之溶液。攪拌混合物達2 h及濃縮。藉由利用0-50% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化殘質。合併含有所需產物之溶離份及濃縮。將殘質溶於DCM及利用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以產生中間產物8-6。MS(ES⁺): m/z 322.5 [M+H]⁺

在環境溫度下攪拌含於THF(1 mL)中之8-6(20.0 mg, 0.0620mmol)及甲醛(19.2 μL , 0.311 mmol)之溶液達10 min。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(69.4 mg, 0.311 mmol)及在環境溫度下攪拌混合物。24 h之後，利用甲醇中止混合物及濃縮。藉由利用0-60% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化殘質。合併含有所需產物之溶離份及濃縮。將殘質溶於DCM及利用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以產生標題產物(8)。MS(ES⁺): m/z 350.6 [M+H]⁺。

實例9：1-{7-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-色滿-2-基甲基}-吡啶-4-羧酸醯胺(9)之製法



在120℃加熱含於DMF(12 mL)中之9-1(1.50 g, 8.52 mmol)、9-2(0.900 g, 4.26 mmol)及K₂HCO₃(1.70 g, 12.8 mmol)之混合物。6 h之後，混合物冷卻至環境溫度，倒入水中及利用EtOAc萃取兩次。利用水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-50%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生中間產物9-3。MS(ES⁺): m/z 379.7 [M+H]⁺

在-78℃，利用DIBAL之甲苯溶液(1 M, 2.6 mL)之溶液處理在Ar氛圍下之含於THF(12 mL)中之9-3(1.00 g, 2.64 mmol)之溶液。攪拌混合物達2 h，利用飽和酒石酸鉀鈉水溶液(6 mL)中止，及攪拌達24 h。利用EtOAc稀釋該混合物及萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以產生粗中間產物9-4。MS(ES⁺): m/z 334.3 [M+H]⁺

利用三乙醯氧基硼氫化鈉(150.0 mg, 0.672 mmol)處理含於DCM(2 mL)中之9-4(150 mg, 0.449 mmol)及9-5(80.5 mg, 0.628

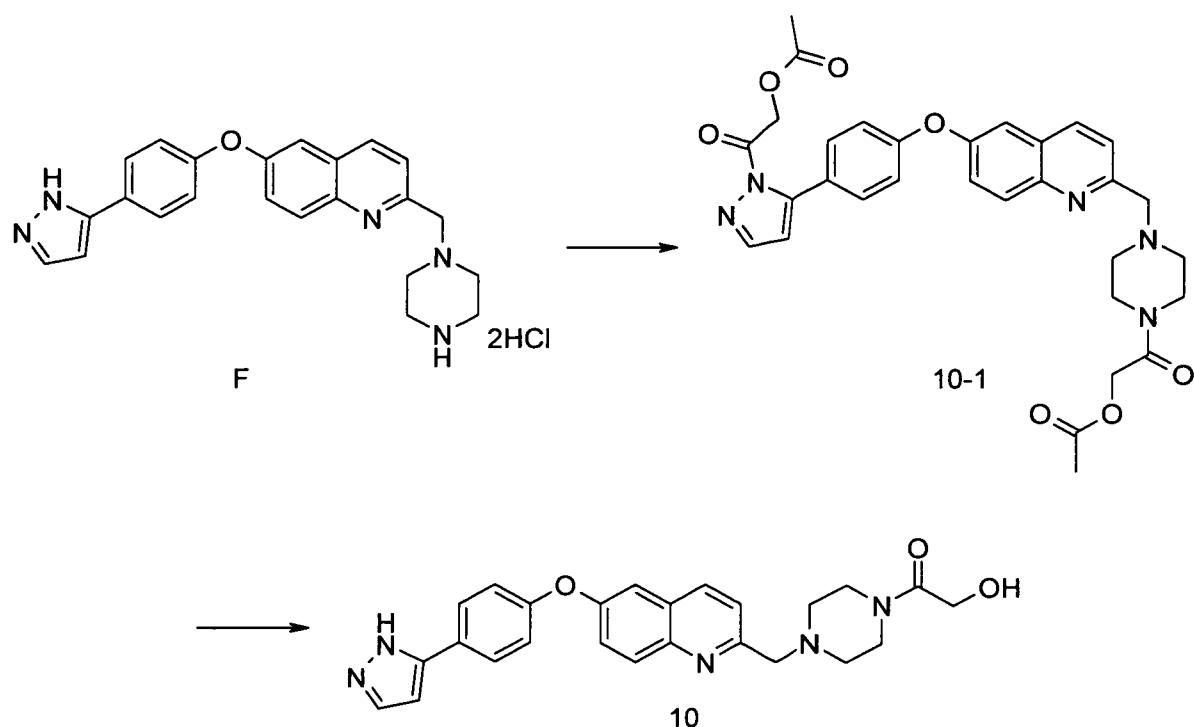
mmol)之溶液。在環境溫度下攪拌混合物達4 h及濃縮。藉由利用0-60% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化殘質。合併含有所需產物之溶離份及濃縮。將殘質溶於DCM及利用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以產生中間產物9-6。

MS(ES⁺): m/z 448.5 [M+H]⁺

向含於DME(1 mL)中之9-6(145 mg, 0.325 mmol)、9-7(166.4 mg, 0.513 mmol)及雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈾(II)(28.8 mg, 0.041 mmol)之混合物添加Na₂CO₃水溶液(2M, 347 mL)。利用N₂噴射反應混合物，及在120°C加熱達15 min。利用EtOAc稀釋該混合物及經由矽藻土填料過濾。濾液經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由利用0-60% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化殘質。合併含有所需產物之溶離份及濃縮。將殘質溶於DCM及利用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以產生中間產物9-8。MS(ES⁺): m/z 564.7 [M+H]⁺

在TFA/DCM之溶液(2 mL, 1:1)中攪拌中間產物9-8(141.0 mg, 0.250 mmol)達2 h。濃縮該混合物及藉由利用0-65% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化所得殘質。合併含有所需產物之溶離份及濃縮。將殘質溶於DCM及利用飽和NaHCO₃水溶液洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以產生標題產物(9)。

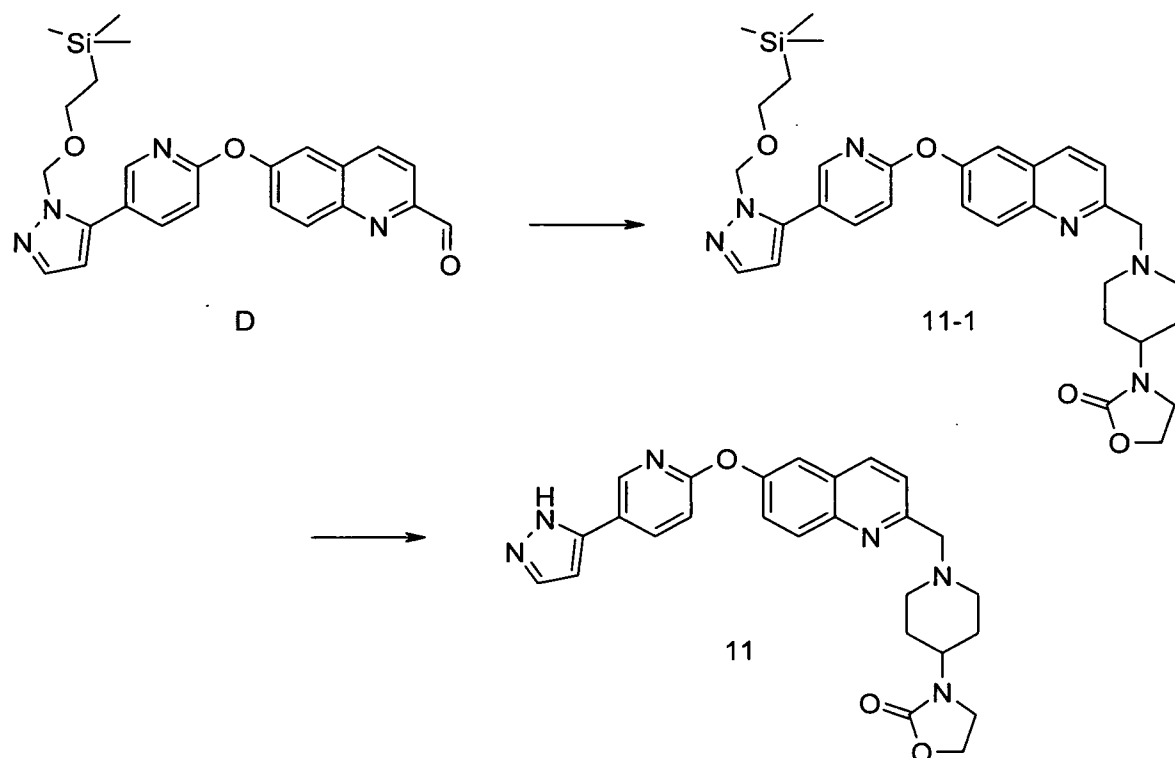
實例10：2-羥基-1-(4-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮(10)之製法



利用乙醯氧基乙醯氯(14.7 μL , 0.140 mmol)及三乙胺(61.0 μL , 0.440 mmol)處理含於DCM(2.00 mL)中之中間產物F(50.0 mg , 0.110 mmol)之攪拌懸浮液。2 h之後，在真空下除去揮發物以提供粗中間產物10-1。

利用含於 H_2O (1.00 mL)中之 LiOH (27.3 mg , 0.550 mmol)之溶液處理含於THF(4.00 mL)及 MeOH (1.00 mL)中之10-1(64.4 mg , 0.110 mmol)之攪拌溶液。3 h之後，除去揮發物，及利用矽膠急驟層析法(0-10% MeOH 之DCM溶液)純化所得殘質以提供標題化合物(10)。

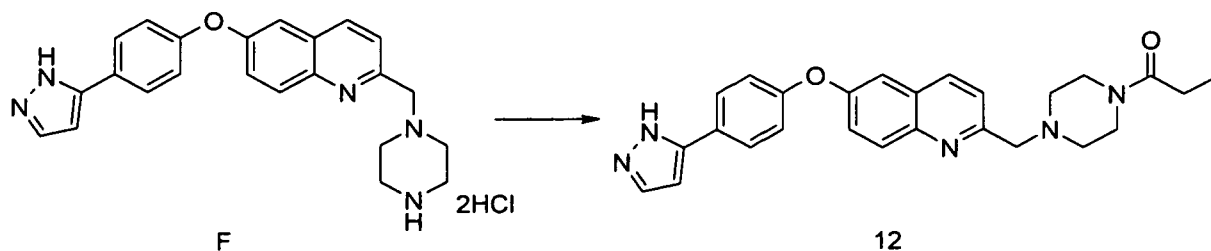
實例11：3-(1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-噁唑烷-2-酮(11)之製法



利用三乙醯氧基硼氫化鈉(94.9 mg, 0.448 mmol)處理含於 CH_3CN (2.00 mL)中之D(0.100 g, 0.224 mmol)及3-(4-哌啶基)噁唑烷-2-酮(95.3 mg, 0.560 mmol)之攪拌溶液。24 h之後，利用MeOH(1.00 mL)中止反應，攪拌達15 min，及濃縮。利用反相HPLC純化所得殘質以提供呈三氟乙酸鹽之中間產物11-1。

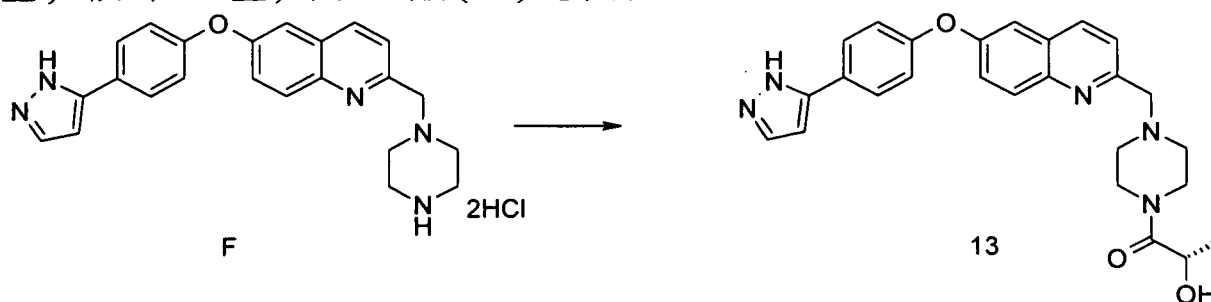
利用HCl水溶液(1N, 0.417 mL)處理含於 H_2O (1.00 mL)中之11-1(0.149 g, 0.208 mmol)之懸浮液，及加熱至 80°C 。4 h之後，反應冷卻至 25°C ，利用NaOH水溶液(1N, 0.417 mL)中和，及利用DCM(3 x 5 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，傾析及濃縮。利用矽膠急驟層析法(5-10%MeOH之DCM溶液)純化所得殘質以提供標題化合物(11)。

實例12：1-(4-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮(12)之製法



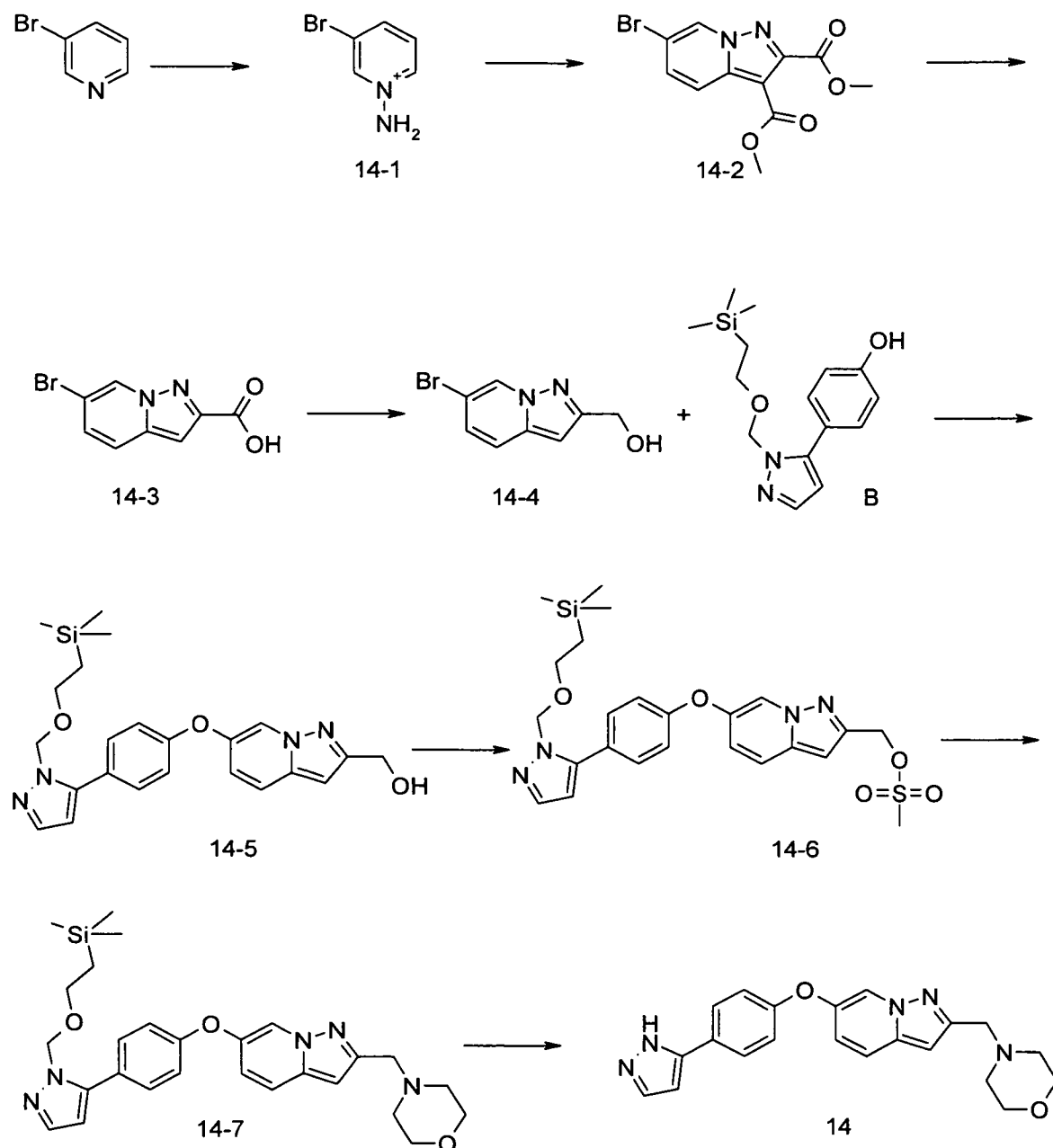
根據針對實例10之合成所述之程序，由中間產物F(40.0 mg，0.087 mmol)及丙醯氯(9.5 μ L，0.11 mmol)製備標題產物(12)。

實例13：(S)-2-羥基-1-(4-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮(13)之製法



利用L-(+)-乳酸(17.2 mg，0.191 mmol)、三乙胺(53 μ L，0.382 mmol)及TBTU(30.7 mg，0.095 mmol)處理含於DCM(2.00 mL)中之中間產物F(35.0 mg，0.076 mmol)之攪拌懸浮液。72 h之後，濃縮該混合物及利用矽膠急驟層析法(0-10%MeOH之DCM溶液)純化以提供標題化合物(13)。

實例14：2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡唑并[1,5-a]吡啶(14)之製法



將羟基胺-O-磺酸(22.0 g, 195 mmol)之溶液溶於冷H₂O(12.0 mL)中。向該溶液添加3-溴吡啶(30.8 g, 190 mmol)及將混合物加熱至90℃持續30 min。反應冷卻至25℃, 及在攪拌下添加碳酸鉀(26.9 g, 195 mmol)。真空下除去水及將所得殘質懸浮於EtOH(100 mL)中, 超音波處理及過濾。向濾液添加氫碘酸(27.9 g, 204 mmol)。所得固體經收集、乾燥及無需進一步純化即可使用。

向含於DMF(100 mL)中之粗14-1(8.77g, 50.4 mmol)之攪拌溶液添加乙炔二羧酸二甲酯(6.50 g, 52.9 mmol)。2 h之後, 利用H₂O(150

mL)稀釋反應及倒入EtOAc:Et₂O之混合物(250 mL, 1:1)中。分離水相及利用EtOAc/Et₂O(1:1, 2 x 100 mL)萃取。合併有機層，利用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，傾析及濃縮。利用矽膠急驟層析法(10-50%EtOAc之庚烷溶液)純化粗產物以提供14-2。

將含於H₂SO₄:H₂O(20 mL, 1:1)中之14-2(0.600 g, 1.92 mmol)之溶液加熱至80°C持續8 h。反應冷卻至25°C及利用NaOH(5N)將pH調節至pH 2。過濾所得固體以提供14-3。

利用BH₃•THF(1M, 8.40 mL)處理含於THF(15 mL)中之14-3(0.405 g, 1.68 mmol)之攪拌溶液。18 h之後，利用NaOH水溶液(1N, 5 mL)中止反應及利用EtOAc(100 mL)萃取。利用鹽水(2 x 50 mL)洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，傾析及濃縮以提供14-4。

將含於脫氣DMSO(10 mL)中之14-4(0.250 g, 1.10 mmol)、B(0.351 g, 1.21 mmol)、CuI(0.021 g, 0.11 mmol)、吡啶-2-羧酸(0.0271 g, 0.22 mmol)及磷酸鉀(0.467 g, 2.20 mmol)之混合物加熱至140°C持續24 h。反應冷卻至25°C及濃縮。將所得殘質再次懸浮於EtOAc(15 mL)及倒入H₂O(25 mL)中。分離水相及利用EtOAc(2 x 25 mL)萃取。利用鹽水(2 x 50 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，傾析及濃縮。利用矽膠急驟層析法(20-75%EtOAc之庚烷溶液)純化所得殘質以提供14-5。

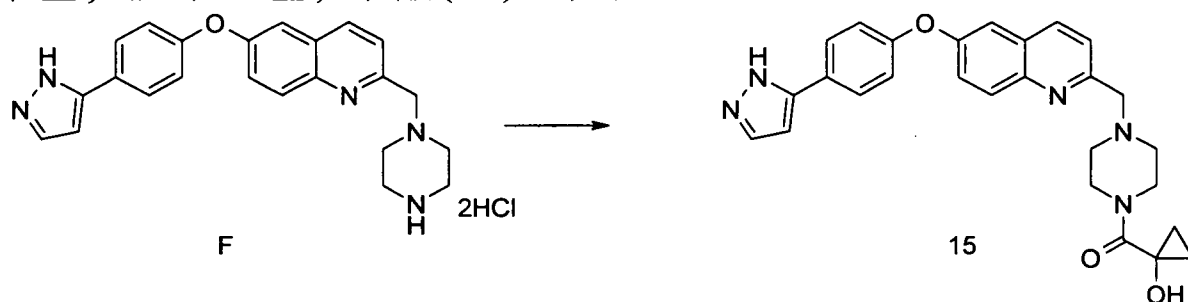
利用甲磺醯氨(0.018 mL, 0.23 mmol)及三乙胺(0.032 mL, 0.023 mmol)處理含於DCM(3.00 mL)中之14-5(0.067 g, 0.15 mmol)之攪拌溶液。4 h之後，直接利用矽膠急驟層析法(20-75%EtOAc之庚烷溶液)純化反應以提供14-6。

利用嗎啉(0.043 mL, 0.50 mmol)處理含於DCM(2.00 mL)中之14-6(0.051 g, 0.10 mmol)之攪拌溶液。24 h之後，濃縮該混合物及利用矽膠急驟層析法(20-75%EtOAc之庚烷溶液)純化所得殘質以提供14-

7。

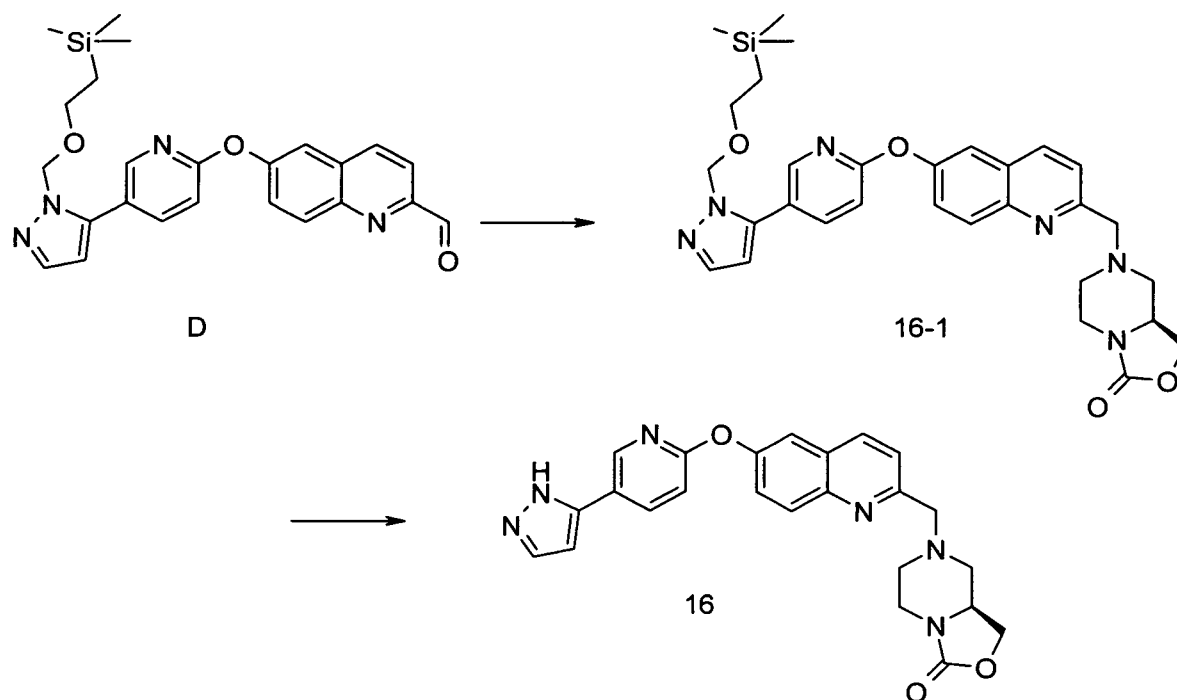
利用HCl之二噁烷溶液(4N, 2.00 mL)處理含於1,4-二噁烷(1.00 mL)中之14-7(0.045 g, 0.090 mmol)之溶液及老化達6 h。濃縮該混合物及將所得殘質再次溶於EtOAc(25 mL)及倒入10% NaHCO₃水溶液(50 mL)中。分離水相及利用EtOAc(2 x 25 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，傾析及濃縮。利用矽膠急驟層析法(0-10%MeOH之DCM溶液)純化所得殘質以提供標題化合物14。

實例15：(1-羥基-環丙基)-(4-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-甲酮(15)之製法



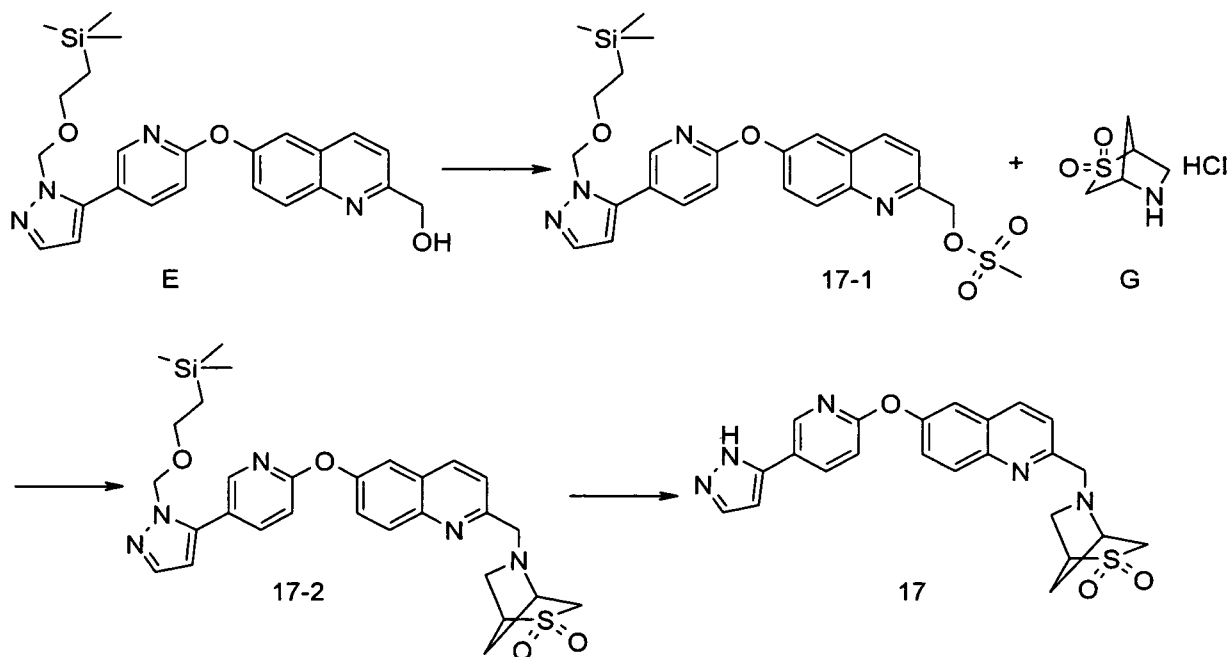
根據針對化合物13之合成所述之程序，由中間產物F(35 mg, 0.076 mmol)及1-羥基-1-環丙烷羧酸(19 mg, 0.19 mmol)合成標題化合物15。

實例16：(S)-7-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮(16)之製法



根據針對化合物11之合成所述之程序，由中間產物D(0.100 g，0.220 mmol)及(S)-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮(48.0 mg，0.269 mmol)合成標題化合物16。

實例17：2-(2,2-二側氧基-2-λ-6-硫雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚-5-基甲基)-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉(17)之製法

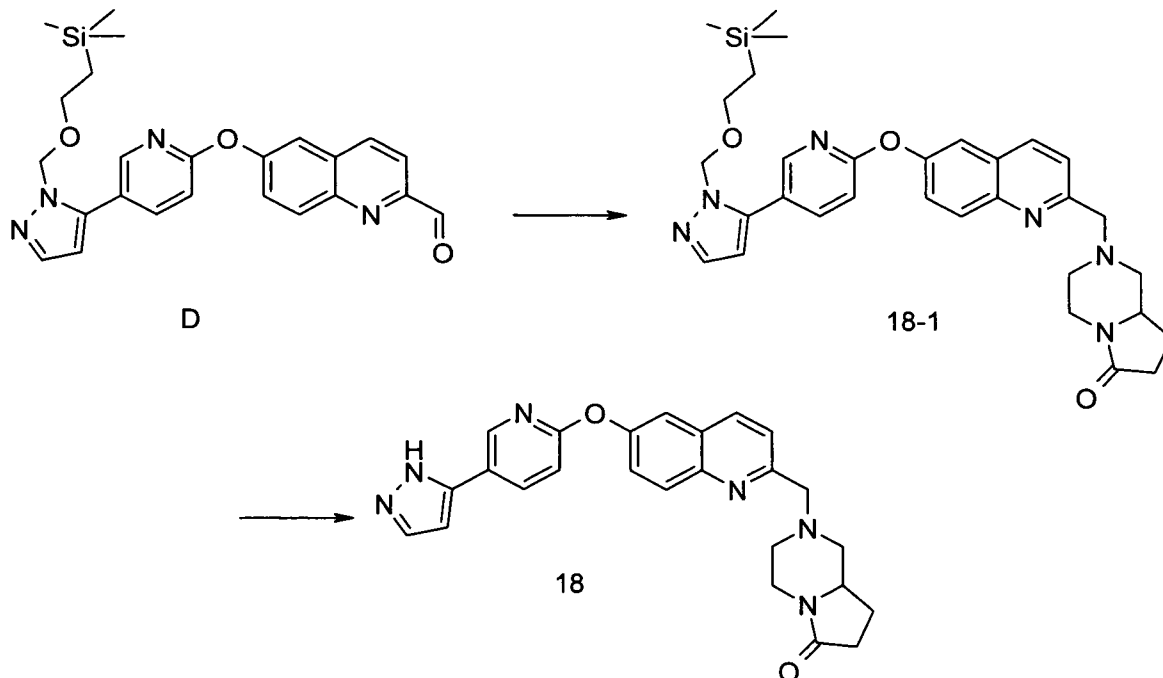


利用甲磺醯氯(21 μ L，0.27 mmol)及三乙胺(37 μ L，0.27 mmol)處理含於DCM(2.00 mL)中之E(0.100 g，0.223 mmol)之攪拌溶液。2 h之

後，濃縮該混合物以提供粗中間產物17-1，將其再次溶於DCM(2.00 mL)，及添加至含於DCM(2.00 mL)中之中間產物G(49 mg，0.27 mmol)之混合物。利用三乙胺(37 μ L，0.27 mmol)處理所得混合物及攪拌達24 h。在真空下除去揮發物及利用矽膠急驟層析法(25-75%EtOAc之庚烷溶液)純化所得殘質以提供17-2。

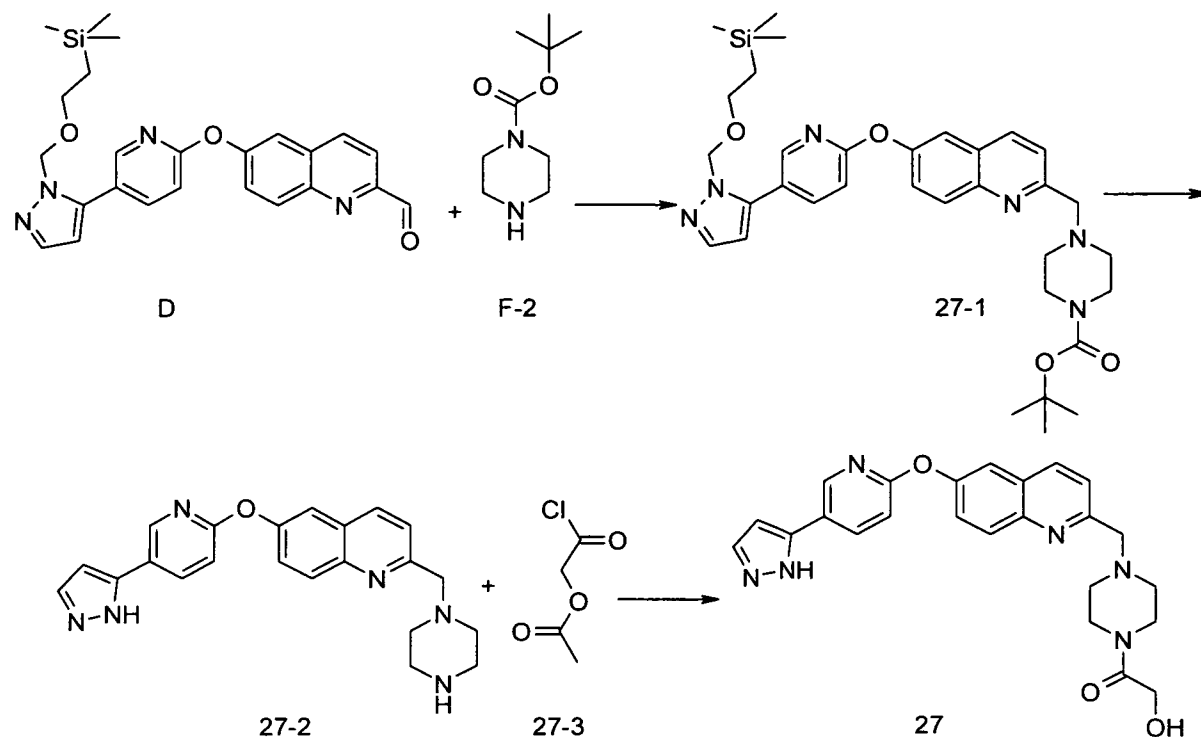
利用HCl之二噁烷溶液(4N，5.00 mL)處理中間產物17-2(0.057 g，0.10 mmol)及老化達3 h。濃縮該混合物，將所得殘質再次懸浮於DCM(20 mL)及倒入10% NaHCO₃水溶液(25 mL)中。分離水相及利用DCM(2 x 20 mL)萃取。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，傾析及濃縮。利用矽膠急驟層析法(1-5% MeOH-DCM梯度)純化殘質以提供標題化合物17。

實例 18：2-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-六氫-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(18)之製法



根據針對化合物11之合成所述之程序，由中間產物D(0.100 g，0.224 mmol)及六氫-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮(78.5 mg，0.560 mmol)合成標題化合物18。

實例27：2-羥基-1-(4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮(27)之製法



向含於DCM(25 mL)中之D(1.00 g, 2.24 mmol)及F-2(0.830 g, 4.50 mmol)之攪拌溶液添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.95 g, 4.5 mmol)。16小時之後，利用MeOH中止反應及濃縮。利用水(200 mL)處理殘質及傾析含水層。將殘質溶於DCM(200 mL)，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以提供粗中間產物27-1。

將HCl之1,4-二噁烷溶液(4M, 10 mL)添加至含於1,4-二噁烷(30 mL)中之27-1(1.40 g, 2.00 mmol)之攪拌溶液。72小時之後，過濾混合物及利用乙醚洗滌濾餅及在惰性氛圍中乾燥以提供呈鹽酸鹽之27-2。

利用27-3(0.170 mL, 1.60 mmol)及三乙胺(0.60 mL, 2.7 mmol)處理含於DCM(20 mL)中之27-2(0.500 g, 0.540 mmol)之懸浮液。1 h之後，反應經濃縮及將殘質溶於4:1甲醇/水混合物(25 mL)中。添加氫氧化鋰一水合物(0.050 g, 1.1 mmol)及在室溫下攪拌混合物達16小時。反應經濃縮及藉由利用0-30% MeCN水溶液(+0.1% FA)溶離之反

相製備型HPLC歷時20分鐘純化殘質。收集所需溶離份及濃縮。將殘質溶於MeOH，通過PS-HCO₃筒，及凍乾以提供標題化合物(27)。

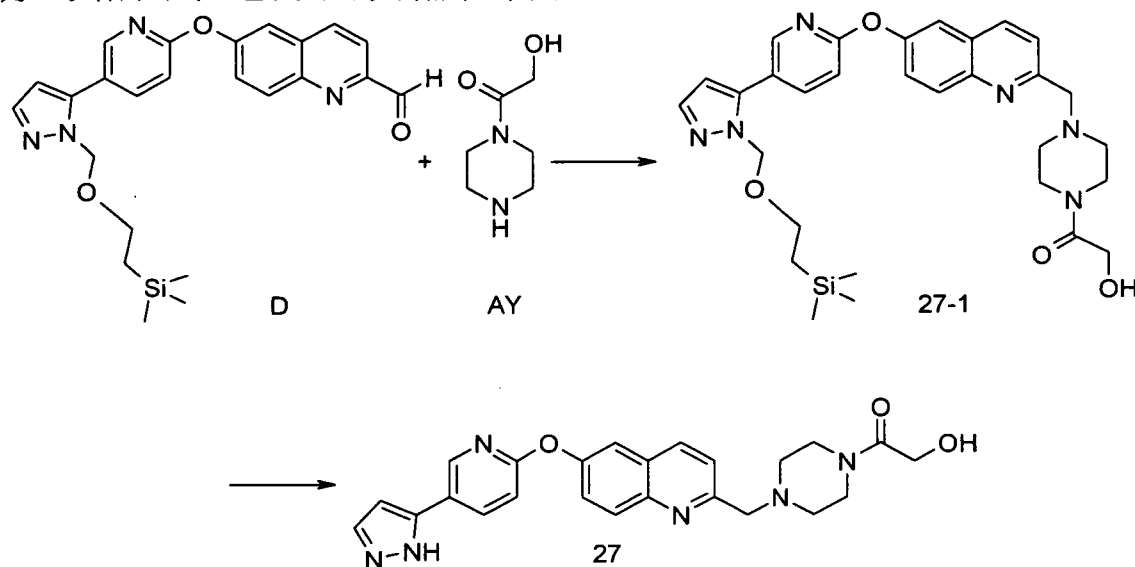
根據針對實例27之合成之上述程序，利用中間產物D及適宜的胺試劑(游離鹼或鹽形式)合成下列實例。一般而言，對於利用胺鹽之合成而言，在添加三乙醯氧基硼氫化鈉之前添加一當量三乙胺。

實例	化合物名稱	胺試劑
33	2-羥基-N-甲基-N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺	
38	2-羥基-1-((R)-3-甲基-4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮	
44	2-羥基-1-(3-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-乙酮	
46	2-羥基-N-(4-甲基-1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺	
50	2-羥基-1-(8-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-1-基)-乙酮	

化合物27(2-羥基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹

啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮)之替代性製法

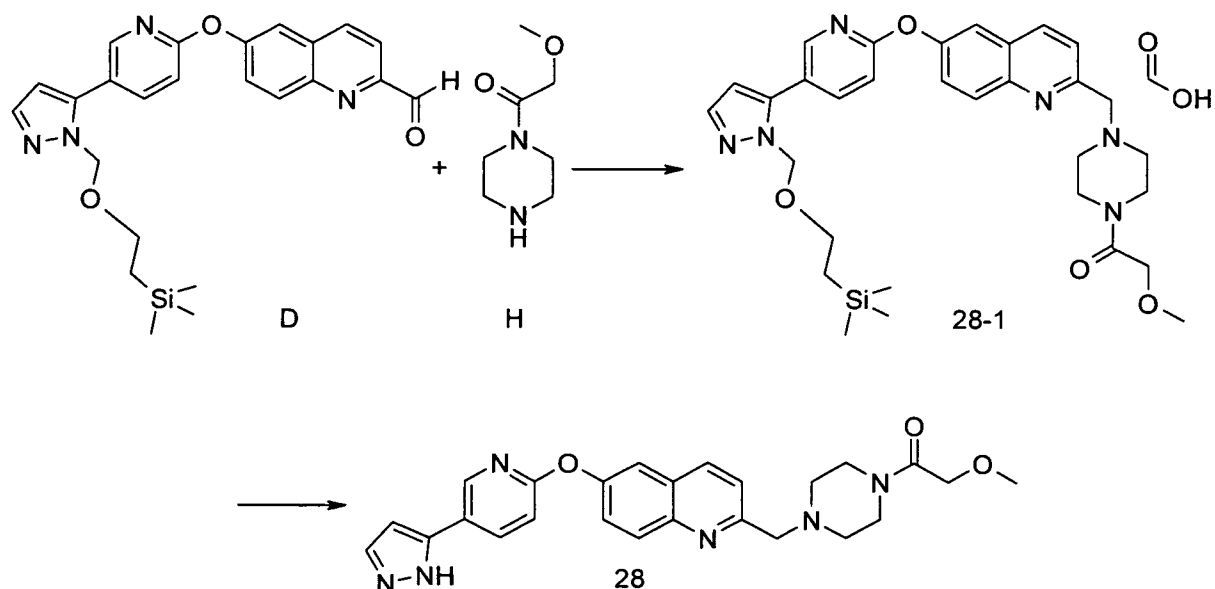
亦可藉由下述方法製備化合物27。



向含於DCM(200 mL)中之中間產物D(10.0 g, 22.4 mmol)及AY(3.55 g, 24.6 mmol)之攪拌溶液添加三乙醯氧基硼氫化鈉(7.12 g, 33.6 mmol)。24 h之後，在環境溫度下，利用DCM(1 L)稀釋該混合物及利用飽和NaHCO₃水溶液(500 mL)，及鹽水(500 mL)萃取。在無水Na₂SO₄乾燥有機層，過濾及濃縮。藉由利用100% EtOAc，然後0-10%MeOH之DCM溶液的梯度溶離之矽膠層析法純化殘質以產生化合物27-1。

向化合物27-1(18.0 g, 31.3 mmol)中添加TFA及DCM之混合物(150 mL, 1:2)。在環境溫度下攪拌所得混合物達3 h，利用DCM(1 L)稀釋及小心地利用飽和NaHCO₃水溶液(500 mL)及固體Na₂CO₃中止。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由利用0-10%MeOH之DCM溶液溶離之矽膠層析法純化殘質。使所得固體自MeOH再結晶以產生標題產物(27)。

實例28：2-甲氧基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮(28)之製法

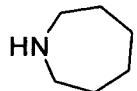
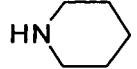
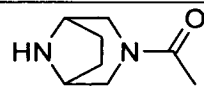
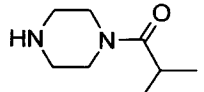
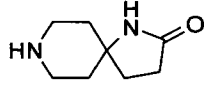
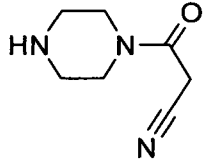
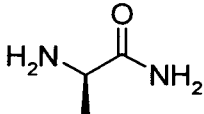
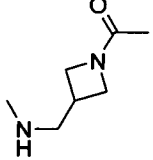


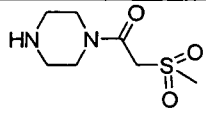
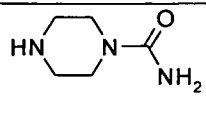
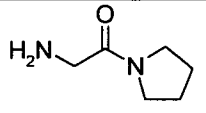
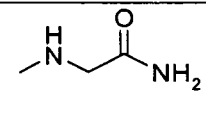
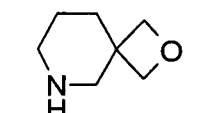
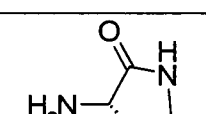
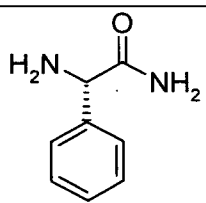
向含於DCM(2 mL)中之D(0.100 g, 0.220 mmol)及H(0.060 g, 0.370 mmol)之攪拌溶液添加三乙醯氧基硼氫化鈉(95.0 mg, 0.450 mmol)。16 h之後，利用MeOH中止反應及藉由利用0-60% MeCN水溶液(+0.1% FA)溶離之反相HPLC歷時20分鐘純化以提供28-1。

利用1N HCl水溶液處理含於水(2 mL)中之28-1(0.060 g, 0.10 mmol)之混合物及加熱至80℃持續3小時。一經冷卻至環境溫度，藉由利用0-30% MeCN水溶液(+0.1% FA)溶離之反相製備型HPLC歷時20分鐘純化反應。所需溶離份經收集及濃縮。將殘質溶於MeOH，通過PS-HCO₃筒，及凍乾以提供標題化合物(28)。

根據針對實例28之合成之上述程序，利用中間產物D及適宜的胺試劑(游離鹼或鹽形式)合成下列實例。一般而言，對於利用胺鹽之合成而言，在添加三乙醯氧基硼氫化鈉之前添加一當量之三乙胺。

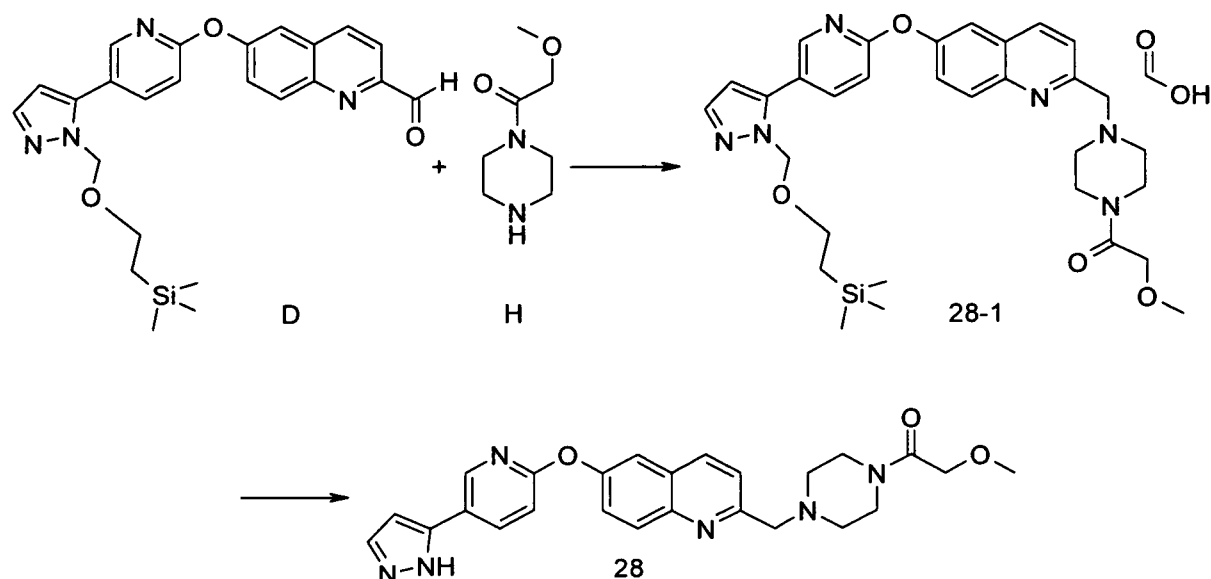
實例	化合物名稱	胺試劑
19	6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2-吡咯啶-1-基甲基-喹啉	HN
20	2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛-6-基甲基)-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉	HN

21	2-氮雜環丁-1-基甲基-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉	
22	2-氮雜環庚-1-基甲基-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉	
23	2-哌啶-1-基甲基-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉	
24	1-(8-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙酮	
25	甲基-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺	$\text{H}_2\text{N}-$
26	2-甲基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮	
30	8-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-2-酮	
31	3-側氧基-3-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙腈	
34	(R)-2-({6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-丙醯胺	
36	1-{3-[(甲基-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-甲基]-氮雜環丁-1-基}-乙酮	

39	2-甲磺醯基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮	
43	4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-羧酸醯胺	
45	2-({6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-1-吡咯啉-1-基-乙酮	
47	2-(甲基-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-乙醯胺	
48	2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.5]壬-6-基甲基)-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉	
49	(S)-3-({6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-吡咯啉-2-酮	
51	(S)-2-苯基-2-({6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-乙醯胺	

化合物28(2-甲氧基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮)之替代性製法

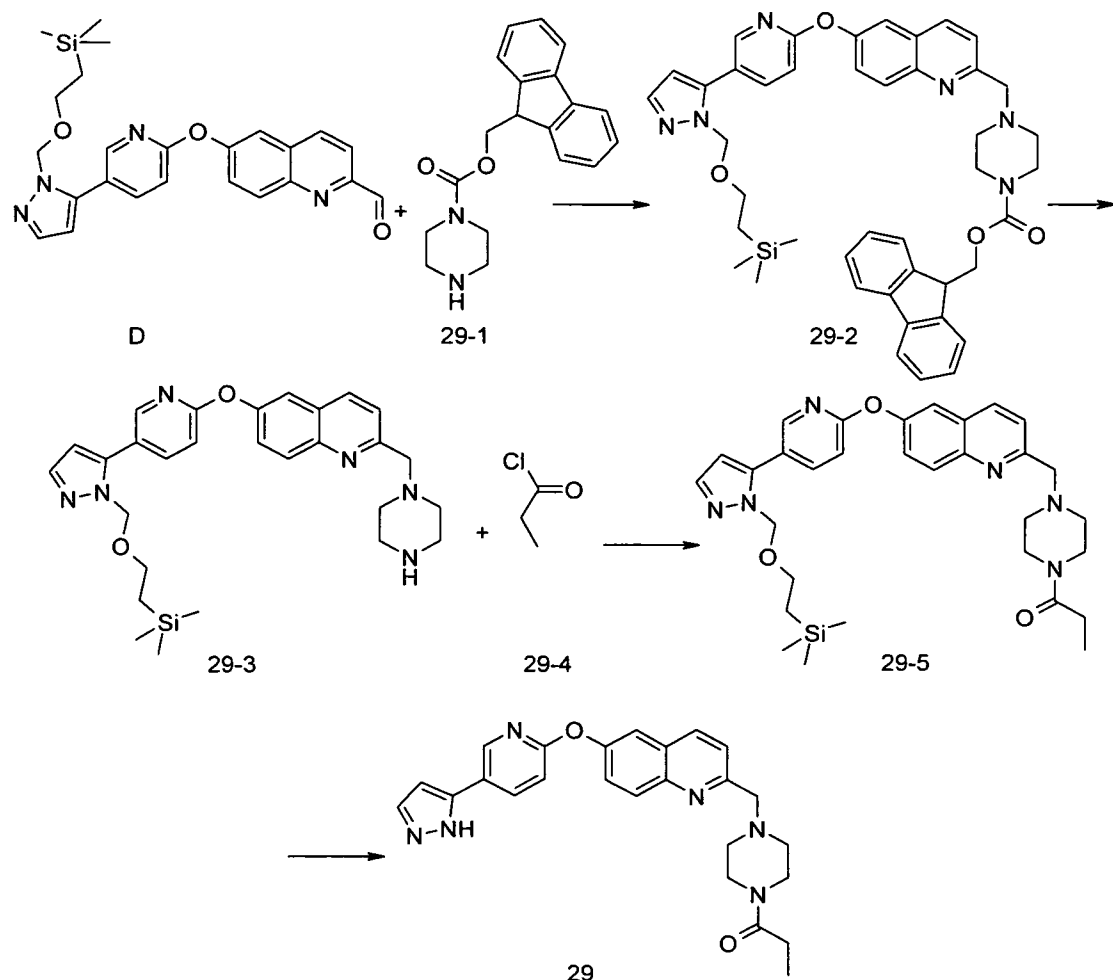
亦可藉由下述方法製備化合物28。



向含於DCM(100 mL)中之中間產物D(5.00 g, 11.2 mmol)及H(2.13 g, 13.4 mmol)之溶液添加三乙醯氧基硼氫化鈉(4.75 g, 22.4 mmol)。在環境溫度下所得混合物攪拌5 h，利用DCM(500 mL)稀釋及利用飽和NaHCO₃水溶液(300 mL)洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由利用100% EtOAc、然後0-10%MeOH之DCM溶液的梯度溶離之矽膠層析法純化殘質以產生化合物28-1。

向化合物28-1(3.40 g, 5.78 mmol)添加含於DCM中之TFA之混合物(30 mL, 1:1)。攪拌所得混合物達3 h，及濃縮。將殘質溶於DCM(500 mL)及利用飽和NaHCO₃水溶液(300 mL)萃取。分離相，有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由利用0-10%MeOH之DCM溶液的梯度溶離之矽膠層析法純化殘質。利用MeOH濕磨所得固體以提供標題產物(28)。

實例29：1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮(29)之製法



根據針對28-1之合成所述之程序，由D(1.00 g, 2.24 mmol)及29-1(0.930 g, 2.70 mmol)合成化合物29-2。

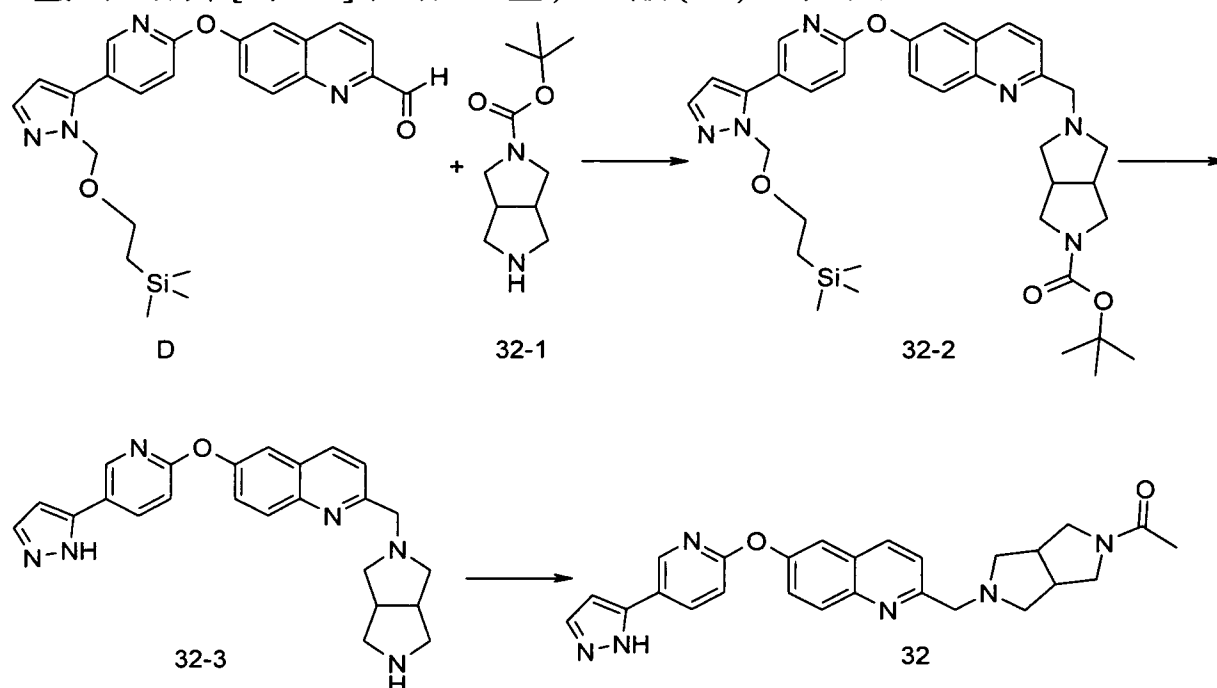
利用含於二甲基甲醯胺(20 mL)中之哌啶(0.31 mL, 3.1 mmol)處理29-2(0.900 g, 1.04 mmol)之溶液及攪拌反應達16小時。利用水(200 mL)稀釋該混合物及利用EtOAc(3 x 75 mL)萃取。利用水(4 x 50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌合併之萃取物，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-8%MeOH之DCM溶液，然後0.5% NH₄OH，10%MeOH之DCM溶液)純化殘質以提供29-3。

向含於DCM(2 mL)中之29-3(0.115 g, 0.190 mmol)之溶液添加29-4(0.020 mL, 0.23 mmol)及三乙胺(0.045 mL, 0.28 mmol)。攪拌反應達16小時及接著濃縮以提供29-5。

根據由中間產物28-1合成化合物28所述之方法，由中間產物29-

5(0.11 g, 0.19 mmol)合成標題產物(29)。

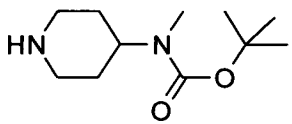
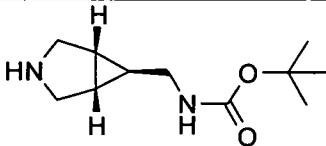
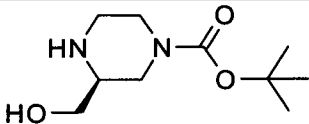
實例32：1-(5-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-乙酮(32)之製法



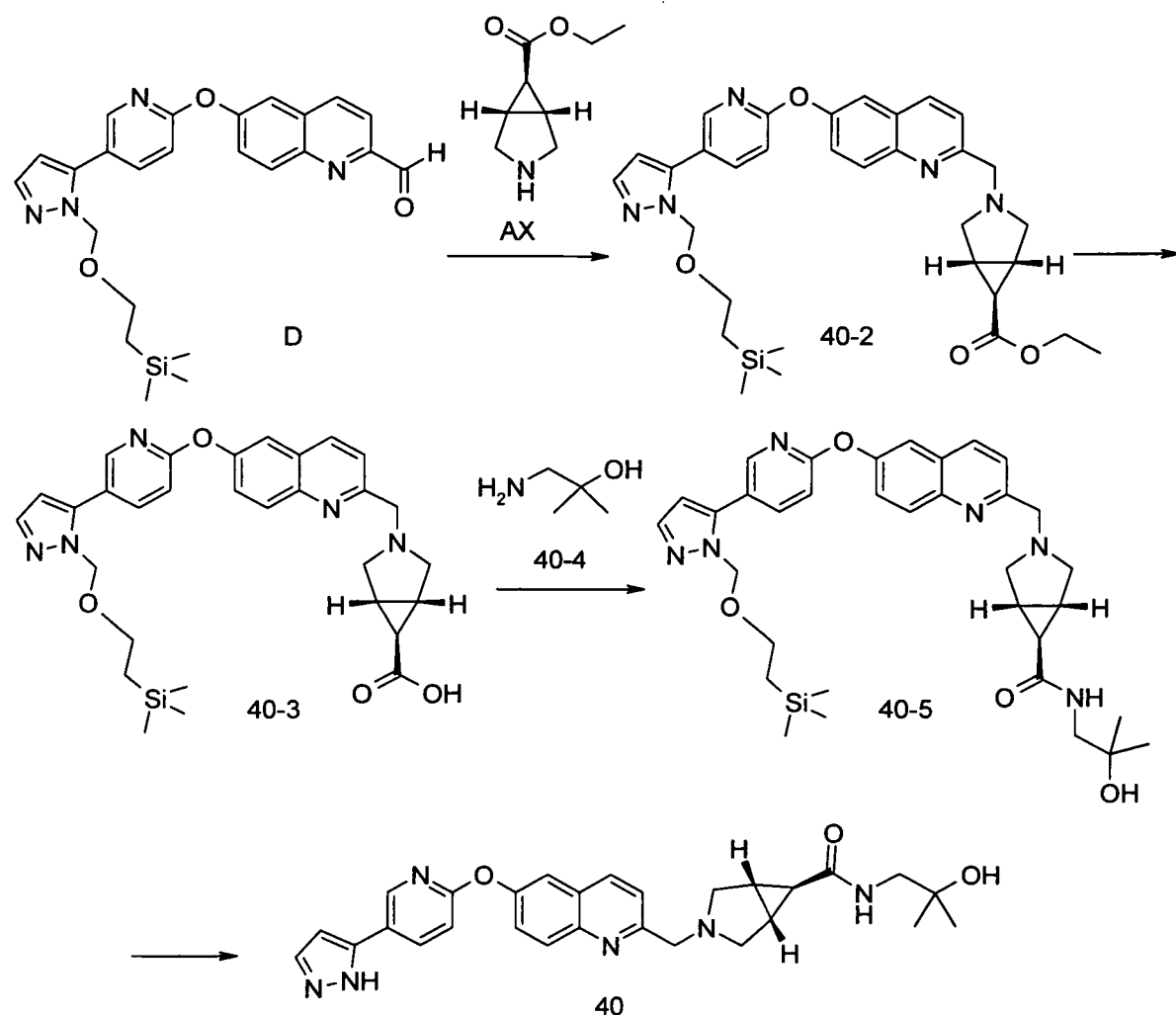
根據針對27-2之合成所述之程序，由D(0.10 g, 0.22 mmol)及32-1(0.095 g, 0.45 mmol)合成中間產物32-3。

利用乙酸酐(0.053 mL, 0.56 mmol)及三乙胺(0.13 mL, 0.90 mmol)處理含於DCM(5 mL)中之32-3(0.22 g, 0.22 mmol)之懸浮液。16小時之後，濃縮反應及藉由利用0-30% MeCN水溶液(+0.1% FA)溶離之反相製備型HPLC歷時20分鐘純化殘質。收集所需溶離份及濃縮。將殘質溶於MeOH，通過PS-HCO₃筒，及凍乾以提供標題化合物(32)。

根據針對實例32之合成所述之程序，利用中間產物D及適宜的胺試劑(游離鹼或鹽形式)合成下列實例。

實 例	化合物名稱	胺試劑
37	N-甲基-N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺	
41	N-((1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3-氮雜-二環[3.1.0]己-6-基甲基)-乙醯胺	
42	1-((S)-3-羥基甲基-4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮	

實例 40：(1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3-氮雜-二環[3.1.0]己烷-6-羧酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺(40)之製法



根據針對28-1之合成所述之程序，由中間產物D(0.700 g，1.60 mmol)及AX(0.360 g，2.40 mmol)合成中間產物40-2。

向含於4:1甲醇/水之混合物(16 mL)中之40-2(0.61 g，1.04 mmol)之溶液添加氫氧化鋰一水合物(0.100 g，2.2 mmol)及在室溫下攪拌反應達16小時。利用水(50 mL)稀釋反應，利用1N HCl水溶液酸化及利用EtOAc(3 x 15 mL)萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以提供40-3。

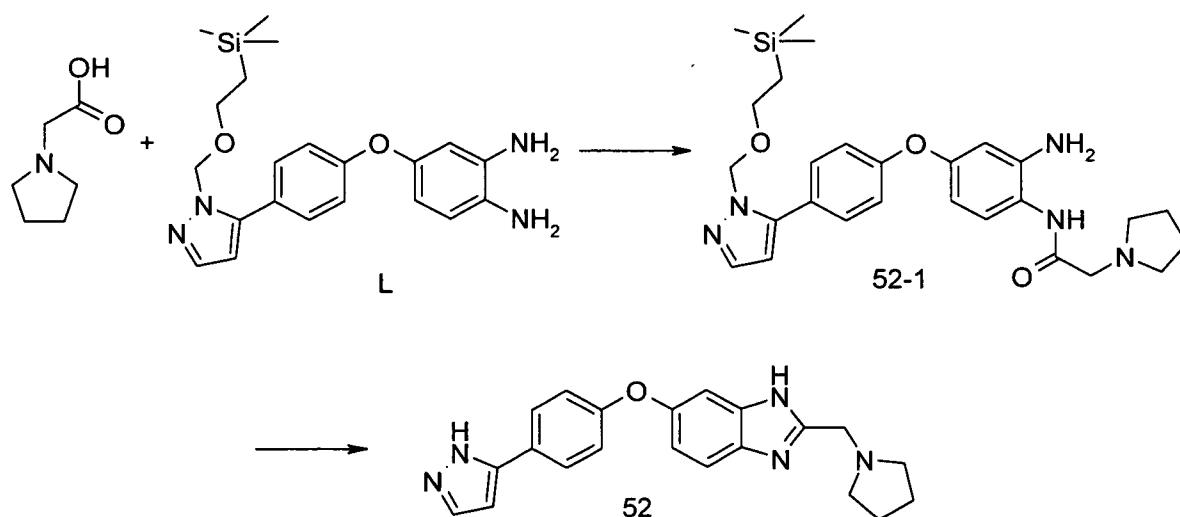
利用TBTU(0.040 g，0.13 mmol)處理含於THF(1 mL)中之40-3(0.060 g，0.11 mmol)之溶液。30分鐘之後，添加40-4(0.030 mL，0.32 mmol)及在室溫下攪拌反應達48小時。藉由利用0-60% MeCN水溶液(+0.1% FA)溶離之反相製備型HPLC歷時20分鐘純化反應。收集所需溶離份及凍乾以提供呈甲酸鹽之40-5。

根據針對由28-1合成實例28所述之程序，由40-5(0.060 g, 0.10 mmol)合成標題產物(40)。

根據針對由40-3合成實例40所述之醯胺偶聯及脫保護程序，由中間產物40-3及氨合成下列實例。

實例	化合物名稱
35	(1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3-氮雜-二環[3.1.0]己烷-6-羧酸醯胺

實例52：5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-吡咯啶-1-基甲基-1H-苯并咪唑(52)之製法



在環境溫度下，利用PyBrop(173 mg, 0.370 mmol)處理含於DCM(1 mL)中之2-吡咯啶-1-基乙酸(40.0 mg, 0.310 mmol)及DIPEA(100 mg, 0.770 mmol)之溶液。20 min之後，添加中間產物L(123 mg, 0.31 mmol)及在環境溫度下攪拌混合物達16 h。濃縮該混合物，利用EtOAc(10 mL)稀釋，及利用飽和NaHCO₃水溶液(3 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(1-6%MeOH之DCM溶液，其含有7N氨水)純化殘質以產生52-1。

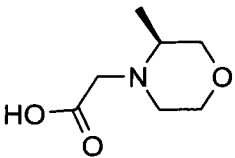
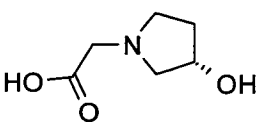
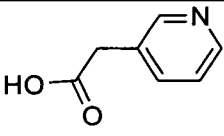
在110°C攪拌含於乙酸(3 mL)中之52-1(162 mg, 0.320 mmol)之溶液達20 min。混合物冷卻至環境溫度及濃縮。利用HCl二噁烷溶液

(4M, 2 mL)處理殘質。在50℃攪拌混合物達1 h, 冷卻至環境溫度, 及濃縮。

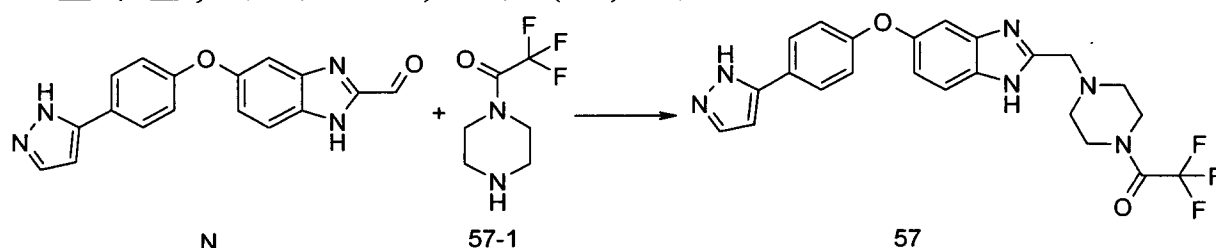
藉由利用10-90% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化殘質。合併含有所需產物之溶離份及濃縮。將殘質溶於飽和NaHCO₃水溶液及利用EtOAc(3 x 10 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾及濃縮以產生標題產物(52)。

根據針對實例52之合成所述之程序, 利用中間產物L或M及適宜的羧酸試劑合成下列實例。

實例	化合物名稱	中間產物	酸試劑
53	2-((2R,6S)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	L	
54	6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯甲基]-2-吡咯啉-1-基甲基-1H-苯并咪唑	M	
55	2-((3S,5S)-3,5-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	L	
56	2-((2S,6S)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯甲基]-1H-苯并咪唑	M	
60	2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯甲基]-1H-苯并咪唑	M	

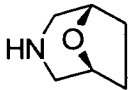
62	2-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	L	
66	(S)-1-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-吡咯啉-3-醇	L	
73	5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑	L	

實例 57：2,2,2-三氟-1-(4-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮(57)之製法

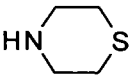
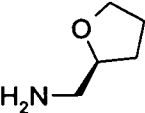
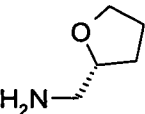
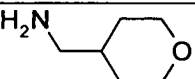


在 50°C 攪拌含於 MeOH(6 mL)中之中間產物 N(100 mg, 0.330 mmol)及 57-1(120 mg, 0.660 mmol)之混合物達 15 min。添加氰基硼氫化鈉(130 mg, 0.660 mmol)及乙酸(30 μ L)及在 50°C 攪拌混合物達 15 h。濃縮該混合物，利用 EtOAc(10 mL)稀釋及利用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(含有 10% NH₄OH 之 2-10% MeOH/DCM)純化殘質以產生標題產物(57)。

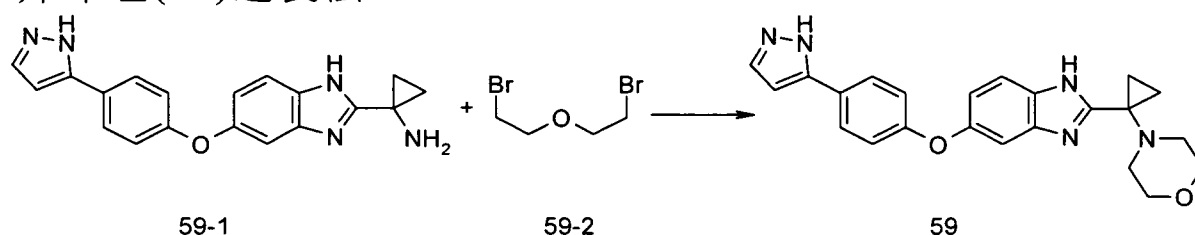
根據針對實例 57 之合成所述之程序，利用中間產物 N 及適宜的胺試劑(游離鹼或鹽形式)合成下列實例。一般而言，對於利用胺鹽之合成而言，在添加三乙醯氧基硼氫化鈉之前添加一當量三乙胺。

實例	化合物名稱	胺試劑
58	(1S,5S)-3-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-8-氧雜-3-	

	氮雜-二環[3.2.1]辛烷	
61	2-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基甲基]-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
63	5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基甲基]-1H-苯并咪唑	
64	2-(4-異丙基-哌嗪-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
65	2-[4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基甲基]-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
70	2,2-二甲基-1-(4-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮	
71	2,2,2-三氟-1-(1-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醇	
72	2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
91	(2-甲氧基-乙基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
97	{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯	

	并咪唑-2-基甲基}-(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺	
98	5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-硫代嗎啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑	
100	{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-[(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-胺	
101	{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-[(R)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-胺	
106	{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺	

實例 59：2-(1-嗎啉-4-基-環丙基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑(59)之製法

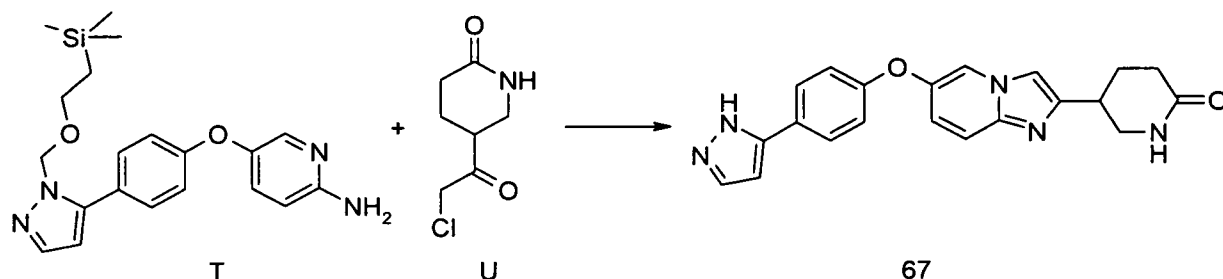


根據針對實例52之合成所述之程序，然後根據針對中間產物K之合成所述之Boc脫保護程序，由中間產物L(1.00 g，2.52 mmol)、1-(第三丁氧基羰基胺基)環丙烷羧酸(558 mg，2.77 mmol)及PyBrop(2.35 g，5.04 mmol)合成化合物59-1。

向含於MeCN(20 mL)中之化合物59-1(1.00 g，3.01 mmol)及DIPEA(2.63 mL，15.1 mmol)之溶液添加59-2(910 mg，3.92 mmol)，及在70℃攪拌混合物達7天。濃縮該混合物及藉由急驟層析法(含有氨

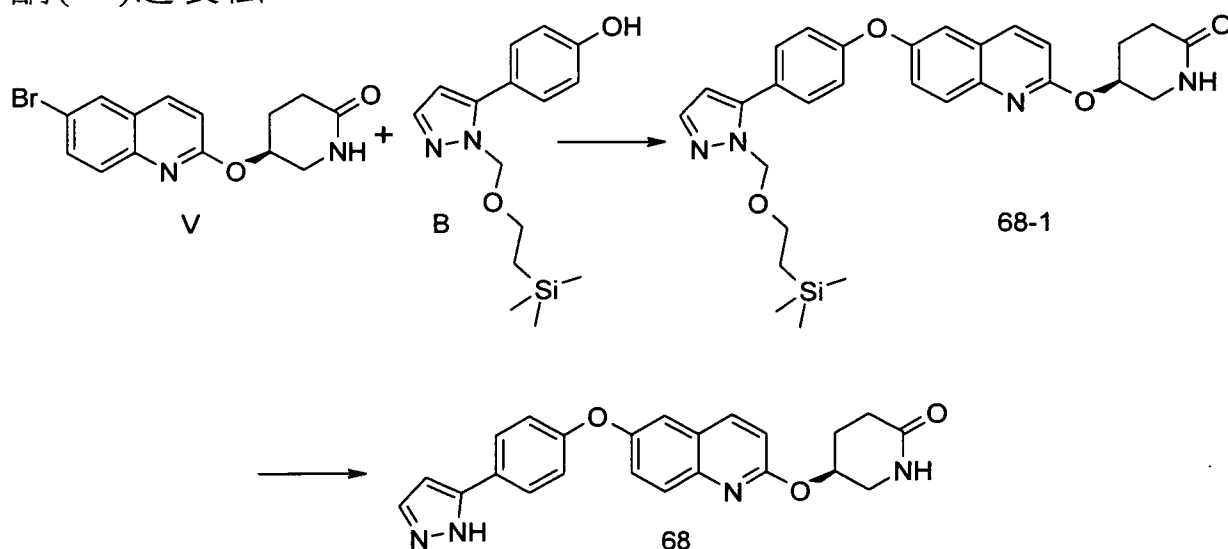
之1-10% MeOH之DCM溶液)純化殘質以產生標題產物59。

實例67：5-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-哌啶-2-酮(67)之製法



向含於EtOH(2 mL)中之T(100 mg, 0.260 mmol)之溶液添加U(600 mg, 3.42 mmol)及三乙胺(0.1 mL)。在微波中加熱混合物至120℃持續1 h。除去溶劑及藉由利用10-80% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化殘質。合併含有所需產物之溶離份及濃縮。將殘質溶於二噁烷(1 mL)及利用4M HCl二噁烷溶液(2 mL)處理。在45℃攪拌所得混合物達30 min。傾析溶劑；將剩餘固體溶於MeOH，及利用飽和NaHCO₃水溶液中中和。濃縮該混合物，及藉由急驟層析法(含有7N氨之2-10% MeOH之DCM溶液)純化殘質以產生標題產物(67)。

實例68：(S)-5-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基氧基}-哌啶-2-酮(68)之製法

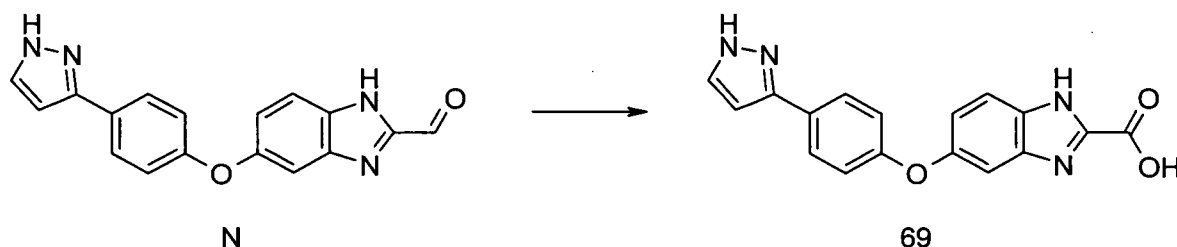


利用Ar噴射含於DMSO(3 mL)中之B(115 mg, 0.410 mmol)、

V(130 mg, 0.410 mmol)、CuI(8 mg, 0.04 mmol)、2-吡啶甲酸(10 mg, 0.080 mmol)及磷酸鉀(172 mg, 0.810 mmol)之混合物及在微波中加熱至145℃持續5 h。將溶液冷卻至環境溫度，過濾，利用EtOAc(20 mL)稀釋及利用水(2 x 5 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(100% EtOAc、然後含有2N氨之1-8%MeOH之DCM溶液)純化殘質以產生68-1。

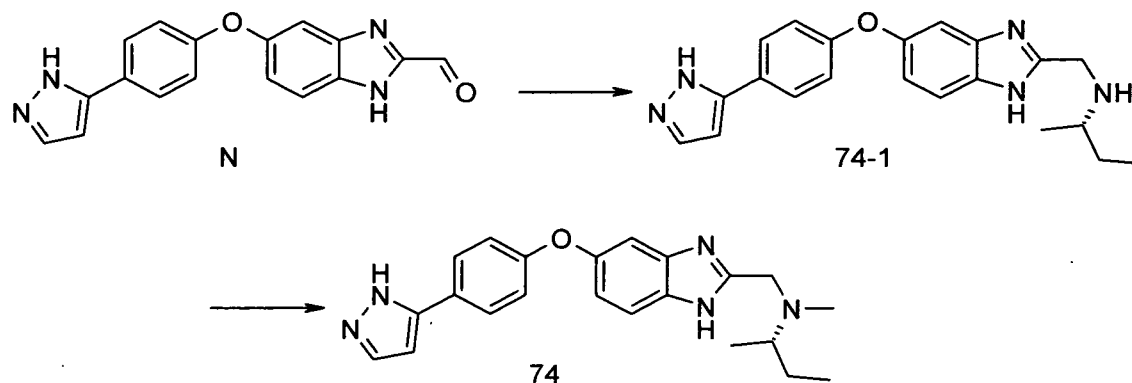
向含於二噁烷(2 mL)中之68-1(381 mg, 0.720 mmol)之溶液添加4M HCl二噁烷溶液(3 mL)，及在環境溫度下攪拌混合物達1 h。傾析溶劑；利用飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)中和固體，及利用10%MeOH之DCM溶液之混合物(2 x 20 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(含有2N 氨之1-8% MeOH之DCM溶液)純化殘質以產生標題產物68。

實例69：5-[4-(1H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-羧酸(69)之製法



向含於DMF(1.5 mL)中之N(50 mg, 0.16 mmol)之溶液添加發氧方(101 mg, 0.160 mmol)及在環境溫度下攪拌混合物達1 h。利用水(2 mL)稀釋所得混合物及過濾。藉由利用10-70% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化殘質。合併含有所需產物之溶離份及濃縮以產生呈TFA鹽之標題產物(69)。

實例74：((S)-第二丁基)-甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺(74)之製法

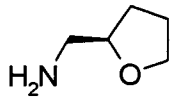
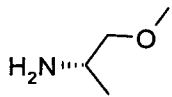
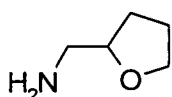
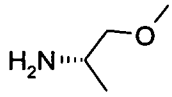
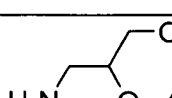
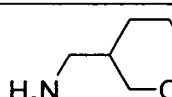
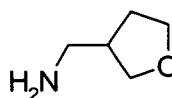


根據針對實例57之合成所述之程序，由中間產物N及(S)-第二丁基胺合成化合物74-1。

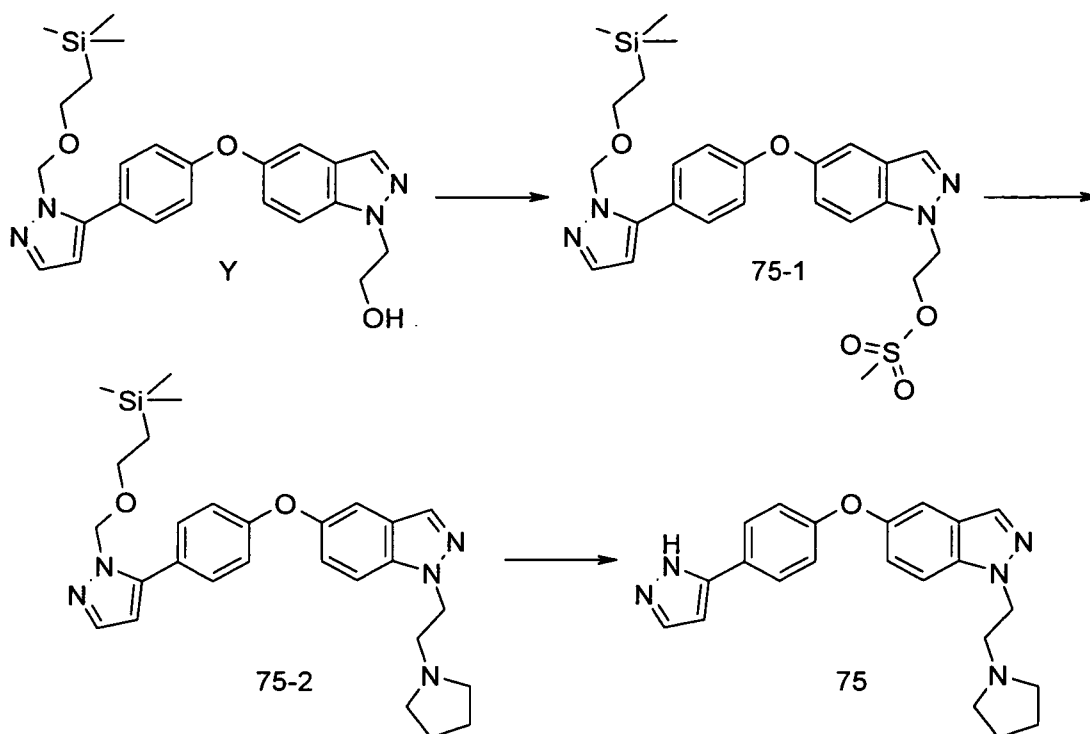
在50°C加熱含於MeOH(5.0 mL)中之74-1(88 mg, 0.24 mmol)、甲醛(100 μ L; 37重量%，含於H₂O中)之混合物達15 min。添加氰基硼氫化鈉(25 mg, 0.40 mmol)及乙酸(3滴)，及在50°C加熱反應混合物達16 h。混合物冷卻至環境溫度及濃縮。利用藉由急驟層析法(0-10%NH₃之MeOH溶液(含於DCM中)之)純化所得殘質以產生標題產物(74)。

根據針對實例74之合成所述之程序，由中間產物N及適宜的胺試劑合成下列實例。對於實例86而言，在合成之第二步中利用甲醛替代乙醛。

實例	化合物名稱	胺試劑
76	甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-胺	
77	甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(S)-四氫-呋喃-3-基-胺	
78	甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(R)-四氫-呋喃-3-基-胺	
80	((R)-第二丁基)-甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-	

	苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
81	甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-[(R)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-胺	
82	((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
85	甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-呋喃-2-基甲基)-胺	
86	乙基-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
87	[1,4]二噁烷-2-基甲基-甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
92	甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-吡喃-3-基甲基)-胺	
104	甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-呋喃-3-基甲基)-胺	

實例 75：5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-1H-呔唑(75)之製法

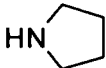
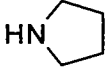
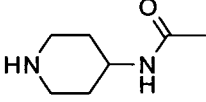
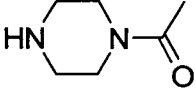
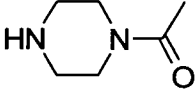
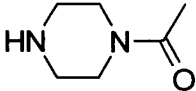
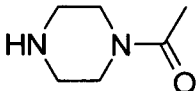
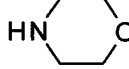


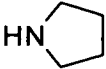
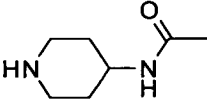
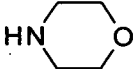
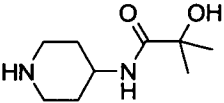
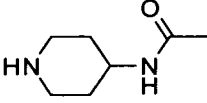
在環境溫度下攪拌含於DCM(5.0 mL)中之Y(440 mg, 0.980 mmol)、甲磺醯基(100 μ L, 1.29 mmol)及Et₃N(200 μ L, 1.43 mmol)之混合物達1 h。利用飽和Na₂SO₄水溶液(25 mL)洗滌反應混合物，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以產生75-1。

在80°C加熱含於DMF(2.5 mL)中之75-1(129 mg, 0.244 mmol)、吡咯啉(100 μ L, 1.20 mmol)及K₂CO₃(85 mg, 0.62 mmol)之混合物達16 h。將反應混合物冷卻至環境溫度，利用EtOAc(50 mL)稀釋，利用H₂O(2 x 50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-10% NH₃之MeOH溶液(含於DCM中))純化殘質以產生75-2。

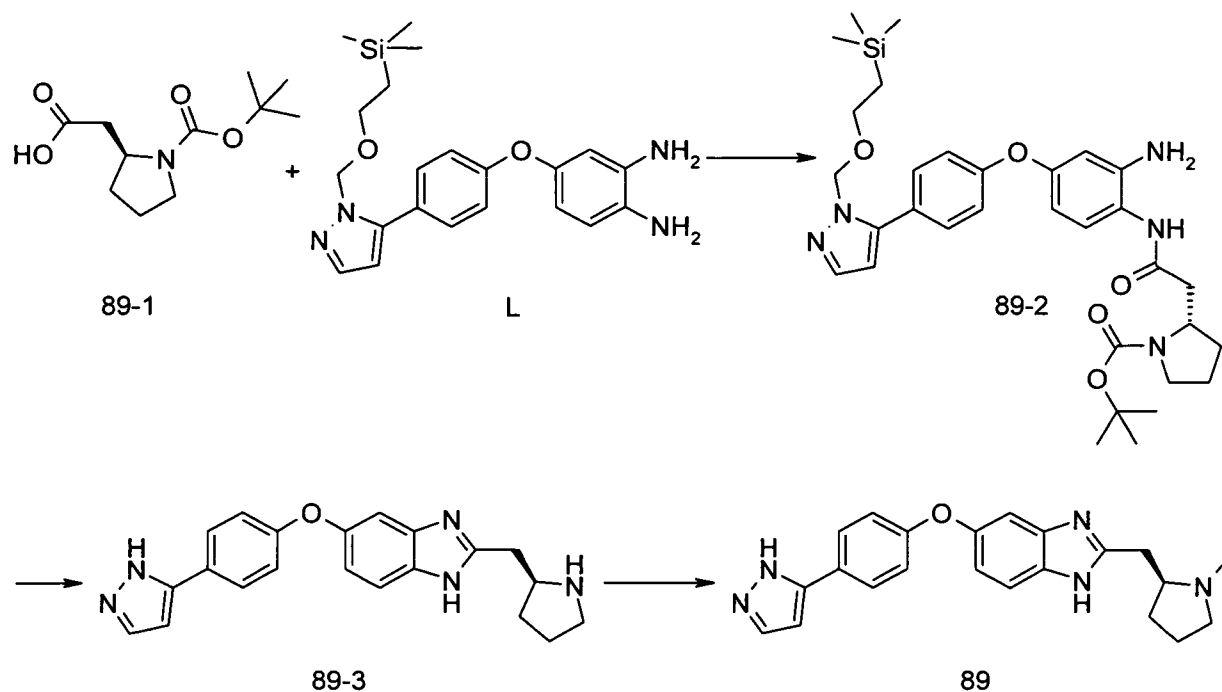
在50°C加熱含於HCl二噁烷溶液(1M, 5.0 mL)中之75-2(65 mg, 0.13 mmol)之混合物達1 h，冷卻至環境溫度及濃縮。藉由急驟層析法(0-10% NH₃之MeOH溶液(含於DCM中))純化殘質以產生標題產物(75)。

根據針對實例75之合成所述之程序，由適宜的胺試劑及中間產物合成下列實例。

實例	化合物名稱	中間產物	胺試劑
79	5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1-(3-吡咯啉-1-基-丙基)-1H-吡啶	AA	
83	5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-1H-吡啶	AC	
84	2-(3-嗎啉-4-基-丙基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2H-吡啶	AB	
88	N-[1-(2-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-1-基}-乙基)-哌啶-4-基]-乙醯胺	Y	
90	1-[4-(2-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-1-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮	Y	
93	1-[4-(2-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮	Z	
94	1-[4-(2-{5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-吡啶-1-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮	AC	
95	1-[4-(3-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基}-丙基)-哌嗪-1-基]-乙酮	AB	
102	1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-5-[4-(2H-	Y	

	吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-吡啶		
105	5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2-(3-吡咯啉-1-基-丙基)-2H-吡啶	AB	
109	N-[1-(3-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-1-基}-丙基)-哌啶-4-基]-乙醯胺	AA	
111	1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1H-吡啶	AC	
112	2-羥基-2-甲基-N-[1-(2-{5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-吡啶-2-基}-乙基)-哌啶-4-基]-丙醯胺	AD	
116	N-[1-(3-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基}-丙基)-哌啶-4-基]-乙醯胺	AB	
217	5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-2H-吡啶	Z	

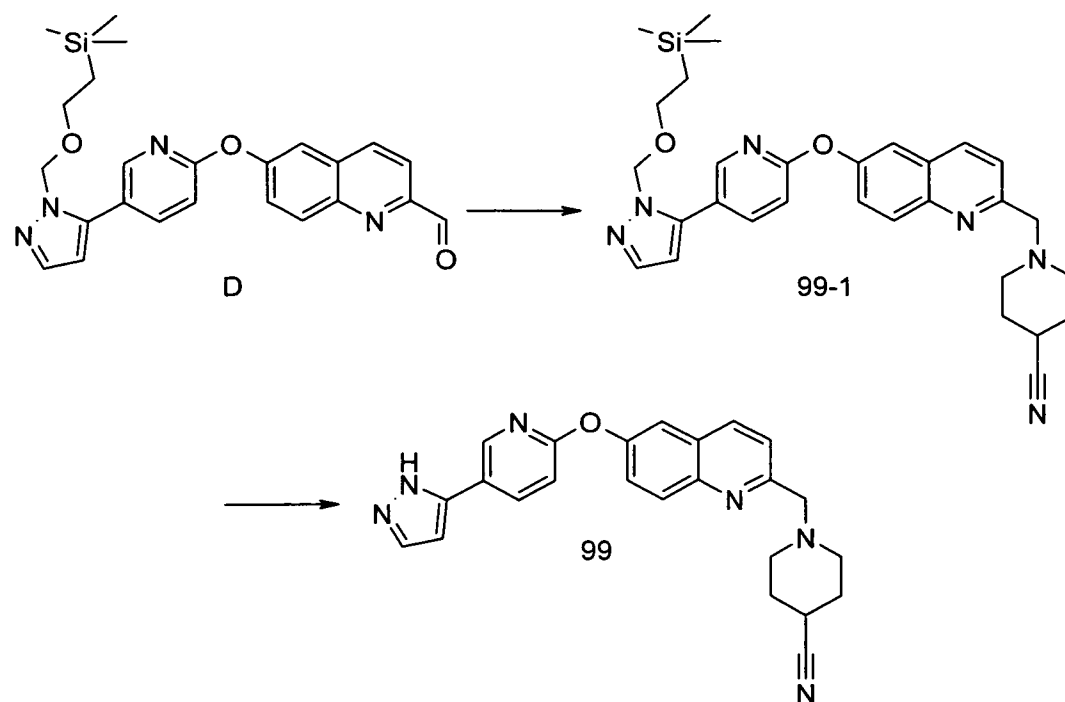
實例89：2-((S)-1-甲基-吡咯啉-2-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑(89)之製法



根據針對實例52之合成所述之程序，由89-1及中間產物L合成化合物89-3。

根據針對由74-1合成實例74所述之程序，由89-3合成標題產物(89)。

實例99：1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-甲腈(99)之製法

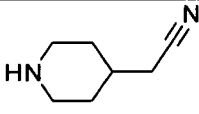
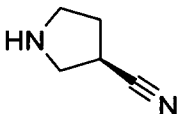
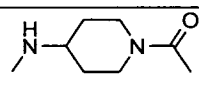
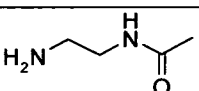
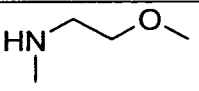


在環境溫度下，攪拌含於DCM(5.0 mL)中之D(100 mg, 0.220

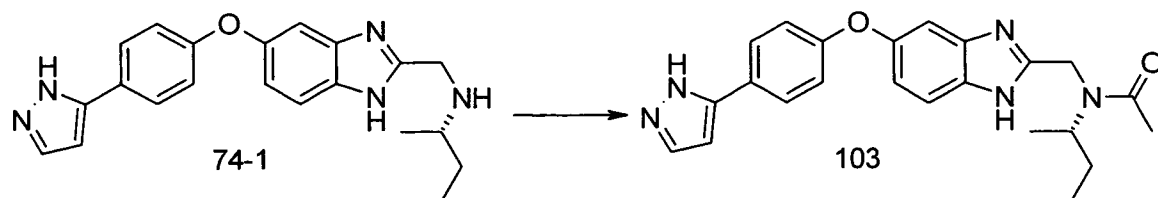
mmol)、4-氰基吡啶(50.0 mg, 0.450 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(100 mg, 0.470 mmol)之反應混合物達16 h。利用DCM(75 mL)稀釋反應混合物, 利用H₂O(50 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-10%MeOH之DCM溶液)純化殘質以產生99-1。

在環境溫度下, 攪拌含於1M HCl二噁烷溶液(2.5 mL)中之99-1(100 mg, 0.19 mmol)的混合物達1 h, 及濃縮。藉由急驟層析法(0-10% NH₃之MeOH溶液(含於DCM中))純化殘質以產生標題產物(99)。

根據針對實例99之合成所述之程序, 由適宜的胺試劑及中間產物D合成下列實例。

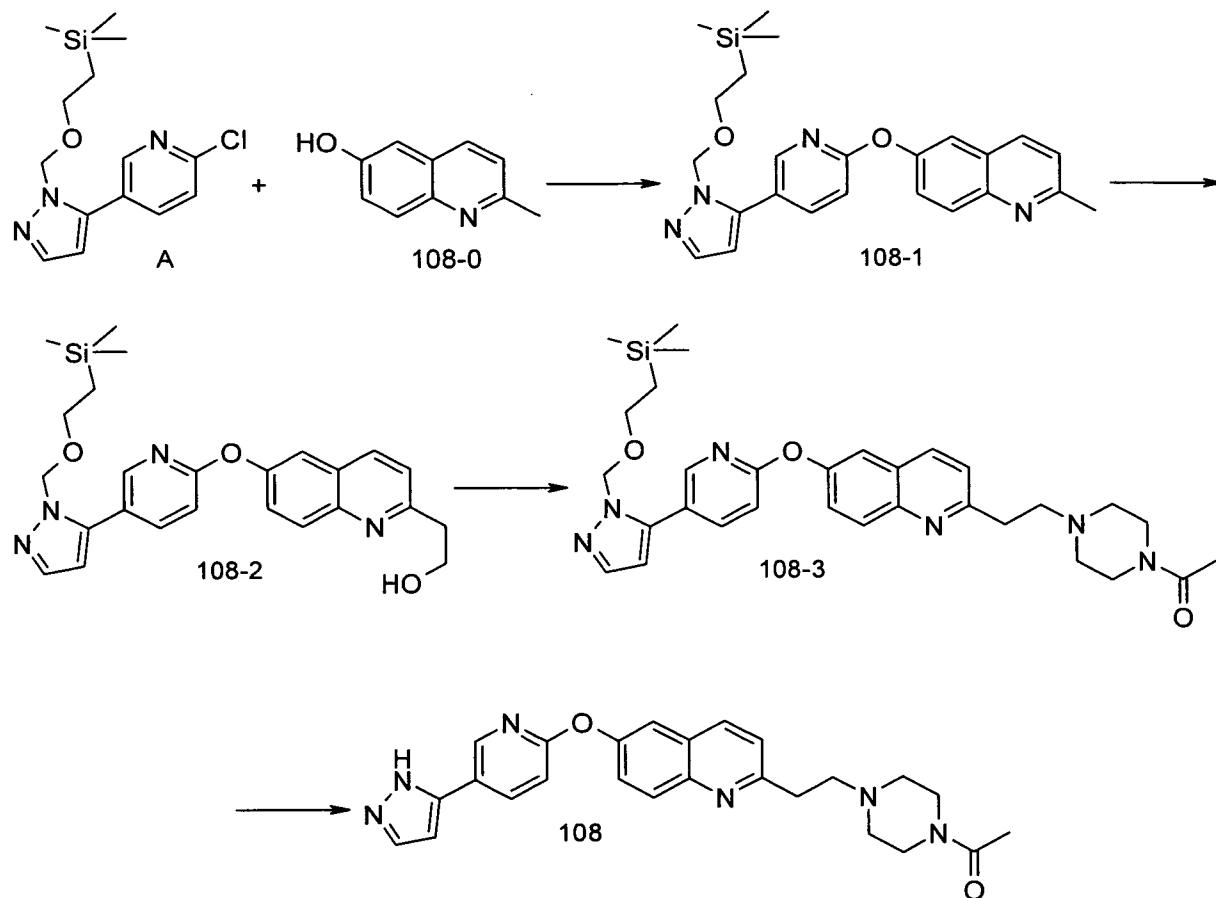
實例	化合物名稱	胺試劑
96	(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-吡啶-4-基)-乙腈	
107	(R)-1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-吡咯啉-3-甲腈	
110	1-[4-(甲基-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-吡啶-1-基]-乙酮	
121	N-[2-({6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-乙基]-乙醯胺	
122	(2-甲氧基-乙基)-甲基-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺	

實例103：N-((S)-第二丁基)-N-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-乙醯胺(103)之製法



在環境溫度下，攪拌含於DCM(5.0 mL)中之74-1(45 mg, 0.13 mmol)、乙醯基氯(10 μ L, 0.14 mmol)、Et₃N(35 μ L, 0.25 mmol)之混合物達16 h。利用EtOAc(50 mL)稀釋反應混合物，利用H₂O(2 x 25 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-10%NH₃之MeOH-DCM溶液)純化殘質以產生標題產物(103)。

實例108：1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮(108)之製法



在130°C加熱含於DMSO(10.0 mL)中之A(1.80 g, 5.81 mmol)、108-0(1.00 g, 6.28 mmol)及K₂CO₃(4.00 g, 28.9 mmol)之混合物達16 h。將反應混合物冷卻至環境溫度，利用EtOAc(50 mL)稀釋，利用

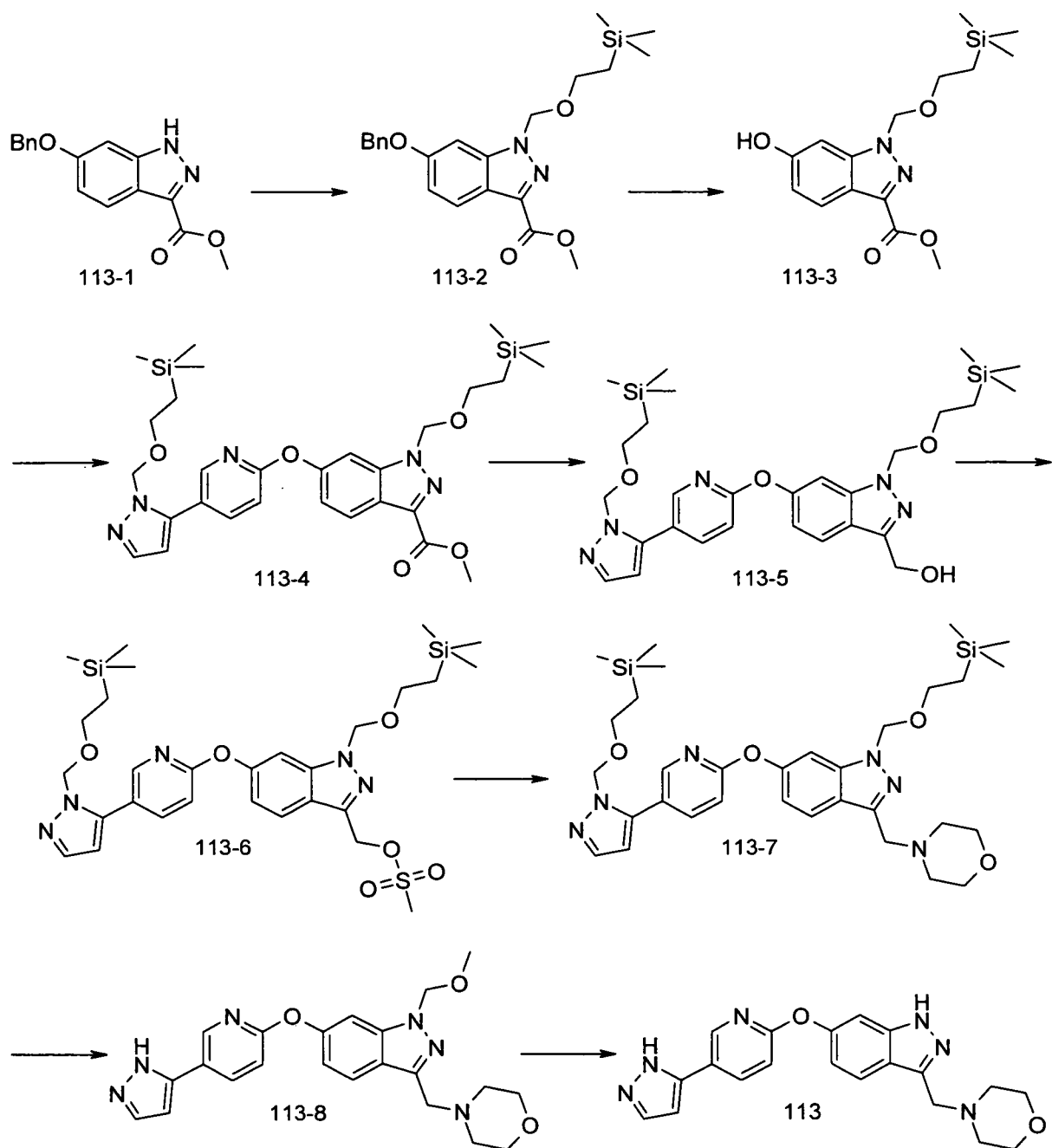
H₂O(2 x 50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-100%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生108-1。

在-78℃向LDA之攪拌溶液(2.0 M，含於THF，7.0 mL)添加含於THF(15 mL)中之108-1(1.50 g，3.50 mmol)。在-78℃30分鐘之後，添加氯甲酸乙酯(420 μL，4.41 mmol)；在-78℃另外攪拌混合物30 min，升溫至環境溫度，及攪拌達16 h。利用H₂O(25 mL)中止反應混合物，利用EtOAc(2 x 25 mL)萃取，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-10%MeOH之DCM溶液)純化殘質。將殘質溶於THF(5 mL)，冷卻至0℃，及利用LAH(25.0 mg，0.659 mmol)處理。在0℃攪拌混合物達2 h及升溫至環境溫度過夜。按順序利用水(25 μL)、NaOH(1M，25 μL)及水(75 μL)中止反應，經由矽藻土填料過濾，及濃縮以產生108-2。

在環境溫度下攪拌含於DCM(5.0 mL)中之108-2(130 mg，0.280 mmol)、甲磺醯氯(50.0 μL，0.640 mmol)及Et₃N(100 μL，0.720 mmol)之混合物達1 h。添加1-乙醯基哌啶(50.0 mg，0.390 mmol)，及攪拌所得混合物達16 h。利用DCM(50 mL)稀釋反應，利用H₂O(2 x 50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-10%MeOH之DCM溶液)純化殘質以產生108-3。

在環境溫度下，攪拌含於4M HCl二噁烷溶液(2.5 mL)中之108-3(119 mg，0.210 mmol)之混合物達16 h，及濃縮。藉由急驟層析法(0-10% NH₃MeOH溶液(含於DCM中))純化殘質以產生標題產物(108)。

實例113：3-嗎啉-4-基甲基-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1H-吡啶(113)之製法



在0℃，將含於THF(5.0 mL)中之113-1(1.00 g，3.54 mmol)之溶液滴加至含於THF(25 mL)中之NaH(275 mg，4.53 mmol)之混合物。攪拌混合物達15 min，及利用2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基氯(800 μL，4.53 mmol)處理，升溫至環境溫度，攪拌達1 h，冷卻至0℃，及利用H₂O(50 mL)中止。利用EtOAc(50 mL)稀釋該混合物，利用H₂O(2 x 50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-50%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生113-2。

在H₂氛圍、環境溫度下攪拌含於EtOH(25 mL)中之113-2(1.05 g，5

2.54 mmol)及10% Pd/C(150 mg)之混合物達4 h。經由矽藻土填料過濾反應混合物，及濃縮以產生113-3。

在110°C加熱含於DMF(10.0 mL)中之中間產物A(750 mg, 2.42 mmol)、113-3(770 mg, 2.39 mmol)及K₂CO₃(700 mg, 5.07 mmol)之混合物達16 h。將反應混合物冷卻至環境溫度，利用EtOAc(50 mL)稀釋，利用H₂O(2 x 50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-100%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生113-4。

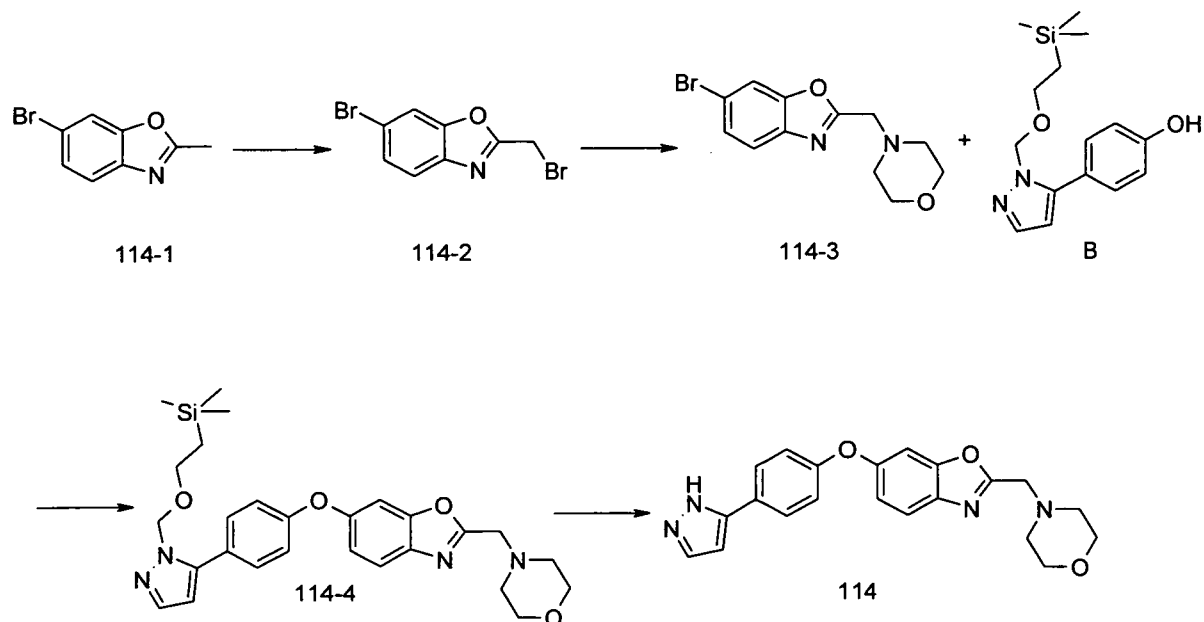
在0°C利用LiAlH₄(30 mg, 0.75 mmol)處理含於THF(15.0 mL)中之113-4(273 mg, 0.460 mmol)之溶液。在0°C攪拌混合物達2 h，及按順序利用H₂O(30 µL)、1M NaOH(30 µL)及H₂O(90 µL)處理。經由矽藻土填料過濾反應混合物及濃縮以產生113-5。

在環境溫度下攪拌含於DCM(5.0 mL)中之113-5(130 mg, 0.230 mmol)、甲磺醯氯(66.0 µL, 0.850 mmol)及Et₃N(200 µL, 1.43 mmol)之混合物達3 h。接著，添加嗎啉(1 mL)及在環境溫度下攪拌反應達16 h。利用DCM(25 mL)稀釋該混合物，利用H₂O(2 x 25 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-10%NH₃MeOH溶液(含於DCM中))純化殘質以產生113-7。

在環境溫度下攪拌含於4M HCl二噁烷溶液(2.5 mL)中之113-7(63 mg, 0.10 mmol)之混合物達16 h。濃縮該混合物，及藉由急驟層析法(0-10% NH₃MeOH溶液(含於DCM中))純化殘質以產生113-8。

利用3滴H₂O處理含於4M HCl二噁烷溶液(2.5 mL)中之113-8(12 mg)之混合物⁹及在65°C攪拌達1 h。混合物冷卻至環境溫度，及濃縮。藉由急驟層析法(0-10%含於MeOH(含於DCM中)之NH₃)純化所得殘質以產生標題化合物(113)。

實例114：2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-苯并噁唑(114)之製法



在90℃加熱含於CCl₄(20 mL)中之114-1(1.00 g, 4.72 mmol)、NBS(840 mg, 4.72 mmol)及AIBN(350 mg)之混合物達16 h。將反應冷卻至環境溫度，利用DCM(100 mL)稀釋，利用H₂O(2 x 75 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-50%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生114-2。

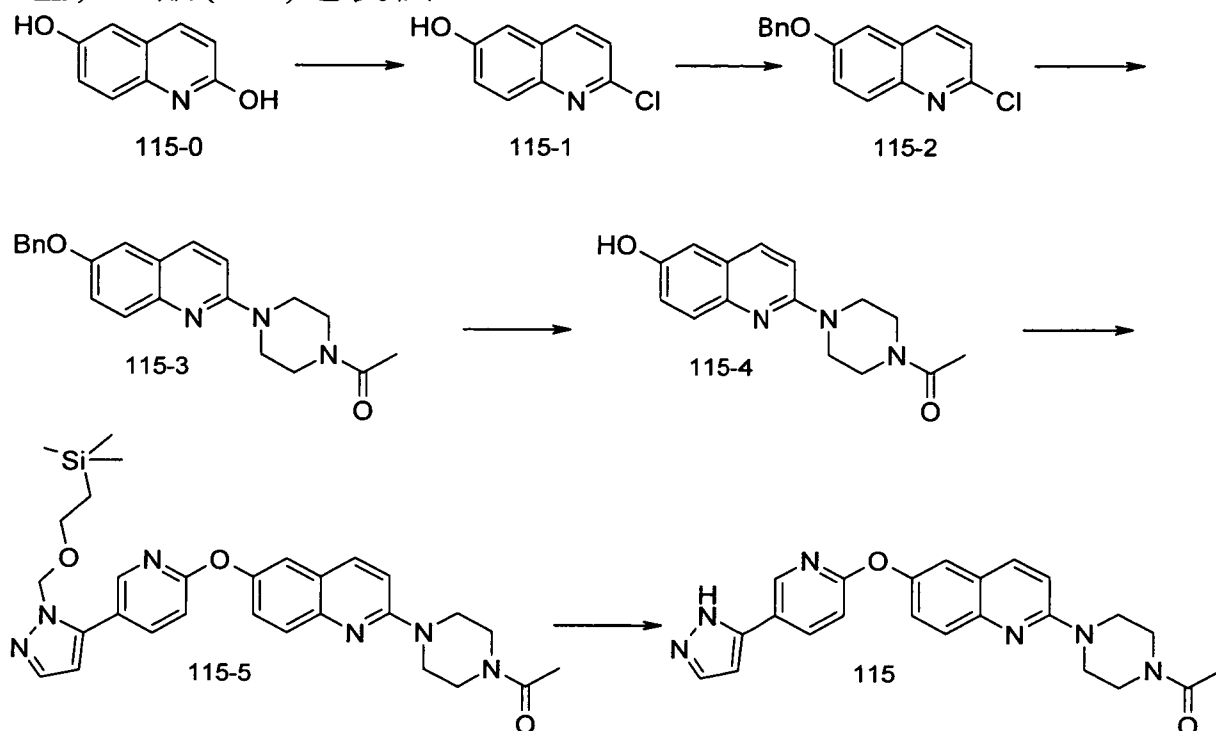
攪拌含於EtOH(5.0 mL)中之114-2(260 mg, 0.890 mmol)及嗎啉(200 μL, 2.30 mmol)之溶液達16 h。濃縮該混合物，及藉由急驟層析法(0-50%EtOAc之庚烷溶液)純化所得殘質以產生114-3。

在110℃加熱含於甲苯中之B(100 mg, 0.340 mmol)、114-3(90.0 mg, 0.300 mmol)、Cs₂CO₃(225 mg, 0.690 mmol)、CuI(13 mg, 0.07 mmol)及N,N-二甲基甘胺酸•HCl(25 mg, 0.18 mmol)之混合物達16 h。將反應混合物冷卻至環境溫度，利用EtOAc(50 mL)稀釋，利用H₂O(2 x 25 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-50%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生114-4。

在50℃攪拌114-4(80.0 mg, 0.160 mmol)及4M HCl二噁烷溶液(5.0 mL)之混合物達30 min。將反應冷卻至環境溫度及濃縮。藉由急驟層析法(0-10% NH₃MeOH溶液(含於DCM中))純化殘質以產生標題產

物(114)。

實例115：1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基}-哌嗪-1-基)-乙酮(115)之製法



在環境溫度下攪拌含於DMF(5.0 mL)中之115-0(1.00 g, 6.21 mmol)及POCl₃(1.5 mL)之溶液。3 h之後，添加更多的POCl₃(2.5 mL)及另外攪拌反應混合物2 h。利用EtOAc(100 mL)稀釋該混合物，利用H₂O(3 x 100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以產生115-1。

在環境溫度下攪拌含於DMF(7.5 mL)中之115-1(450 mg, 2.51 mmol)、苯甲基溴(600 μL, 5.05 mmol)及Cs₂CO₃(1.60 g, 4.91 mmol)之混合物達4 h。利用EtOAc(100 mL)稀釋反應混合物，利用H₂O(2 x 75 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-100%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生115-2。

在100℃攪拌含於DMF(5.0 mL)中之115-2(300 mg, 1.11 mmol)、1-乙醯基-哌嗪(300 mg, 2.34 mmol)、K₂CO₃(400 mg, 2.89 mmol)之混合物達16 h。添加另外的1-乙醯基-哌嗪(300 mg, 2.34 mmol)及Cs₂CO₃(300 mg)及在130℃加熱混合物。72 h之後，將反應混合物冷卻

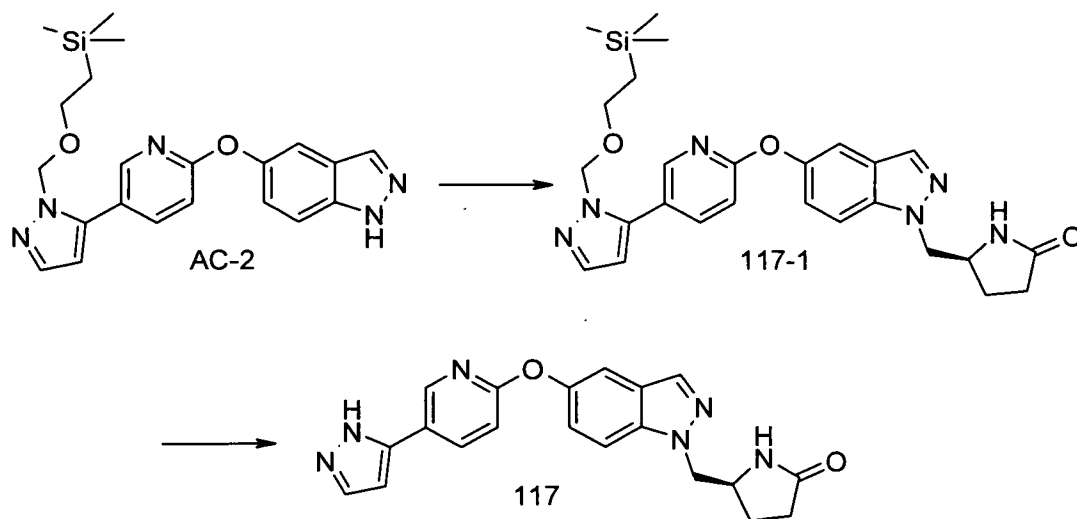
至環境溫度，利用EtOAc(75 mL)稀釋，利用H₂O(2 x 50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-10%MeOH之DCM溶液)純化殘質以產生115-3。

在H₂氛圍、環境溫度下攪拌含於EtOH(15 mL)中之115-3(270 mg, 0.750 mmol)、10% Pd/C(54 mg)之混合物。16 h之後，經由矽藻土填料過濾反應混合物及濃縮以產生115-4。

在130°C加熱含於DMSO(10.0 mL)中之中間產物A(250 mg, 0.810 mmol)、115-4(202 mg, 0.750 mmol)及K₂CO₃(250 mg)之混合物。16 h之後，將混合物冷卻至環境溫度，利用EtOAc(50 mL)稀釋，利用H₂O(2 x 50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-10%MeOH之DCM溶液)純化殘質以產生115-5。

在環境溫度下攪拌115-5(133 mg, 0.244 mmol)及4M HCl二噁烷溶液(2.5 mL)之混合物達16 h，及濃縮。藉由急驟層析法(0-10% NH₃MeOH溶液(含於DCM中))純化殘質以產生標題產物(115)。

實例117：(S)-5-{5-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-呋唑-1-基甲基}-吡咯啉-2-酮(117)之製法

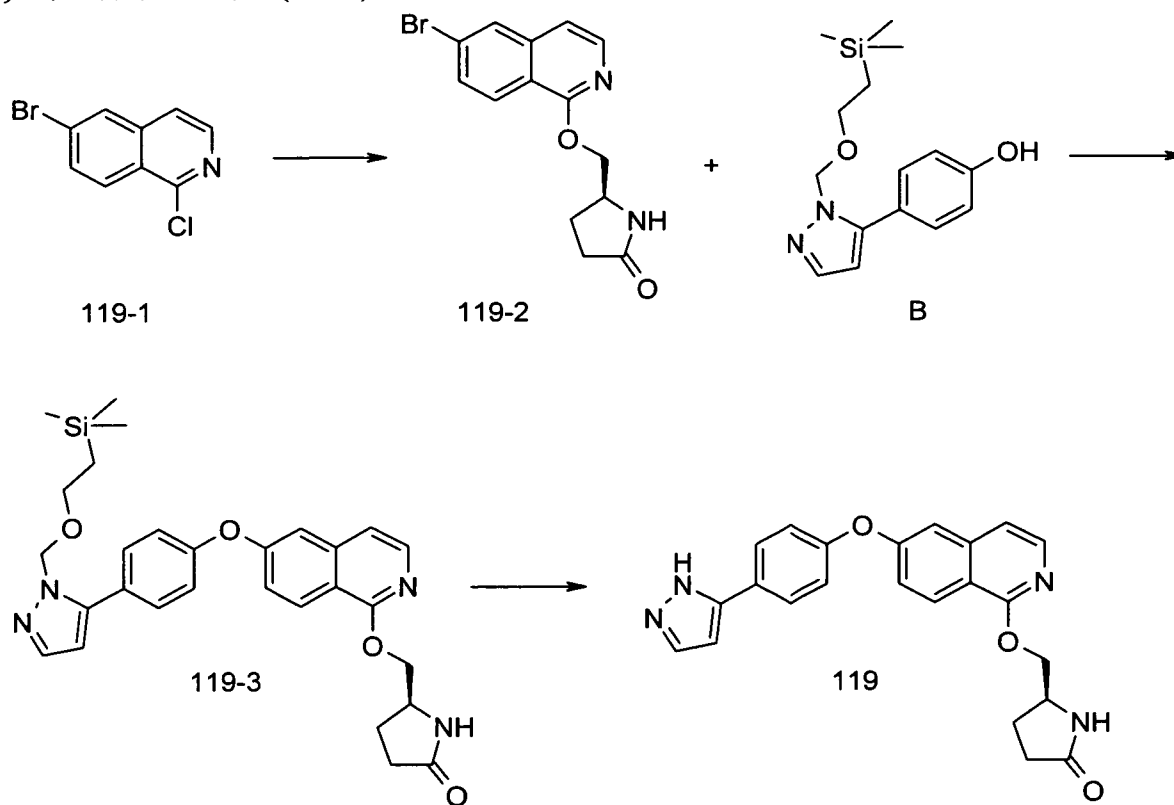


攪拌含於DMF(5.0 mL)中之AC-2(180 mg, 0.440 mmol)及NaH(35.0 mg, 0.880 mmol)之反應混合物達15 min。接著，添加(S)-5-

(溴甲基)-2-吡咯啉酮(100 mg, 0.560 mmol), 及在120°C加熱混合物。16 h之後, 混合物冷卻至環境溫度, 利用EtOAc(50 mL)稀釋, 利用H₂O(2 x 50 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾及濃縮。藉由急驟層析法(0-10%EtOAc之庚烷溶液)純化殘質以產生117-1。

在環境溫度下攪拌117-1(81 mg, 0.16 mmol)及4M HCl二噁烷溶液(2.5 mL)之混合物。16 h之後, 濃縮反應混合物, 及藉由急驟層析法(0-10% NH₃MeOH溶液(含於DCM中))純化所得殘質以產生標題產物(117)。

實例119: (S)-5-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-異喹啉-1-基氧基甲基}-吡咯啉-2-酮(119)之製法



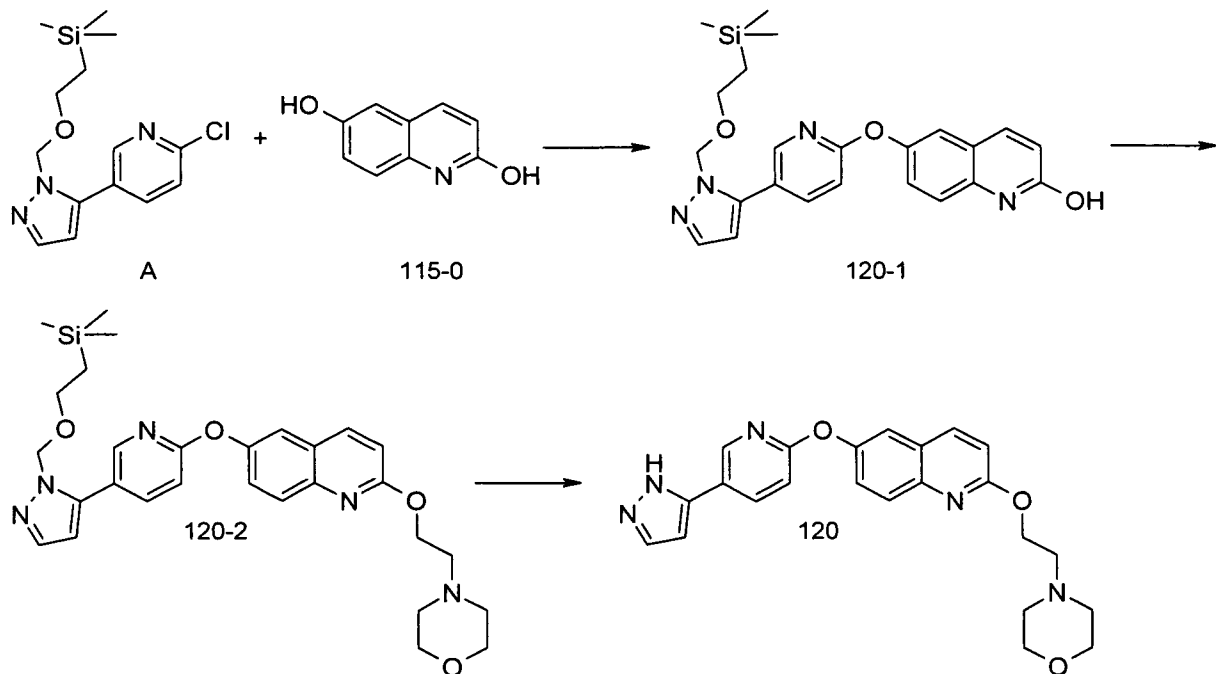
在0°C攪拌含於DMF(5.0 mL)中之(S)-(+)-5-羥基甲基-2-吡咯啉酮(60.0 mg, 0.520 mmol)及NaH(60.0 mg, 0.860 mmol)之混合物達15 min。利用119-1(100 mg, 0.41)處理混合物及在80°C加熱達1 h。將反應冷卻至環境溫度, 利用EtOAc(50 mL)稀釋, 利用H₂O(2x 50 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥及濃縮。藉由急驟層析法(0-10%MeOH之DCM溶

液)純化殘質以產生119-2。

在110℃加熱含於甲苯中之B(50.0 mg, 0.170 mmol)、119-2(47.0 mg, 0.150 mmol)、Cs₂CO₃(120 mg, 0.37 mmol)、CuI(10 mg, 0.05 mmol)及N,N-二甲基甘胺酸•HCl(20.0 mg, 0.140 mmol)之混合物達16 h。將反應混合物冷卻至環境溫度，利用EtOAc(50 mL)稀釋，利用H₂O(2 x 25 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥及濃縮。藉由急驟層析法(0-10%MeOH之DCM溶液)純化殘質以產生119-3。

在50℃加熱含於4M HCl二噁烷溶液(2.5 mL)中之119-3(20 mg, 0.040 mmol)之混合物達1 h。將反應混合物冷卻至環境溫度，及濃縮。藉由急驟層析法(0-10% NH₃ MeOH溶液(含於DCM中))純化殘質以產生標題化合物(119)。

實例120：2-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉(120)之製法



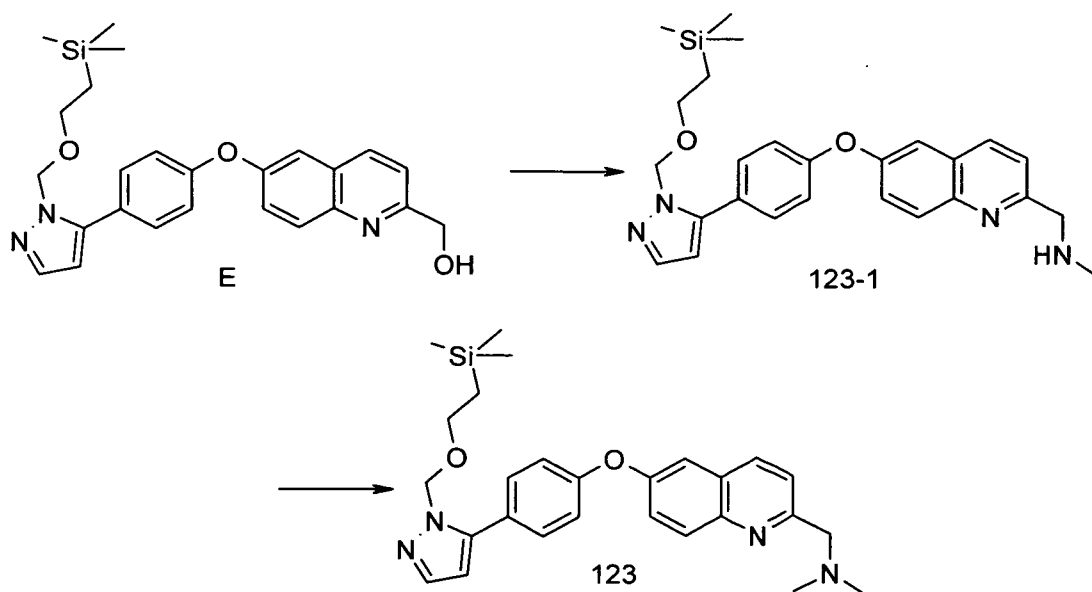
在130℃加熱含於DMSO(10.0 mL)中之A(2.00 g, 6.45 mmol)、115-0(1.00 g, 6.21 mmol)及K₂CO₃(2.70 g, 19.5 mmol)之混合物達16 h。將反應冷卻至環境溫度，利用EtOAc(50 mL)稀釋，利用H₂O(2 x

50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。藉由急驟層析法(0-10%MeOH之DCM溶液)純化殘質以產生120-1。

在110°C加熱含於EtOH(10.0 mL)中之120-1(200 mg, 0.460 mmol)、(4-(2-氯乙基)嗎啉)•HCl(200 mg, 1.08 mmol)及KOH(50.0 mg, 1.28 mmol)之混合物達72 h。將反應冷卻至環境溫度，利用EtOAc(50 mL)稀釋，利用 H_2O (2 x 50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥及濃縮。藉由急驟層析法(0-10%MeOH之DCM溶液)純化殘質以產生120-2。

在環境溫度下攪拌120-2(30 mg, 0.060 mmol)及4M HCl二噁烷溶液(2.5 mL)之混合物達16 h。濃縮反應混合物，及藉由急驟層析法(0-10% NH_3 MeOH溶液(含於DCM中))純化所得殘質以產生標題產物(120)。

實例123：二甲基-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺(123)之製法

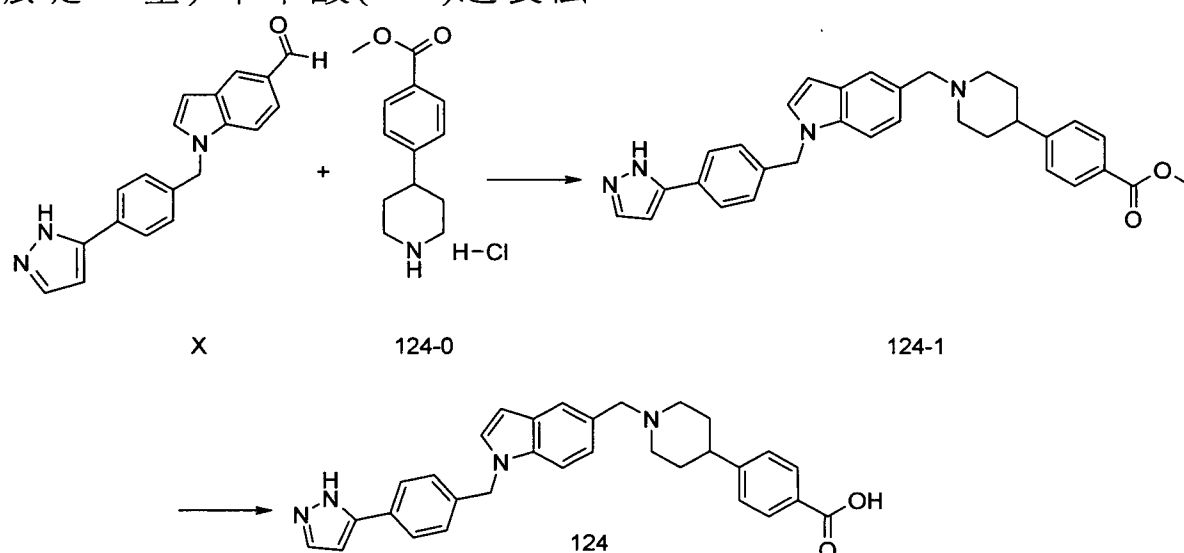


根據針對由中間產物AU合成實例250所述之程序，由中間產物E(175 mg, 0.39 mmol)合成化合物123-1。

利用甲醛(37%水溶液, 0.052 ml, 0.70 mmol)、氰基硼氫化鈉(22

mg, 0.35 mmol)及2滴乙酸處理含於EtOH(2 ml)中之123-1(32 mg, 0.070 mmol)之溶液。在環境溫度下攪拌混合物達2 h, 接著利用水(5 ml)稀釋, 及利用EtOAc萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾及濃縮。利用HCl二噁烷溶液(4M, 3 ml)處理殘質及攪拌過夜。濃縮反應混合物及藉由利用0-60% MeCN水溶液(+0.1% TFA)分離之反相HPLC純化所得殘質以產生標題產物(123)。

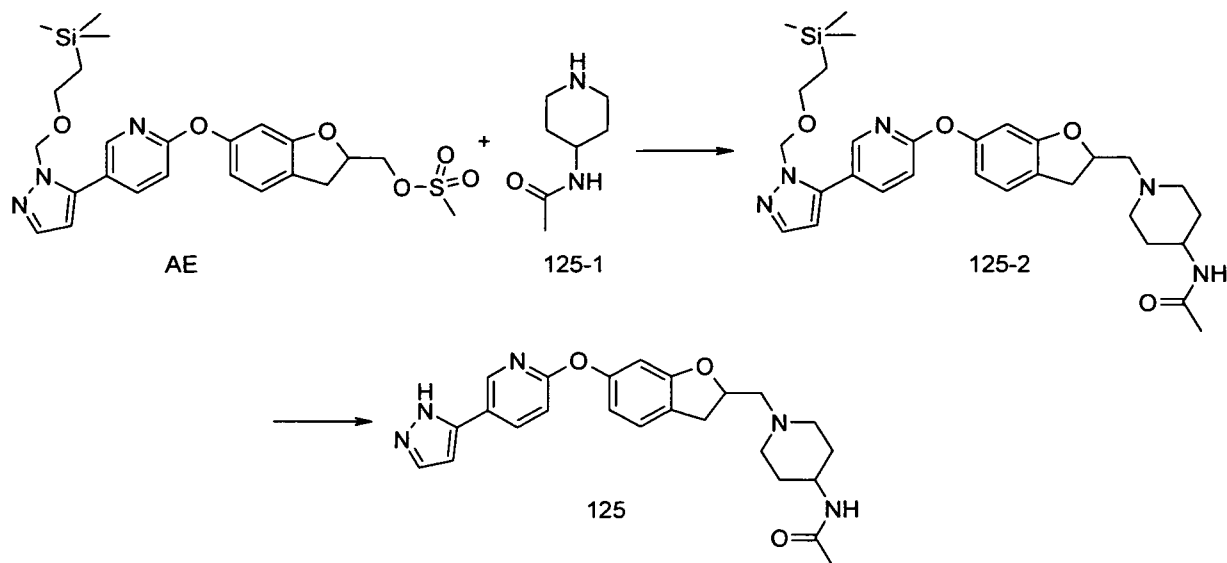
實例 124: 4-(1-{1-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯甲基]-1H-吡啶-5-基甲基}-哌啶-4-基)-苯甲酸(124)之製法



在環境溫度下攪拌含於MeOH(5.0 mL)中之X(100 mg, 0.332 mmol)、124-0(115 mg, 0.450 mmol)及Et₃N(75 μ L, 0.54 mmol)之混合物達15 min。利用NaCNBH₃(35.0 mg, 0.550 mmol)及乙酸(2滴)處理混合物, 及攪拌達16 h。濃縮反應混合物及藉由急驟層析法(0-10% NH₃ MeOH溶液(含於DCM中))純化所得殘質以產生124-1。

在50°C加熱含於H₂O(5.0 mL)及二噁烷(5.0 mL)之溶液中之124-1(96.0 mg, 0.190 mmol)及LiOH(50.0 mg, 1.19 mmol)之混合物達3 h。將反應混合物冷卻至環境溫度, 及濃縮。利用H₂O(10 mL)稀釋殘質及利用1M HCl水溶液調節至pH 6。過濾混合物以產生標題產物(124)。

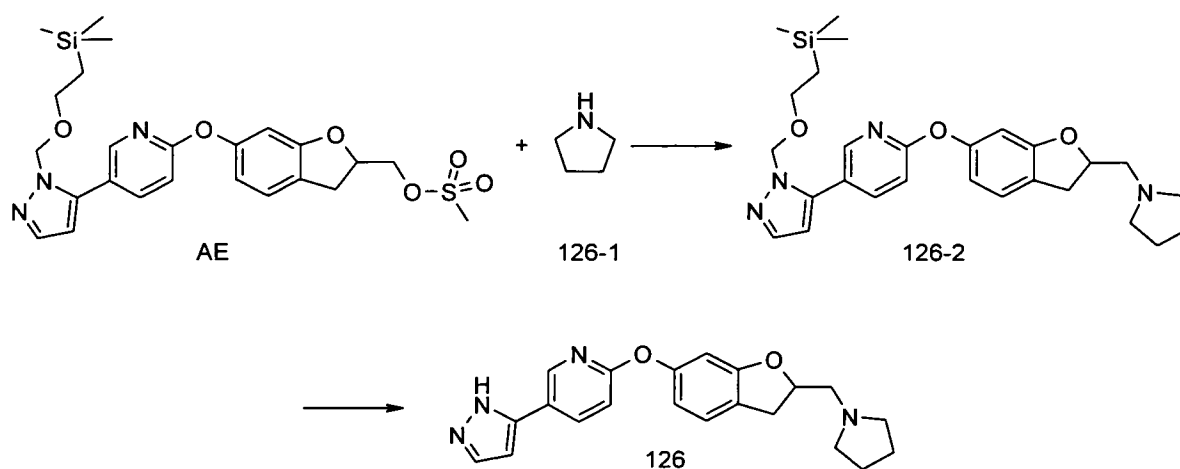
實例 125：N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺(125)之製法



向含於DMSO(1 mL)中之AE(100 mg, 0.190 mmol)之溶液添加125-1(284 mg, 2.00 mmol)。在80°C加熱混合物達16 h。利用DCM(50 mL)稀釋該混合物，利用飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)中止，利用H₂O(2 x 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。在利用5%MeOH之DCM溶液溶離之SiO₂製備型板中純化殘質以產生125-2。

向含於DCM(0.8 mL)中之125-2(108 mg, 0.190 mmol)之溶液添加TFA(0.2 mL)。在環境溫度下攪拌混合物。2 h之後，添加更多的TFA(0.2 mL)及攪拌混合物達30 min。濃縮該混合物及藉由利用5-70% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化。合併含有所需產物之溶離份及濃縮。將殘質溶於MeOH，通過PS-HCO₃筒，及濃縮以提供標題化合物(125)。

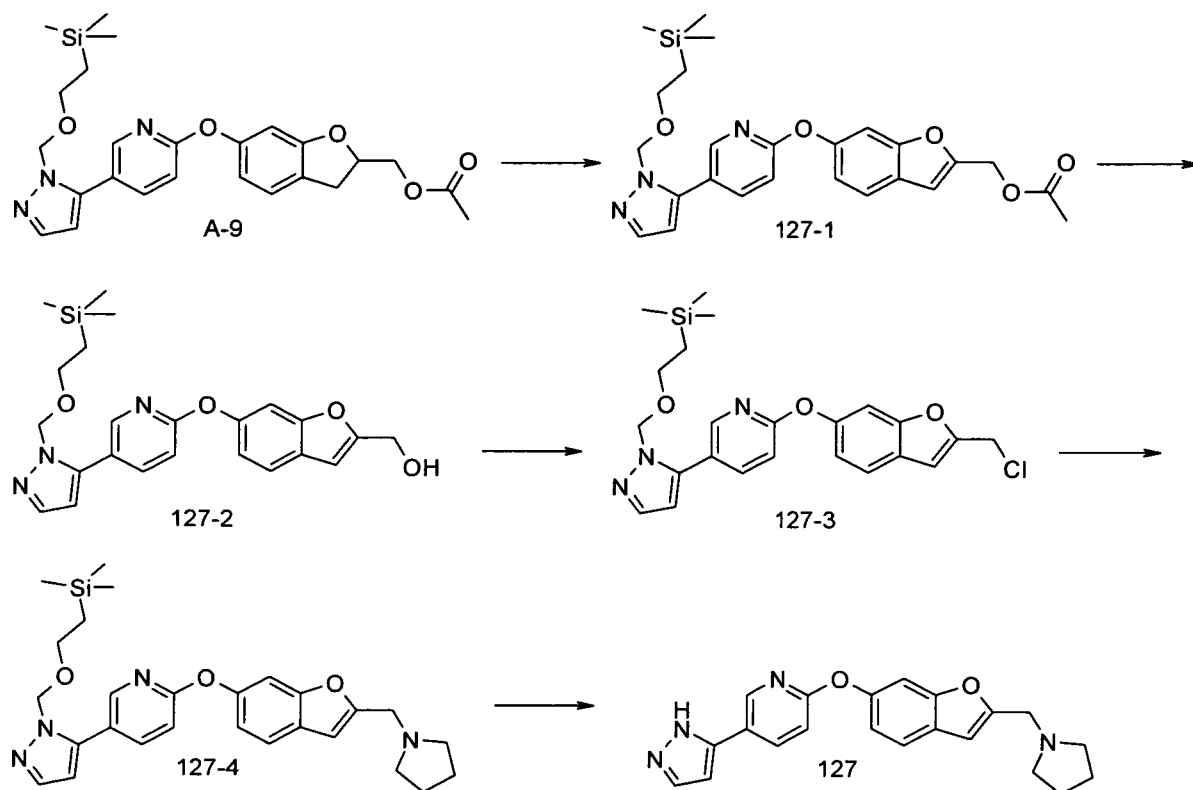
實例 126：5-(2H-吡啶-3-基)-2-(2-吡咯啶-1-基甲基)-2,3-二氫-苯并呋喃-6-基氧基)-吡啶(126)之製法



在80℃加熱AE(100 mg, 0.190 mmol)、126-1(1 mL)之溶液達16 h。利用DCM(50 mL)稀釋該混合物，利用飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)中止，及利用H₂O(2 x 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。利用MgSO₄乾燥有機相，過濾及濃縮。在利用5%MeOH之DCM溶液溶離之SiO₂製備型板中純化殘質以產生126-2。

向含於DCM(0.8 mL)中之126-2(101 mg, 0.190 mmol)之溶液添加TFA(0.2 mL)。在環境溫度下攪拌混合物達2 h。濃縮該混合物及藉由利用5-70% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化。合併含有所需產物之溶離份及濃縮。將殘質溶於MeOH，通過PS-HCO₃筒，及濃縮以提供標題化合物(126)。

實例127：5-(2H-吡啶-3-基)-2-(2-吡咯啉-1-基甲基-苯并呋喃-6-基氧基)-吡啶(127)之製法



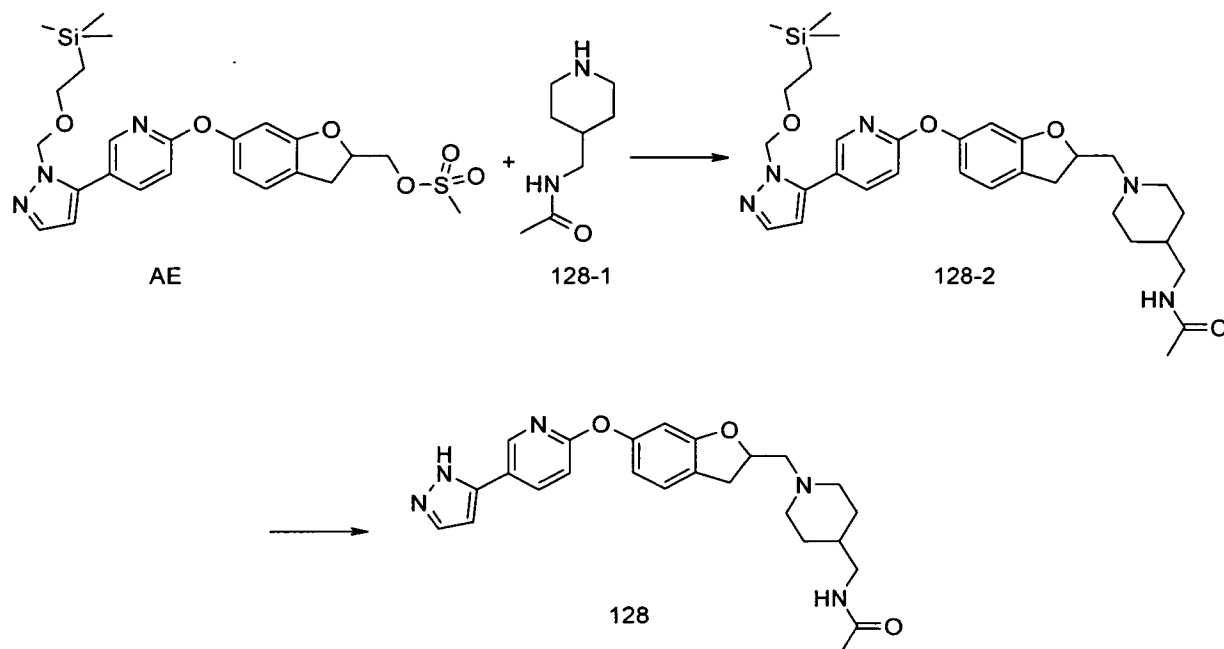
向含於二噁烷(5 mL)中之A-9(190 mg, 0.390 mmol)之溶液添加DDQ(204 mg, 0.900 mmol)。在120℃加熱混合物達3 h, 利用EtOAc(50 mL)稀釋, 利用飽和NaHCO₃水溶液(2 x 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機相經MgSO₄乾燥, 過濾及濃縮以產生127-1。

向含於H₂O及MeOH之混合物(30 mL; 1:5)中之127-1(189 mg, 0.390 mmol)之溶液添加K₂CO₃(200 mg), 及在50℃加熱所得混合物。1 h之後, 利用AcOH(2 mL)處理混合物及濃縮。將殘質懸浮於H₂O(30 mL)及利用EtOAc(2 x 60 mL)萃取。利用鹽水(50 mL)洗滌有機相, 經MgSO₄乾燥, 過濾及濃縮以產生127-2。

向含於DCM(10 mL)中之127-2(172 mg, 0.390 mmol)之攪拌溶液添加DIPEA(0.33 mL, 1.00 mmol)及甲磺醯氯(0.060 mL, 0.80 mmol)。2 h之後, 添加更多的甲磺醯氯(0.120 mL, 1.60 mmol)及攪拌混合物達72 h。利用EtOAc(50 mL)稀釋該混合物, 利用飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)中止, 利用飽和水溶液K₂CO₃(2 x 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾及濃縮以產生127-3。

根據針對由AE合成實例126所述之程序，由127-3(45.6 mg, 0.10 mmol)合成標題產物127。

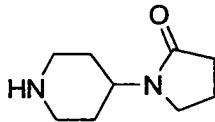
實例128：N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基甲基)-乙醯胺(128)之製法



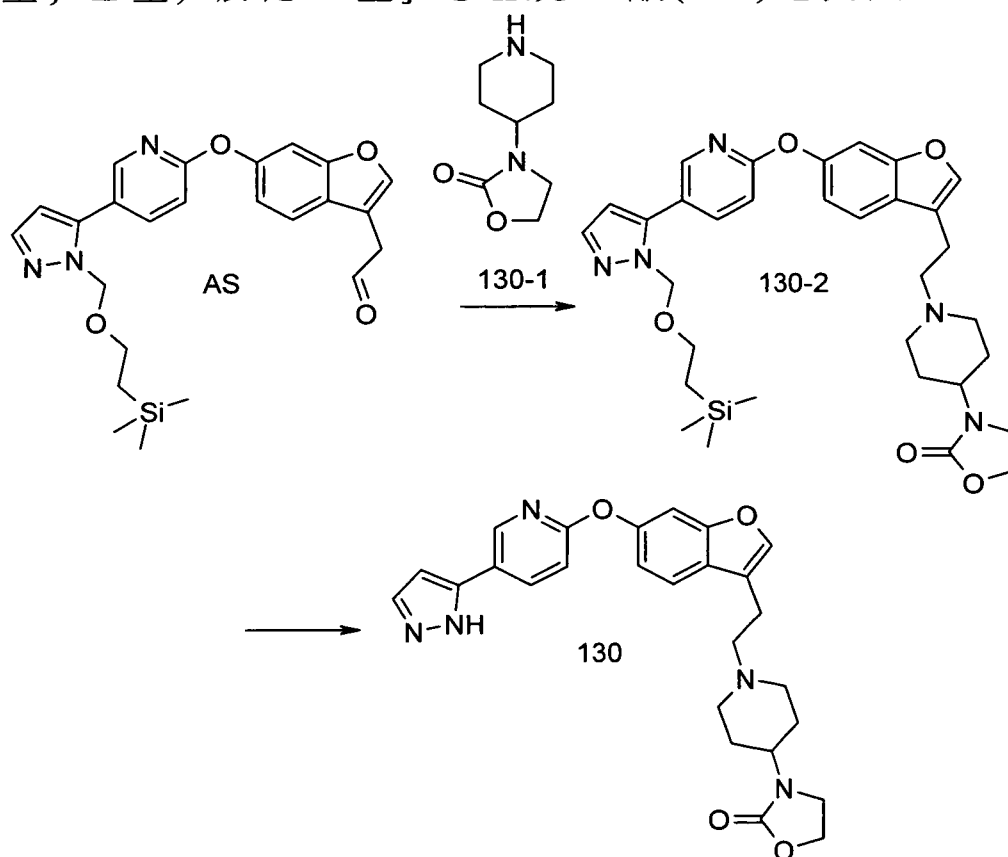
向含於DMSO(1 mL)中之AE(82.0 mg, 0.160 mmol)及128-1(156 mg, 1.00 mmol)之溶液添加 K_2CO_3 (200 mg)。在80°C 16 h之後，利用EtOAc(100 mL)稀釋該混合物，利用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(3 x 20 mL)、 H_2O (2 x 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機相經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮。在利用5%MeOH之DCM溶液溶離之 SiO_2 製備型板中純化殘質以產生128-2。

根據針對由126-2合成實例126所述之程序，由128-2(101 mg, 0.19 mmol)合成標題產物(128)。

根據針對實例128之合成所述之程序，由中間產物AE及適宜的胺試劑合成下列實例。

實例	化合物名稱	胺試劑
129	1-(1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-吡咯啉-2-酮	

實例 130：3-[1-(2-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌啶-4-基]-噁唑烷-2-酮(130)之製法

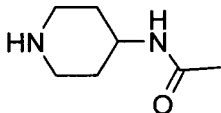
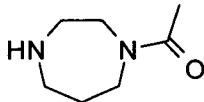
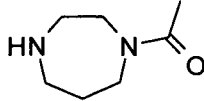
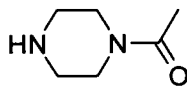


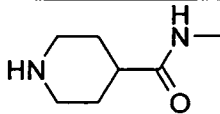
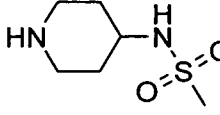
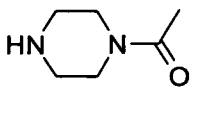
攪拌含於乾DCE(2 mL)中之中間產物AS(45.0 mg, 0.100 mmol)及130-1(34.1 mg, 0.200 mmol)之混合物達20 min, 添加三乙醯氧基硼氫化鈉(42.4 mg, 0.200 mmol), 及在環境溫度下攪拌所得混合物。20 h 之後, 利用DCM(10 mL)稀釋該混合物。利用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)洗滌有機層, 經MgSO₄乾燥, 過濾及濃縮。在SiO₂(0-10%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生130-2。

利用TFA(0.2 mL)處理含於DCM(1 mL)中之130-2(54.9 mg, 0.091

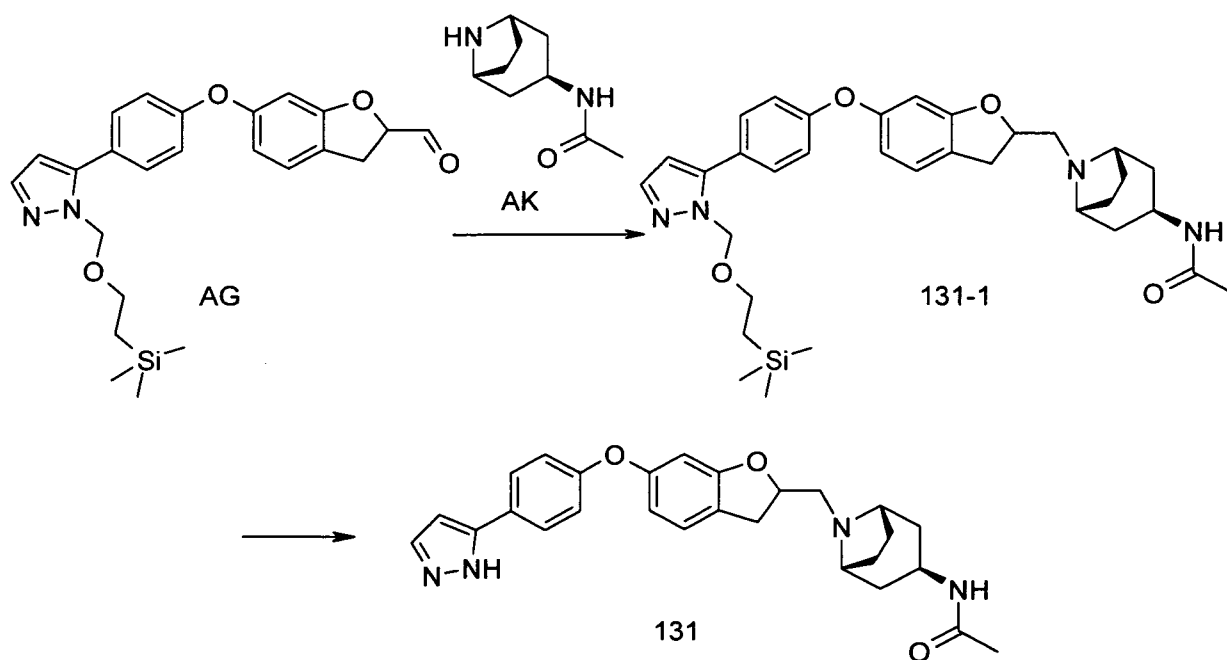
mmol)之溶液。在環境溫度下攪拌所得混合物達2 h及濃縮。藉由利用10-100% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化殘質。合併含有所需產物之溶離份及凍乾。將殘質溶於MeOH，通過PS-HCO₃筒，及濃縮以提供標題產物(130)。

根據針對實例130之合成所述之程序，由中間產物AS或AT及適宜的胺試劑(游離鹼或鹽形式)合成下列實例。

實例號	化合物名稱	中間產物	胺試劑
133	N-[1-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌啶-4-基]-乙醯胺	AS	
134	1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-[1,4]二氮雜環庚-1-基]-乙酮	AS	
135	1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙基)-[1,4]二氮雜環庚-1-基]-乙酮	AT	
136	1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮	AS	

138	1-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌啶-4-羧酸甲基醯胺	AS	
141	N-[1-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌啶-4-基]-甲磺醯胺	AS	
143	1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮	AT	

實例 131：N-((環內)-8-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺(131)之製法

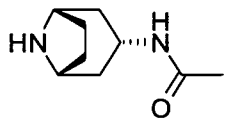


利用 Et_3N (27 μL , 0.20 mmol) 處理含於乾 DCE (6 mL) 中之 AG (50.0

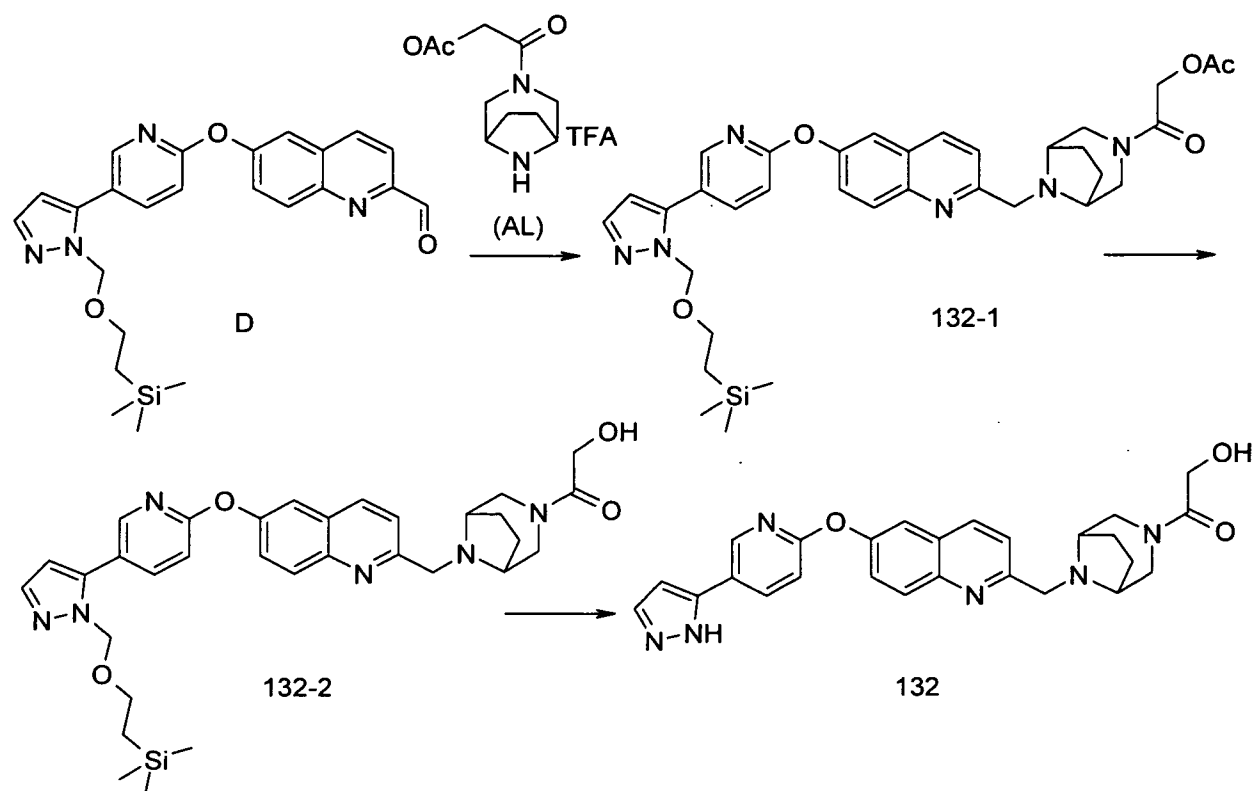
mg, 0.115 mmol)及AK(33.0 mg, 0.196 mmol)之攪拌溶液及攪拌達10分鐘。向混合物添加三乙醯氧基硼氫化鈉(48.5 mg, 0.229 mmol), 及在環境溫度下攪拌所得混合物。32 h之後, 利用DCM(25 mL)稀釋該混合物及利用飽和NaHCO₃水溶液(25 mL)萃取。有機層經MgSO₄乾燥, 過濾及濃縮。在SiO₂(0-10%甲醇之DCM溶液)中純化殘質以產生131-1。

向含於DCM(1 mL)中之131-1(48.0 mg, 0.080 mmol)之溶液添加HCl二噁烷溶液(4 M, 2 mL)。在環境溫度下攪拌混合物過夜, 及濃縮。藉由利用5-95% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化殘質以提供標題產物(131)。

根據針對實例131之合成所述之程序, 由AG及適宜的胺試劑合成下列實例(142)。

實例號	化合物名稱	胺試劑
142	N-((環外)-8-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺	

實例132: 2-羥基-1-(8-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙酮(132)之製法



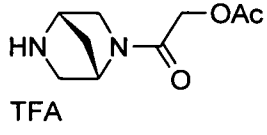
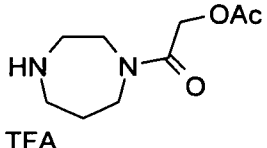
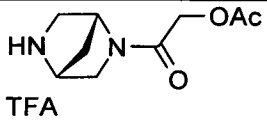
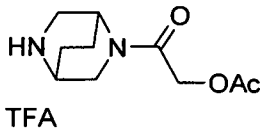
攪拌含於乾DCE(5.0 mL)中之D(300 mg, 0.672 mmol)、AL(263 mg, 0.806 mmol)及DIPEA(0.176 mL, 1.01 mmol)之混合物達20 min, 及利用三乙醯氧基硼氫化鈉(213 mg, 1.01 mmol)處理。22 h之後, 利用DCM(10 mL)稀釋該混合物。利用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)洗滌有機層, 經MgSO₄乾燥, 過濾及濃縮。在SiO₂(0-10%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生132-1。

利用NaOMe(0.5M, 含於MeOH中, 49 μ L)處理含於乾MeOH(3 mL)中之132-1(313 mg, 0.487 mmol)之溶液。攪拌混合物達18 h, 利用AcOH中和, 及濃縮以產生132-2。

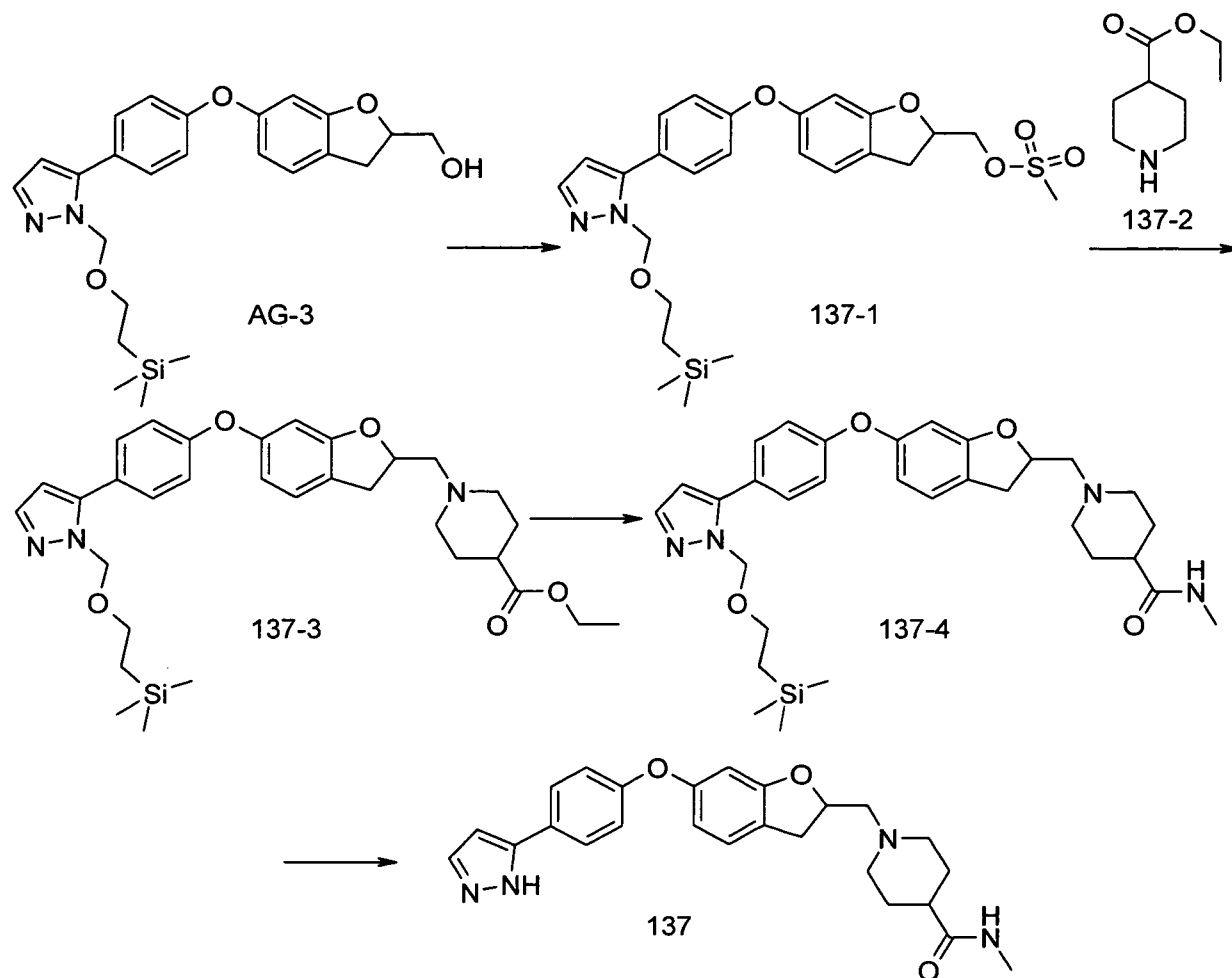
向含於MeCN(3 mL)中之132-2(290 mg, 0.49 mmol)之溶液添加TFA(1 mL)及在環境溫度下攪拌混合物達82 h。藉由利用5-95% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化粗反應混合物。合併含有所需產物之溶離份及濃縮。將殘質溶於MeOH, 通過PS-HCO₃筒, 及濃縮以提供標題產物(132)。

根據針對實例132之合成所述之程序, 由中間產物D及適宜的胺

試劑(TFA鹽)合成下列實例。

實例號	化合物名稱	胺試劑
139	2-羥基-1-((1S,4S)-5-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙酮	 TFA
140	2-羥基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-[1,4]二氮雜環庚-1-基)-乙酮	 TFA
145	2-羥基-1-((1R,4R)-5-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙酮	 TFA
146	2-羥基-1-(5-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.2]辛-2-基)-乙酮	 TFA

實例137：1-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸甲基醯胺(137)之製法



向含於DCM(4 mL)中之AG-3(140 mg, 0.319 mmol)之溶液添加Et₃N(89.0 μ L)及甲磺醯氯(37.2 μ L, 0.479 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物達1 h, 利用DCM(20 mL)稀釋, 及利用NaHCO₃(20 mL)洗滌。有機層經MgSO₄乾燥, 過濾及濃縮以產生137-1。

在60°C加熱137-1(162 mg, 0.314 mmol)及137-2(500 μ L, 3.20 mmol)之混合物。20 h之後, 利用EtOAc(20 mL)稀釋該混合物, 利用飽和NH₄Cl水溶液(5 x 5 mL)洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾及濃縮。在SiO₂(0-10%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生137-3。

在90°C攪拌137-3(60.0 mg, 0.104 mmol)及MeNH₂乙醇溶液(33%, 1.0 mL, 77 mmol)之混合物。5天之後, 將混合物冷卻至環境溫度, 及濃縮以提供137-4。

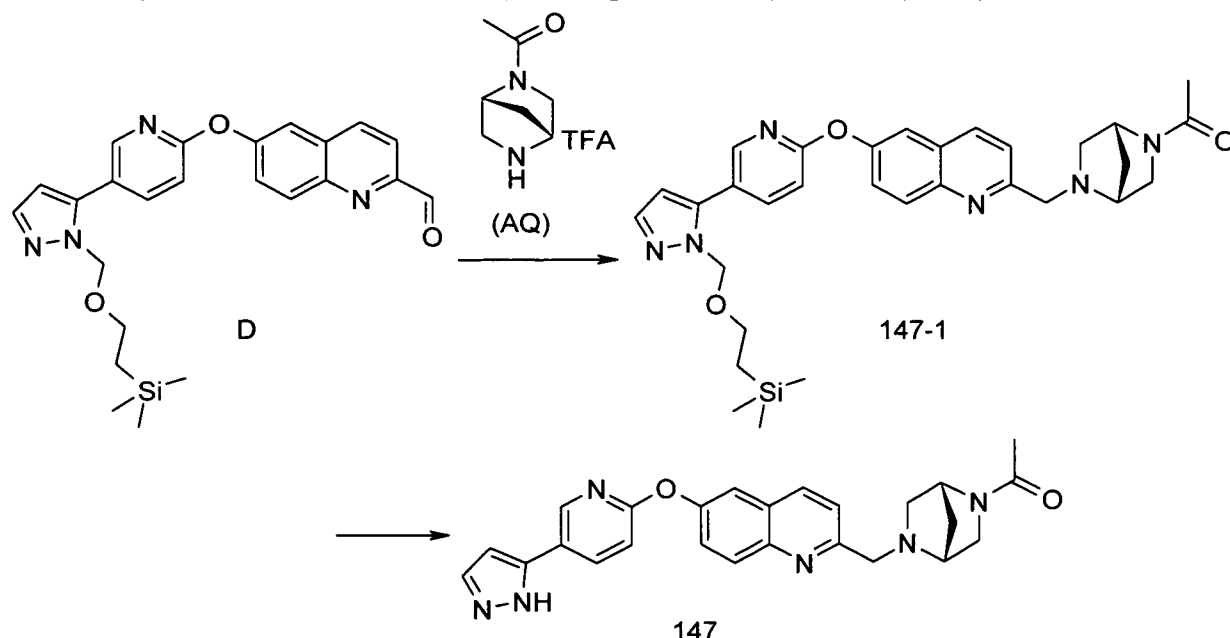
向含於DCM(1 mL)中之137-4(59.0 mg, 0.105 mmol)之溶液添加

HCl二噁烷溶液(4 M, 2mL)。在環境溫度下攪拌混合物達18 h, 及濃縮。藉由利用5-95% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化殘質以提供標題產物(137)。

根據針對實例137之合成所述之程序, 由137-3及NH₃(7M, 含於MeOH)合成下列實例(144)。

實例號	化合物名稱
144	1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸鹽胺

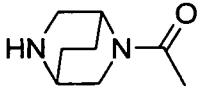
實例 147: 1-((1R,4R)-5-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙酮(147)之製法



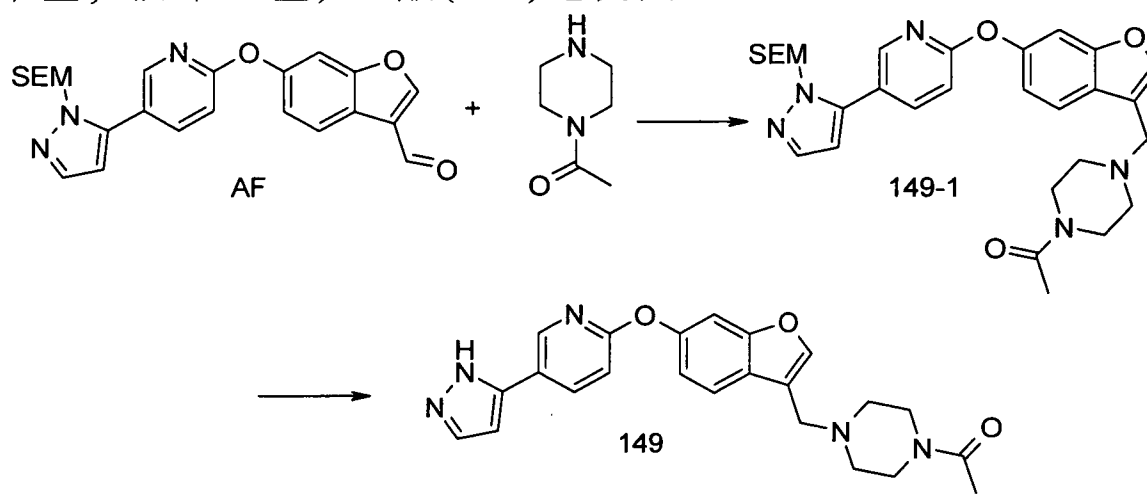
根據針對132-1之合成所述之程序, 由中間產物D及AQ合成化合物147-1。

根據針對由132-2合成實例132所述之程序, 由化合物147-1合成標題化合物(147)。

根據針對實例147之合成所述之程序, 由中間產物D及適宜的胺試劑(TFA鹽)合成下列實例。

實例號	化合物名稱	胺試劑
148	1-(5-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.2]辛-2-基)-乙酮	 TFA

實例 149：1-(4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮(149)之製法

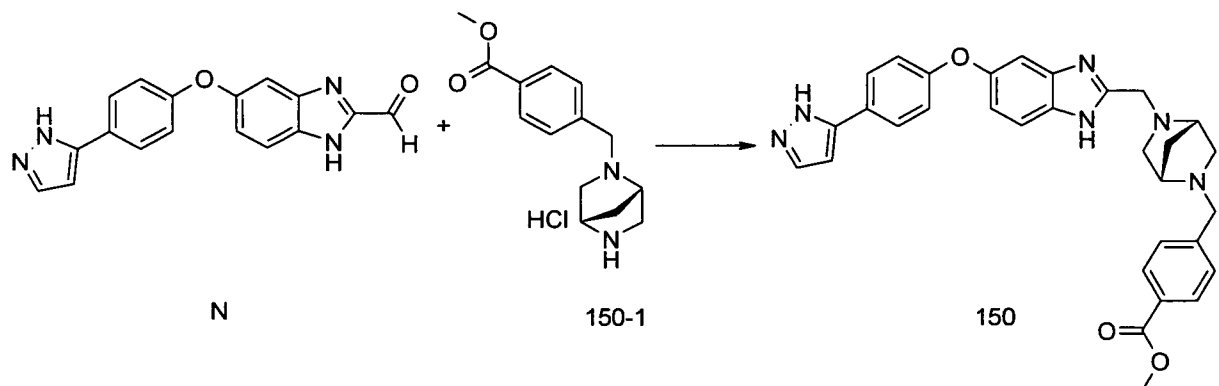


向含於DCM(3 mL)及DMF(5 mL)之混合物中之N-乙醯基-哌嗪(115 mg, 0.888 mmol)之溶液添加冰AcOH(0.012 mL, 0.21 mmol)及ZnCl₂(1.0M, 含於Et₂O中, 5.0 mL)。接著, 按順序添加AF(110 mg, 0.245 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(250 mg, 1.16 mmol), 及在環境溫度下攪拌所得反應。18 h之後, 添加更多的N-乙醯基-哌嗪(650 mg, 5.02 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(500 mg, 2.31 mmol)。1 h之後, 利用EtOAc(125 mL)稀釋反應, 及利用飽和NaHCO₃水溶液(125 mL)及鹽水(40 mL)洗滌。利用EtOAc(125 mL)萃取含水層。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾及濃縮以產生149-1。

向含於DCM(5 mL)中之149-1(214 mg, 0.391 mmol)之溶液添加TFA(5 mL)及在環境溫度下攪拌反應達2 h。濃縮反應; 利用飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)處理殘質及利用DCM(4 x 75 mL)萃取。合併之

有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。藉由矽膠層析法(0-5%MeOH之DCM溶液)純化殘質。將所得殘質溶於EtOAc(20 mL)及利用庚烷(20 mL)處理。過濾混合物以產生標題產物(149)。

實例150：4-((1S,4S)-5-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚-2-基甲基)-苯甲酸甲酯(150)之製法

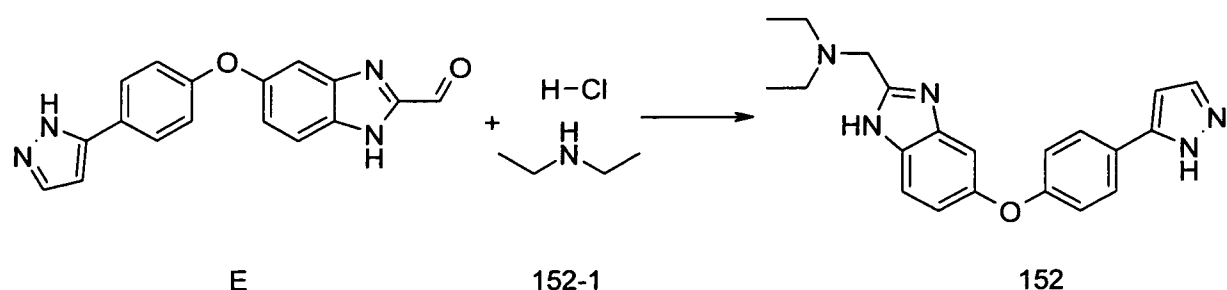


向含於DCM(1 mL)及MeOH(1 mL)之混合物中之N(125 mg, 0.411 mmol)及150-1(150 mg, 0.515 mmol)之混合物添加三乙胺(0.100 mL, 0.717 mmol)。在35°C攪拌混合物達1 h，利用氰基硼氫化鈉(120 mg, 1.85 mmol)及乙酸(0.100 mL, 1.75 mmol)處理及攪拌達2 h。將混合物裝載於利用0-20%MeOH之DCM溶液溶離之 SiO_2 柱中以產生標題化合物150。

根據針對實例150之合成所述之程序，由中間產物N及適宜的胺試劑合成下列實例。

實例	化合物名稱	胺試劑
151	4-(1-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-哌啶-4-基)-苯甲酸甲酯	

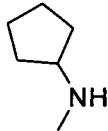
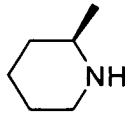
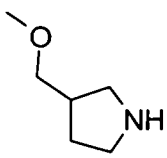
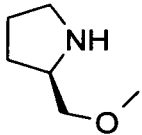
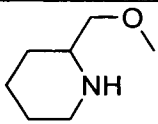
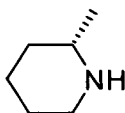
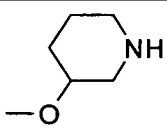
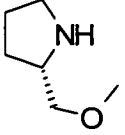
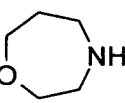
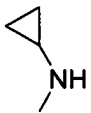
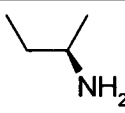
實例152：二乙基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺(152)之製法

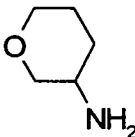
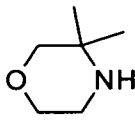
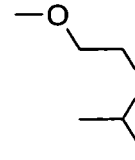
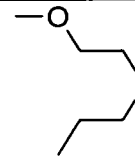
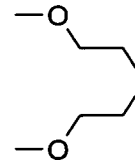
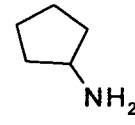
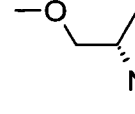
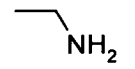
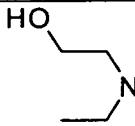
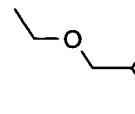


向含於N,N-二甲基乙醯胺(1.0 mL)中之中間產物E(50.0 mg, 0.160 mmol)之溶液添加152-1(26.7 mg, 0.330 mmol)。搖晃溶液1小時，添加含於N,N-二甲基乙醯胺(0.50 mL)中之三乙醯氧基硼氫化鈉(69.7 mg, 0.330 mmol)之溶液，然後添加乙酸(50 μ L)。搖晃反應混合物過夜及濃縮。利用反相HPLC純化殘質以產生標題產物(152)。

根據針對實例152之合成所述之程序，利用中間產物E及適宜的胺試劑(游離鹼或鹽形式)合成下列實例。

實例	化合物名稱	胺試劑
155	乙基-(2-甲氧基-乙基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
156	2-(3-甲氧基甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
157	2-(3-甲氧基-吡咯啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
159	甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺	
161	((S)-第二丁基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
163	2-氮雜環庚-1-基甲基-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	

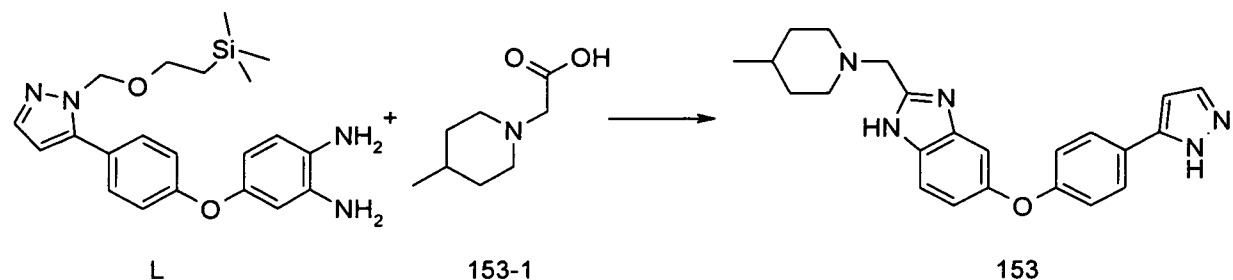
	基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
164	環戊基-甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
165	2-((R)-2-甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
166	2-(3-甲氧基甲基-吡咯啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
167	2-((R)-2-甲氧基甲基-吡咯啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
168	2-(2-甲氧基甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
171	2-((S)-2-甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
172	2-(3-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
173	2-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
175	2-[1,4]氧氮雜環庚-4-基甲基-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
179	環丙基-甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
180	((R)-第二丁基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-	

	苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
181	{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-吡喃-3-基)-胺	
182	2-(3,3-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
183	異丙基-(2-甲氧基-乙基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
184	(2-甲氧基-乙基)-丙基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
186	雙-(2-甲氧基-乙基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
188	環戊基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
189	((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
191	乙基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺	
192	2-(乙基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺基)-乙醇	
193	2-(4-乙氧基甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	

194	{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(S)-四氫-呋喃-3-基-胺	
195	(1-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-哌啶-2-基)-甲醇	
196	5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2-(3-三氟甲基-吡咯啉-1-基甲基)-1H-苯并咪唑	
199	2-(丙基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺基)-乙醇	
225	2-(4-嗎啉-4-基甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
226	2-((S)-3-甲氧基-吡咯啉-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
227	3-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-8-氧雜-3-氮雜-二環[3.2.1]辛烷	
228	2-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑	
229	(1S,2S)-2-(甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺基)-環己醇	
230	甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-吡喃-4-基)-胺	

實例 153：2-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑

基]-1H-苯并咪唑之製法

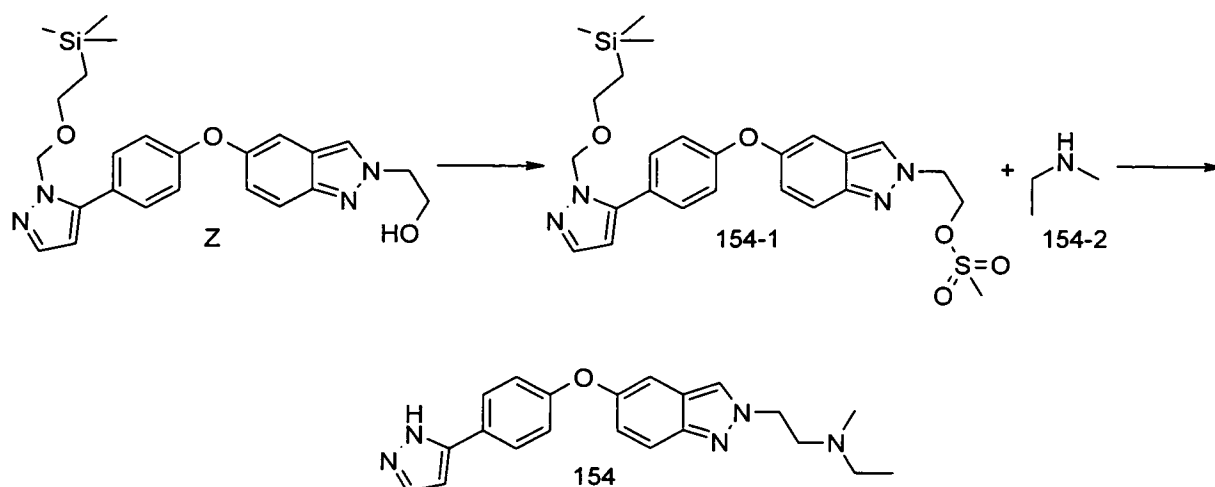


將含於 DCM(0.5mL) 中之 DIPEA(99 μ L , 0.57 mmol) 及 PyBrop(185mg , 0.400 mmol)之溶液添加至 153.1(39.0 mg , 0.250 mmol)及搖晃混合物 20 min。接著，添加含於 DCM(0.5mL)中之 L(90.0 mg , 0.227 mmol)之溶液，及在環境溫度下攪拌所得混合物過夜。濃縮該混合物及藉由反相 HPLC 純化。濃縮所需溶離份；將殘質溶於乙酸(2.0 mL)，及在 110°C 加熱。5 h 之後，濃縮該混合物，再溶於 MeOH(1.0 mL)及利用 4N HCl 二噁烷溶液(0.5 mL)處理。在 50°C 加熱所得混合物達 5 h，濃縮，及藉由反相 HPLC 純化以產生標題產物(153)。

根據針對實例 153 之合成所述之程序，利用中間產物 L 及適宜的羧酸試劑合成下列實例。

實例	化合物名稱	酸試劑
202	5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-(四氫-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑	
207	5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-(S)-1-吡咯啉-2-基甲基-1H-苯并咪唑	

實例 154：乙基-甲基-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基}-乙基)-胺(154)之製法

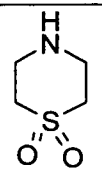
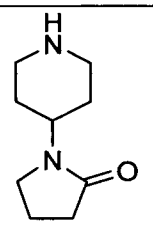
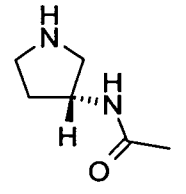
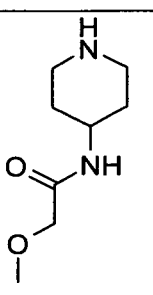
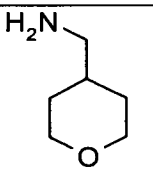


向含於DCM(25 mL)中之中間產物Z(1.20 g, 2.66 mmol)之溶液添加甲磺醯氯(0.280 mL, 3.60 mmol)及三乙胺(0.560 mL, 4.00 mmol)。攪拌混合物30 min, 利用飽和NaHCO₃水溶液萃取, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾及濃縮以產生154-1。

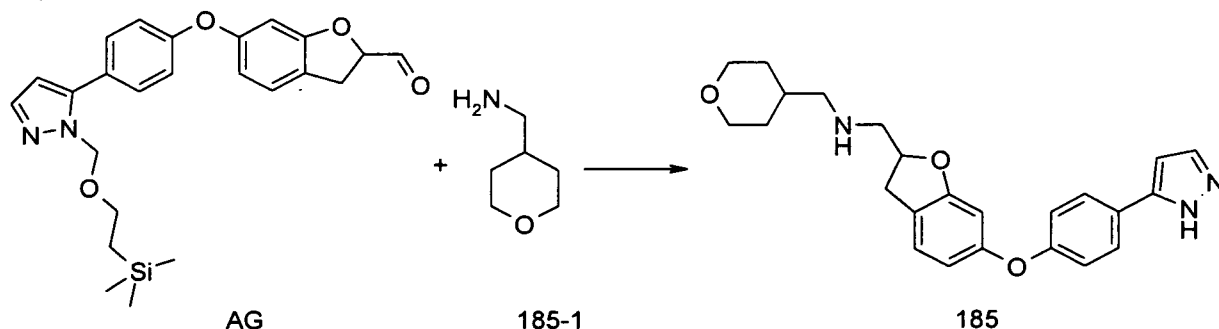
向含於DMF(1.0 mL)中之154-1(58 mg, 0.11 mmol)及154-2(13 mg, 0.22 mmol)之溶液添加K₂CO₃(40 mg, 0.29 mmol)。在80°C加熱混合物過夜, 冷卻至環境溫度、過濾及濃縮。將殘質溶於1,2-二氯乙烷(1.0 mL)及利用4.0M HCl二噁烷溶液(0.5 mL)處理。在環境溫度下搖晃混合物過夜, 濃縮, 及藉由反相HPLC純化以產生標題產物(154)。

根據針對實例154之合成所述之程序, 由適宜的胺試劑及中間產物合成下列實例。

實例	化合物名稱	中間產物	胺試劑
158	二甲基-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)- 苯氧基]-吡啶-2-基}-乙基)-胺	Z	
160	N-[(R)-1-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3- 基)-苯氧基]-吡啶-1-基}-乙基)-吡 咯啉-3-基]-乙醯胺	Y	
162	二甲基-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-	Y	

	苯氧基]-吡啶-1-基}-乙基)-胺		
176	2-[2-(1,1-二側氧基-1-λ-6-硫代嗎啉-4-基)-乙基]-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2H-吡啶	Z	
177	1-[1-(2-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-1-基}-乙基)-哌啶-4-基]-吡咯啉-2-酮	Y	
200	N-[(R)-1-(2-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基}-乙基)-吡咯啉-3-基]-乙醯胺	Z	
201	2-甲氧基-N-[1-(2-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-1-基}-乙基)-哌啶-4-基]-乙醯胺	Y	
206	(2-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基}-乙基)-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺	Z	

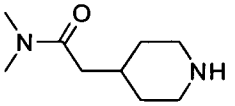
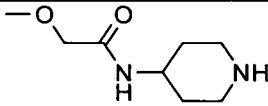
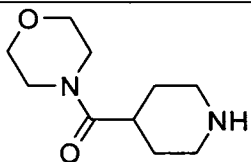
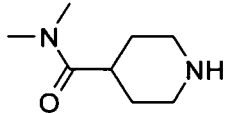
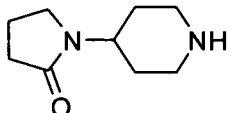
實例185：{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺(185)之製法

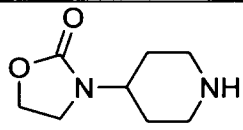


將含於1,2-二氯乙烷(1.0 mL)中之AG(50.0 mg, 0.120 mmol)之溶液添加至185-1(26.5mg, 0.230 mmol)。搖晃混合物1 h, 利用含於

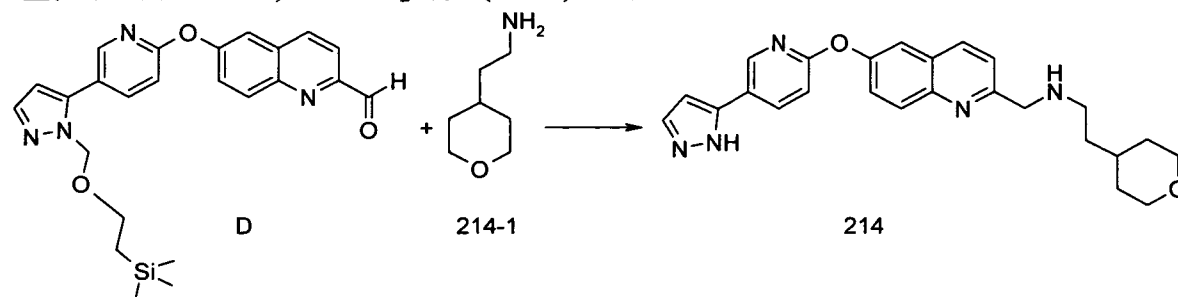
N,N-二甲基乙醯胺(0.5 mL)中之三乙醯氧基硼氫化鈉(49.0 mg, 0.230 mmol)之溶液處理, 及搖晃整個週末。濃縮反應混合物; 將所得殘質溶於二氯乙烷(1.0 mL)及利用4N HCl二噁烷溶液(0.5 mL)處理。在環境溫度下搖晃混合物過夜, 濃縮, 及藉由反相HPLC純化以產生標題產物(185)。

根據針對實例185之合成所述之程序, 由中間產物AG及適宜的胺試劑合成下列實例。

實例	化合物名稱	胺試劑
169	N,N-二甲基-2-(1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺	
170	2-甲氧基-N-(1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺	
187	嗎啉-4-基-(1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-甲酮	
197	1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸二甲基醯胺	
198	1-(1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-吡咯啉-2-酮	

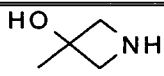
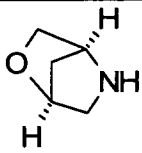
203	3-(1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-噁唑烷-2-酮	
-----	--	---

實例214：{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-[2-(四氫-吡喃-4-基)-乙基]-胺(214)之製法



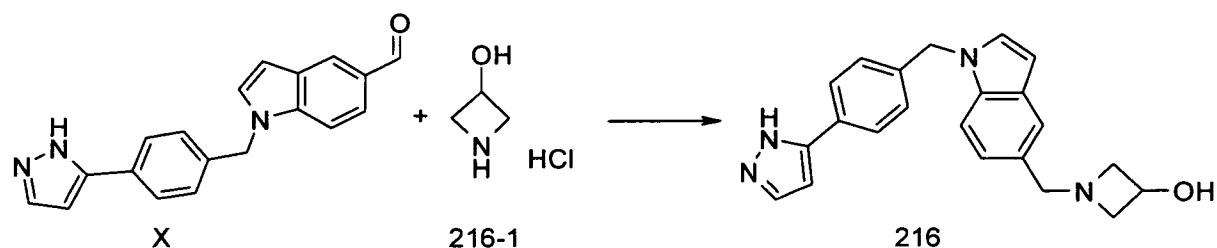
將含於1,2-二氯乙烷(2.0 mL)中之D(98 mg, 0.22 mmol)之溶液添加至214-1(28 mg, 0.22 mmol)。搖晃混合物過夜。添加含於N,N-二甲基乙醯胺(1.0 mL)中之三乙醯氧基硼氫化鈉(93 mg, 0.44 mmol)之溶液及搖晃所得反應混合物4小時。接著，濃縮該混合物及藉由反相HPLC純化。收集所需溶離份及濃縮。利用水(1.0 mL)及1N HCl二噁烷溶液(58 μ L)處理殘質，在80 $^{\circ}$ C搖晃2 h，及濃縮。藉由反相HPLC純化所得殘質以產生標題產物(214)。

根據針對實例214之合成所述之程序，由中間產物D及適宜的胺試劑合成下列實例。

實例	化合物名稱	胺試劑
174	3-甲基-1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-氮雜環丁-3-醇	
178	2-[(1S,4S)-1-(2-氧雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚-5-基)甲基]-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉	

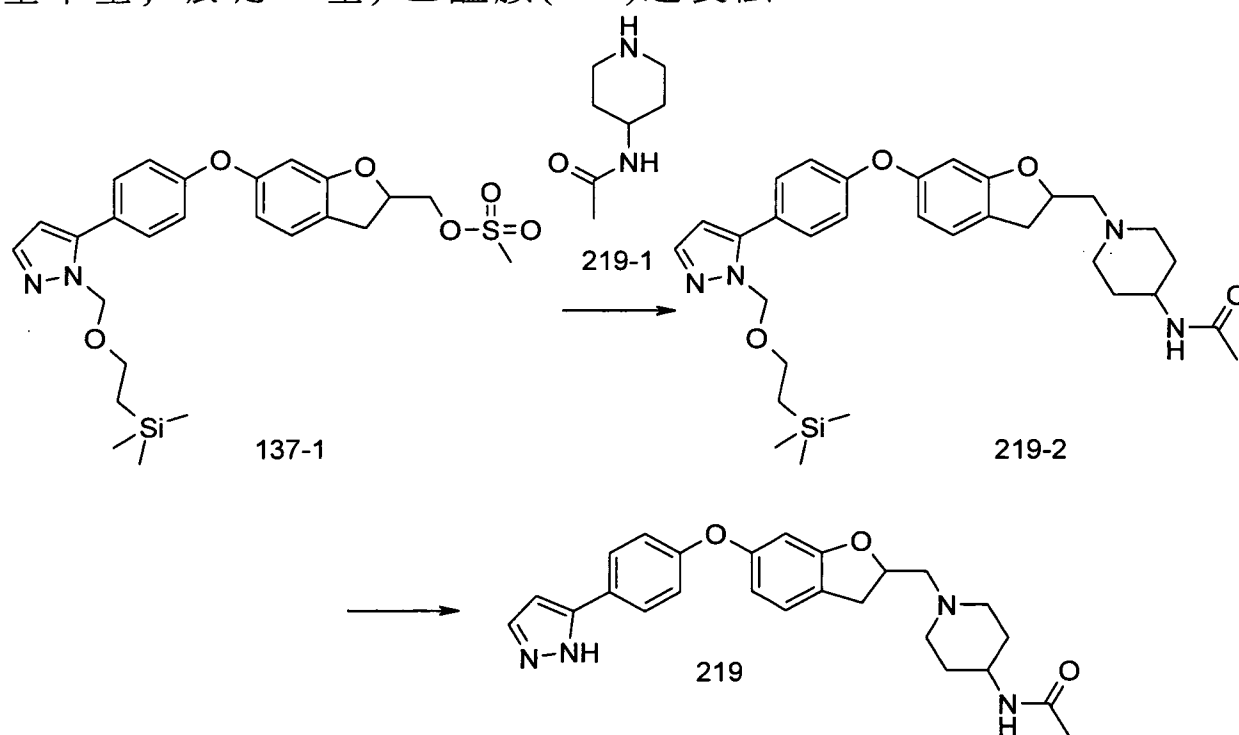
190	3-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-[1,3]氧氮雜環己-2-酮	
204	1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-醇	
205	2-((R)-3-甲氧基-吡咯啉-1-基甲基)-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉	
208	2-((S)-3-甲氧基-吡咯啉-1-基甲基)-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉	
209	1'-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-[1,4']聯吡啶-2-酮	
210	(S)-1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-吡咯啉-3-醇	
211	4-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-嗎啉-3-酮	
212	2-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉	
213	(1R,5S)-3-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-1,2,3,4,5,6-六氫-1,5-甲橋-吡啶并[1,2-a][1,5]二氮雜環辛-8-酮	
215	6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2-[4-(吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-基甲基]-喹啉	

實例 216：1-{1-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯甲基]-1H-吡啶-5-基甲基}-氮雜環丁-3-醇(216)之製法



將含於MeOH(1.5 mL)中之X(30 mg, 0.1 mmol)之溶液添加至216-1(13 mg, 0.12 mmol)。接著，添加含於甲醇(0.5 mL)及乙酸(5 μ L)中之氰基硼氫化鈉(14 mg, 0.22 mmol)之溶液，及在40°C搖晃所得混合物整個週末。濃縮反應混合物及藉由反相HPLC純化以產生標題產物(216)。

實例219：N-(1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺(219)之製法



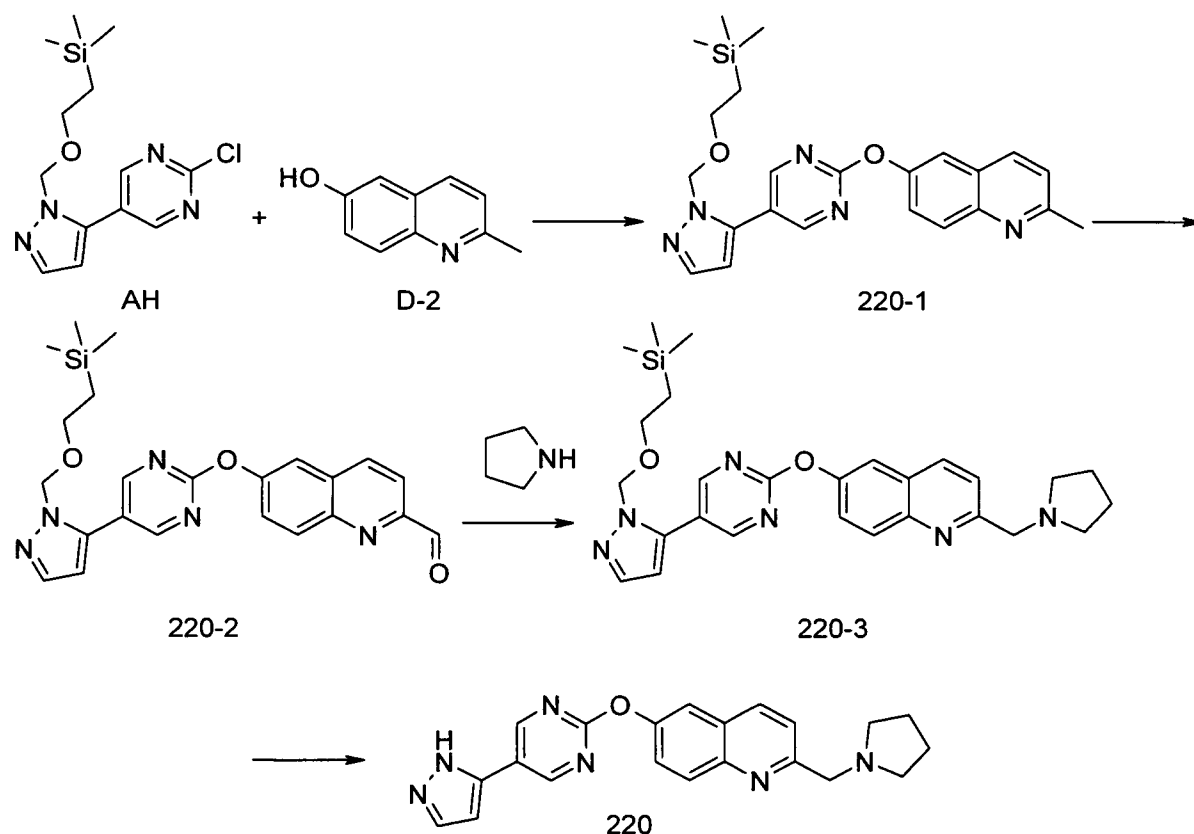
在80°C加熱含於DMF(2 mL)中之137-1(83.0 mg, 0.161 mmol)、 K_2CO_3 (44.3 mg, 0.321 mmol)及219-1(114 mg, 0.803 mmol)之混合物達18 h，然後在100°C加熱4 h。利用EtOAc稀釋冷卻混合物，利用 Na_2CO_3 水溶液、水及鹽水洗滌。有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及濃縮以產生219-2。

向含於DCM(1 mL)中之219-2(87.0 mg, 0.155 mmol)之溶液添加HCl二噁烷溶液(4 M, 2 ml)。在環境溫度下攪拌混合物達16 h, 濃縮, 溶於MeOH, 及利用NH₃(7M, 含於甲醇中)中和。濃縮該混合物, 及在SiO₂(含有5% NH₄OH之2-20% MeOH/DCM)中純化所得殘質以產生標題產物(219)。

根據針對實例219之合成所述之程序, 由137-1及適宜的胺試劑合成下列實例。

實例號	化合物名稱	胺試劑
218	5-[4-(2-吡咯啶-1-基甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-6-基氧基)-苯基]-1H-吡唑	HN 

實例220: 6-[5-(2H-吡唑-3-基)-嘧啶-2-基氧基]-2-吡咯啶-1-基甲基-喹啉(220)之製法



利用N₂噴射含於DMSO(7.5 mL)中之AH(1.50 g, 4.82 mmol)、D-2(768 mg, 4.82 mmol)及K₂CO₃(1.33 g, 9.65 mmol)之混合物達5分鐘

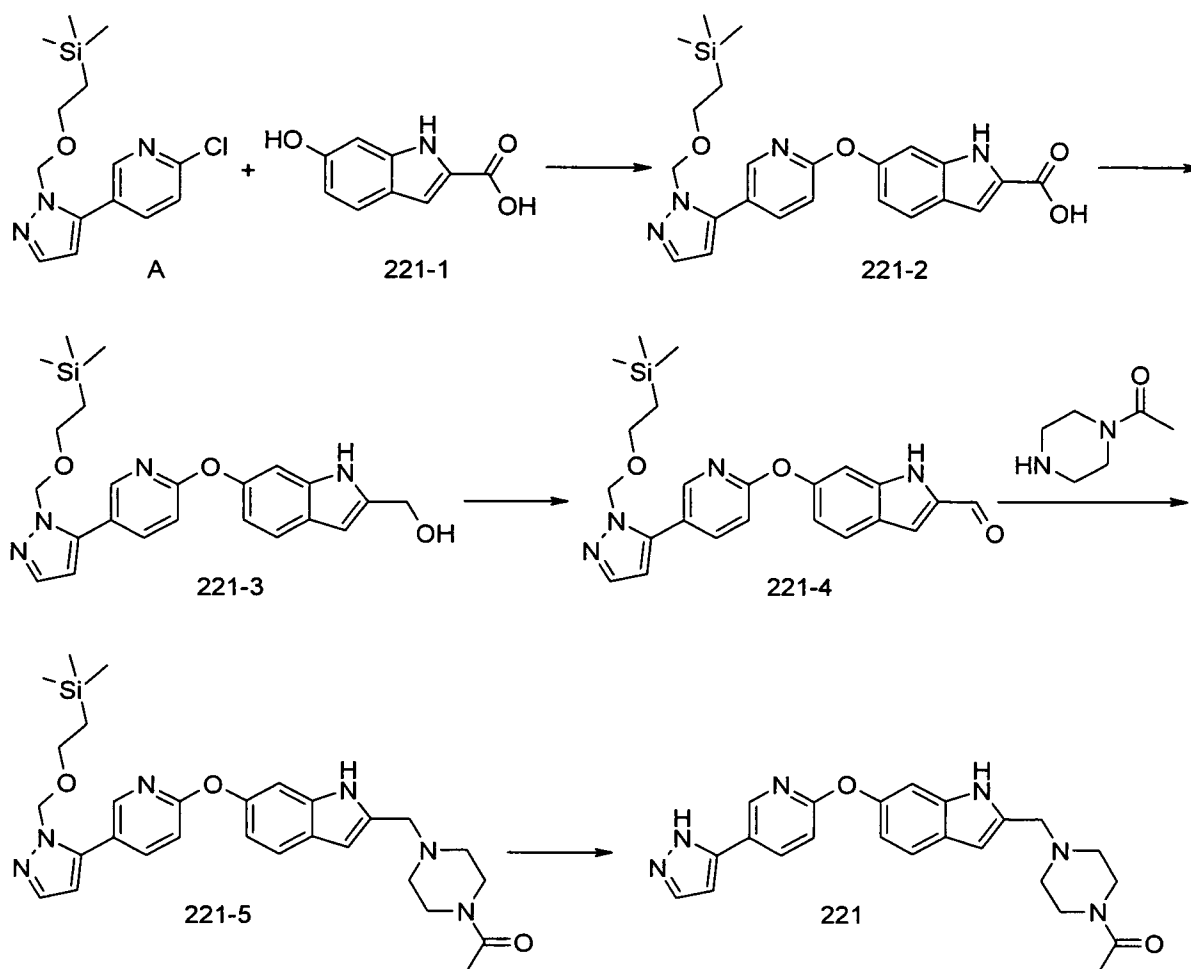
及在130°C加熱達2 h。利用H₂O稀釋該混合物，利用EtOAc萃取三次。利用H₂O洗滌合併之有機層三次，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以產生220-1。

將含於二噁烷(20 mL)中之220-1(2.00 g, 4.61 mmol)及二氧化硒(614 mg, 5.54 mmol)之溶液加熱至回流持續4 h。將混合物冷卻至環境溫度，經由矽藻土填料過濾，及濃縮。將殘質溶於EtOH(12 mL)，利用偏亞硫酸氫鈉(4 g，含於12 mL H₂O中)水溶液處理及攪拌過夜。過濾混合物，及利用EtOAc洗滌固體。濃縮濾液，溶於H₂O，及利用醚洗滌三次。利用Na₂CO₃水溶液處理水相，利用EtOAc萃取四次，利用H₂O洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以產生220-2。

攪拌含於DCM(1 mL)中之220-2(50.0 mg, 0.112 mmol)、吡咯啉(27.7 μL, 0.335 mmol)、AcOH(25 μL)及氰基硼氫化鈉(14.0 mg, 0.223 mmol)之溶液過夜。藉由利用10-90% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC歷時20分鐘純化混合物。收集所需溶離份及濃縮以產生呈TFA鹽之220-3。

攪拌含於50% TFA之DCM混合物(0.5 mL)中之220-5(25.4 mg)之溶液達2 hr。濃縮該混合物及藉由利用10-60% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC歷時20分鐘純化。收集所需溶離份及濃縮；將殘質溶於MeOH及通過PS-HCO₃筒以產生標題產物(220)。

實例221：1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1H-吡啶-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮(221)之製法



在140℃加熱含於DMSO(4 mL)中之A(500 mg, 1.61 mmol)及221-1(286 mg, 1.61 mmol)及K₂CO₃(446 g, 3.23 mmol)之溶液達2 h及在150℃加熱10 h。將反應倒入H₂O中，利用EtOAc萃取三次，利用飽和NaHCO₃水溶液洗滌三次，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以產生221-2。利用濃HCl酸化水相及利用EtOAc萃取四次，利用H₂O洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以提供另外的221-2。

將氫化鋁鋸(67.4 mg, 1.78 mmol)添加至含於乾THF(8.0 mL)中之221-2(400 mg, 68%)之溶液，及在環境溫度、Ar下攪拌所得反應達1 h。利用THF(8.0 mL)稀釋反應，及在60℃加熱達2 h。接著，添加另外的LAH(兩次，每次67.4 mg, 1.78 mmol)及在環境溫度下攪拌混合物(分別為2 h及96 h)。利用EtOAc、然後MeOH及2N NaOH中止混合物，及通過利用EtOAc溶離之矽藻土過濾。按順序利用2N NaOH及飽

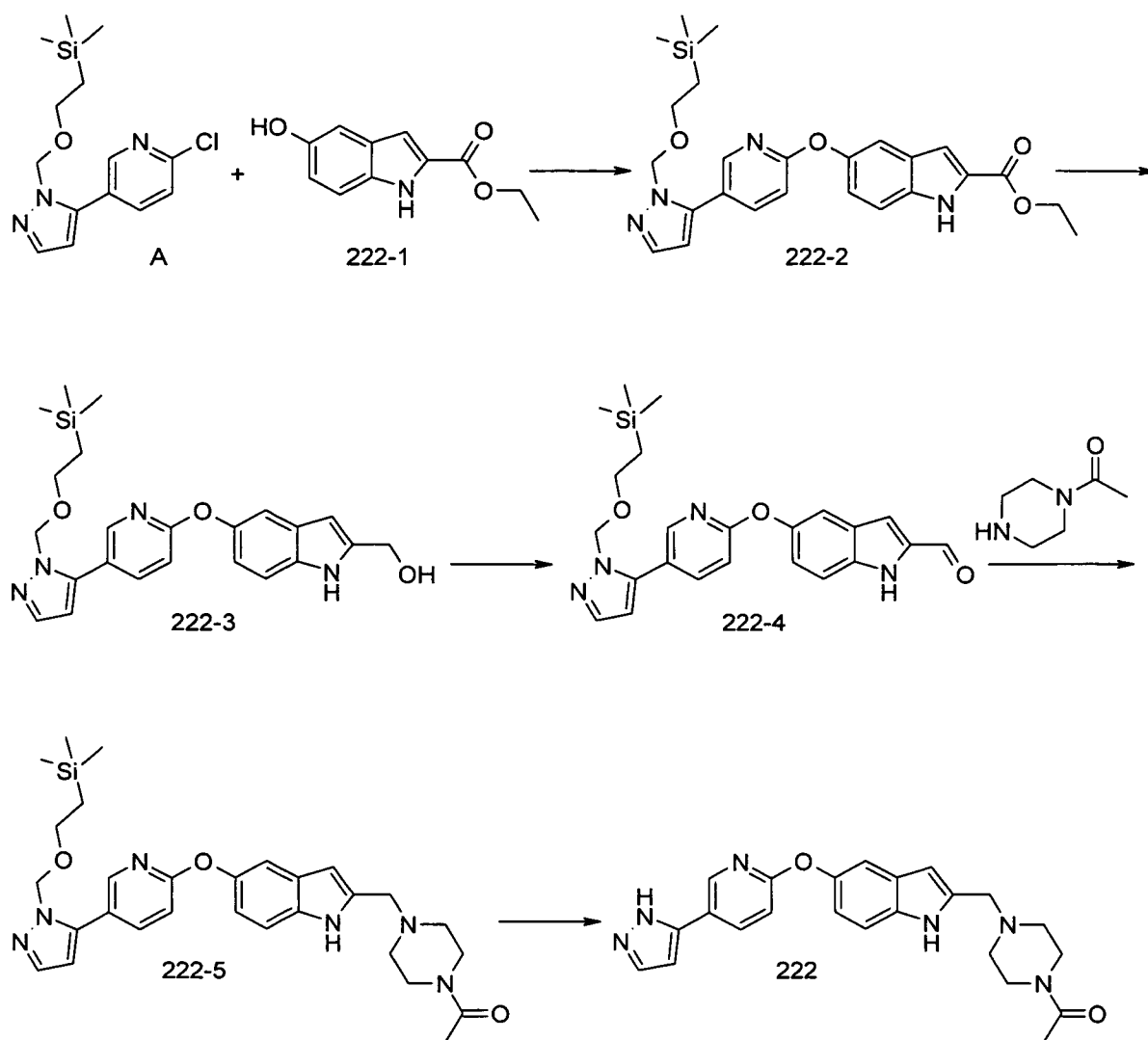
和 NH_4Cl 水溶液洗滌濾液，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。在 SiO_2 製備型板(4%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生221-3。

攪拌含於EtOH(2 mL)中之221-3(101 mg, 0.231 mmol)及二氧化錳(IV)(201 mg, 2.31 mmol)之溶液過夜。經由矽藻土過濾混合物，及真空濃縮。在 SiO_2 製備型板(4%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生221-4。

攪拌含於20%MeOH之DCM溶液(1 mL)中之221-4(70.0 mg, 0.161 mmol)、1-乙醯基哌嗪(61.9 mg, 0.483 mmol)、AcOH(50 μL)及氰基硼氫化鈉(20.2 mg, 0.322 mmol)之混合物達90 min。濃縮反應，利用 Na_2CO_3 水溶液處理，及利用EtOAc萃取三次。利用 Na_2CO_3 水溶液及 H_2O 洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。在 SiO_2 製備型板(7%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生221-5。

在 130°C 之微波中加熱含於EtOH(3 mL)中之221-5(66.0 mg, 0.121 mmol)及對甲苯磺酸吡啶鎰(152 mg, 0.605 mmol)之溶液達15 min。濃縮該混合物，及利用 H_2O 處理，及利用EtOAc萃取(4次)。利用 Na_2CO_3 水溶液使水相變成鹼性，及利用EtOAc萃取(4次)。利用 Na_2CO_3 水溶液洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。在 SiO_2 製備型板(10%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生標題產物(221)。

實例222：1-(4-{5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1H-吡啶-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮(222)之製法



利用 N_2 噴射含於DMSO(4 mL)中之A(500 mg, 1.61 mmol)、222-1(331 mg, 1.61 mmol)、 $Cs(CO_3)_2$ (1.58 g, 4.84 mmol)及CuI(307 mg, 1.61 mmol)之混合物及在 $150^\circ C$ 加熱達3 h。利用EtOAc及 H_2O 之混合物稀釋反應，利用活性炭處理，及經由矽藻土過濾。分離相及利用 H_2O 洗滌有機層(5次)，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。在 SiO_2 製備型板(3%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生222-2。

在 $0^\circ C$ 將氫化鋰鋁(88.3 mg, 0.233 mmol)添加至含於乾THF(10 mL)中之222-2(556.8 mg, 1.16 mmol)之溶液。在 $0^\circ C$ 攪拌混合物達5 min，升溫至環境溫度及攪拌達1 h。利用EtOAc，然後MeOH及2N NaOH中止反應。通過利用EtOAc溶離之矽藻土填料過濾所得混合物。按順序利用2N NaOH、水、飽和 NH_4Cl 水溶液洗滌濾液，經

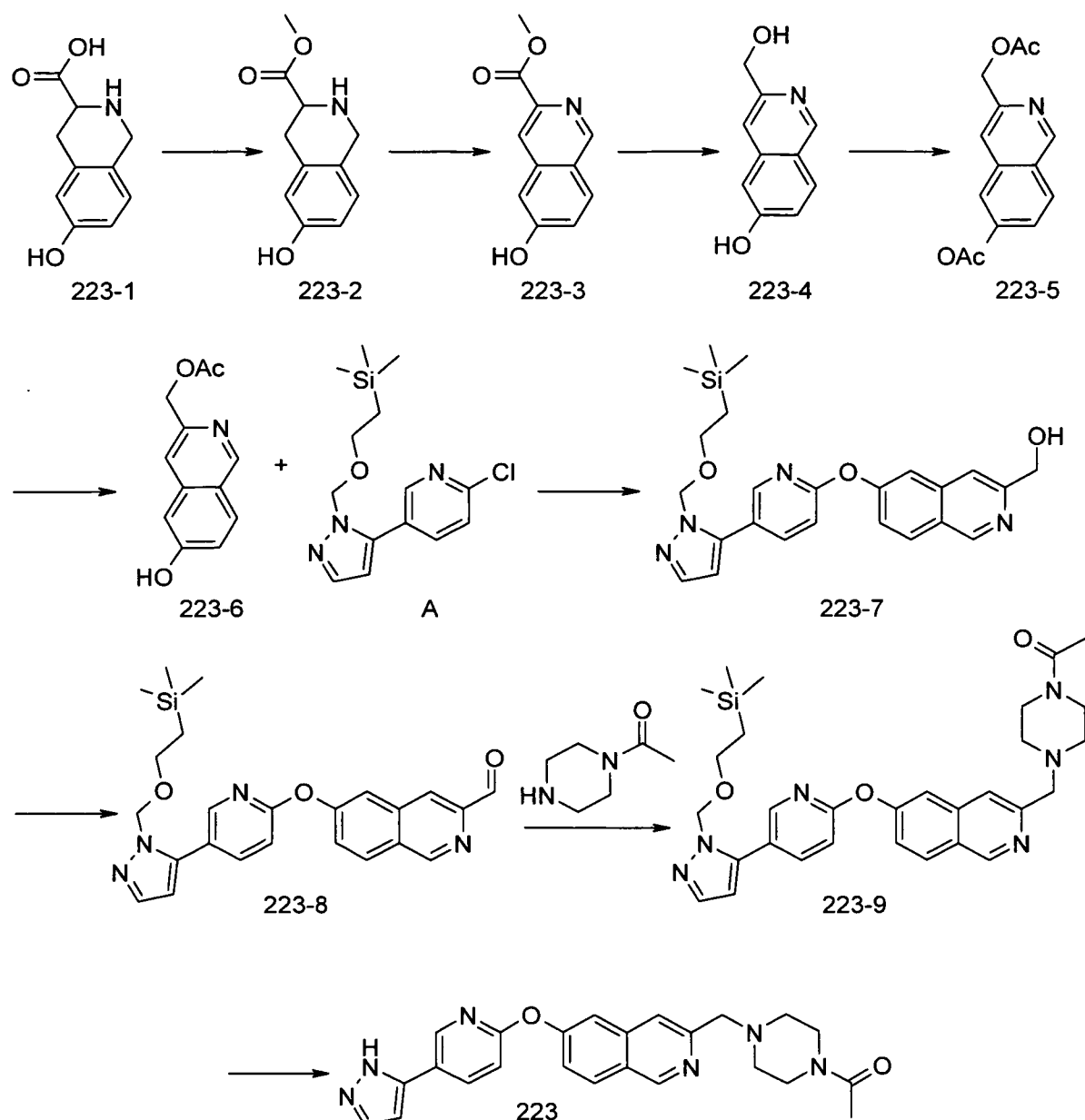
Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。在SiO₂製備型板(4%MeOH之DCM溶液)純化殘質以產生222-3。

攪拌含於EtOH(5 mL)中之222-3(246 mg, 0.563 mmol)及二氧化錳(IV)(489 mg, 5.63 mmol)之溶液過夜，經由矽藻土填料過濾，及濃縮。在SiO₂製備型板(4%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生222-4。

在環境溫度下攪拌含於20%MeOH之DCM溶液(1 mL)中之222-4(70 mg, 0.161 mmol)、1-乙醯基哌嗪(61.9 mg, 0.483 mmol)、AcOH(50 µL)及氰基硼氫化鈉(20.2 mg, 0.322 mmol)之溶液達2 h。濃縮反應，利用Na₂CO₃水溶液處理，及利用EtOAc萃取三次。利用Na₂CO₃水溶液及H₂O洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。在SiO₂製備型板(7%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生222-5。

在130°C之微波中加熱含於EtOH(3 mL)中之222-5(65.0 mg, 0.119 mmol)及對甲苯磺酸吡啶鎓(89.7 mg, 0.357 mmol)之溶液達25 min。利用EtOAc稀釋反應，利用Na₂CO₃水溶液及H₂O洗滌兩次，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。在SiO₂製備型板(10%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生標題產物(222)。

實例223：1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-異喹啉-3-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮(223)之製法



向含於MeOH(10 mL)中之223-1(1.10 g, 5.21 mmol)之冰冷懸浮液添加濃H₂SO₄(0.5 mL), 及攪拌溶液過夜。將反應倒入冰-水中, 利用NaOH水溶液(8.9 mL, 2N)中和, 及利用50%正丁醇之EtOAc溶液萃取(4次)。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾及濃縮以產生223-2。

在環境溫度下攪拌含於50% MeOH/DCM(15 mL)中之223-2(380 mg, 1.83 mmol)及DDQ(500 mg, 2.20 mmol)之溶液過夜。接著, 添加更多的DDQ(200 mg, 0.880 mmol)及繼續攪拌過夜。在SiO₂(3-5%MeOH之DCM溶液)上層析反應。將殘質溶於EtOAc, 老化達72 h, 過濾, 及利用EtOAc洗滌。利用飽和NaHCO₃水溶液(1次)及H₂O(4次)

萃取濾液。利用飽和 NH_4Cl 水溶液中中和合併之水層，及利用 EtOAc 萃取(4次)。合併有機層及利用 H_2O 洗滌(4次)。接著，將濾餅溶於飽和 NaHCO_3 水溶液，及利用 EtOAc 萃取(4次)，利用飽和 NH_4Cl 水溶液中中和，及利用 EtOAc 萃取(4次)。利用 H_2O 洗滌 EtOAc 相(4次)，與來自濾液萃取之 EtOAc 層合併，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以產生223-3。

在 -10°C 攪拌含於50% THF/EtOH (5 mL)中之硼氫化鈉(114 mg, 3.00 mmol)及氯化鈣(182 mg, 1.64 mmol)之懸浮液達20 min。添加含於50% THF/EtOH (2 mL)中之223-3(111 mg, 0.546 mmol)之溶液及攪拌混合物達1 h。利用飽和 NH_4Cl 水溶液中止反應，及利用 EtOAc (2 mL)萃取。利用 H_2O 洗滌合併之有機層(2次)。利用50%正丁醇/ EtOAc 再萃取含水層三次。濃縮合併之有機層及在 SiO_2 製備型板(15% MeOH 之 DCM 溶液)中純化以產生223-4。

將乙醯氯(55.6 μL , 0.779 mmol)添加至含於 DCM (1 mL)中之223-4(62.0 mg, 0.354 mmol)及 DIPEA (136 μL , 0.779 mmol)之冰冷懸浮液。在環境溫度下1.5 h之後，添加更多的乙醯氯(55.6 μL , 0.779 mmol)及 DIPEA (136 μL , 0.779 mmol)。1 h之後，濃縮該混合物，利用 EtOAc 稀釋，利用水及飽和 NH_4Cl 水溶液洗滌(3次)，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以產生223-5。

攪拌含於20% $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (0.3 mL)中之223-5(83.4 mg, 0.322 mmol)及乙酸銨(496 mg, 6.43 mmol)之混合物過夜。利用水稀釋反應，利用 EtOAc 萃取(4次)，利用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以產生223-6。

利用 N_2 噴射含於 DMSO (0.5 mL)中之A(103 mg, 0.332 mmol)、223-6(60.0 mg, 0.276 mmol)及 K_2CO_3 (91.6 g, 0.663 mmol)之混合物及在 160°C 加熱達2 h及在環境溫度下加熱過夜。添加甲醇(1 mL)及攪拌反應達1 h，倒入 H_2O 中，利用 EtOAc 萃取4次，利用 H_2O 洗滌(5次)，

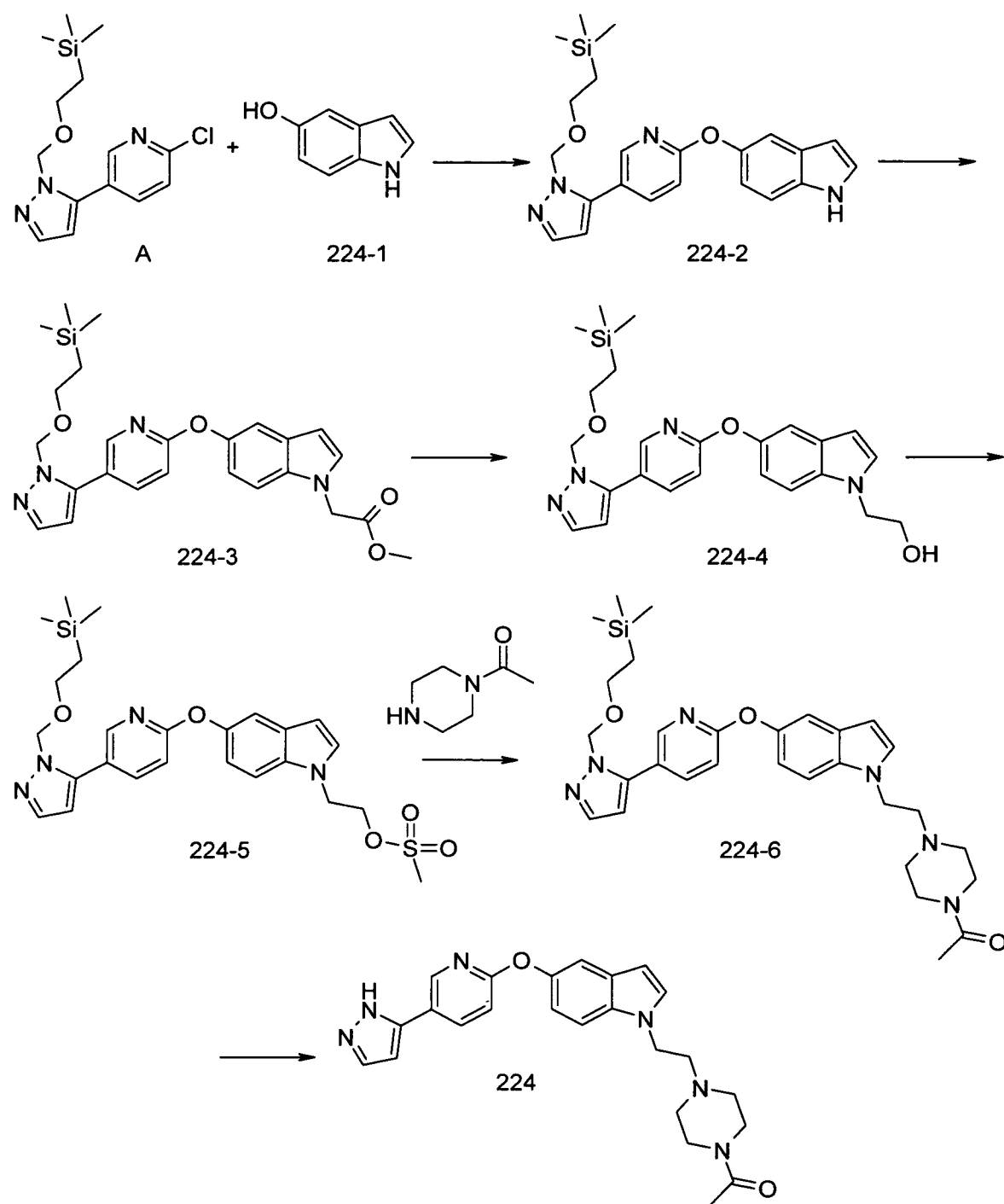
經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。在 SiO_2 製備型板(8%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生223-7。

攪拌含於EtOH(2 mL)中之223-7(97 mg, 0.216 mmol)及二氧化錳(IV)(376 mg, 4.32 mmol)之混合物過夜，經由利用MeOH溶離之矽藻土填料過濾，及濃縮。在 SiO_2 製備型板(5%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生223-8。

攪拌含於DCM(1 mL)中之223-8(26.8 mg, 0.060 mmol)、1-乙醯基哌嗪(23.1 mg, 0.180 mmol)、AcOH(25 μL)及氰基硼氫化鈉(7.5 mg, 0.12 mmol)之溶液達4 h。濃縮反應，利用 Na_2CO_3 水溶液處理，及利用EtOAc萃取三次。利用 Na_2CO_3 水溶液及水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。在 SiO_2 製備型板(1% NH_4OH +10%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生223-9。

在130°C之微波中加熱含於EtOH(2 mL)中之223-9(28 mg, 0.050 mmol)及對甲苯磺酸吡啶鎰(37.8 mg, 0.150 mmol)之溶液持續20 min。利用EtOAc稀釋反應，利用 Na_2CO_3 水溶液(2次)及水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。在 SiO_2 製備型板(1% NH_4OH + 15%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生標題產物(223)。

實例224：1-[4-(2-{5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-吡啶-1-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮(224)之製法



利用 N_2 噴射含於DMSO(4 mL)中之A(500 mg, 1.61 mmol)、224-1(215 mg, 1.61 mmol)及 K_2CO_3 (446 mg, 3.23 mmol)之混合物，及在 $140^\circ C$ 加熱達2 h。將反應倒入 H_2O 及EtOAc之混合物中，經由利用EtOAc溶離之矽藻土填料過濾。利用EtOAc萃取水相(3次)，利用 H_2O 洗滌(5次)，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。在 SiO_2 製備型板(3%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生224-2。

將溴代乙酸甲酯(77.9 μL , 0.819 mmol)添加至含於DMF(2 mL)中

之224-2(256 mg, 0.630 mmol)及 K_2CO_3 (174 mg, 1.26 mmol)之懸浮液。攪拌過夜之後，添加更多的溴代乙酸甲酯(77.9 μL , 0.819 mmol)及攪拌混合物達4天。將反應倒入水中，及利用EtOAc萃取(4次)。利用水洗滌合併之有機層(4次)，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。在 SiO_2 製備型板(1%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生224-3。

將氫化鋰鋁(31.3 mg, 0.824 mmol)添加至含於乾THF(4.0 mL)中之224-3(197 mg, 0.412 mmol)之溶液。在環境溫度下攪拌反應達1 h，及利用EtOAc、然後MeOH及2N NaOH中止反應。經由利用EtOAc溶離之矽藻土填料過濾混合物。按順序利用2N NaOH及 NH_4Cl 水溶液洗滌濾液，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。在 SiO_2 製備型板(4%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生224-4。

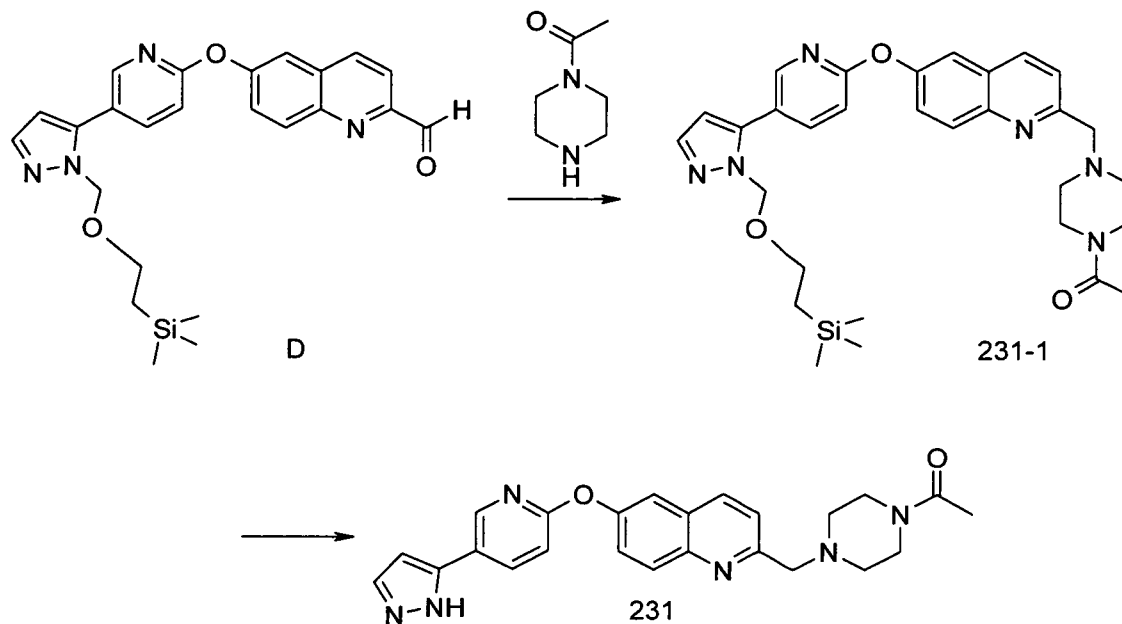
將甲磺醯氯(31.9 μL , 0.413 mmol)添加至含於DCM(3 mL)中之224-4(124 mg, 0.275 mmol)及DIPEA(95.8 μL , 0.550 mmol)之溶液。攪拌過夜之後，添加更多的DIPEA(192 μL , 1.10 mmol)及甲磺醯氯(63.8 μL , 0.826 mmol)及攪拌反應達2.5 h。濃縮該混合物，溶於EtOAc，利用 Na_2CO_3 水溶液及水(3次)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮以產生224-5。

在60°C加熱含於DMF(0.5 mL)中之224-5(88 mg, 0.138 mmol)、1-乙醯基哌嗪(88.4 mg, 0.690 mmol)、碘化鈉(41.4 mg, 0.276 mmol)及碳酸鉀(38.1 mg, 0.276 mmol)之溶液過夜。將反應倒入 H_2O 中，及利用EtOAc萃取(4次)。利用水洗滌合併之有機層(4次)，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。在 SiO_2 製備型板(7%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生224-6。

在130°C之微波中加熱含於EtOH(3 mL)中之224-6(47.5 mg, 0.0847 mmol)及對甲苯磺酸吡啶鎰(64.6 mg, 0.257 mmol)之溶液持續20 min。利用EtOAc稀釋反應，利用 Na_2CO_3 水溶液(2次)及 H_2O 洗滌，

經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及濃縮。在 SiO_2 製備型板(10%MeOH之DCM溶液)中純化殘質以產生標題產物(224)。

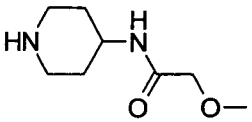
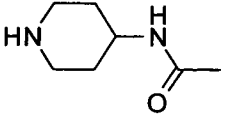
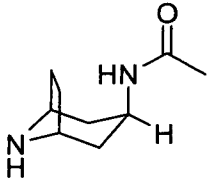
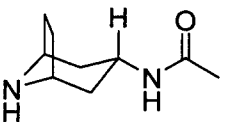
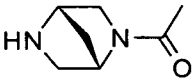
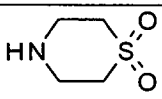
實例 231：1-(4-{6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮(231)之製法



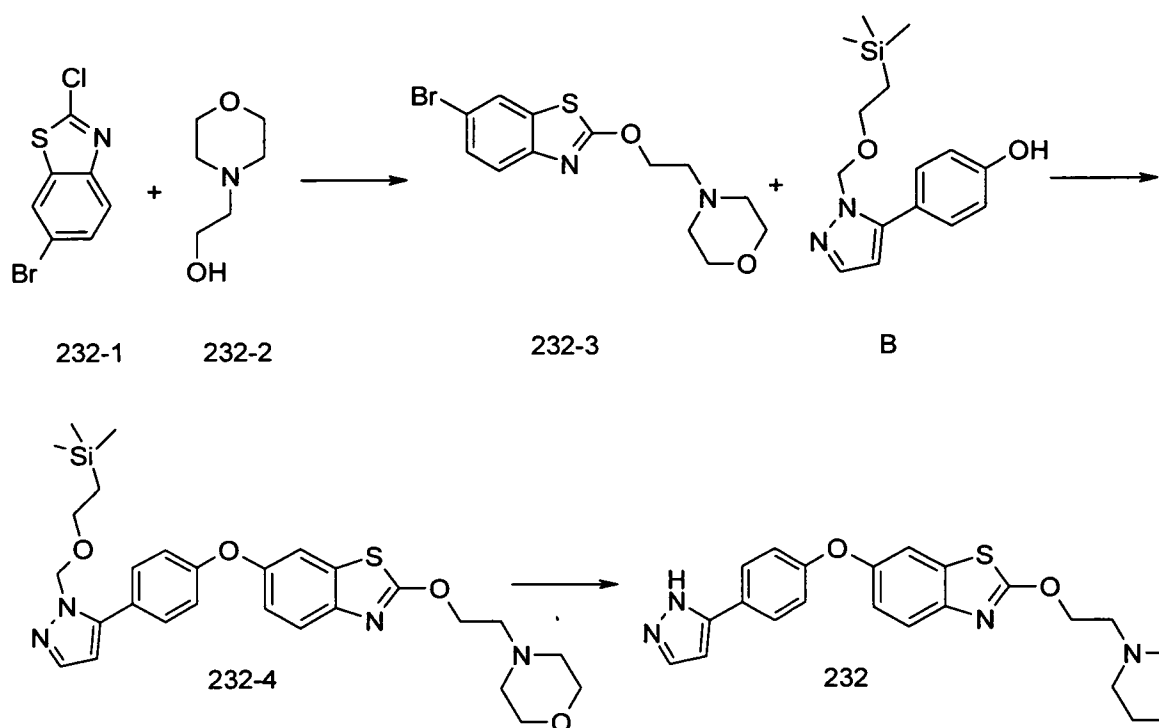
向含於DMF(5 ml)中之D(0.100 g, 0.224 mmol)之溶液添加N-乙醯基哌嗪(29.0 mg, 0.224 mmol)、1滴乙酸及硼氫化鈉(43.0 g, 1.87 mmol)。攪拌反應過夜，及藉由利用10-60% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC歷時20分鐘純化粗混合物。收集所需溶離份及濃縮以產生呈TFA鹽之231-1。

向含於MeOH(5 mL)中之231-1(50.0 mg, 0.116 mmol)之溶液添加HCl之二噁烷溶液(4 M, 100 μL)。攪拌反應達2 h及濃縮。藉由利用10-90% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC歷時20分鐘純化粗產物。收集所需溶離份及濃縮。將殘質溶於MeOH及通過PS- HCO_3 筒以產生標題產物(231)。

根據針對實例231之合成所述之程序，由適宜的胺試劑及中間產物D合成下列實例。

實例	化合物名稱	胺試劑
236	2-甲氧基-N-(1-{6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺	
237	N-(1-{6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺	
238	N-((環內)-8-{6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺	
239	N-((環外)-8-{6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺	
240	1-((S)-5-{6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙酮	
242	2-(1,1-二側氧基-1-λ-6-硫代嗎啉-4-基甲基)-6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉	

實例232：2-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-6-[4-(1H-吡啶-3-基)-苯氧基]-
 苯并噻啶(232)之製法。

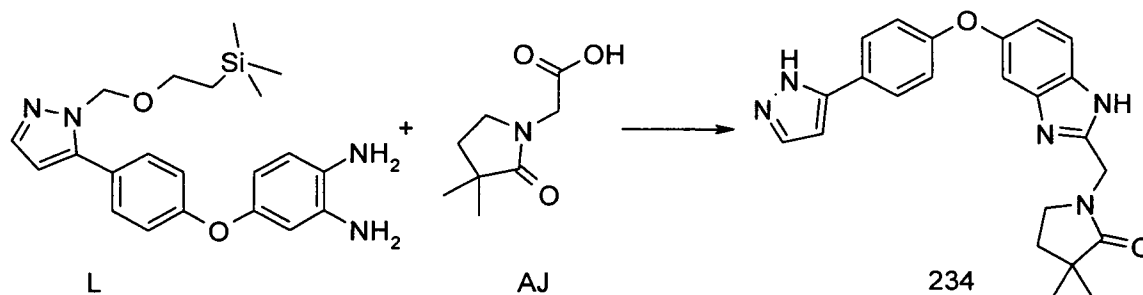


在100℃之微波中加熱含於DMF(2 mL)中之232-1(0.500 g, 2.01 mmol)、232-2(0.230 g, 2.00 mmol)及第三丁氧化鉀(0.384 g, 4.00 mmol)之混合物達10 min。過濾粗混合物及藉由利用10-90% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC歷時20分鐘純化。收集所需溶離份及濃縮以產生232-3。

利用Ar噴射含於DMSO(1 mL)中之B(0.22 g, 0.064 mmol)及232-3(0.022 g, 0.064 mmol)之混合物。接著，添加CuI(2.0 mg, 0.013 mmol)、吡啶甲酸(3.0 mg, 0.026 mmol)及磷酸鉀(26.0 g, 0.124 mmol)，及利用Ar噴射混合物及在140℃加熱達78 h。過濾粗混合物及藉由利用10-90% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC歷時20分鐘純化。收集所需溶離份及濃縮以產生232-4。

根據針對由231-1合成實例231所述之程序，由232-4合成標題產物232。

實例234：3,3-二甲基-1-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-吡咯啉-2-酮(234)之製法

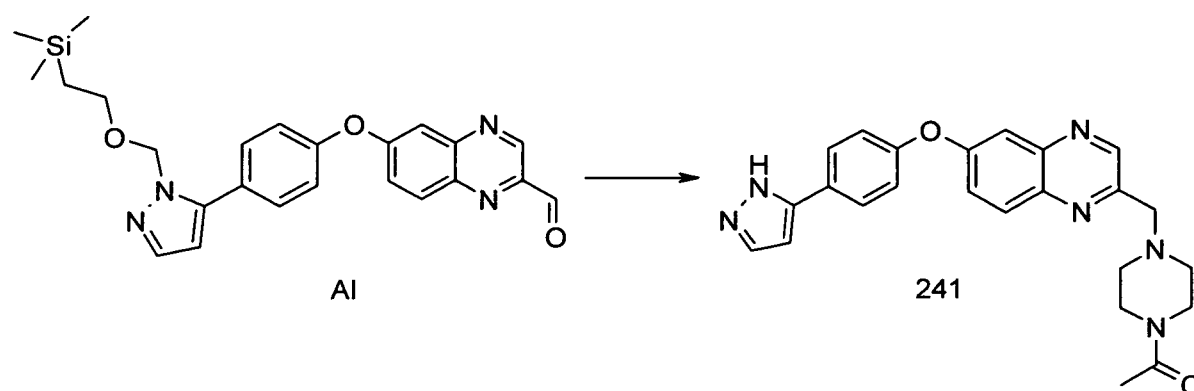


向含於DMA(1 mL)中之中間產物AJ(0.130 g, 0.759 mmol)之溶液添加PyBrop(0.653 g, 1.40 mmol)及DIPEA(99 μ L, 0.567 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物達1 h, 添加中間產物L(0.300 g, 0.757 mmol), 及在45°C攪拌所得混合物過夜。過濾粗混合物及藉由利用10-90% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC歷時20分鐘純化。收集所需溶離份及濃縮。向所得殘質添加乙酸(2 mL)及加熱混合物達18小時, 及濃縮。向殘質添加DCM(3 mL)及HCl/二噁烷(4 N, 1 mL)。攪拌反應過夜及濃縮。藉由利用10-90% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC歷時20分鐘純化粗產物。收集所需溶離份及濃縮以產生標題產物(234)。

根據針對實例(234)之合成所述之程序, 利用中間產物L及適宜的羧酸試劑合成下列實例。

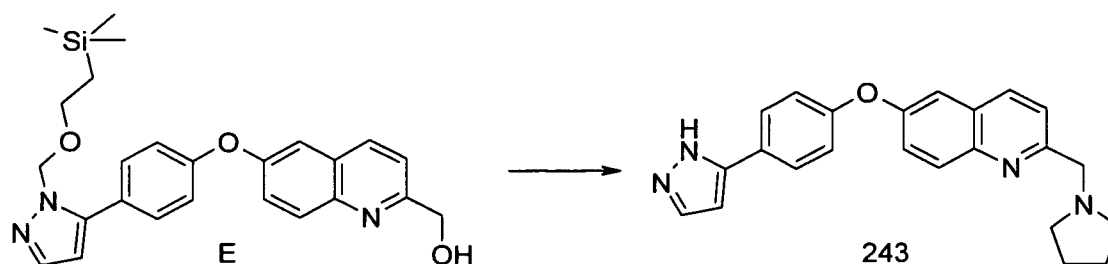
實例	化合物名稱	酸試劑
233	環丙烷羧酸甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-醯胺	
235	環丙烷羧酸乙基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-醯胺	

實例241：1-(4-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹噁啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮(241)之製法



根據針對由中間產物D合成實例231所述之程序，由中間產物AI合成標題產物(241)。

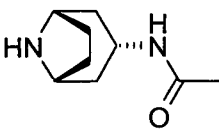
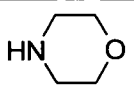
實例243：6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-吡咯啉-1-基甲基-喹啉(243)之製法



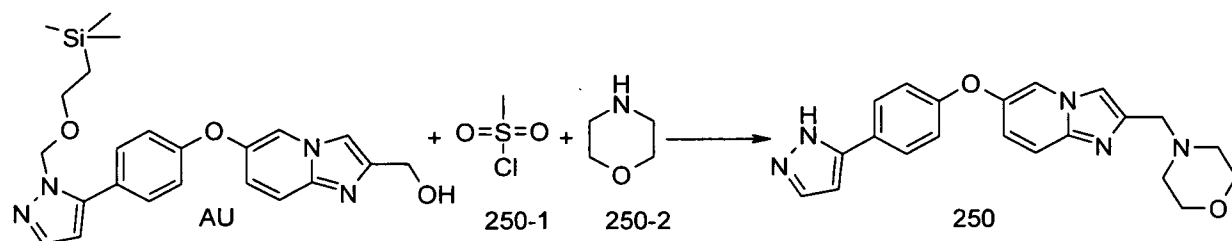
根據針對由中間產物AU合成實例250所述之程序，由中間產物E(75 mg, 0.17 mmol)及吡咯啉合成標題產物(243)。

根據針對實例243之合成所述之程序，由中間產物E及適宜的胺試劑合成下列實例。

實例	化合物名稱	胺試劑
244	2-氮雜環丁-1-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉	
245	1-(8-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙酮	
247	1-(4-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮	

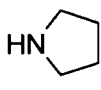
248	N-((環外)-8-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]- 喹啉-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)- 乙醯胺	
254	2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧 基]-喹啉	

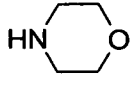
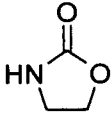
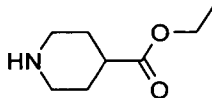
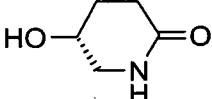
實例250：2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(250)之製法



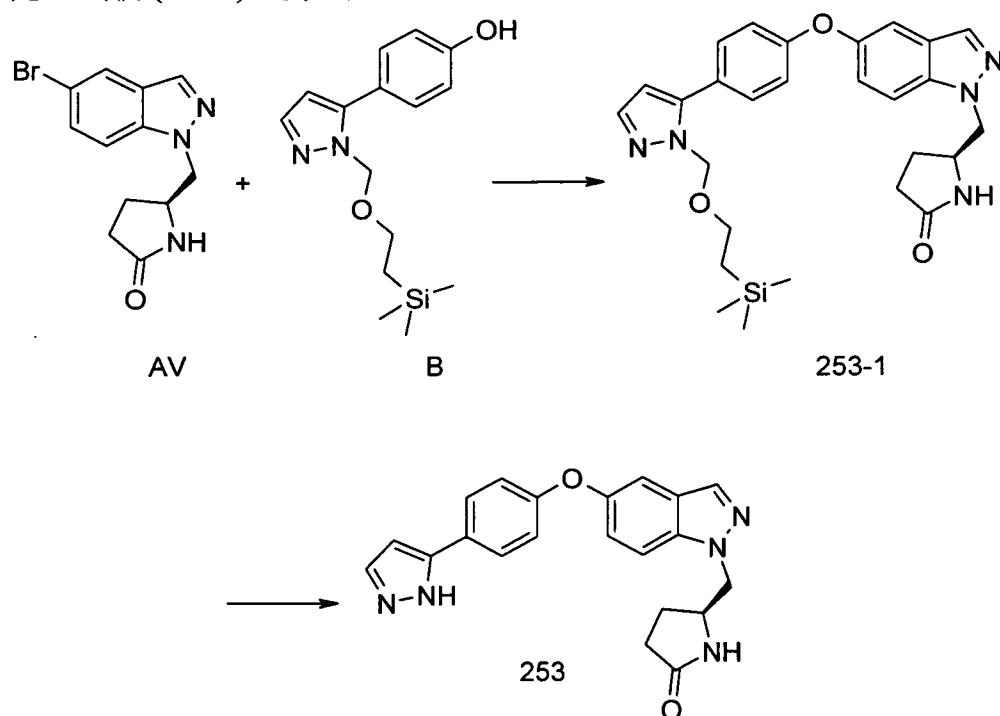
向含於DCM(3 ml)中之中間產物AU(52 mg, 0.12 mmol)之攪拌溶液添加250-1(21 mg, 0.18 mmol)及TEA(2滴)。在環境溫度下3 h之後，添加250-2(52 mg, 0.60 mmol)，及攪拌混合物達3 h。濃縮該混合物及利用HCl之二噁烷溶液(4M, 4 ml)處理，及攪拌過夜。濃縮反應混合物，及藉由利用0-60% MeCN水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相HPLC純化所得殘質以產生呈TFA鹽之標題產物(250)。

根據針對實例250之合成所述之程序，由中間產物AU及適宜的親核試劑(胺、醯胺或醇)合成下列實例。一般而言，在添加至反應混合物之前，利用含於DMF中之NaH(2當量)活化胺基甲酸酯及醇親核試劑。對於實例259之合成而言，利用HCl水溶液(1M)替代HCl之二噁烷溶液，從而促進串聯SEM脫保護以及酯水解。

實例	化合物名稱	親核試劑
246	6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-吡咯啉-1- 基甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶	

252	2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯 甲基]-咪唑并[1,2-a]吡啶	
255	3-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并 [1,2-a]吡啶-2-基甲基}-噁唑烷-2-酮	
259	1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并 [1,2-a]吡啶-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸	
260	(R)-5-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑 并[1,2-a]吡啶-2-基甲氧基}-哌啶-2-酮	

實例 253：(S)-5-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡啶-1-基甲基}-
吡咯啉-2-酮(253)之製法

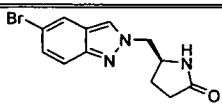


根據針對 258-3 之合成所述之程序，由中間產物 AV(153 mg，
0.520 mmol)及 B(151 mg，0.520 mmol)合成化合物 253-1。

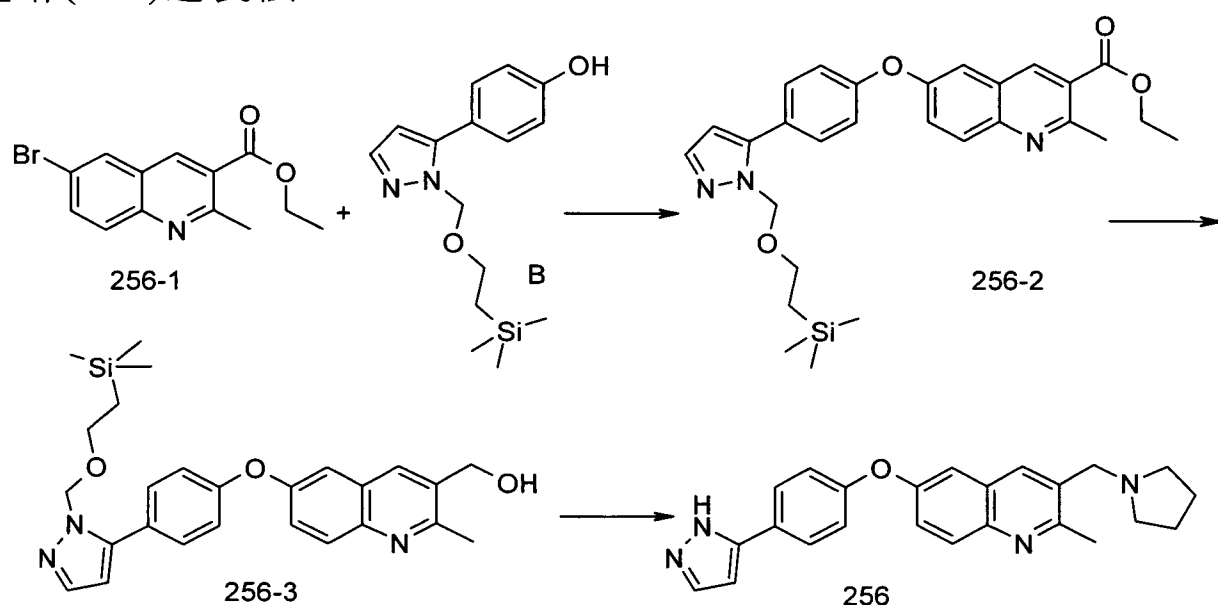
利用 HCl 之二噁烷溶液(4M，4 ml)處理化合物 253-1(107 mg，
0.210 mmol)之溶液。在環境溫度下攪拌混合物達 4 h 及濃縮。殘質利
用 5-50% MeCN 水溶液(+0.1% TFA)溶離之反相 HPLC 純化。合併含有
所需產物之溶離份及濃縮。將殘質溶於 MeOH，通過 PS-HCO₃ 筒，及

濃縮以提供標題化合物(253)。

根據針對實例253之合成所述之程序，由中間產物AW及B合成下列實例。

實例	化合物名稱	中間產物(AW)
251	(S)-5-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]- 吡啶-2-基甲基}-吡咯啉-2-酮	

實例256：2-甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-3-吡咯啉-1-基甲基-喹啉(256)之製法

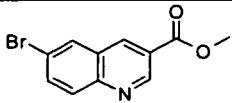
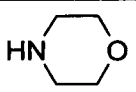


根據針對258-3之合成所述之程序，由中間產物256-1(372 mg，1.27 mmol)及B(367 mg，1.27 mmol)合成化合物256-2。

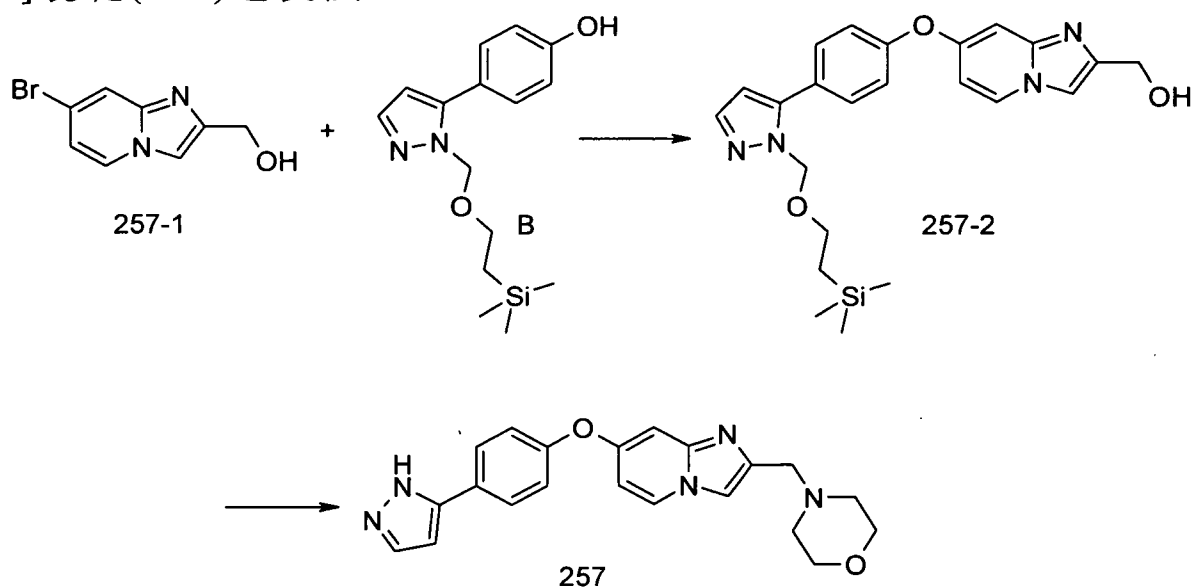
根據針對由AU-3合成中間產物AU所述之程序，由256-2(267 mg，0.53 mmol)合成化合物256-3。

根據針對實例250之合成所述之程序，由256-3(66 mg，0.14 mmol)及吡咯啉合成標題產物(256)。

根據針對實例256之合成所述之程序，利用適宜的喹啉及胺試劑合成下列實例。

實例	化合物名稱	喹啉試劑	胺試劑
249	3-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉		

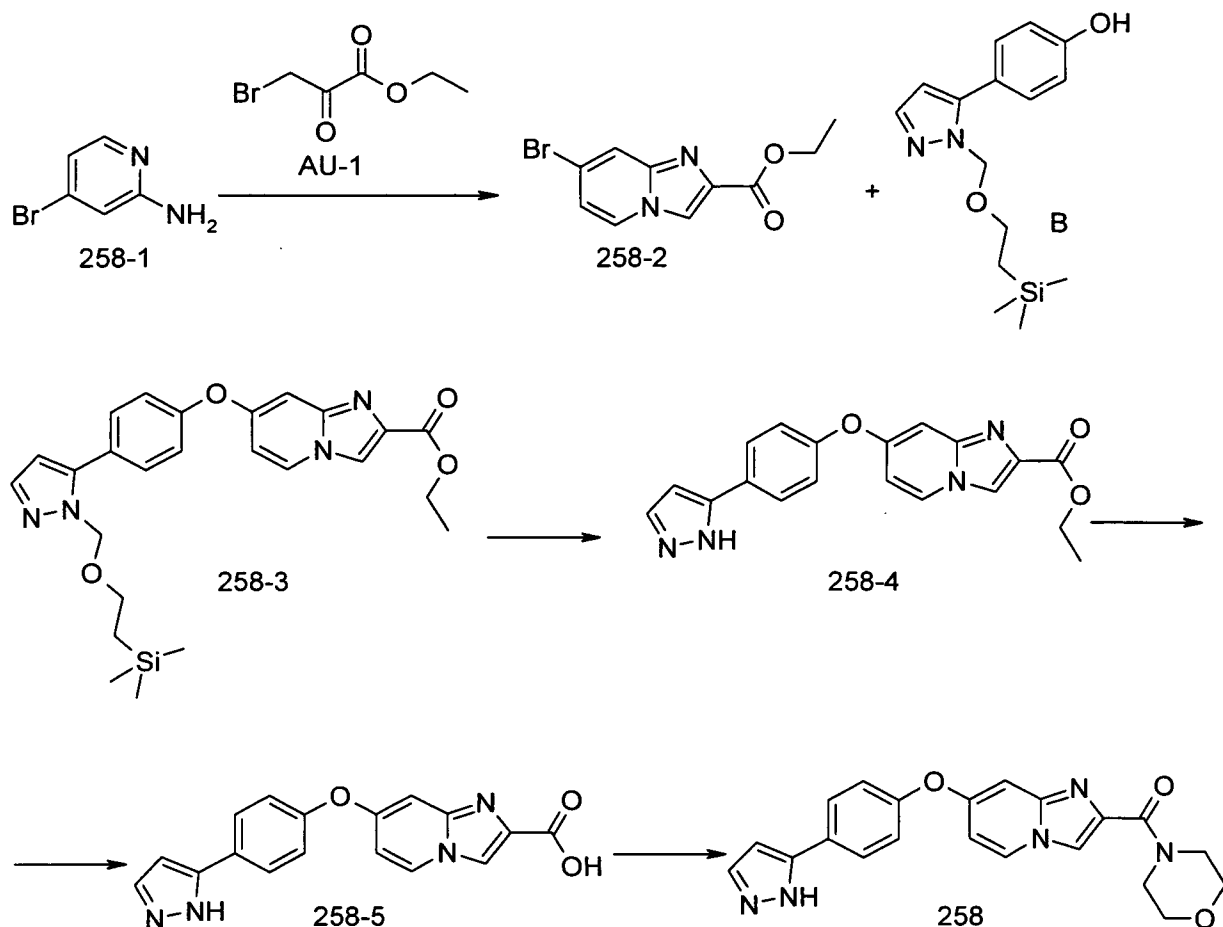
實例257：2-嗎啉-4-基甲基-7-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(257)之製法



根據針對258-3之合成所述之程序，由257-1(60 mg，0.26 mmol)及B(92 mg，0.32 mmol)製備化合物257-2。

根據針對實例250之合成所述之程序，由257-2(53 mg，0.12 mmol)合成標題產物(257)。

實例258：嗎啉-4-基-{7-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-甲酮(258)之製法



向含於THF(40 ml)中之258-1(2.477 g, 14.3 mmol)之溶液添加AU-1(2.20 mL, 15.8 mmol), 及在回流下加熱混合物達2 h。添加含於乙醇(15 ml)中之TEA(5 ml)之溶液。在80℃攪拌2 h之後, 將混合物冷卻至環境溫度, 及過濾。將殘質溶於EtOAc, 利用水洗滌, 及濃縮。在SiO₂(0-70%EtOAc之庚烷溶液)中純化殘質以產生258-2。

利用N₂噴射含於DMSO(6 ml)中之258-2(300 mg, 1.12 mmol)、B(356 mg, 1.23 mmol)、CuI(21 mg, 0.11 mmol)、K₃PO₄(473 mg, 2.23 mmol)及吡啶甲酸(28 mg, 0.22 mmol)之混合物達5 min, 及在90℃加熱過夜。將反應混合物冷卻至環境溫度, 利用EtOAc及水稀釋, 及過濾。利用水及鹽水洗滌濾液。有機層經乾燥, 濃縮, 及在SiO₂(0-6%, MeOH之DCM溶液)上純化以產生258-3。

利用HCl之二噁烷溶液(4M, 4 ml)處理含於DCM(2 ml)中之258-3(102 mg, 0.210 mmol)之溶液。在環境溫度下攪拌混合物達4 h及濃

縮。利用 NH_3 之甲醇溶液(7M, 5 ml)處理殘質及攪拌達1 h。濃縮該混合物及在 SiO_2 (0-10%MeOH之DCM溶液)純化殘質以產生258-4。

利用 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (7.0 mg, 0.17 mmol)處理含於水/二噁烷之混合物(1:1, 4 ml)中之反應物258-4(39 mg, 0.11 mmol)之溶液。攪拌反應過夜及濃縮。將殘質溶於水(1 ml), 及利用HCl(1 M)處理直到形成沉澱物。過濾混合物以產生258-5。

在環境溫度下攪拌含於DMF(2 ml)中之258-5(29 mg, 0.09 mmol)、TBTU(29 mg, 0.09 mmol)及嗎啉(24 mg, 0.27 mmol)之混合物過夜。利用EtOAc稀釋該混合物及利用水及鹽水洗滌。有機層經乾燥, 濃縮, 及在 SiO_2 (0-3%MeOH/DCM)中純化以產生標題產物(258)。

表2：化合物1至260之質譜數據

實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)	實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)	實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)
1	458.4	2.65	91	364.3	0.32	181	390.5	2.48
2	428.3	2.65	92	418.3	2.46	182	404.4	2.57
3	371.3	2.73	93	431.3	2.63	183	406.4	2.68
4	401.3	2.65	94	432.4	2.56	184	406.4	2.69
5	428.3	2.64	95	445.3	2.54	185	406.4	2.62
6	442.3	2.65	96	425.3	2.51	186	422.4	2.68
7	484.3	2.63	97	390.3	2.43	187	489.3	2.63
8	350.3	2.74	98	392.4	2.65	188	374.4	2.63
9	434.4	2.62	99	411.3	2.64	189	378.4	2.6
10	444.3	2.56	100	390.3	2.43	190	485.2	3.76

實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)	實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)	實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)
11	471.3	2.42	101	390.3	2.43	191	334.3	2.51
12	442.4	2.64	102	390.5	2.65	192	378.4	2.57
13	458.4	2.63	103	404.4	2.7	193	432.4	2.71
14	376.3	2.51	104	404.4	2.61	194	376.3	2.51
15	470.3	2.66	105	388.4	2.61	195	404.4	2.5
16	443.4	2.48	106	404.3	2.4	196	428.3	2.57
17	447.4	2.59	107	397.3	2.63	197	447.4	2.64
18	441.3	2.42	108	443.4	2.78	198	459.4	2.63
19	372.4	2.63	109	459.3	2.59	199	392.4	2.6
20	414.4	2.61	110	457.4	2.63	200	431.4	2.57
21	358.4	2.62	111	391.3	2.4	201	475.4	2.59
22	400.4	2.72	112	490.3	2.39	202	375.3	2.58
23	386.4	2.67	113	377.2	2.32	203	461.4	2.62
24	455.4	2.62	114	377.3	2.64	204	402.2	3.74
25	332.4	2.93	115	415.4	2.59	205	402.2	2.66
26	457.3	2.66	116	459.4	2.57	206	418.4	2.61
27	445.3	2.56	117	375.4	2.74	207	360.4	2.43
28	459.3	2.42	118	335.4	2.83	208	402.2	2.66
29	443.4	2.63	119	401.4	3.02	209	483.3	3.81
30	455.4	2.38	120	418.3	2.49	210	388.3	2.58
31	454.4	2.43	121	403.4	2.59	211	485.2	3.74
32	455.4	2.43	122	390.4	2.68	212	416.4	2.65

實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)	實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)	實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)
33	473.3	2.58	123	345.4	2.62	213	491.3	3.8
34	389.4	2.56	124	491.1	2.73	214	430.4	2.48
35	427.4	2.58	125	434.3	2.71	215	479.3	2.78
36	443.5	2.56	126	363.3	2.6	216	359.3	2.42
37	457.3	2.62	127	361.4	2.63	217	374.5	2.52
38	459.3	2.58	128	448.3	2.42	218	362.4	2.66
39	507.2	2.41	129	460.4	2.44	219	433.4	2.63
40	499.3	2.6	130	474.3	2.46	220	373.3	2.36
41	455.4	2.43	131	459.4	2.65	221	417.4	2.56
42	459.3	2.58	132	471.2	2.59	222	417.4	2.57
43	430.4	2.56	133	446.3	2.61	223	429.4	2.58
44	471.3	2.6	134	446.3	2.44	224	431.5	2.59
45	429.4	2.63	135	448.3	2.62	225	473.4	0.34
46	473.4	2.59	136	432.4	2.43	226	390.3	2.5
47	389.4	2.57	137	433.4	2.6	227	402.3	2.53
48	428.3	2.63	138	446.3	2.44	228	404.4	2.61
49	401.4	2.57	139	457.3	2.57	229	418.4	2.64
50	499.3	2.62	140	459.3	2.58	230	404.4	2.59
51	451.3	2.66	141	482.2	2.45	231	429.3	2.43
52	360.4	2.56	142	459.4	2.66	232	423.4	2.62
53	404.4	2.69	143	434.4	2.61	233	388.3	2.63
54	358.3	2.61	144	419.5	2.58	234	402.4	2.66

實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)	實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)	實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)
55	404.4	2.61	145	457.4	2.58	235	402.5	2.7
56	402.3	2.68	146	471.3	2.6	236	473.2	2.59
57	471.3	2.59	147	441.3	2.61	237	443.3	2.47
58	402.5	2.55	148	455.3	2.64	238	469.3	2.57
59	402.3	2.59	149	418.3	2.62	239	469.3	2.58
60	374.4	2.54	150	535.3	2.53	240	441.4	2.53
61	433.3	0.34	151	508.3	2.74	241	429.5	2.62
62	390.5	2.53	152	362.4	2.54	242	436.2	2.65
63	457.3	2.75	153	388.3	2.71	243	371.4	2.62
64	417.3	0.35	154	337.3	0.23	244	357.3	2.56
65	456.3	2.55	155	392.4	2.64	245	454.4	2.67
66	376.3	0.36	156	418.4	2.52	246	360.3	2.56
67	374.3	0.33	157	390.5	2.54	247	428.3	2.66
68	401.3	2.97	158	348.4	2.57	248	468.4	2.68
69	321.2	2.6	159	418.4	2.5	249	387.3	2.93
70	459.3	2.57	160	431.5	2.57	250	376.3	2.55
71	472.4	2.62	161	362.4	2.55	251	374.4	2.68
72	388.3	2.6	162	348.4	2.59	252	374.4	0.34
73	368.3	2.43	163	388.3	2.65	253	374.4	2.74
74	376.3	2.68	164	388.3	2.9	254	387.3	2.82
75	374.4	2.69	165	388.3	2.91	255	376.3	0.34
76	404.4	2.64	166	404.4	2.51	256	385.3	2.5

實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)	實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)	實例	觀測 質量 (m/z)	R.T. (min)
77	390.3	2.62	167	404.4	2.64	257	376.3	0.33
78	390.3	2.63	168	418.4	2.53	258	390.4	2.59
79	388.4	2.64	169	461.4	2.65	259	418.3	2.55
80	376.3	2.53	170	463.4	2.61	260	404.4	2.82
81	404.4	2.64	171	388.3	2.9			
82	392.4	2.65	172	404.4	2.51			
83	375.4	2.5	173	404.4	2.9			
84	404.4	2.59	174	388.3	3.73			
85	404.4	2.46	175	390.5	2.59			
86	406.4	2.54	176	438.4	2.8			
87	420.4	2.61	177	471.3	2.61			
88	445.4	2.62	178	400.3	2.62			
89	374.4	2.58	179	360.4	2.55			
90	431.5	2.64	180	362.4	2.55			

生物性質評估

在測量酶斷裂精胺醯基-胺基甲基香豆素(Arg-AMC)之肽鍵之能力的酶學檢定中，評估本發明之化合物影響人類LTA₄水解酶之能力。在室溫下，在反應緩衝劑(50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、100 mM KCl、0.5%牛血清白蛋白)中組合LTA₄H酶(1 nM最終濃度)、Arg-AMC底物(50 μM最終濃度)及化合物，持續1 h。藉由測量胺基甲基香豆素產物之螢光(激發波長380 nm/發射波長460 nm)，評估產物之形成。一般而言，在LTA₄H酶學檢定中之化合物之較佳效力範圍(IC₅₀)係介於0.1 nM

至10 μM 之間，更佳效力範圍為0.1 nM至0.1 μM ，及最佳效力範圍為0.1 nM至10 nM。

表3：LTA₄H酶學檢定之IC₅₀值

實例	肽酶 IC ₅₀ (nM)	實例	肽酶 IC ₅₀ (nM)	實例	肽酶 IC ₅₀ (nM)	實例	肽酶 IC ₅₀ (nM)
1	0.63	67	1.4	133	0.35	199	0.13
2	0.39	68	4.2	134	0.28	200	0.47
3	0.34	69	3.9	135	0.56	201	0.61
4	0.54	70	0.16	136	0.63	202	0.32
5	0.46	71	0.14	137	0.57	203	0.77
6	0.37	72	0.14	138	0.39	204	0.98
7	0.68	73	0.36	139	0.39	205	1.2
8	0.35	74	0.099	140	0.93	206	0.42
9	4.2	75	0.24	141	0.35	207	0.17
10	0.53	76	0.2	142	0.25	208	1.2
11	0.65	77	0.099	143	0.85	209	0.66
12	0.45	78	0.089	144	0.64	210	0.82
13	0.59	79	0.3	145	0.4	211	0.8
14	1.2	80	0.09	146	0.37	212	1.2
15	2.4	81	0.27	147	0.48	213	0.77
16	1.1	82	0.077	148	0.46	214	2.5
17	1.1	83	0.88	149	1.2	215	5.0
18	2.0	84	0.36	150	0.32	216	0.2
19	0.24	85	0.24	151	0.4	217	0.12
20	0.3	86	0.056	152	0.1	218	0.097

實例	肽酶 IC ₅₀ (nM)	實例	肽酶 IC ₅₀ (nM)	實例	肽酶 IC ₅₀ (nM)	實例	肽酶 IC ₅₀ (nM)
21	0.22	87	0.36	153	0.17	219	0.22
22	0.36	88	0.23	154	0.19	220	1.7
23	0.48	89	0.086	155	0.18	221	0.27
24	0.33	90	0.45	156	0.22	222	0.73
25	0.5	91	0.21	157	0.11	223	0.94
26	0.57	92	0.11	158	0.28	224	2.3
27	0.72	93	0.58	159	0.19	225	0.13
28	0.87	94	1.3	160	0.38	226	0.3
29	0.66	95	0.83	161	0.14	227	0.054
30	1.1	96	0.79	162	0.61	228	0.16
31	1.0	97	0.54	163	0.065	229	0.22
32	0.85	98	0.18	164	0.14	230	0.19
33	0.77	99	0.93	165	0.075	231	0.55
34	5.7	100	0.42	166	0.21	232	1.4
35	0.49	101	0.55	167	0.14	233	0.24
36	0.98	102	0.91	168	0.13	234	0.26
37	0.86	103	0.27	169	0.25	235	0.43
38	0.76	104	0.27	170	0.35	236	0.96
39	2.0	105	0.53	171	0.11	237	0.84
40	0.47	106	0.17	172	0.07	238	0.61
41	0.99	107	2.0	173	0.16	239	0.43
42	0.88	108	0.54	174	0.65	240	0.94
43	3.9	109	0.47	175	0.17	241	3.5

實例	肽酶 IC ₅₀ (nM)	實例	肽酶 IC ₅₀ (nM)	實例	肽酶 IC ₅₀ (nM)	實例	肽酶 IC ₅₀ (nM)
44	0.71	110	0.7	176	0.32	242	1.6
45	2.8	111	2.0	177	0.33	243	0.065
46	1.6	112	2.1	178	0.74	244	0.048
47	1.3	113	2.6	179	0.2	245	0.18
48	2.1	114	0.75	180	0.13	246	0.17
49	8.9	115	1.7	181	0.21	247	0.21
50	2.8	116	0.95	182	0.062	248	0.083
51	8.1	117	4.4	183	0.17	249	0.37
52	0.12	118	7.0	184	0.2	250	0.57
53	0.096	119	20	185	0.45	251	0.87
54	0.13	120	25	186	0.23	252	0.93
55	0.13	121	1.5	187	0.31	253	1.4
56	0.18	122	0.97	188	0.13	254	0.7
57	0.13	123	0.44	189	0.23	255	1.7
58	0.13	124	0.061	190	0.53	256	1.6
59	0.13	125	0.29	191	0.18	257	2.5
60	0.23	126	0.51	192	0.17	258	10
61	0.21	127	0.68	193	0.13	259	0.12
62	0.13	128	0.74	194	0.18	260	5.3
63	0.11	129	0.92	195	0.14		
64	0.14	130	0.26	196	0.17		
65	0.15	131	0.17	197	0.46		
66	0.14	132	0.28	198	0.35		

另外在人類全血(HWB)檢定中測試本發明之化合物以測定其在細胞系統中抑制LTB₄之合成的能力。將化合物與肝素化人類全血組合及在37°C培養15分鐘。接著添加卡西黴素(Calcimycin)(20 μM最終濃度，在磷酸鹽緩衝鹽水中製備，pH 7.4)及在37°C另外培養混合物30分鐘。在低速(1500 x g)下離心樣本5 min及除去血漿層。接著利用基於抗體之均相時差式螢光法(CisBio, Bedford, MA)測量血漿LTB₄濃度。一般而言，在HWB檢定中，化合物之較佳效力範圍(IC₅₀)係介於10 nM至10 M之間，更佳效力範圍為10 nM至1 M，及最佳效力範圍為10 nM至100 nM。表4顯示本發明之代表性化合物在HWB檢定中之效力。

表4. 在人類全血中之LTB₄產生抑制檢定之IC₅₀值

實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)
1	180	67	480	133	150	199	190
2	130	68	590	134	150	200	190
3	120	69	650	135	180	201	190
4	190	70	230	136	190	202	200
5	220	71	260	137	190	203	200
6	210	72	320	138	190	204	210
7	180	73	330	139	200	205	210
8	99	74	67	140	200	206	210
9	1300	75	84	141	200	207	220
10	150	76	87	142	210	208	220
11	180	77	88	143	230	209	220
12	190	78	95	144	260	210	230
13	200	79	98	145	210	211	230

實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)
14	310	80	98	146	160	212	250
15	810	81	100	147	160	213	390
16	250	82	110	148	150	214	400
17	430	83	120	149	250	215	680
18	580	84	120	150	300	216	110
19	70	85	120	151	310	217	81
20	82	86	120	152	71	218	110
21	86	87	120	153	89	219	110
22	89	88	130	154	95	220	160
23	90	89	130	155	95	221	170
24	99	90	130	156	95	222	230
25	110	91	140	157	98	223	230
26	130	92	140	158	110	224	540
27	150	93	150	159	110	225	130
28	150	94	150	160	110	226	170
29	190	95	150	161	120	227	170
30	190	96	160	162	120	228	180
31	200	97	160	163	120	229	190
32	210	98	160	164	120	230	200
33	230	99	170	165	120	231	150
34	800	100	170	166	120	232	160
35	220	101	190	167	120	233	170
36	240	102	190	168	120	234	180
37	270	103	190	169	120	235	180

實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)
38	280	104	190	170	120	236	200
39	280	105	200	171	130	237	210
40	300	106	200	172	130	238	250
41	320	107	220	173	130	239	260
42	360	108	230	174	140	240	340
43	380	109	230	175	140	241	980
44	410	110	240	176	140	242	210
45	420	111	280	177	140	243	66
46	540	112	280	178	150	244	120
47	570	113	470	179	150	245	170
48	740	114	500	180	150	246	180
49	860	115	550	181	150	247	190
50	1100	116	580	182	150	248	200
51	2200	117	650	183	150	249	200
52	66	118	760	184	150	250	210
53	67	119	2000	185	150	251	220
54	94	120	3100	186	150	252	250
55	100	121	390	187	150	253	300
56	110	122	200	188	160	254	330
57	110	123	240	189	160	255	360
58	120	124	130	190	170	256	480
59	130	125	100	191	170	257	650
60	140	126	110	192	170	258	2000
61	140	127	130	193	170	259	2100

實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)
62	150	128	170	194	180	260	2200
63	150	129	190	195	180		
64	180	130	99	196	180		
65	180	131	120	197	180		
66	240	132	140	198	180		

使用方法

本發明之化合物為白三烯A₄水解酶(LTA₄H)之有效抑制劑及因此抑制白三烯產生。因此，在本發明之一個實施例中，提供利用本發明之化合物治療白三烯介導之病變的方法。在另一實施例中，提供利用本發明之化合物治療心血管疾病、炎症、過敏症、肺病及纖維性疾病、腎病及癌症的方法。

在一個實施例中，本發明係關於一種本發明之化合物，其用作用於治療白三烯介導之病變之藥物。在另一實施例中，本發明係關於一種本發明之化合物，其用於治療心血管疾病、炎症、過敏症、肺病及纖維性疾病、腎病及癌症之方法中。

在一個實施例中，本發明係關於本發明之化合物於用於製備治療白三烯介導之病變之藥物的用途。在另一實施例中，本發明係關於本發明之化合物於製備用於治療心血管疾病、炎症、過敏症、肺病及纖維性疾病、腎病及癌症之藥物的用途。

在一個實施例中，本發明係關於一種本發明之化合物，其用作用於治療白三烯介導之病變之藥物。在另一實施例中，本發明係關於一種本發明之化合物，其用於治療心血管疾病、炎症、過敏症、肺病及纖維性疾病、腎病及癌症之方法中。

不希望受理論限制，藉由抑制LTA₄H之活性，本發明之化合物阻

斷 LTB_4 之產生，該 LTB_4 之產生源自藉由5-LO氧化花生四烯酸的及隨後代謝。因此， LTA_4H 活性之抑制為一種用於預防及治療多種由 LTB_4 介導之疾病的有吸引力的方式。該等疾病包括：

心血管疾病，其包括動脈粥樣硬化、心肌梗塞、中風、主動脈瘤、鎌狀紅細胞危象、局部缺血再灌注損傷、肺動脈高血壓及敗血症；

過敏性疾病，其包括哮喘、過敏性鼻炎、鼻竇炎、特應性皮炎及蕁麻疹；

纖維性疾病，其包括哮喘中之氣道重塑、特發性肺纖維化、硬皮病、石棉沉著病；

肺部症候群，其包括成人呼吸窘迫症候群、病毒性細支氣管炎、妨礙性睡眠呼吸暫停、慢性阻塞性肺病、囊性纖維化及支氣管肺發育不良；

炎症，其包括類風濕關節炎、骨關節炎、痛風、血管球性腎炎、間質性膀胱炎、牛皮癬、炎性腸病、全身性紅斑狼瘡、移植排斥、炎性及過敏性眼病；

癌症，其包括實體腫瘤、白血病及淋巴瘤；及腎病諸如血管球性腎炎。

為了治療上述疾病及病症，治療有效劑量一般為約0.01 mg至約100 mg/kg體重/本發明之化合物之劑量之範圍內；較佳而言約0.1 mg至約20 mg/kg體重/劑量。例如，對於投與至70 kg個人，劑量範圍為約0.7 mg至約7000 mg/本發明之化合物之劑量，較佳而言約7.0 mg至約1400 mg/劑量。可能需要一定程度之常規劑量最佳化以決定最佳給藥水平及模式。可每日投與活性成分1至6次。

一般投藥法及醫藥組合物

當用作醫藥劑時，一般以醫藥組合物之形式投與本發明之化合

物。該等組合物可利用醫藥技術中已知的程序製備，且該等組合物包括至少一種本發明之化合物。本發明之化合物亦可單獨投藥或與可提高本發明之化合物之穩定性、在某些實施例中促進投與含其之醫藥組合物、提高溶解性或分散性、提高拮抗劑活性、提供輔助治療等的佐劑組合投藥。根據本發明之化合物本身即可使用或與根據本發明之其他活性物質組合，亦可視需要與其他藥理活性物質組合使用。一般而言，本發明之化合物係依治療或醫藥有效量投與，但出於診斷或其他目的亦可投與較低量。

可利用醫藥組合物之任何可接受的投藥模式投與呈純形式或呈適宜醫藥組合物的本發明化合物。因此，投藥法可為例如經口、經頰(經舌下)、經鼻、經腸道外、經局部、透皮、經陰道、經直腸，呈固體、半固體、凍乾粉末之形式或液體劑型，諸如例如錠劑、栓劑、藥丸、軟彈性明膠膠囊及硬明膠膠囊、粉劑、溶液、懸浮液或氣溶膠等，較佳係呈適合簡單投與精確劑量之單位劑型。醫藥組合物一般包括習知醫藥載劑或賦形劑及作為活性劑之本發明之化合物，及此外，可包括其他藥物、醫藥劑、載劑、佐劑、稀釋劑、媒劑或其組合。熟習此項技術者知曉該等醫藥上可接受的賦形劑、載劑或添加劑以及製備用於各種投藥模式之醫藥組合物的方法。該相關技藝可由以下文獻證實：例如 *Remington: The Science And Practice of Pharmacy*, 第20版, A. Gennaro(編輯), Lippincott Williams & Wilkins, 2000；*Handbook of Pharmaceutical Additives*, Michael & Irene Ash(編輯), Gower, 1995；*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, A.H. Kibbe(編輯), American Pharmaceutical Ass'n, 2000；H.C. Ansel 及 N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第5版, Lea and Febiger, 1990；各文獻以引用之方式全文併入本文以便更詳細說明該相關技藝。

組合療法

本發明之化合物可單獨投與或與至少一種其他活性劑組合投與。因此，在一個實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含一或多種本發明之化合物與至少一種其他試劑之組合。在另一實施例中，本發明係關於一種治療由 LTB_4 介導之疾病的方法，該方法包括投與治療有效量的一或多種本發明之化合物與治療有效量之至少一種其他藥劑之組合。

其他活性劑之非限制性實例包括斯他汀(statin)(或HMG-CoA還原酶抑制劑)；膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑(或拮抗劑)；纖維酸酯、菸酸衍生物、Lp-PLA2-抑制劑(例如，達拉普拉地(darapladib)、伐瑞拉地(varespladib))、抗血小板劑及抗凝血劑。

在一個實施例中，該其他活性劑為斯他汀。在另一實施例中，該其他活性劑係選自由阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、皮塔伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅舒伐他汀(rosuvastatin)及辛伐他汀(simvastatin)組成之群之斯他汀。

在一個實施例中，該其他活性劑為CETP抑制劑。在另一實施例中，該其他活性劑為選自由阿娜曲匹(anacetrapib)、達塞曲匹(dalcetrapib)、伊瓦曲匹(evacetrapib)、TA-8995(Mitsubishi Tanabe Pharma)、ATH-03(Affris)、DRL-17822(Dr. Reddy's)組成之群的CETP抑制劑。在又一實施例中，該其他活性劑為選自由達塞曲匹及阿娜曲匹組成之群。

如熟習此項技術者可預期，將選擇用於特定醫藥調配物中之本發明之化合物的形式(例如，鹽)，其具有使調配物有效所需之適宜的物理特性(例如，水溶解度)。

如熟習此項技術者可預期，將選擇用於特定醫藥調配物中之本

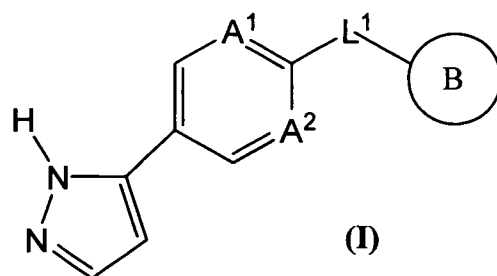
發明之化合物的形式(例如，鹽)，其具有使調配物有效所需之適宜的物理特性(例如，水溶解度)。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物：

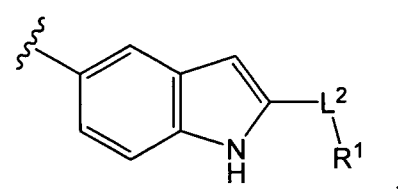
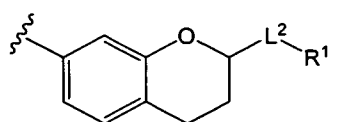
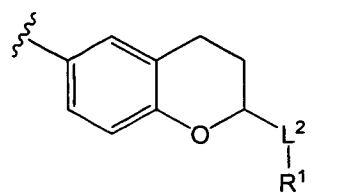
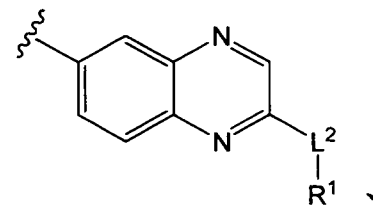
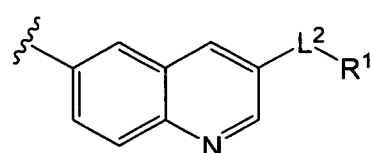
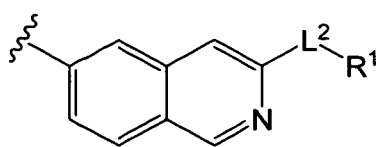
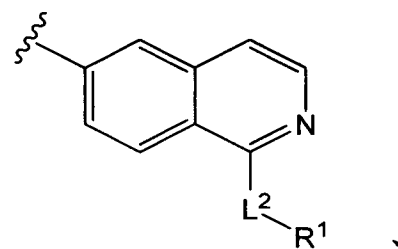
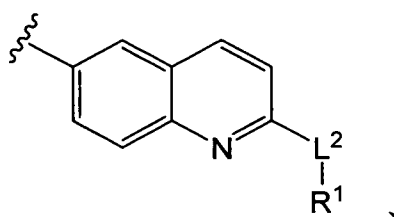
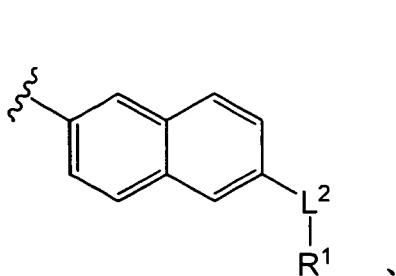


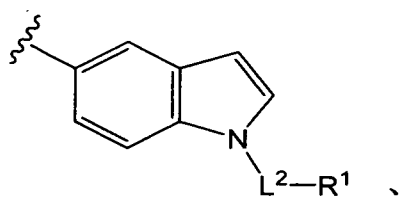
或其醫藥上可接受的鹽，其中：

A^1 及 A^2 分別獨立地選自由CH及N組成之群；

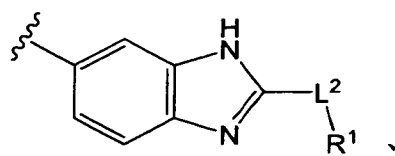
L^1 係選自由-O-及-CH₂-組成之群的鍵連基團；

B係選自由如下組成之群的9-或10-員環：

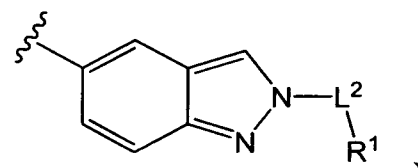




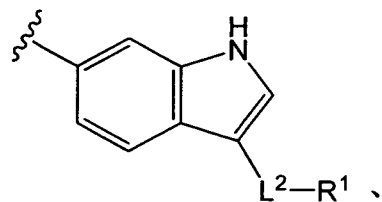
B-10



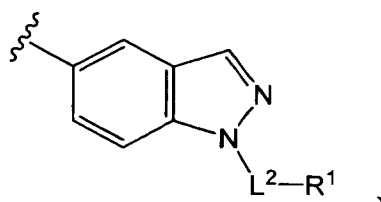
B-11



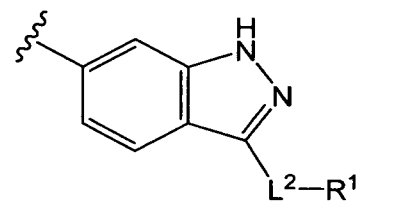
B-12



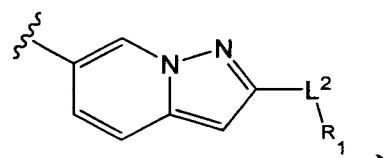
B-13



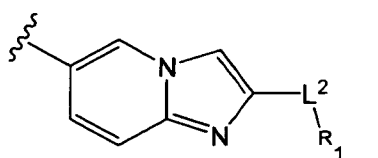
B-14



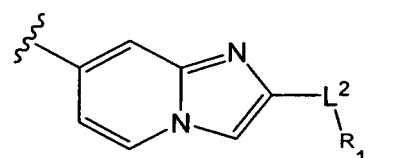
B-15



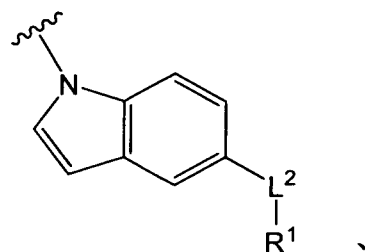
B-16



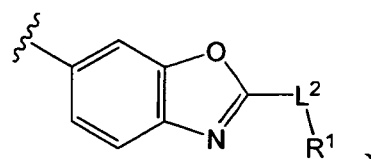
B-17



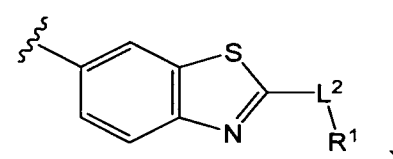
B-18



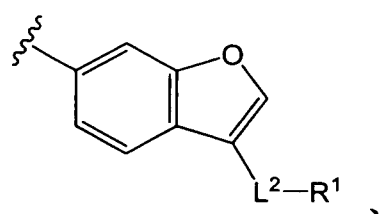
B-19



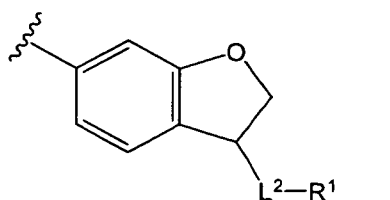
B-20



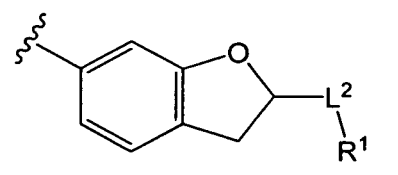
B-21



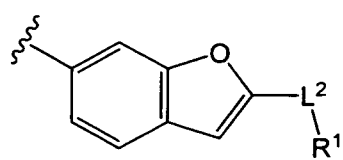
B-22



B-23



B-24



B-25

及 ;

其中B環分別可視需要進一步由 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代；

L^2 不存在或為 $-(CH_2)_n$ -鍵連基團，其中n為選自1、2及3之整數，及其中該 L^2 鍵連基團之一個 $-(CH_2)$ -基團若可行時，可視需要被-O-替代及其中該 L^2 鍵連基團之各 $-(CH_2)$ -可由一或兩個選自由-OH、-鹵素、=O、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、-(4-至7-員)雜環基及苯基組成之群的基團取代；其中當兩個 $-(C_1-C_6)$ 烷基附接至該 L^2 鍵連基團之相同碳原子時，可接合形成 $-(C_3-C_6)$ 環烷基；

R^1 係選自由如下組成之群：

(a)式 $-N(R^2)(R^3)$ 之基團，其中

R^2 及 R^3 分別獨立地選自由-H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基及-(4-至7-員)雜環基組成之群，其中該 R^2 及 R^3 之該 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基及-(4-至7-員)雜環基分別可視需要獨立地由1至3個 R^4 基團取代；

R^4 係選自由鹵素、-OH、=O、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^5)_2$ 、 $-C(O)-R^5$ 、 $-N(R^5)-C(O)-R^5$ 、 $-C(O)-N(R^5)_2$ 、視需要由 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基取代之 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、視需要由 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 環烷基取代之-(4-至7-員)雜環基及苯基組成之群；及

各 R^5 獨立地選自由-H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基及-(4-至7-員)雜環基組成之群；

(b)4-至9-員N-雜環，其中該4-至9-員N-雜環視需要獨立地由選自由(i)1個 G^1 基團或(ii)1至3個 G^2 基團組成之群的一或更多個取代基取代；其中

G^1 係選自由 $-L^4-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-L^4-(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-L^4-(C_3-C_6)$ 雜環基及 $-L^4$ -苯基組成之群；其中該 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、-(4-至7-員)雜環基及苯基取代基分別可視需要個別地由1至4

個 R^6 基團取代；

L^4 不存在或選自由 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(O)-N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)-C(O)-$ 及 $-N(R^7)-S(O)_j-$ 組成之群；

$-R^6$ 係選自由鹵素、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)-R^7$ 、 $-C(O)-O-R^7$ 、 $-N(R^7)-C(O)-R^7$ 、 $-C(O)-N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_j-R^7$ 、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-(4-至7-員)$ 雜環基及視需要由 $-C(O)-O-R^7$ 取代之苯基組成之群；

各 R^7 獨立地選自由 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基及 $-(4-至7-員)$ 雜環基組成之群；及

G^2 獨立地選自由-鹵素、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基及視需要由 $-O(C_1-C_6)$ 烷基取代之 $-(C_1-C_6)$ 烷基組成之群；或

(c)選自由四氫-2H-吡喃基、 $-C(O)-OH$ 及 OH 組成之群之基團；

其中 j 為選自0、1及2之整數。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中 A^1 及 A^2 中之一者為N及另一者為CH。
3. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中 A^2 為N。
4. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中 A^1 及 A^2 各為CH。
5. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中 A^1 及 A^2 各為N。
6. 如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中該環B係選自由B-1、B-2、B-3、B-4、B-5及B-6組成之群。
7. 如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為式 $-N(R^2)(R^3)$ 之基團，其中

R^2 及 R^3 分別獨立地選自由 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基及 $-(4-至7-員)$ 雜環基組成之群，其中該 R^2 及 R^3 之該 $-(C_1-C_6)$ 烷

基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基及 $-(4\text{-至}7\text{-員})$ 雜環基分別可視需要獨立地由1至3個 R^4 基團取代；

R^4 係選自由鹵素、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-N(R^5)_2$ 、 $-C(O)-R^5$ 、 $-N(R^5)-C(O)-R^5$ 、 $-C(O)-N(R^5)_2$ 、視需要由 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基取代之 $-(C_3-C_6)$ 環烷基、視需要由 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基取代之 $-(4\text{-至}7\text{-員})$ 雜環基及苯基組成之群；及

各 R^5 獨立地選自由 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 環烷基及 $-(4\text{-至}7\text{-員})$ 雜環基組成之群。

8. 如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 係選自由 $-N(H)((C_1-C_6)$ 烷基)、 $-N((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 、 $-N(H)((4\text{-至}7\text{-員})$ 雜環基)及 $-N((C_1-C_6)$ 烷基)(($4\text{-至}7\text{-員})$ 雜環基)組成之群；其中該 $-(C_1-C_6)$ 烷基分別可視需要獨立地由1至3個獨立地選自由 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-NH_2$ 、 $-(4\text{-至}7\text{-員})$ 雜環基及苯基組成之群的基團取代。
9. 如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^1 為 $4\text{-至}9\text{-員}N$ -雜環，其視需要獨立地由(a)如請求項1中定義之1個 G^1 基團或(b)如請求項1中定義之1至3個 G^2 基團取代。
10. 如請求項9之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中該 $4\text{-至}9\text{-員}N$ -雜環為非芳族 $4\text{-至}7\text{-員}$ 單環狀雜環基團，其係選自由氮雜環丁基、吡咯啉基、四氫呋喃基、噁唑烷基、哌嗪基、吡啶基、嗎啉基、二噁烷基、四氫吡喃基、硫代嗎啉基、氮雜環庚烷基、 $1,4\text{-二氮}$ 雜環庚烷基及 $1,4\text{-氧氮}$ 雜環庚烷基組成之群；其中該非芳族 $4\text{-至}7\text{-員}$ 單環狀雜環基團分別視需要由(a)如請求項1中定義之1個 G^1 基團或(b)如請求項1中定義之1至3個 G^2 基團取代。
11. 一種化合物，其係選自由如下組成之群：

2-甲氧基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基

基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

1-(4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

5-(2H-吡唑-3-基)-2-(6-吡咯啉-1-基甲基-萘-2-基氧基)-吡啶；

1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-醇；

1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸酹胺；

N-(1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙酹胺；

(S)-3-羥基-1-(1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-萘-2-基甲基}-哌啶-4-基)-吡咯啉-2-酮；

二甲基-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-色滿-2-基甲基}-胺；

1-{7-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-色滿-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸酹胺；

2-羥基-1-(4-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

3-(1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-噁唑烷-2-酮；

1-(4-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮；

(S)-2-羥基-1-(4-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮；

2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡唑并[1,5-a]吡啶；

(1-羥基-環丙基)-(4-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲



基}-哌嗪-1-基)-甲酮；

(S)-7-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-六氫-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮；

2-(2,2-二側氧基-2-λ-6-硫雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚-5-基甲基)-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-喹啉；

2-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-六氫-吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-酮；

6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2-吡咯啶-1-基甲基-喹啉；

2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛-6-基甲基)-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉；

2-氮雜環丁-1-基甲基-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉；

2-氮雜環庚-1-基甲基-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉；

2-哌啶-1-基甲基-6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉；

1-(8-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙酮；

甲基-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺；

2-甲基-1-(4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮；

2-羥基-1-(4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

2-甲氧基-1-(4-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮；

8-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-2-酮；

3-側氧基-3-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙腈；

1-(5-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-六氫-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-乙酮；

2-羥基-N-甲基-N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺；

(R)-2-({6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-丙醯胺；

(1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3-氮雜-二環[3.1.0]己烷-6-羧酸醯胺；

1-{3-[(甲基-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-甲基]-氮雜環丁-1-基}-乙酮；

N-甲基-N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺；

2-羥基-1-((R)-3-甲基-4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

2-甲磺醯基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

(1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3-氮雜-二環[3.1.0]己烷-6-羧酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

N-((1 α ,5 α ,6 α)-3-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-

基甲基}-3-氮雜-二環[3.1.0]己-6-基甲基)-乙醯胺；

1-((S)-3-羥基甲基-4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-羧酸醯胺；

2-羥基-1-(3-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基)-乙酮；

2-({6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-1-吡咯啉-1-基-乙酮；

2-羥基-N-(4-甲基-1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺；

2-(甲基-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-乙醯胺；

2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.5]壬-6-基甲基)-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉；

(S)-3-({6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-吡咯啉-2-酮；

2-羥基-1-(8-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-1-基)-乙酮；

(S)-2-苯基-2-({6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-乙醯胺；

5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2-吡咯啉-1-基甲基-1H-苯并咪唑；

2-((2R,6S)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯甲基]-2-吡咯啉-1-基甲基-1H-苯并咪

唑；

2-((3S,5S)-3,5-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

2-((2S,6S)-2,6-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯甲基]-1H-苯并咪唑；

2,2,2-三氟-1-(4-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

(1S,5S)-3-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-8-氧雜-3-氮雜-二環[3.2.1]辛烷；

2-(1-嗎啉-4-基-環丙基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯甲基]-1H-苯并咪唑；

2-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基甲基]-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

2-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基甲基]-1H-苯并咪唑；

2-(4-異丙基-哌嗪-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

2-[4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基甲基]-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

(S)-1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-吡咯啉-3-醇；

5-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-哌啶-2-酮；

(S)-5-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基氧基}-哌啶-2-酮；

5-[4-(1H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-羧酸；

2,2-二甲基-1-(4-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-丙-1-酮；

2,2,2-三氟-1-(1-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醇；

2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2-吡啶-3-基甲基-1H-苯并咪唑；

((S)-第二丁基)-甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-1H-吡啶；

甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-[(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-胺；

甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(S)-四氫-呋喃-3-基-胺；

甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(R)-四氫-呋喃-3-基-胺；

5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1-(3-吡咯啶-1-基-丙基)-1H-吡啶；

((R)-第二丁基)-甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-[(R)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-胺；

((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

5-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-1H-吲唑；

2-(3-吗啉-4-基-丙基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2H-吲唑；

甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氢-呋喃-2-基甲基)-胺；

乙基-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

[1,4]二噁烷-2-基甲基-甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

N-[1-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吲唑-1-基}-乙基)-哌啶-4-基]-乙酰胺；

2-((S)-1-甲基-吡咯啉-2-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

1-[4-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吲唑-1-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮；

(2-甲氧基-乙基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氢-吡喃-3-基甲基)-胺；

1-[4-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吲唑-2-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮；

1-[4-(2-{5-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-吲唑-1-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮；

1-[4-(3-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吲唑-2-基}-丙基)-哌嗪-

1-基]-乙酮；

(1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙腈；

{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氢-呋喃-2-基甲基)-胺；

5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-硫代吗啉-4-基甲基-1H-苯并咪唑；

1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-甲腈；

{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基]-胺；

{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-[(R)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基]-胺；

1-(2-吗啉-4-基-乙基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-吡唑；

N-((S)-第二丁基)-N-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-乙酰胺；

甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氢-呋喃-3-基甲基)-胺；

5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-(3-吡咯啉-1-基-丙基)-2H-吡唑；

{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺；

(R)-1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-吡咯啉-3-甲腈；

1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮；

N-[1-(3-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-1-基}-丙基)-吡啶-4-基]-乙醯胺；

1-[4-(甲基-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-吡啶-1-基]-乙酮；

1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1H-吡啶；

2-羥基-2-甲基-N-[1-(2-{5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-吡啶-2-基}-乙基)-吡啶-4-基]-丙醯胺；

3-嗎啉-4-基甲基-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1H-吡啶；

2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-苯并噁啉；

1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

N-[1-(3-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基}-丙基)-吡啶-4-基]-乙醯胺；

(S)-5-{5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-吡啶-1-基甲基}-吡咯啉-2-酮；

3-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-1-基}-丙-1-醇；

(S)-5-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-異喹啉-1-基氧基甲基}-吡咯啉-2-酮；

2-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉；

N-[2-({6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺基)-乙基]-乙醯胺；

(2-甲氧基-乙基)-甲基-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺；

二甲基-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-胺；

4-(1-{1-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯甲基]-1H-吡啶-5-基甲基}-吡啶-4-基)-苯甲酸；

N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-吡啶-4-基)-乙醯胺；

5-(2H-吡啶-3-基)-2-(2-吡咯啉-1-基甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-6-基氧基)-吡啶；

5-(2H-吡啶-3-基)-2-(2-吡咯啉-1-基甲基-苯并呋喃-6-基氧基)-吡啶；

N-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-吡啶-4-基)-乙醯胺；

1-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-吡啶-4-基)-吡咯啉-2-酮；

3-[1-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-吡啶-4-基]-噁唑烷-2-酮；

N-((環內)-8-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺；

2-羥基-1-(8-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙酮；

N-[1-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-吡啶-4-基]-乙醯胺；

1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-[1,4]二氮雜環庚-1-基]-乙酮；

1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙基)-[1,4]二氮雜環庚-1-基]-乙酮；

1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基})

乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮；

1-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸甲基醯胺；

1-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌啶-4-羧酸甲基醯胺；

2-羥基-1-((1S,4S)-5-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙酮；

2-羥基-1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-[1,4]二氮雜環庚-1-基)-乙酮；

N-[1-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌啶-4-基]-甲磺醯胺；

N-((環外)-8-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺；

1-[4-(2-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮；

1-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸醯胺；

2-羥基-1-((1R,4R)-5-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙酮；

2-羥基-1-(5-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.2]辛-2-基)-乙酮；

1-((1R,4R)-5-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙酮；

1-(5-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.2]辛-2-基)-乙酮；

1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-苯并呋喃-3-基甲

基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

4-((1S,4S)-5-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚-2-基甲基)-苯甲酸甲酯；

4-(1-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-哌啶-4-基)-苯甲酸甲酯；

二乙基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

2-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

乙基-甲基-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基}-乙基)-胺；

乙基-(2-甲氧基-乙基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

2-(3-甲氧基甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

2-(3-甲氧基-吡咯啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

二甲基-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基}-乙基)-胺；

甲基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺；

N-[(R)-1-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡啶-1-基}-乙基)-吡咯啶-3-基]-乙醯胺；

((S)-第二丁基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

二甲基-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡啶-1-基}-乙基)₅

胺；

2-氮雜環庚-1-基甲基-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

環戊基-甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

2-((R)-2-甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

2-(3-甲氧基甲基-吡咯啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

2-((R)-2-甲氧基甲基-吡咯啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

2-(2-甲氧基甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

N,N-二甲基-2-(1-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺；

2-甲氧基-N-(1-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺；

2-((S)-2-甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

2-(3-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

2-((S)-2-甲氧基甲基-吡咯啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

3-甲基-1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-氮雜環丁-3-醇；

2-[1,4]氧氮雜環庚-4-基甲基-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-



苯并咪唑；

2-[2-(1,1-二側氧基-1-λ-6-硫代嗎啉-4-基)-乙基]-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2H-吡啶；

1-[1-(2-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-1-基}-乙基)-哌啶-4-基]-吡咯啉-2-酮；

2-[(1S,4S)-1-(2-氧雜-5-氮雜-二環[2.2.1]庚-5-基)甲基]-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉；

環丙基-甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

((R)-第二丁基)-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-吡喃-3-基)-胺；

2-(3,3-二甲基-嗎啉-4-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

異丙基-(2-甲氧基-乙基)-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

(2-甲氧基-乙基)-丙基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺；

雙-(2-甲氧基-乙基)-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

嗎啉-4-基-(1-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-甲酮；

環戊基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲

基}-胺；

((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

3-(1-{6-[5-(2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-[1,3]氧氮雜環己-2-酮；

乙基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺；

2-(乙基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺基)-乙醇；

2-(4-乙氧基甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(S)-四氫-呋喃-3-基-胺；

(1-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-哌啶-2-基)-甲醇；

5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2-(3-三氟甲基-吡咯啶-1-基甲基)-1H-苯并咪唑；

1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸二甲基醯胺；

1-(1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-吡咯啶-2-酮；

2-(丙基-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺基)-乙醇；

N-[(R)-1-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基}-乙基)-吡咯啶-3-基]-乙醯胺；

2-甲氧基-N-[1-(2-{5-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-吡啶-1-基}-乙



基)-哌啶-4-基]-乙醯胺；

5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2-(四氫-吡喃-4-基甲基)-1H-苯并咪唑；

3-(1-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-噁唑烷-2-酮；

1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-醇；

2-((R)-3-甲氧基-吡咯啶-1-基甲基)-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉；

(2-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-呋唑-2-基}-乙基)-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺；

5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2-(S)-1-吡咯啶-2-基甲基-1H-苯并咪唑；

2-((S)-3-甲氧基-吡咯啶-1-基甲基)-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉；

1'-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-[1,4']聯吡啶-2-酮；

(S)-1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-吡咯啶-3-醇；

4-(1-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-嗎啉-3-酮；

2-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉；

(1R,5S)-3-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-1,2,3,4,5,6-六氫-1,5-甲橋-吡啶并[1,2-a][1,5]二氮雜環辛-8-酮；

{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-[2-(四氫-吡喃-4-基)-乙基]-胺；

6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-2-[4-(吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-基甲基]-喹啉；

1-{1-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯甲基]-1H-吡咯-5-基甲基}-氮雜環丁-3-醇；

5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-2H-吡啶；

5-[4-(2-吡咯啶-1-基甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-6-基氧基)-苯基]-1H-吡啶；

N-(1-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺；

6-[5-(2H-吡啶-3-基)-嘧啶-2-基氧基]-2-吡咯啶-1-基甲基-喹啉；

1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1H-吡咯-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

1-(4-{5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-1H-吡咯-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

1-(4-{6-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-異喹啉-3-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

1-[4-(2-{5-[5-(2H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-吡咯-1-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮；

2-(4-嗎啉-4-基甲基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

2-((S)-3-甲氧基-吡咯啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；



3-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-8-氧雜-3-氮雜-二環[3.2.1]辛烷；

2-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑；

(1S,2S)-2-(甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-胺基)-環己醇；

甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-(四氫-吡喃-4-基)-胺；

1-(4-{6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

2-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-6-[4-(1H-吡啶-3-基)-苯氧基]-苯并噻唑；

環丙烷羧酸甲基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-醯胺；

3,3-二甲基-1-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-吡咯啶-2-酮；

環丙烷羧酸乙基-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-1H-苯并咪唑-2-基甲基}-醯胺；

2-甲氧基-N-(1-{6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺；

N-(1-{6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌啶-4-基)-乙醯胺；

N-((環內)-8-{6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺；

N-((環外)-8-{6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺；

1-((S)-5-{6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉-2-基甲基}-2,5-二氮雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙酮；

1-(4-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

2-(1,1-二側氧基-1-λ-6-硫代嗎啉-4-基甲基)-6-[5-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-2-基氧基]-喹啉；

6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2-吡咯啉-1-基甲基-喹啉；

2-氮雜環丁-1-基甲基-6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉；

1-(8-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-3,8-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙酮；

6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-2-吡咯啉-1-基甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶；

1-(4-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

N-((環外)-8-{6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉-2-基甲基}-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-乙醯胺；

3-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉；

2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶；

(S)-5-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-2-基甲基}-吡咯啉-2-酮；

2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶；

(S)-5-{5-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-吡啶-1-基甲基}-吡咯啉-2-酮；

2-嗎啉-4-基甲基-6-[4-(2H-吡啶-3-基)-苯氧基]-喹啉；



3-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基}-噁唑烷-2-酮；

2-甲基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-3-吡咯啶-1-基甲基-喹啉；

2-嗎啉-4-基甲基-7-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶；

嗎啉-4-基-{7-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-甲酮；

1-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基}-哌啶-4-羧酸；

(R)-5-{6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲氧基}-哌啶-2-酮；

或其醫藥上可接受的鹽。

12. 如請求項1至5中任一項之化合物，其用作藥物。
13. 如請求項1至5中任一項之化合物，其用於治療心血管疾病之方法中。
14. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至11中任一項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，及醫藥上可接受的載劑或賦形劑。
15. 如請求項14之醫藥組合物，其進一步包括至少一種其他藥理活性物質。
16. 一種以如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽於製備用於治療白三烯介導之病變的藥物的用途。
17. 如請求項16之用途，其中該白三烯介導之病變為心血管疾病。